(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년02월10일
(11) 등록번호 10-2360699
(24) 등록일자 2022년02월04일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 251/22 (2006.01) *A61K 31/53* (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) *C07D 401/04* (2006.01)
C07D 401/10 (2006.01) *C07D 401/12* (2006.01)
C07D 403/10 (2006.01) *C07D 405/12* (2006.01)
C07D 471/10 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 251/22 (2013.01)
A61K 31/53 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2016-7025241
(22) 출원일자(국제) 2015년02월19일
심사청구일자 2020년02월12일
(85) 번역문제출일자 2016년09월12일
(65) 공개번호 10-2016-0113727
(43) 공개일자 2016년09월30일
(86) 국제출원번호 PCT/JP2015/054519
(87) 국제공개번호 WO 2015/125842
국제공개일자 2015년08월27일
(30) 우선권주장
JP-P-2014-031035 2014년02월20일 일본(JP)
(56) 선행기술조사문헌
WO2011037610 A1
JP2002514195 A

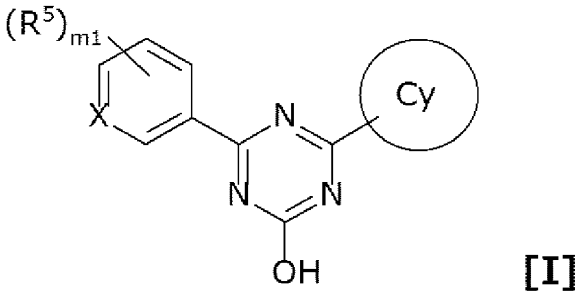
(73) 특허권자
니뽄 다바코 산교 가부시키가이샤
일본국 도쿄토 미나토쿠 토라노몽 4쵸메 1방 1고
(72) 발명자
나가모리, 히로노부
일본 5691125 오사카후 다카츠키시 무라사키쵸 1방 1고 니뽄 다바코 산교 가부시키가이샤 이야쿠 소고겐큐쇼 내
미타니, 이쿠오
일본 5691125 오사카후 다카츠키시 무라사키쵸 1방 1고 니뽄 다바코 산교 가부시키가이샤 이야쿠 소고겐큐쇼 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
장수길, 이석재

전체 청구항 수 : 총 21 항 심사관 : 장봉호

(54) 발명의 명칭 **트리아진 화합물 및 그의 의약 용도**

(57) 요 약

mPGES-1 저해 활성을 갖고, 동통, 류머티즘, 변형성 관절증, 발열, 알츠하이머병, 다발성 경화증, 동맥경화, 녹내장, 고안압증, 허혈성 망막 질환, 전신성 강피증 및 대장암을 비롯한 악성 종양의 예방 또는 치료를 위하여 유용한 화합물을 제공한다. 본 발명은 식 [I]



[I]

[식 중의 각 기호는 명세서에 기재된 것과 동의이다]

의 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염에 관한 것이다.

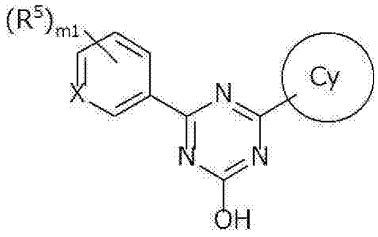
(52) CPC특허분류
A61K 45/06 (2013.01)
C07D 401/04 (2013.01)
C07D 401/10 (2013.01)
C07D 401/12 (2013.01)
C07D 403/10 (2013.01)
C07D 405/12 (2013.01)
C07D 471/10 (2013.01)
A61K 2300/00 (2013.01)
Y10S 514/913 (2013.01)
(72) 발명자
야마시타, 마사키
일본 5691125 오사카후 다카츠키시 무라사키쵸 1방 1고 니쁜 다바코 산교 가부시키가이샤 이야쿠소고 겐큐쇼 내
홋타, 다카히로
일본 5691125 오사카후 다카츠키시 무라사키쵸 1방 1고 니쁜 다바코 산교 가부시키가이샤 이야쿠소고 겐큐쇼 내
나카가와, 유이치
일본 5691125 오사카후 다카츠키시 무라사키쵸 1방 1고 니쁜 다바코 산교 가부시키가이샤 이야쿠소고 겐큐쇼 내
우에다, 마사토시
일본 5691125 오사카후 다카츠키시 무라사키쵸 1방 1고 니쁜 다바코 산교 가부시키가이샤 이야쿠소고 겐큐쇼 내

명 세 서

청구범위

청구항 1

식 [I]의 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염:



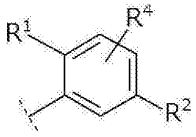
[I]

[식 중,

X는 CH 또는 N이며,

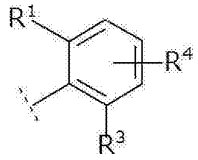
환 Cy는

식:



또는,

식:



{식 중, R^1은

(1) 할로겐,

(2) C_{1-6} 알킬,

(3) 시아노, 또는

(4) 할로 C_{1-4} 알킬이며,

R^2는

(1) 할로겐,

(2) 히드록시,

(3) 카르복시,

(4) C_{1-6} 알킬,

(5) C_{1-6} 알콕시,

(6) 할로 C_{1-4} 알콕시,

(7) 할로 C_{1-4} 알킬,

(8) C_{1-6} 알킬-카르보닐,

(9) $-C(O)NR^{a1}R^{a2}$(R^{a1} 및 R^{a2}는 각각 독립적으로, 수소 또는 C_{1-6} 알킬이다), 또는

(10) $-(C_nH_{2n})-R^b$

(n은 1, 2, 3 또는 4이며, $-(C_nH_{2n})-$은 직쇄상 또는 분지쇄상 중 어느 것이어도 되고,

R^b는

(a) 히드록시,

(b) 카르복시,

(c) C_{1-6} 알콕시,

(d) C_{1-6} 알킬-카르보닐옥시,

(e) $-C(O)NR^{b1}R^{b2}$(R^{b1} 및 R^{b2}는 각각 독립적으로, 수소 또는 C_{1-6} 알킬이다),

(f) $-OC(O)NR^{b3}R^{b4}$(R^{b3} 및 R^{b4}는 각각 독립적으로, 수소 또는 C_{1-6} 알킬이다),

(g) $-NR^{b5}C(O)NR^{b6}R^{b7}$($R^{b5}$, R^{b6} 및 R^{b7}은 각각 독립적으로, 수소 또는 C_{1-6} 알킬이다),

(h) $-NR^{b8}R^{b9}$(R^{b8} 및 R^{b9}는 각각 독립적으로, 수소, C_{1-6} 알킬 또는 할로 C_{1-4} 알킬이다),

(i) $-NR^{b10}S(O)_2R^{b11}$(R^{b10} 및 R^{b11}은 각각 독립적으로, 수소, C_{1-6} 알킬 또는 C_{3-7} 시클로알킬이다),

(j) $-NR^{b12}C(O)OR^{b13}$(R^{b12}는 수소 또는 C_{1-6} 알킬이며, R^{b13}은 C_{1-6} 알킬이다),

(k) $-NR^{b14}C(O)R^{b15}$(R^{b14}는 수소 또는 C_{1-6} 알킬이며,

R^{b15}는

(i) C_{6-10} 아릴,

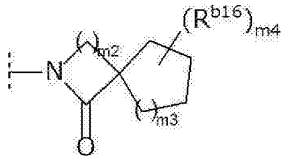
(ii) C_{1-8} 알킬(당해 C_{1-8} 알킬은 히드록시, 할로 C_{1-4} 알킬, C_{1-6} 알콕시 및 C_{6-10} 아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환될 수도 있다),

(iii) 아다만틸, 또는

(iv) C_{3-7} 시클로알킬(당해 C_{3-7} 시클로알킬은 C_{1-6} 알킬, 할로겐, 히드록시 C_{1-6} 알킬 및 할로 C_{1-4} 알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 치환될 수도 있고/있거나, 벤젠환과 축합환을 형성할 수도 있다)이거나,

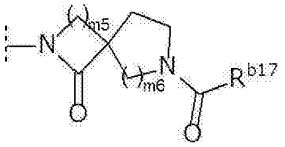
또는, R^{b14}와 R^{b15}는, R^{b14}가 결합하는 질소 원자 및 R^{b15}가 결합하는 탄소 원자와 합쳐져서 4, 5 또는 6원의 락탐을 형성할 수도 있고(당해 락탐은 1, 2 또는 3개의 C_{1-6} 알킬로 치환될 수도 있고/있거나, 벤젠환과 축합환을 형성할 수도 있다)),

(l) 식:



(식 중 m2 및 m3은 각각 독립적으로, 1, 2 또는 3이며, m4는 0, 1, 2, 3 또는 4이며, R^{b16}은 C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 알콕시이며, m4가 2, 3 또는 4일 때, 각 R^{b16}은 독립적으로 선택된다), 또는

(m) 식:



(식 중 m5 및 m6은 각각 독립적으로, 1, 2 또는 3이며, R^{b17}은 C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 알콕시이다)이다)

이고,

R^3은

(1) 할로겐,

(2) 히드록시,

(3) C_{1-6} 알킬, 또는

(4) $-OR^c${R^c는 이하의 (a)부터 (f)로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환될 수도 있는 C_{1-6} 알킬이다;

(a) 할로겐,

(b) 히드록시,

(c) C_{1-6} 알콕시,

(d) $-C(O)NR^{c1}R^{c2}$(R^{c1} 및 R^{c2}는 각각 독립적으로, 수소 또는 C_{1-6} 알킬이다),

(e) C_{6-10} 아릴(당해 C_{6-10} 아릴은

(i) 할로겐,

(ii) 히드록시,

(iii) C_{1-6} 알킬,

(iv) C_{1-6} 알콕시, 및

(v) 할로 C_{1-4} 알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환될 수도 있다), 및

(f) 5 또는 6원의, 1, 2 또는 3개의 질소 원자, 산소 원자 또는 황 원자를 포함하는 헤테로아릴(당해 헤테로아릴은

(i) 할로겐,

(ii) 히드록시,

(iii) C_{1-6} 알킬,

(iv) C_{1-6} 알콕시, 및

(v) 할로 C_{1-4} 알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환될 수도 있다)}이며,

R^4는

(1) 수소,

(2) 할로겐,

(3) C_{1-6} 알킬, 또는

(4) C_{1-6} 알콕시이다}

이고,

R^5는

(1) 할로겐,

(2) 히드록시,

(3) C_{1-6} 알킬술파닐,

(4) C_{1-6} 알킬(당해 C_{1-6} 알킬은 할로겐, C_{6-10} 아릴 및 C_{1-6} 알콕시로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환될 수도 있다),

(5) C_{3-7} 시클로알킬,

(6) $-OR^d${R^d는

(a) C_{2-6} 알키닐,

(b) 1, 2 또는 3개의 C_{1-6} 알킬로 치환될 수도 있는 C_{3-7} 시클로알킬, 또는

(c) C_{1-8} 알킬(당해 C_{1-8} 알킬은 이하의 (i)부터 (v)로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환될 수도 있다;

(i) 할로겐,

(ii) C_{6-10} 아릴,

(iii) C_{1-6} 알콕시,

(iv) C_{3-7} 시클로알킬(당해 C_{3-7} 시클로알킬은 C_{1-6} 알킬 및 할로 C_{1-4} 알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환될 수도 있다), 및

(v) 4, 5 또는 6원의, 1, 2 또는 3개의 질소 원자, 산소 원자 또는 황 원자를 포함하는 포화 헤테로시클릴(당해 포화 헤테로시클릴은 C_{1-6} 알킬 및 할로 C_{1-4} 알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환될 수도 있다))이다}, 또는

(7) 식:



{식 중, R^e는

(a) C_{1-6} 알킬,

(b) C_{3-7} 시클로알킬,

(c) 5 또는 6원의, 1, 2 또는 3개의 질소 원자, 산소 원자 또는 황 원자를 포함하는 헤테로아릴, 또는

(d) C_{6-10} 아릴(당해 C_{6-10} 아릴은

(i) 할로겐,

(ii) C_{1-6} 알킬,

(iii) 할로 C_{1-4} 알킬,

(iv) C_{1-6} 알콕시, 및

(v) 할로 C_{1-4} 알콕시로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환될 수도 있다)이다}이며,

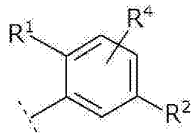
m1은 0, 1, 2 또는 3이며, m1이 2 또는 3인 때, 각 R^5는 독립적으로 선택된다]

단, 4,6-비스-(2,5-디메틸-페닐)-1,3,5-트리아진-2-올은 제외함.

청구항 2

제1항에 있어서, 환 Cy가

식:



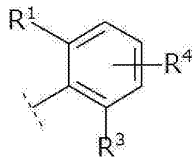
(식 중 R^1, R^2 및 R^4는 제1항에 있어서의 정의와 동의이다)

인, 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.

청구항 3

제1항에 있어서, 환 Cy가

식:



(식 중 R^1, R^3 및 R^4는 제1항에 있어서의 정의와 동의이다)

인, 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.

청구항 4

제1항에 있어서, X가 CH인, 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.

청구항 5

제1항에 있어서, X가 N인, 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.

청구항 6

제1항에 있어서, R^1이

(1) 클로로,

(2) 메틸,

(3) 시아노, 또는

(4) 트리플루오로메틸인, 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.

청구항 7

제1항에 있어서, R^4가 수소인, 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.

청구항 8

제1항에 있어서, R^2가

$-(C_nH_{2n})-R^b$(n은 1 또는 2이며, $-(C_nH_{2n})-$은 직쇄상 또는 분지쇄상 중 어느 것이어도 되고, R^b는

(a) $-C(O)NR^{b1}R^{b2}$,

(b) $-NR^{b5}C(O)NR^{b6}R^{b7}$,

(c) $-NR^{b10}S(O)_2R^{b11}$, 또는

(d) $-NR^{b14}C(O)R^{b15}$(R^{b1}, R^{b2}, R^{b5}, R^{b6}, R^{b7}, R^{b10}, R^{b11}, R^{b14} 및 R^{b15}는 제1항에 있어서의 정의와 동의이다)이다)인, 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.

청구항 9

제8항에 있어서, R^2가 $-CH_2-R^b$(R^b는 제8항에 있어서의 정의와 동의이다)인, 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.

청구항 10

제1항에 있어서, R^3이

(1) 할로겐,

(2) 히드록시,

(3) C_{1-6} 알킬, 또는

(4) $-OR^c${R^c는 이하의 (a)부터 (f)로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환될 수도 있는 C_{1-6} 알킬이다.

(a) 할로겐,

(b) 히드록시,

(c) C_{1-6} 알콕시,

(d) -C(O)NR^{c1}R^{c2}(R^{c1} 및 R^{c2}는 각각 독립적으로, 수소 또는 C_{1-6} 알킬이다),

(e) 페닐(당해 페닐은

(i) 할로겐,

(ii) 히드록시,

(iii) C_{1-6} 알킬,

(iv) C_{1-6} 알콕시, 및

(v) 할로 C_{1-4} 알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환될 수도 있다), 및

(f) 피리딜(당해 피리딜은

(i) 할로겐,

(ii) 히드록시,

(iii) C_{1-6} 알킬,

(iv) C_{1-6} 알콕시, 및

(v) 할로 C_{1-4} 알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환될 수도 있다)}인, 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.

청구항 11

제1항에 있어서, m1이 1이며, 또한

R^{5}가

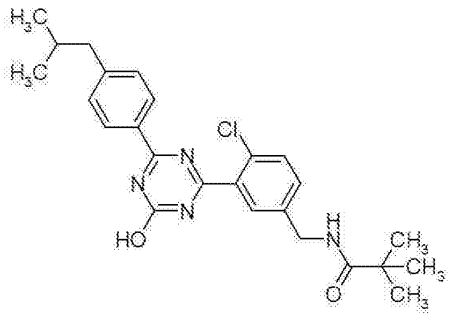
식:

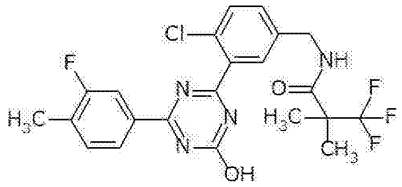


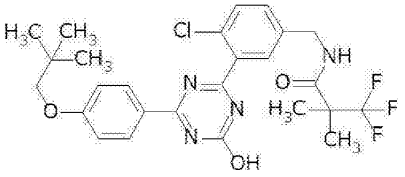
(식 중 R^{e}는 제1항에 있어서의 정의와 동의이다)인, 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.

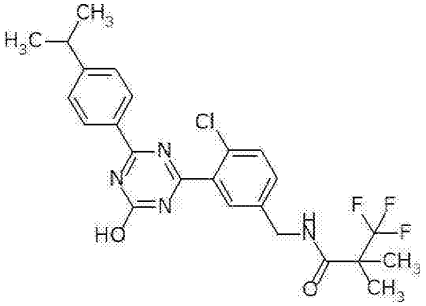
청구항 12

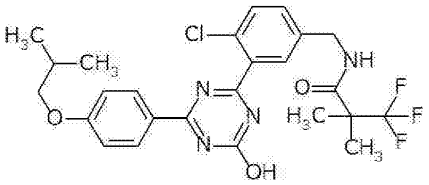
하기 식:

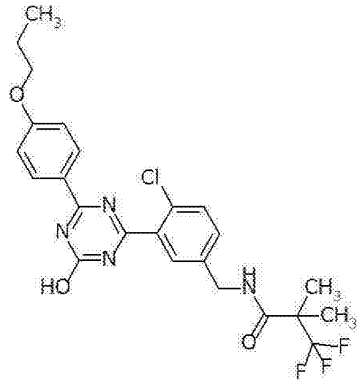


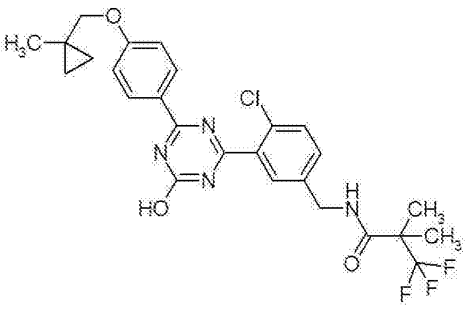


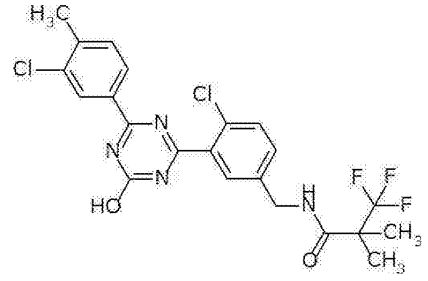


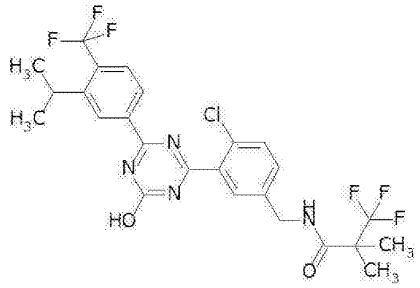


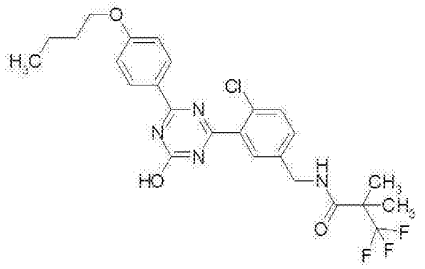


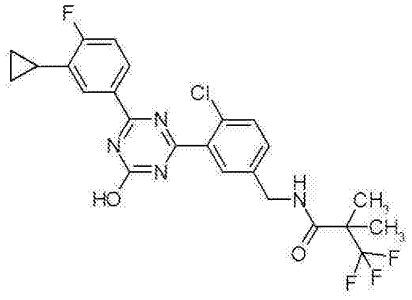


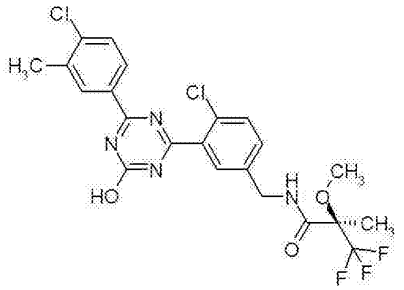


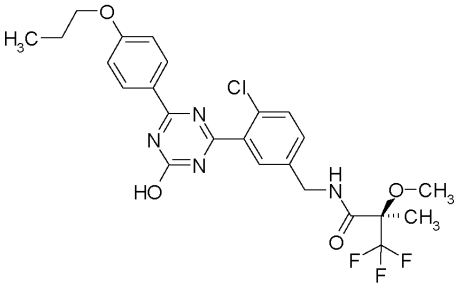


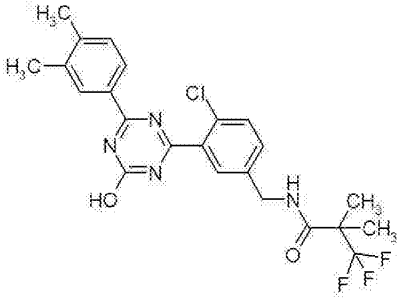


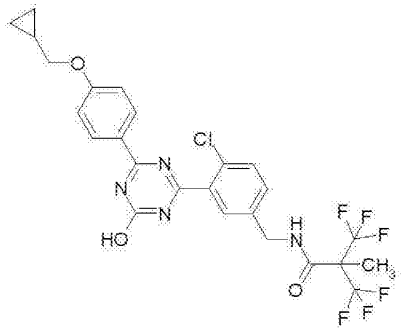


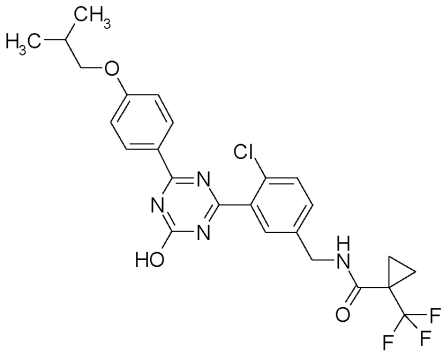


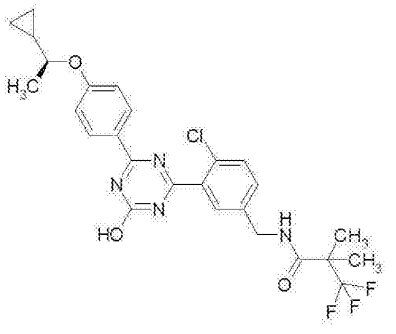


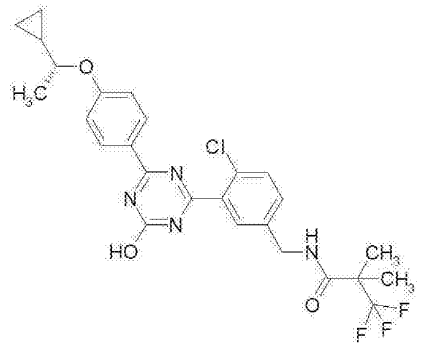


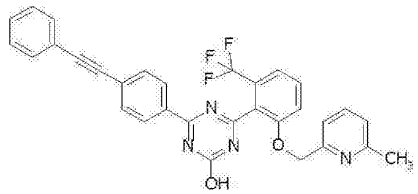


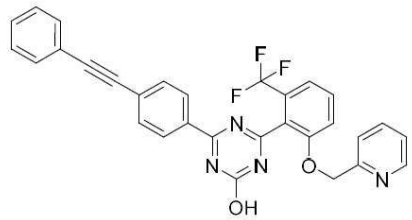


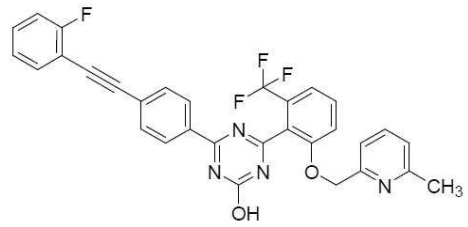




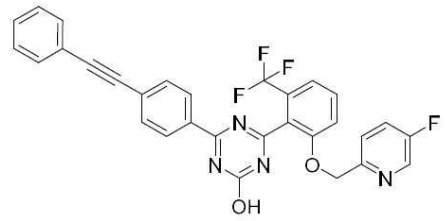








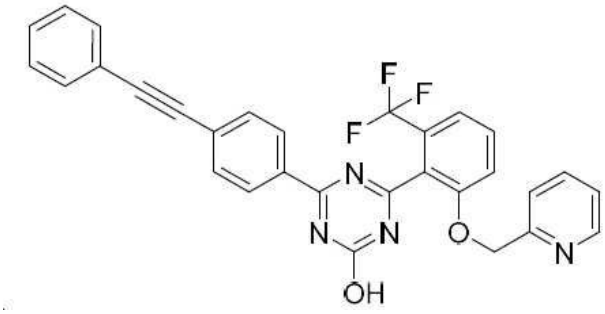
및



로부터 선택되는 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.

청구항 13

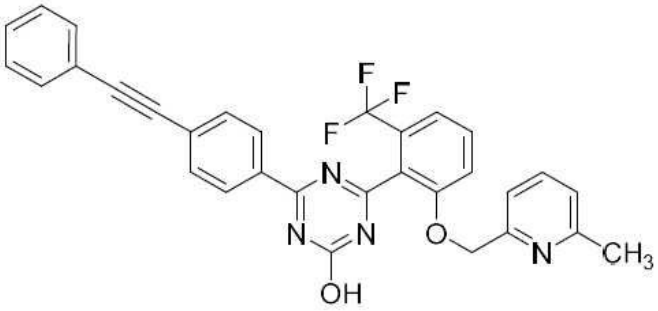
하기 식



로 표시되는 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.

청구항 14

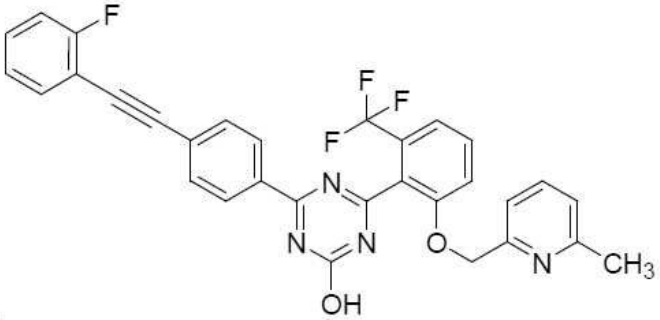
하기 식



로 표시되는 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.

청구항 15

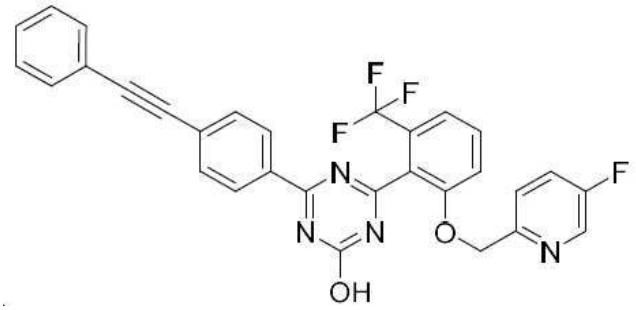
하기 식



로 표시되는 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.

청구항 16

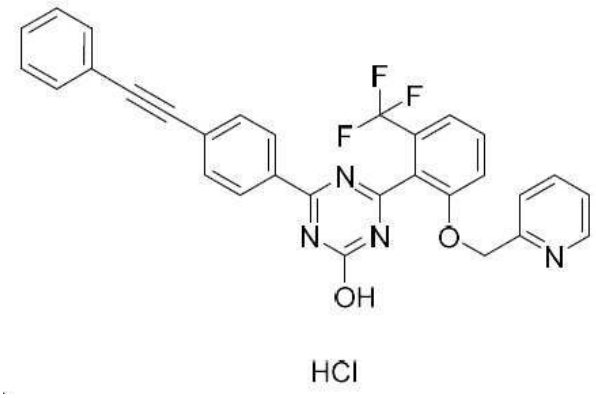
하기 식



로 표시되는 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.

청구항 17

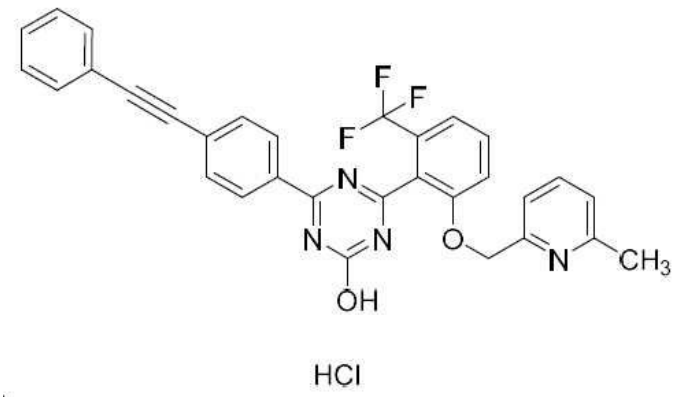
하기 식



로 표시되는 화합물.

청구항 18

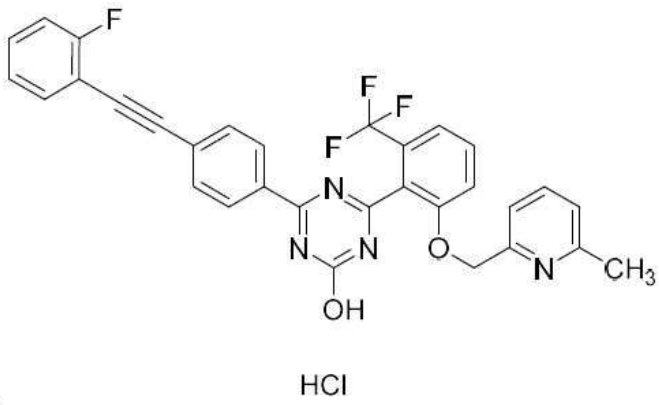
하기 식



로 표시되는 화합물.

청구항 19

하기 식

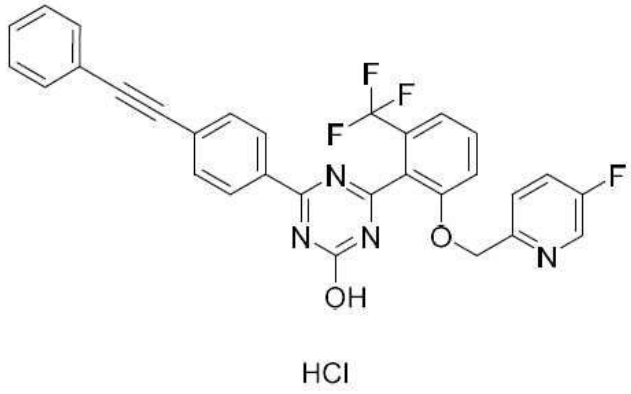


HCl

로 표시되는 화합물.

청구항 20

하기 식



HCl

로 표시되는 화합물.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염을 포함하는, 동통, 류머티즘, 발열, 변형성 관절증, 동맥경화, 알츠하이머병, 다발성 경화증, 녹내장, 고안압증, 허혈성 망막 질환, 전신성 강피증 및 악성 종양의 치료제 또는 예방제.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 마이크로솜 프로스타글란딘 E2 합성 효소-1(microsomal prostaglandin E2 synthase-1)(mPGES-1) 저해 활성을 갖는 트리아진 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염, 그것을 포함하는 의약 조성물, 및 그의 의약 용도 등에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 비스테로이드성 항염증약(NSAIDs: Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs)은 염증, 발열 및 동통을 수반하는 질환, 예를 들어, 류머티즘, 변형성 관절염, 두통 등의 치료에 범용되고 있다. NSAIDs는 사이클로옥시게나아제(cyclooxygenase)(COX)를 저해하여 프로스타노이드 산생을 저해함으로써, 항염증 작용, 해열 작용 및 진통 작용을 발휘한다.

[0003] COX에는, 어디에나 분포하고, 항상적으로 발현하는 COX-1과, 다양한 염증 촉진성 자극, 예를 들어 인터루킨(interleukin)-1β(IL-1β) 등의 사이토카인에 의해 발현 유도되는 COX-2의 2가지의 아이소폼이 존재한다. COX-1 및 COX-2는, 생체막 유래의 아라키돈산을 프로스타노이드의 전구체인 프로스타글란딘(prostaglandin) H2(PGH2)로 변환하는 효소이다. PGH2로부터 각 프로스타노이드(prostaglandin E2(PGE2), prostaglandin F2α(PGF2α), prostaglandin I2(PGI2), prostaglandin D2(PGD2) 및 트롬복산(thromboxane) A2(TXA2) 등)로의 변환은, 각각에 특이적인 프로스타노이드 합성 효소가 담당하고 있다. 이들 프로스타노이드는 여러가지 생리 활성, 예를 들어 염증 유발/억제, 혈관 확장/수축, 기관지의 확장/수축, 최면/각성 및 발열 등을 갖고 있다. PGE2는 생체 내에 가장 많이 존재하는 프로스타글란딘이며, 염증, 동통, 발열에 강하게 관여하는 것이 알려져 있다. 이것으로부터, PGE2 산생을 억제하는 것이 NSAIDs의 주된 작용 기서라고 생각되고 있다.

[0004] COX-1 또는 COX-2의 저해는, 그의 하류의 모든 프로스타노이드 산생을 억제한다. 이것이 NSAIDs의 부작용의 원인이라고 생각되고 있다. COX를 비선택적으로 저해하는 NSAIDs는 COX-1에 의한 PGE2 산생도 억제하고, PGE2는 위점막 장해에 보호적으로 작용하기 때문에, NSAIDs는 위점액의 분비나 위점막 혈류를 억제하여, 위천공이나 출혈 등의 리스크를 증대시킨다고 생각되고 있다. 또한, COX-2 선택적 저해약은, 혈관 내피 세포에 있어서 혈관 확장 작용 및 혈소판 응집 억제 작용을 갖는 PGI2의 산생을 억제하지만, 혈소판의 COX-1에 의해 산생되는 혈액 응고 인자인 TXA2의 산생은 억제하지 않는다. 그로 인해, 혈액 응고계의 밸런스를 무너뜨려서 심혈관 장해 리스크를 증대시킨다고 생각된다.

[0005] microsomal prostaglandin E2 synthase-1(mPGES-1)은 PGE2 생합성의 최종 단계를 촉매하는 효소이며, 에이코사노이드 및 글루타티온 물질대사 중 막-연관 단백질(membrane-associated proteins in eicosanoid and glutathione metabolism) 패밀리(MAPEG family)에 속하는 효소이다. 인간 mPGES-1 유전자는 1999년에 클로닝되어, 태반, 전립선, 정소 및 유선에 있어서 항상적으로 발현되고 있는 것이 지적되었다(비특허문헌 1). 기타의 장기에 있어서는, 다양한 염증성 자극에 의해, COX-2와 공액하고, 인간 mPGES-1 발현이 유도된다. 예를 들어, 염증성 사이토카인인 IL-1β나 종양괴사인자(Tumor Necrosis Factor)-α(TNFα)는 활막 세포, 골아세포, 내피 세포, 안와 섬유아세포, 잇몸 세포, 연골 세포, 심근 세포 등의 mPGES-1 발현을 유도한다. 예를 들어, 박테리아 내독소인 지질다당류(Lipopolysaccharide)(LPS)는 매크로파지, 평활근 등의 mPGES-1 발현을 유도한다.

[0006] mPGES-1 저해제는 염증의 국소 또는 mPGES-1이 발현하고 있는 조직에 있어서만 PGE2 산생을 선택적으로 억제하고, PGE2 이외의 프로스타노이드(PGI2, PGD2, PGF2α, TXA2 등) 산생은 억제하지 않는다고 생각된다(비특허문헌 2, 3). 따라서, mPGES-1 저해제는 NSAIDs와 동등한 유효성을 갖지만, PGE2 이외의 프로스타노이드 산생 저하에 기인하는 NSAIDs의 부작용을 갖지 않은 약제가 될 것으로 생각된다.

[0007] 또한, 아라키돈산 캐스케이드에 있어서 PGH2보다 하류의 대사 경로의 일부를 차단하면, PGH2가 차단된 경로 이외의 프로스타노이드로 변환되는 것, 즉, 션트(shunt)가 일어나는 것이 알려져 있다. LPS로 자극한 mPGES-1 녹아웃 마우스 유래의 매크로파지에 있어서의 PGE2 산생량은, LPS로 자극한 야생형(WT) 마우스 유래의 매크로파지에 있어서의 PGE2 산생량보다도 저하되지만, LPS로 자극한 mPGES-1 녹아웃 마우스 유래의 매크로파지에 있어서의 TXB2, PGI2, PGD2 및 PGF2α 산생량은 LPS로 자극한 WT 마우스 유래의 매크로파지에 있어서의 각각의 산생량보다도 증가하는 것이 알려져 있다(비특허문헌 4). mPGES-1 저해제는 PGE2 산생 억제에 따라 다른 프로스타노이드 산생을 증가시키기 때문에, NSAIDs와는 다른 질환에서도 유효성을 나타낼 것으로 생각된다.

[0008] 이하, mPGES-1 저해제의 용도에 대하여 설명한다.

[0009] (1) 동통

[0010] mPGES-1 녹아웃 마우스에서는, WT 마우스와 비교하여, 급성 염증성 동통 모델인 LPS 자극에 의한 통각 반응 평가에 있어서의 복강내 PGE2 산생량 및 단위 시간당의 통각 반응 횟수가 유의미하게 저하된다. 따라서, mPGES-1 저해제는 급성 염증성 동통에 대한 진통약이 될 것으로 생각된다(비특허문헌 3, 6).

[0011] (2) 류머티즘

[0012] 스웨덴인 여성의 mPGES-1 유전자에 있어서, 류머티즘 발병 리스크와 중증도를 상승시키는 몇 가지의 1염기 다형이 존재한다. 중증도를 증가시키는 1염기 다형(Reference SNP ID number: rs23202821)을 갖는 류머티즘 환자의 활막에서는, 변이를 갖지 않은 환자와 비교하여 mPGES-1 발현의 증가가 면역 조직학적으로 확인된다(비특허문헌 5). mPGES-1 녹아웃 마우스에서는, WT 마우스와 비교하여, 류머티즘의 동물 모델인 콜라겐 유발 관절염 모델에 있어서의 관절 내로의 염증성 세포 침윤, 관절의 파괴 및 사지의 종창이 현저하게 억제된다(비특허문헌 6). 따라서, mPGES-1 저해제는 류머티즘의 치료약이 될 것으로 생각된다.

[0013] (3) 변형성 관절증

[0014] 변형성 관절염증 환자의 반월판 연골 세포에서는 mPGES-1의 mRNA 발현이 증가되어 있다(비특허문헌 7). mPGES-1 저해제는 WT 마우스와 비교하여, 모노요오도아세트산을 사용한 변형성 관절증 모델의 통각 반응을 경감시킨다(특허문헌 1). 따라서, mPGES-1 저해제는 변형성 관절증의 치료약이 될 것으로 생각된다.

[0015] (4) 발열

[0016] mPGES-1 녹아웃 마우스에서는, WT 마우스와 비교하여, LPS 자극에 의한 체온 상승이 억제된다(비특허문헌 8). 따라서, mPGES-1 저해제는 해열약이 될 것으로 생각된다.

[0017] (5) 알츠하이머병

[0018] NSAIDs를 장기간 사용하면 알츠하이머병의 발병 및 진행을 완화한다. mPGES-1 녹아웃 마우스의 초대 배양 뇌신경 세포에서는, WT 마우스의 뇌신경 세포와 비교하여, 아밀로이드 β 펩티드 처치 시의 PGE2 산생이 억제되고, 신경 세포사가 일어나지 않는다(비특허문헌 9). 따라서, mPGES-1 저해제는 알츠하이머병의 치료약이 될 것으로 생각된다.

[0019] (6) 다발성 경화증

[0020] 다발성 경화증 환자의 EP4 유전자에 있어서, 발병 리스크를 상승시키는 몇 가지의 1염기 다형이 존재한다(Reference SNP ID number: rs9292777, rs4613763, rs1044063, rs6896969). 다발성 경화증 환자 뇌실 주위의 탈수(脫髓) 영역에 존재하는 매크로파지에서는, mPGES-1 단백의 발현이 확인된다. mPGES-1 녹아웃 마우스에서는, WT 마우스와 비교하여, 다발성 경화증의 동물 모델인 실험적 자기 면역성 뇌척수염 모델 마우스의 척수 중 PGE2 산생이 억제되고, 마비의 진행이 억제된다(비특허문헌 10). 따라서, mPGES-1 저해제는 다발성 경화증의 치료약이 될 것으로 생각된다.

[0021] (7) 동맥경화

[0022] mPGES-1 녹아웃 마우스에서는, WT 마우스와 비교하여, 아테로마성 동맥경화증 모델인 고지방 사료 부하 저밀도 리포단백질 수용체 결손 마우스의 혈관 내피 세포로부터의 PGE2 산생이 저하되고, 아테로마 형성이 지연된다. 혈관 내피 세포로부터는, 혈소판 기능 억제 작용이 알려진 PGI2의 산생이 증가한다(비특허문헌 11). 따라서, mPGES-1 저해제는 동맥경화의 예방 또는 치료약이 될 것으로 생각된다.

[0023] (8) 녹내장, 고안압증

[0024] 녹내장이란 시신경과 시야에 특징적 변화를 발생하는 질환이며, 이 시신경 장해는 통상, 안압을 충분히 하강시킴으로써 개선 또는 억제할 수 있다. 녹내장은 개방 우각녹내장과 폐색 우각녹내장으로 분류할 수 있다.

[0025] mPGES-1 유전자는 인간 결막에 있어서 항상적으로 고발현하고 있다(GEO accession No: GSE2513(Gene Expression Omnibus: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/)). 녹내장 환자의 망막에서는, 건강인과 비교하여 mPGES-1의 발현이 증가되어 있다. 녹내장 모델인 고안압 개 및 고안압 마우스의 망막에서는, 정상 동물과 비교하여 mPGES-1의 발현이 증가되어 있다(GEO accession No: 인간 GSE2378, 개 GSE21879, 마우스 GSE3554).

[0026] 건강인에게 PGE2를 점안하면, 점안 후 2시간에 걸쳐 혈관 확장을 수반하는 안압의 상승이 보인다(비특허문헌 12). PGE2를 토끼 결막 아래에 투여하면, 모양체의 종창 및 방수 산생의 증가에 의해 안압이 상승한다(비특허문헌 13). mPGES-1 저해 시에 증가할 수 있는 프로스타글란딘인 PGF2α나 PGD2는 토끼의 안압을 저하시킨다(비특허문헌 14). PGF2α 제제는 안방수 배출을 촉진하여, 안압을 저하시키는 녹내장 치료약으로서 사용되고 있다. PGI2는 토끼 안압에 대하여 명확한 작용을 나타내지 않는다. 즉, mPGES-1 저해에 의한 PGE2 저하가 방수 산생을 억제하기 때문에, 및/또는 션트에 의한 PGD2이나 PGF2α의 증가는 방수 유출을 촉진하기 때문에, 안압은 저하될 것으로 생각된다. 또한, PGE2는 망막으로부터의 혈관 내피 세포 성장인자(VEGF)의 발현을 항진시킨다(비특허문헌 15). 망막에 있어서 산생된 VEGF가 전안부로 이행함으로써 홍채에 있어서의 혈관 신생이 발생하여, 우각을 폐색함으로써 안압이 상승하는 혈관 신생 녹내장을 발생하기 때문에, mPGES-1 저해제는 혈관 신생 녹내장에 대해서도 개선·예방적 효과를 나타낼 것으로 생각된다. 또한, PGE2 산생이 저해되는 것에 의한 항염증 작용이 생각되기 때문에, 기존의 프로스타글란딘 제제(라타노프로스트 등)에서는 신중 투여가 되는, 안내염증을 갖는 환자에게도 적응 가능할 것으로 생각된다. 따라서, mPGES-1 저해제는 여러가지 배경 질환을 갖는 녹내장에도 유효한 치료약이 될 것으로 생각된다.

[0027] (9) 허혈성 망막 질환

[0028] 당뇨병 망막증, 당뇨병 황반부종, 망막 정맥 폐색증 등의 허혈성 망막 질환에는 VEGF의 과잉 분비가 중심적인 역할을 하고 있다. PGE2는 VEGF의 발현을 항진시키므로(비특허문헌 15), mPGES-1 저해제가 이들 병태를 개선시킬 것으로 생각된다.

[0029] (10) 전신성 강피증

[0030] 전신성 강피증 환자의 피부에서는, 건강인과 비교하여 mPGES-1의 발현이 증가되어 있다. 마찬가지로, 전신성 강피증 모델인 블레오마이신 유발 강피증 모델 마우스의 피부에서는, 정상 마우스의 피부와 비교하여 mPGES-1의 발현이 증가되어 있다. mPGES-1 녹아웃 마우스는, WT 마우스와 비교하여, 블레오마이신 유발 강피증 모델 마우스의 병변부의 피부에 있어서의 매크로파지의 집적이 저하되고, 표피의 비후, 세포외 기질의 침착 및 교원섬유량의 증가가 경감되었다(비특허문헌 16). 따라서, mPGES-1 저해제는 전신성 강피증의 치료약이 될 것으로 생각된다.

[0031] (11) 악성 종양

[0032] mPGES-1 녹아웃 마우스에서는, WT 마우스와 비교하여, 대장암의 동물 모델인 아족시메탄(azoxymethane) 유발 대장암 모델 마우스에 있어서의 폴립수 및 사이즈가 현저하게 억제되었다. mPGES-1 녹아웃 마우스에서는, WT 마우스와 비교하여, 대장 종양 조직에 있어서의 PGE2의 산생이 저하되고, 암 세포의 접착을 저해하는 PGI2나 퍼옥시좀 증식자 활성화 수용체(peroxisome proliferator-activated receptor) γ(PPARγ)를 통하여 세포사를 유도하는 PGD2의 산생량이 증가하였다. mPGES-1 녹아웃 마우스의 비장에 대장암 또는 폐암 세포를 이식한 바, WT 마우스와 비교하여, 이식 후의 비장 종양 중량과 간장에의 전이율의 저하가 보였다. mPGES-1 녹아웃 마우스의 골수 유래 매크로파지와의 시험관내(in vitro) 공배양계에 있어서 폐암 세포의 증식이 WT 마우스의 골수 유래 매크로파지와의 공배양계와 비교하여 저하되어 있어, 숙주 매크로파지 유래의 PGE2가 암 세포의 증식에 관여하는 것이 나타났다(비특허문헌 17). 따라서, mPGES-1 저해제는 대장암을 비롯한 암의 증식 및 전이를 억제하는 항암약이 될 것으로 생각된다.

[0033] (12) PGE2 산생 억제가 유효성을 나타내는 질환

[0034] NSAIDs가 유효성을 나타내는 염증성 증상 및/또는 그 상태와 관련하는 통증으로서, 예를 들어, 관절염, 통풍, 신결석, 요로결석, 두통, 월경통, 치통, 요통증, 근육통, 견관절주위염, 경견완 증후군, 악관절증, 및 수술 후, 외상 후 및 발치 후의 염증·통증을 들 수 있다. 그 밖에, 눈의 급성 및 만성의 비세균성 염증을 들 수 있고, 예를 들어, 포도막염, 알레르기성 결막염 및 내안부 수술에 있어서의 수술 후의 염증·안통을 들 수 있다.

[0035] NSAIDs가 유효성을 발휘하는 주된 기서는 염증 촉진성 물질인 PGE2의 산생 억제에 의하는 것으로 생각되고 있다. mPGES-1 저해제도 PGE2의 산생 억제 작용을 갖기 때문에, 이들 질환의 치료약이 될 것으로 생각된다.

[0036] mPGES-1 저해제는 동통, 류머티즘, 변형성 관절증, 발열, 알츠하이머병, 다발성 경화증, 동맥경화, 녹내장, 고안압증, 허혈성 망막 질환, 전신성 강피증, 대장암을 비롯한 악성 종양 및 PGE2 산생 억제가 유효성을 나타내는 질환의 예방 또는 치료에 유익하다고 생각된다.

선행기술문헌

특허문헌

[0037] (특허문헌 0001) 국제 공개 제2012/161965호

비특허문헌

[0038] (비특허문헌 0001) JAKOBSSON, PJ et al. Identification of human prostaglandin E synthase: a microsomal, glutathione-dependent, inducible enzyme, constituting a potential novel drug target. Proc Natl Acad Sci USA. Jun 22 1999, Vol. 96, No. 13, pages 7220-7225.

(비특허문헌 0002) SAMUELSSON, B et al. Membrane prostaglandin E synthase-1: a novel therapeutic target. Pharmacol Rev. Sep 2007, Vol. 59, No. 3, pages 207-224.

(비특허문헌 0003) KAMEI, D et al. Reduced pain hypersensitivity and inflammation in mice lacking microsomal prostaglandin e synthase-1. J Biol Chem. Aug 6 2004, Vol. 279, No. 32, pages 33684-33695.

(비특허문헌 0004) TREBINO, CE et al. Redirection of eicosanoid metabolism in mPGES-1-deficient macrophages. J Biol Chem. Apr 29 2005, Vol. 280, No. 17, pages 16579-16585.

(비특허문헌 0005) KOROTKOVA, M et al. Variants of gene for microsomal prostaglandin E2 synthase show association with disease and severe inflammation in rheumatoid arthritis. Eur J Hum Genet. Aug 2011, Vol. 19, No. 8, pages 908-914.

(비특허문헌 0006) TREBINO, CE et al. Impaired inflammatory and pain responses in mice lacking an inducible prostaglandin E synthase. Proc Natl Acad Sci USA. Jul 22 2003, Vol. 100, No. 15, pages 9044-9049.

(비특허문헌 0007) SUN, Y et al. Analysis of meniscal degeneration and meniscal gene expression. BMC Musculoskelet Disord. 2010, Vol. 11, pages 19.

(비특허문헌 0008) ENGBLOM, D et al. Microsomal prostaglandin E synthase-1 is the central switch during immune-induced pyresis. Nat Neurosci. Nov 2003, Vol. 6, No. 11, pages 1137-1138.

(비특허문헌 0009) KUROKI, Y et al. Deletion of microsomal prostaglandin E synthase-1 protects neuronal cells from cytotoxic effects of beta-amyloid peptide fragment 31-35. Biochem Biophys Res Commun. Aug 3 2012, Vol. 424, No. 3, pages 409-413.

(비특허문헌 0010) KIHARA, Y et al. Targeted lipidomics reveals mPGES-1-PGE2 as a therapeutic target for multiple sclerosis. Proc Natl Acad Sci USA. Dec 22 2009, Vol. 106, No. 51, pages 21807-21812.

(비특허문헌 0011) WANG, M et al. Deletion of microsomal prostaglandin E synthase-1 augments prostacyclin and retards atherogenesis. Proc Natl Acad Sci USA. Sep 26 2006, Vol. 103, No. 39, pages 14507-14512.

(비특허문헌 0012) FLACH, AJ et al. Topical prostaglandin E2 effects on normal human intraocular pressure. J Ocul Pharmacol. Spring 1988, Vol. 4, No. 1, pages 13-18.

(비특허문헌 0013) NAKAJIMA, T et al. [Effects of prostaglandin E2 on intraocular pressure, anterior chamber depth and blood flow volume of the iris and the ciliary body in rabbit eyes] . Nihon Ganka Gakkai Zasshi. Apr 1992, Vol. 96, No. 4, pages 455-461.

(비특허문헌 0014) GOH, Y et al. Prostaglandin D2 reduces intraocular pressure. Br J Ophthalmol. Jun 1988, Vol. 72, No. 6, pages 461-464.

(비특허문헌 0015) YANNI, SE et al. The role of PGE2 receptor EP4 in pathologic ocular angiogenesis. Invest Ophthalmol Vis Sci. Nov 2009, Vol. 50, No. 11, pages 5479-5486.

(비특허문헌 0016) MCCANN, MR et al. mPGES-1 null mice are resistant to bleomycin-induced skin fibrosis. Arthritis Res Ther. 2011, Vol. 13, No. 1, pages R6.

(비특허문헌 0017) SASAKI, Y et al. Microsomal prostaglandin E synthase-1 is involved in multiple steps of colon carcinogenesis. Oncogene. Jun 14 2012, Vol. 31, No. 24, pages 2943-2952.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0039] 본 발명은 mPGES-1 저해 활성을 갖는 트리아진 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염, 그것을 포함하는 의약 조성물, 및 그의 의약 용도 등을 제공하는 것을 목적으로 한다. 대상으로 하는 질환으로서, 예를 들어, 동통, 류머티즘, 변형성 관절증, 발열, 알츠하이머병, 다발성 경화증, 동맥경화, 녹내장, 고안압증, 허혈성 망막 질환, 전신성 강피증, 대장암을 비롯한 악성 종양 및 PGE2 산생 억제가 유효성을 나타내는 질환을 들 수 있다.

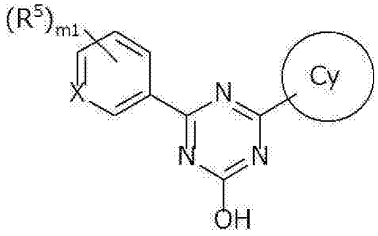
과제의 해결 수단

[0040] 본 발명자들은 하기 식 [I]로 표시되는 mPGES-1 저해 활성을 갖는 트리아진 화합물을 발견하여, 본 발명을 완성시켰다.

[0041] 즉, 본 발명은 이하와 같다.

[0042] [01]

[0043] 식 [I]의 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염:



[I]

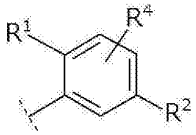
[0044]

[0045] [식 중,

[0046] X는 CH 또는 N이며,

[0047] 환 Cy는

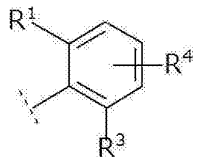
[0048] 식:



[0049]

[0050] 또는,

[0051] 식:



[0052]

[0053] {식 중, R^1은

[0054] (1) 할로겐,

[0055] (2) C_{1-6} 알킬,

[0056] (3) 시아노, 또는

[0057] (4) 할로 C_{1-4} 알킬이며,

[0058] R^2는

[0059] (1) 할로겐,

[0060] (2) 히드록시,

[0061] (3) 카르복시,

[0062] (4) C_{1-6} 알킬,

[0063] (5) C_{1-6} 알콕시,

[0064] (6) 할로 C_{1-4} 알콕시,

[0065] (7) 할로 C_{1-4} 알킬,

[0066] (8) C_{1-6} 알킬-카르보닐,

[0067] (9) $-C(O)NR^{a1}R^{a2}$(R^{a1} 및 R^{a2}는 각각 독립적으로, 수소 또는 C_{1-6} 알킬이다), 또는

[0068] (10) $-(C_nH_{2n})-R^b$

[0069] (n은 1, 2, 3 또는 4이며, $-(C_nH_{2n})-$은 직쇄상 또는 분지쇄상 중 어느 것이어도 되고,

[0070] R^b는

[0071] (a) 히드록시,

[0072] (b) 카르복시,

[0073] (c) C_{1-6} 알콕시,

[0074] (d) C_{1-6} 알킬-카르보닐옥시,

[0075] (e) $-C(O)NR^{b1}R^{b2}$(R^{b1} 및 R^{b2}는 각각 독립적으로, 수소 또는 C_{1-6} 알킬이다),

[0076] (f) $-OC(O)NR^{b3}R^{b4}$(R^{b3} 및 R^{b4}는 각각 독립적으로, 수소 또는 C_{1-6} 알킬이다),

[0077] (g) $-NR^{b5}C(O)NR^{b6}R^{b7}$($R^{b5}$, R^{b6} 및 R^{b7}은 각각 독립적으로, 수소 또는 C_{1-6} 알킬이다),

[0078] (h) $-NR^{b8}R^{b9}$(R^{b8} 및 R^{b9}는 각각 독립적으로, 수소, C_{1-6} 알킬 또는 할로 C_{1-4} 알킬이다),

[0079] (i) $-NR^{b10}S(O)_2R^{b11}$(R^{b10} 및 R^{b11}은 각각 독립적으로, 수소, C_{1-6} 알킬 또는 C_{3-7} 시클로알킬이다),

[0080] (j) $-NR^{b12}C(O)OR^{b13}$(R^{b12}는 수소 또는 C_{1-6} 알킬이며, R^{b13}은 C_{1-6} 알킬이다),

[0081] (k) $-NR^{b14}C(O)R^{b15}$(R^{b14}는 수소 또는 C_{1-6} 알킬이며,

[0082] R^{b15}는

[0083] (i) C_{6-10} 아릴,

[0084] (ii) C_{1-8} 알킬(당해 C_{1-8} 알킬은 히드록시, 할로 C_{1-4} 알킬, C_{1-6} 알콕시 및 C_{6-10} 아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환될 수도 있다),

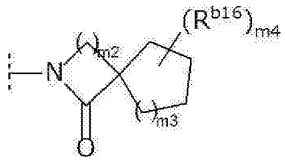
[0085] (iii) 아다만틸, 또는

[0086] (iv) C_{3-7} 시클로알킬(당해 C_{3-7} 시클로알킬은 C_{1-6} 알킬, 할로겐, 히드록시 C_{1-6} 알킬 및 할로 C_{1-4} 알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 치환될 수도 있고/있거나, 벤젠환과 축합환을 형성할 수도 있다)이거나,

[0087] 또는, R^{b14}와 R^{b15}는, R^{b14}가 결합하는 질소 원자 및 R^{b15}가 결합하는 탄소 원자와 합쳐져서 4, 5 또는 6원의 락탐을 형성할 수도 있고(당해 락탐은 1, 2 또는 3개의 C_{1-6} 알킬로 치환될 수도 있고/있거나, 벤젠환과 축합환을 형

성할 수도 있다)),

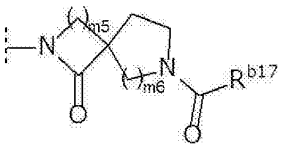
[0088] (l) 식:



[0089]

[0090] (식 중 m2 및 m3은 각각 독립적으로, 1, 2 또는 3이며, m4는 0, 1, 2, 3 또는 4이며, R^{b16}은 C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 알콕시이며, m4가 2, 3 또는 4일 때, 각 R^{b16}은 독립적으로 선택된다), 또는

[0091] (m) 식:



[0092]

[0093] (식 중 m5 및 m6은 각각 독립적으로, 1, 2 또는 3이며, R^{b17}은 C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 알콕시이다)이다)

[0094] 이고,

[0095] R^3은

[0096] (1) 할로겐,

[0097] (2) 히드록시,

[0098] (3) C_{1-6} 알킬, 또는

[0099] (4) $-OR^c${R^c는 이하의 (a)부터 (f)로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환될 수도 있는 C_{1-6} 알킬이다;

[0100] (a) 할로겐,

[0101] (b) 히드록시,

[0102] (c) C_{1-6} 알콕시,

[0103] (d) $-C(O)NR^{c1}R^{c2}$(R^{c1} 및 R^{c2}는 각각 독립적으로, 수소 또는 C_{1-6} 알킬이다),

[0104] (e) C_{6-10} 아릴(당해 C_{6-10} 아릴은

[0105] (i) 할로겐,

[0106] (ii) 히드록시,

[0107] (iii) C_{1-6} 알킬,

[0108] (iv) C_{1-6} 알콕시, 및

[0109] (v) 할로 C_{1-4} 알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환될 수도 있다), 및

[0110] (f) 5 또는 6원의, 1, 2 또는 3개의 질소 원자, 산소 원자 또는 황 원자를 포함하는 헤테로아릴(당해 헤테로아릴은

[0111] (i) 할로겐,

[0112] (ii) 히드록시,

[0113] (iii) C_{1-6} 알킬,

[0114] (iv) C_{1-6} 알콕시, 및

[0115] (v) 할로 C_{1-4} 알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환될 수도 있다)}

[0116] 이고,

[0117] R^4는

[0118] (1) 수소,

[0119] (2) 할로겐,

[0120] (3) C_{1-6} 알킬, 또는

[0121] (4) C_{1-6} 알콕시이다}

[0122] 이고,

[0123] R^5는

[0124] (1) 할로겐,

[0125] (2) 히드록시,

[0126] (3) C_{1-6} 알킬술파닐,

[0127] (4) C_{1-6} 알킬(당해 C_{1-6} 알킬은 할로겐, C_{6-10} 아릴 및 C_{1-6} 알콕시로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환될 수도 있다),

[0128] (5) C_{3-7} 시클로알킬,

[0129] (6) $-OR^d${R^d는

[0130] (a) C_{2-6} 알키닐,

[0131] (b) 1, 2 또는 3개의 C_{1-6} 알킬로 치환될 수도 있는 C_{3-7} 시클로알킬, 또는

[0132] (c) C_{1-8} 알킬(당해 C_{1-8} 알킬은 이하의 (i)부터 (v)로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환될 수도 있다;

[0133] (i) 할로겐,

[0134] (ii) C_{6-10} 아릴,

[0135] (iii) C_{1-6} 알콕시,

[0136] (iv) C_{3-7} 시클로알킬(당해 C_{3-7} 시클로알킬은 C_{1-6} 알킬 및 할로 C_{1-4} 알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환될 수도 있다), 및

[0137] (v) 4, 5 또는 6원의, 1, 2 또는 3개의 질소 원자, 산소 원자 또는 황 원자를 포함하는 포화 헤테로시클릴(당해 포화 헤테로시클릴은 C_{1-6} 알킬 및 할로 C_{1-4} 알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환될 수도 있다))이다}, 또는

[0138] (7) 식:

[0139] 

[0140] {식 중, R^e는

[0141] (a) C_{1-6} 알킬,

[0142] (b) C_{3-7} 시클로알킬,

[0143] (c) 5 또는 6원의, 1, 2 또는 3개의 질소 원자, 산소 원자 또는 황 원자를 포함하는 헤테로아릴, 또는

[0144] (d) C_{6-10} 아릴(당해 C_{6-10} 아릴은

[0145] (i) 할로겐,

[0146] (ii) C_{1-6} 알킬,

[0147] (iii) 할로 C_{1-4} 알킬,

[0148] (iv) C_{1-6} 알콕시, 및

[0149] (v) 할로 C_{1-4} 알콕시로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환될 수도 있다)이다}

[0150] 이고,

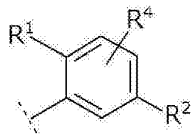
[0151] m1은 0, 1, 2 또는 3이며, m1이 2 또는 3인 때, 각 R^5는 독립적으로 선택된다]

[0152] 단, 4,6-비스-(2,5-디메틸-페닐)-1,3,5-트리아진-2-올은 제외함.

[0153] [02]

[0154] 환 Cy가

[0155] 식:

[0156] 

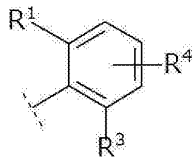
[0157] (식 중 R^1, R^2 및 R^4는 [01]에 있어서의 정의와 동의이다)

[0158] 인, [01]에 기재된 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.

[0159] [03]

[0160] 환 Cy가

[0161] 식:

[0162] 

[0163] (식 중 R^1, R^3 및 R^4는 [01]에 있어서의 정의와 동의이다)

[0164] 인, [01]에 기재된 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.

[0165] [04]

[0166] X가 CH인, [01]부터 [03] 중 어느 하나에 기재된 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.

[0167] [05]

[0168] X가 N인, [01]부터 [03] 중 어느 하나에 기재된 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.

[0169] [06]

[0170] R^1이

[0171] (1) 클로로,

[0172] (2) 메틸,

[0173] (3) 시아노, 또는

[0174] (4) 트리플루오로메틸인, [01]부터 [05] 중 어느 하나에 기재된 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.

[0175] [07]

[0176] R^4가 수소인, [01]부터 [06] 중 어느 하나에 기재된 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.

[0177] [08]

[0178] R^2가

[0179] $-(C_nH_{2n})-R^b$(n은 1 또는 2이며, $-(C_nH_{2n})-$은 직쇄상 또는 분지쇄상 중 어느 것이어도 되고, R^b는

[0180] (a) $-C(O)NR^{b1}R^{b2}$,

[0181] (b) $-NR^{b5}C(O)NR^{b6}R^{b7}$,

[0182] (c) $-NR^{b10}S(O)_2R^{b11}$, 또는

[0183] (d) $-NR^{b14}C(O)R^{b15}$(R^{b1}, R^{b2}, R^{b5}, R^{b6}, R^{b7}, R^{b10}, R^{b11}, R^{b14}, 및 R^{b15}는 [01]에 있어서의 정의와 동의이다)이다)인, [01], [02] 및 [04]부터 [07] 중 어느 하나에 기재된 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.

[0184] [09]

[0185] R^2가 $-CH_2-R^b$(R^b는 [08]에 있어서의 정의와 동의이다)인, [08]에 기재된 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.

[0186] [10]

[0187] R^3이

[0188] (1) 할로겐,

[0189] (2) 히드록시,

[0190] (3) C_{1-6} 알킬, 또는

[0191] (4) $-OR^c${R^c는 이하의 (a)부터 (f)로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환될 수도 있는 C_{1-6} 알킬이다.

[0192] (a) 할로겐,

[0193] (b) 히드록시,

[0194] (c) C_{1-6} 알콕시,

[0195] (d) $-C(O)NR^{c1}R^{c2}$(R^{c1} 및 R^{c2}는 각각 독립적으로, 수소 또는 C_{1-6} 알킬이다),

[0196] (e) 페닐(당해 페닐은

[0197] (i) 할로겐,

[0198] (ii) 히드록시,

[0199] (iii) C_{1-6} 알킬,

[0200] (iv) C_{1-6} 알콕시, 및

[0201] (v) 할로 C_{1-4} 알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환될 수도 있다), 및

[0202] (f) 피리딜(당해 피리딜은

[0203] (i) 할로겐,

[0204] (ii) 히드록시,

[0205] (iii) C_{1-6} 알킬,

[0206] (iv) C_{1-6} 알콕시, 및

[0207] (v) 할로 C_{1-4} 알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환될 수도 있다)}인, [01] 및 [03]부터 [09] 중 어느 하나에 기재된 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.

[0208] [11]

[0209] m1이 1이며, 또한

[0210] R^5가

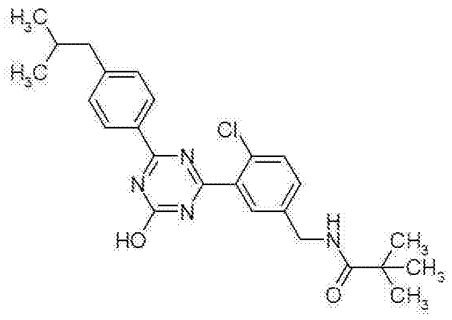
[0211] 식:

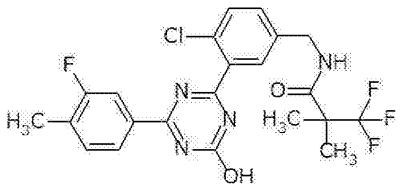
[0212] 

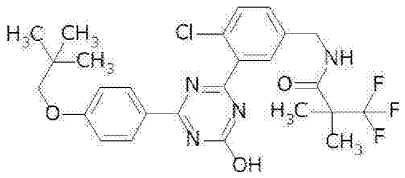
[0213] (식 중 R^e는 [01]에 있어서의 정의와 동의이다)인, [01]부터 [10] 중 어느 하나에 기재된 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.

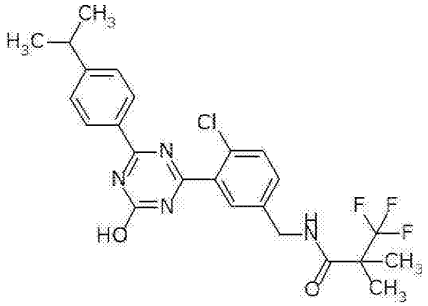
[0214] [12]

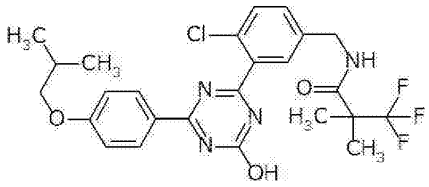
[0215] 하기 식:

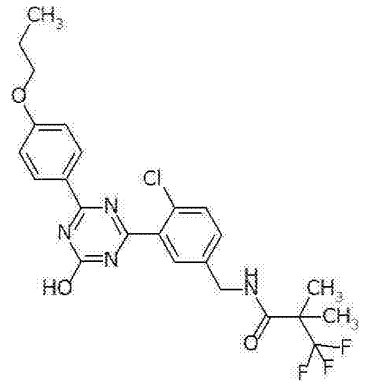
[0216] 

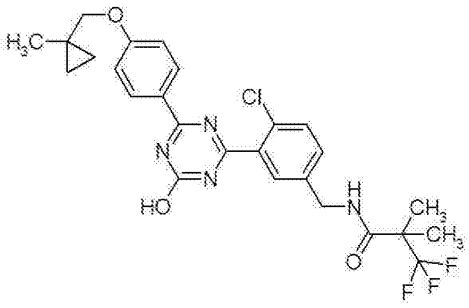
[0217] 

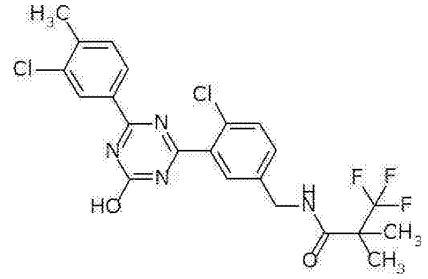
[0218] 

[0219] 

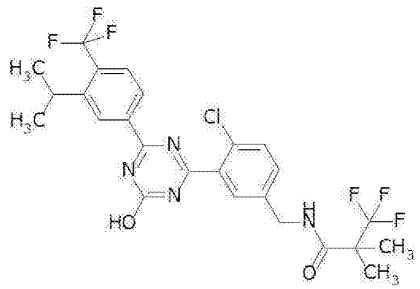
[0220] 

[0221] 

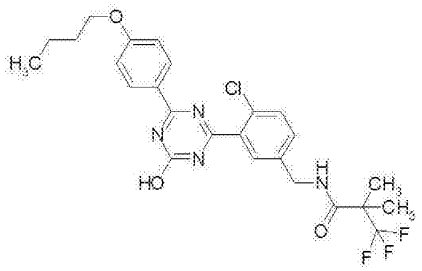
[0222] 



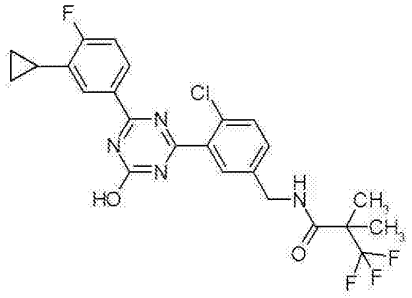
[0223]



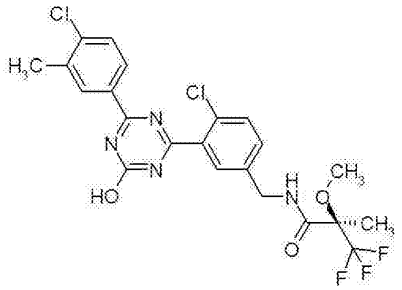
[0224]



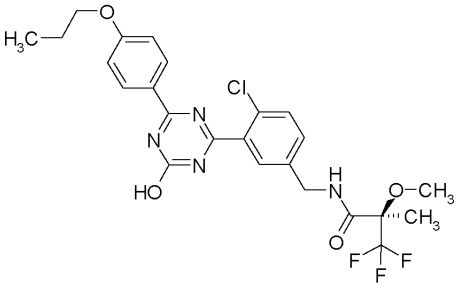
[0225]



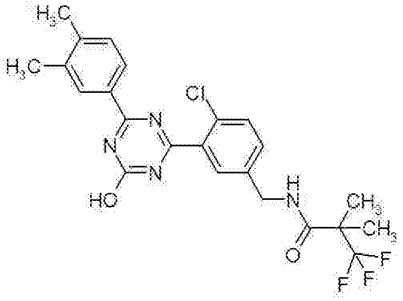
[0226]



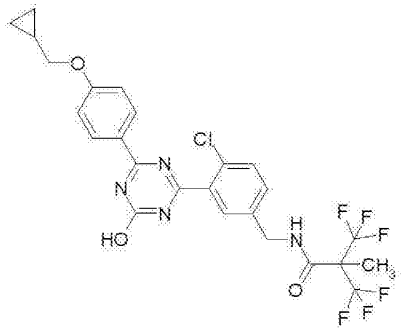
[0227]



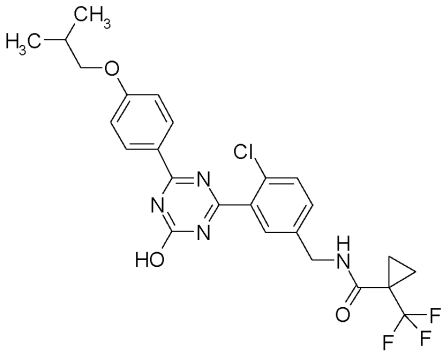
[0228]



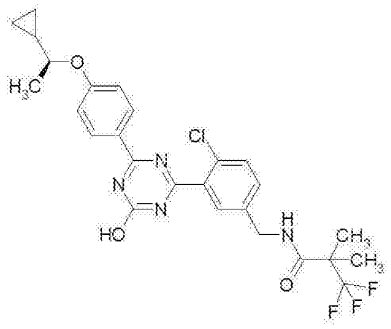
[0229]



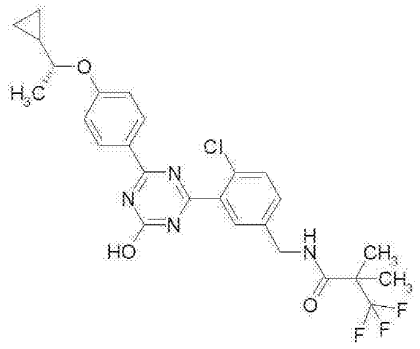
[0230]



[0231]

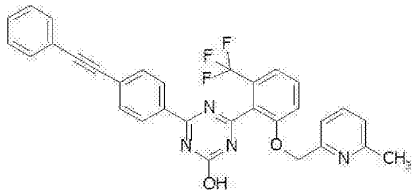


[0232]



[0233]

[0234] 및



[0235]

[0236] 로부터 선택되는 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.

[0237] [13]

[0238] [01]부터 [12] 중 어느 하나에 기재된 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염, 및 약학상 허용되는 담체를 포함하는, 의약 조성물.

[0239] [14]

[0240] [01]부터 [12] 중 어느 하나에 기재된 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염을 포함하는, mPGES-1 저해제.

[0241] [15]

[0242] [01]부터 [12] 중 어느 하나에 기재된 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염을 포함하는, 동통, 류머티즘, 발열, 변형성 관절증, 동맥경화, 알츠하이머병, 다발성 경화증, 녹내장, 고안압증, 허혈성 망막 질환, 전신성 강피증, 악성 종양 및 PGE2 산생 억제가 유효성을 나타내는 질환의 치료제 또는 예방제.

[0243] [16]

[0244] [01]부터 [12] 중 어느 하나에 기재된 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염, 및 1종류 이상의 다른 녹내장 치료제를 조합하여 이루어지는 녹내장 및 고안압증의 치료제 또는 예방제.

[0245] [17]

[0246] 약학상 유효량의, [01]부터 [12] 중 어느 하나에 기재된 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염을 인간에게 투여하는 것을 포함하는, mPGES-1의 저해 방법.

[0247] [18]

[0248] 약학상 유효량의, [01]부터 [12] 중 어느 하나에 기재된 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염을 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 동통, 류머티즘, 발열, 변형성 관절증, 동맥경화, 알츠하이머병, 다발성 경화증, 녹내장, 고안압증, 허혈성 망막 질환, 전신성 강피증, 악성 종양 및 PGE2 산생 억제가 유효성을 나타내는 질환의 치료 방법 또는 예방 방법.

[0249] [19]

[0250] 약학상 유효량의, 1종류 이상의 다른 녹내장 치료제를 추가로 인간에게 투여하는 것을 포함하는, [18]에 기재된 녹내장 및 고안압증의 치료 방법 또는 예방 방법.

[0251] [20]

[0252] mPGES-1 저해제를 제조하기 위한 [01]부터 [12] 중 어느 하나에 기재된 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염의 용도.

[0253] [21]

[0254] 동통, 류머티즘, 발열, 변형성 관절증, 동맥경화, 알츠하이머병, 다발성 경화증, 녹내장, 고안압증, 허혈성 망막 질환, 전신성 강피증, 악성 종양 및 PGE2 산생 억제가 유효성을 나타내는 질환의 치료제 또는 예방제를 제조하기 위한 [01]부터 [12] 중 어느 하나에 기재된 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염의 용도.

발명의 효과

[0255] 본 발명 화합물은 동통, 류머티즘, 발열, 변형성 관절증, 동맥경화, 알츠하이머병, 다발성 경화증, 녹내장, 고안압증, 허혈성 망막 질환, 전신성 강피증, 대장암을 비롯한 악성 종양 및 PGE2 산생 억제가 유효성을 나타내는 질환 등의 치료제 또는 예방제로서 유효하다.

도면의 간단한 설명

[0256] 도 1은, 게잡이 원숭이에게 피검 물질(실시예 2-98의 화합물), 양성 대조 물질(잘라탄(등록 상표)) 또는 매체(메틸셀룰로오스, MC)를 투여했을 때의, 투여 직전값으로부터의 안압의 변화폭을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0257] 본 발명에 있어서 사용하는 용어의 정의는 이하와 같다.

[0258] 「할로겐」이란, 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도이다.

[0259] 「C_{1-6} 알킬」이란, 탄소수 1부터 6개를 갖는 직쇄 또는 분지쇄상의 알킬을 의미한다. 예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, 1-에틸프로필, 헥실, 이소헥실, 1,1-디메틸부틸, 2,2-디메틸부틸, 3,3-디메틸부틸, 2-에틸부틸 등을 들 수 있다.

[0260] 「C_{1-8} 알킬」이란, 탄소수 1부터 8개를 갖는 직쇄 또는 분지쇄상의 알킬을 의미한다. 예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 1,1-디메틸프로필, 1-에틸-프로필, 1-메틸-1-에틸-프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 1-메틸-1-프로필-부틸, 펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, 1-에틸프로필, 헥실, 이소헥실, 1,1-디메틸부틸, 2,2-디메틸부틸, 3,3-디메틸부틸, 2-에틸부틸 등을 들 수 있다.

[0261] 「C_{1-6} 알콕시」란, 알킬 부분이 상기 정의된 「C_{1-6} 알킬」인 알콕시를 의미한다. 예를 들어, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 부톡시, 이소부톡시, sec-부톡시, tert-부톡시, 펜틸옥시, 이소펜틸옥시, 네오펜틸옥시, 1,2-디메틸프로필옥시, 1-에틸프로필옥시, 헥실옥시, 이소헥실옥시, 1,2,2-트리메틸프로필옥시, 1,1-디메틸부틸옥시, 2,2-디메틸부틸옥시, 3,3-디메틸부틸옥시, 2-에틸부틸옥시 등을 들 수 있다.

[0262] 「할로 C_{1-4} 알킬」이란, 상기 정의된 「할로겐」으로 1부터 9개 치환된, 탄소수 1부터 4개를 갖는 직쇄 또는 분지쇄상의 알킬을 의미한다. 할로겐으로 복수개 치환되어 있는 경우, 각 할로겐은 동일할 수도 있고, 상이할 수도 있다. 예를 들어, 2-플루오로에틸, 2-클로로에틸, 2-브로모에틸, 3-플루오로프로필, 3-클로로프로필, 4-플루오로부틸, 4-클로로부틸, 1,1-디플루오로에틸, 1,1-디플루오로프로필, 1,1-디플루오로-2-메틸프로필, 트리플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 3,3,3-트리플루오로프로필, 4,4,4-트리플루오로부틸, 펜타플루오로에틸, 2,2,2-트리플루오로-1-트리플루오로메틸-에틸 등을 들 수 있다.

[0263] 「할로 C_{1-4} 알콕시」란, 알킬 부분이 상기 정의된 「할로 C_{1-4} 알킬」인 알콕시를 의미한다. 예를 들어, 플루오로메톡시, 클로로메톡시, 브로모메톡시, 2-플루오로에톡시, 2-클로로에톡시, 2-브로모에톡시, 3-플루오로프로폭시, 3-클로로프로폭시, 4-플루오로부톡시, 4-클로로부톡시, 1,1-디플루오로에톡시, 2,2-디플루오로에톡시, 1,1-디플루오로프로폭시, 2,2-디플루오로프로폭시, 3,3-디플루오로프로폭시, 1,1-디플루오로-2-메틸프로폭시, 트리플루오로메톡시, 2,2,2-트리플루오로에톡시, 3,3,3-트리플루오로프로폭시, 4,4,4-트리플루오로부톡시, 펜타플루오로에톡시, 2,2,2-트리플루오로-1-트리플루오로메틸-에톡시 등을 들 수 있다.

[0264] 「히드록시 C_{1-6} 알킬」이란, 1 또는 2개의 히드록시로 치환된 상기 정의된 「C_{1-6} 알킬」을 의미한다. 예를 들어, 히드록시메틸, 2-히드록시에틸, 1-히드록시-1-메틸에틸, 1,2-디히드록시에틸, 3-히드록시프로필, 1-히드록시-2,2-디메틸프로필, 4-히드록시부틸, 1-히드록시-2,2-디메틸부틸, 5-히드록시펜틸, 6-히드록시헥실 등을 들

수 있다.

[0265] 「C_{1-6} 알킬-카르보닐」이란, 상기 정의된 「C_{1-6} 알킬」이 결합한 카르보닐을 의미한다. 예를 들어, 아세틸, 프로피오닐, 2,2-디메틸프로피오닐, 부티릴, 3-메틸부티릴, 2,2-디메틸부티릴, 펜타노일, 4-메틸펜타노일, 헥사노일 등을 들 수 있다.

[0266] 「C_{1-6} 알킬-카르보닐옥시」란, 상기 정의된 「C_{1-6} 알킬」이 결합한 카르보닐옥시를 의미한다. 예를 들어, 메틸카르보닐옥시, 에틸카르보닐옥시, 프로필카르보닐옥시, 이소프로필카르보닐옥시, 부틸카르보닐옥시, 이소부틸카르보닐옥시, sec-부틸카르보닐옥시, tert-부틸카르보닐옥시, 펜틸카르보닐옥시, 이소펜틸카르보닐옥시, 2-메틸부틸카르보닐옥시, 1,1-디메틸프로필카르보닐옥시, 네오펜틸카르보닐옥시, 3,3-디메틸부틸카르보닐옥시, 1-에틸프로필카르보닐옥시, 헥실카르보닐옥시 등을 들 수 있다.

[0267] 「C_{3-7} 시클로알킬」이란, 3부터 7원의, 단환의 시클로알킬을 의미한다. 예를 들어, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 및 시클로헵틸을 들 수 있다.

[0268] 「C_{6-10} 아릴」이란, 6부터 10원의 아릴을 의미한다. 예를 들어, 페닐, 1-나프틸, 2-나프틸 등이 들 수 있고, 이들 중 바람직하게는 페닐이다.

[0269] 「5 또는 6원의, 1, 2 또는 3개의 질소 원자, 산소 원자 또는 황 원자를 포함하는 헤테로아릴」이란, 탄소 원자 이외에 질소 원자, 산소 원자 및 황 원자로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로 원자를 갖는 5 또는 6원의 단환 헤테로아릴을 의미한다. 예를 들어, 푸릴, 티에닐, 피롤릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사디아졸릴(1,2,5-옥사디아졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴), 티아디아졸릴(1,2,5-티아디아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴), 트리아졸릴(1,2,3-트리아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴), 피리딜, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라지닐, 1,3,5-트리아지닐 등을 들 수 있고, 이들 중 바람직하게는 피리딜이다.

[0270] 「4, 5 또는 6원의, 1, 2 또는 3개의 질소 원자, 산소 원자 또는 황 원자를 포함하는 포화 헤테로시클릴」이란, 탄소 원자 이외에 질소 원자, 산소 원자 및 황 원자로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로 원자를 갖는 4, 5 또는 6원의 단환 포화 헤테로시클릴을 의미한다. 당해 헤테로시클릴의 탄소 원자는 옥소로 치환되어 있을 수도 있고, 헤테로 원자로서 황 원자를 포함하는 경우, 당해 황 원자는 모노옥시드화 또는 디옥시드화되어 있을 수도 있다. 예를 들어, 옥세타닐, 아제티디닐, 테트라히드로푸릴, 테트라히드로피라닐, 테트라히드로티에닐, 테트라히드로티오피라닐, 옥사졸리디닐, 이소옥사졸리디닐, 티아졸리디닐, 이소티아졸리디닐, 이미다졸리디닐, 피라졸리디닐, 피롤리디닐, 피페리딜(피페리디노도 포함한다), 모르폴리닐(모르폴리노도 포함한다), 티오모르폴리닐(티오모르폴리노도 포함한다), 피페라지닐, 1,1-디옥시도이소티아졸리디닐, 1,1-디옥시도테트라히드로티에닐, 1,1-디옥시도테트라히드로티오피라닐, 1,1-디옥시도티오모르폴리닐(1,1-디옥시도티오모르폴리노도 포함한다) 등을 들 수 있다. 또한, 당해 포화 헤테로시클릴은 부분 포화일 수도 있고, 예를 들어, 이미다졸리닐, 옥사졸리닐, 피라졸리닐, 티아졸리닐 등을 들 수 있다. 이들 중 바람직하게는 옥세타닐이다.

[0271] 「C_{1-6} 알킬술파닐」이란, 상기 정의된 「C_{1-6} 알킬」이 결합한 술파닐을 의미한다. 예를 들어, 메틸술파닐, 에틸술파닐, 프로필술파닐, 이소프로필술파닐, n-부틸술파닐, 이소부틸술파닐, sec-부틸술파닐, tert-부틸술파닐, 펜틸술파닐, 1,1-디메틸프로필술파닐, 2,2-디메틸프로필술파닐, 헥실술파닐 등을 들 수 있다.

[0272] 「C_{2-6} 알키닐」이란, 탄소수 2로부터 6개를 갖는 직쇄 또는 분지쇄상의 적어도 1개의 삼중 결합을 갖는 탄화수소를 의미한다. 예를 들어, 에티닐, 1-프로피닐, 2-프로피닐, 1-부티닐, 2-부티닐, 3-부티닐, 1-메틸-2-프로피닐, 3,3-디메틸부티닐(즉, 3,3-디메틸부트-1-이닐) 등을 들 수 있다.

[0273] 「$-(C_nH_{2n})-$」이란, 탄소수 n 및 수소수 2n의, 직쇄상 또는 분지쇄상의 알킬렌을 의미한다. 예를 들어, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-C(CH_3)_2-$, $-CH(CH_3)CH_2-$ 등을 들 수 있다.

[0274] R^2가 (10) $-(C_nH_{2n})-R^b$이며, R^b가 (k) $-NR^{b14}C(O)R^{b15}$일 경우의 R^{b15} 중의 「(ii) C_{1-8} 알킬(당해 C_{1-8} 알킬은 히드록시, 할로 C_{1-4} 알킬, C_{1-6} 알콕시 및 C_{6-10} 아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환될 수도 있다)」란, 상기 정의된 「C_{1-8} 알킬」의 치환 가능한 위치에, 히드록시, 상기 정의된 「할로 C_{1-4} 알킬」, 상기 정의된 「C_{1-6} 알콕시」 및 상기 정의된 「C_{6-10} 아릴」로 이루어지는 군으로부터 선택되는 동일하거나

또는 상이한 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환된 C_{1-8} 알킬, 또는 비치환된 C_{1-8} 알킬을 의미한다. R^b의 일례로서, 2-에톡시-3-메톡시프로필카르보닐아미노, 1-메틸-1-메톡시-2,2,2-트리플루오로에틸카르보닐아미노 등을 들 수 있다.

[0275] R^2가 (10) $-(C_nH_{2n})-R^b$이며, R^b가 (k) $-NR^{b14}C(O)R^{b15}$일 경우의 R^{b15} 중의 「(iv) C_{3-7} 시클로알킬(당해 C_{3-7} 시클로알킬은 C_{1-6} 알킬, 할로겐, 히드록시 C_{1-6} 알킬 및 할로 C_{1-4} 알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 치환될 수도 있고/있거나, 벤젠환과 축합환을 형성할 수도 있다)」란, (1) 상기 정의된 「C_{3-7} 시클로알킬」의 치환 가능한 위치에, 상기 정의된 「C_{1-6} 알킬」, 상기 정의된 「할로겐」, 상기 정의된 「히드록시 C_{1-6} 알킬」 및 상기 정의된 「할로 C_{1-4} 알킬」로 이루어지는 군으로부터 선택되는 동일하거나 또는 상이한 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 치환된 C_{3-7} 시클로알킬, (2) 비치환된 C_{3-7} 시클로알킬, 또는 (3) (1) 또는 (2)의 C_{3-7} 시클로알킬의 축합 가능한 위치에서, 1개의 벤젠환과 축합한 C_{3-7} 시클로알킬을 의미한다. R^b의 일례로서, 1,2,3,4-테트라히드로-나프탈렌-2-일카르보닐아미노, 2-메틸-인단-2-일카르보닐아미노 등을 들 수 있다.

[0276] R^2가 (10) $-(C_nH_{2n})-R^b$이며, R^b가 (k) $-NR^{b14}C(O)R^{b15}$인 경우에, 「R^{b14}와 R^{b15}는, R^{b14}가 결합하는 질소 원자 및 R^{b15}가 결합하는 탄소 원자와 합쳐져서 4, 5 또는 6원의 락탐을 형성할 수도 있다」란, R^b가 2-옥소-아제티딘-1-일, 2-옥소-피롤리딘-1-일, 2-옥소-피페리딘-1-일 등인 것을 의미한다.

[0277] 또한 이 경우에, 「당해 락탐은 1, 2 또는 3개의 C_{1-6} 알킬로 치환될 수도 있고/있거나, 벤젠환과 축합환을 형성할 수도 있다」란, 상기 「락탐」 외에, (1) 락탐의 치환 가능한 위치에 동일하거나 또는 상이한 1, 2 또는 3개의 상기 정의된 C_{1-6} 알킬로 치환되어 있는 것, (2) 락탐의 축합 가능한 위치에, 1개의 벤젠환이 축합되어 있는 것, 및 (3) C_{1-6} 알킬로 치환된 락탐의 축합 가능한 위치에, 1개의 벤젠환이 축합되어 있는 것을 의미한다. R^b의 일례로서, 3,4-디메틸-2-옥소-피롤리딘-1-일, 1-옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일, 3,3-디메틸-2-옥소-2,3-디히드로-인돌-1-일 등을 들 수 있다.

[0278] 식 [I]로 표시되는 화합물에 있어서, 각 기에 관한 적합한 형태는 이하와 같다.

[0279] R^1은, 바람직하게는 클로로, 메틸, 시아노 또는 트리플루오로메틸이며, 보다 바람직하게는 클로로 또는 트리플루오로메틸이며, 더욱 바람직하게는 클로로이다.

[0280] R^2는, 바람직하게는

[0281] (1) 할로겐,

[0282] (2) 히드록시,

[0283] (3) 카르복시,

[0284] (5) C_{1-6} 알콕시,

[0285] (6) 할로 C_{1-4} 알콕시,

[0286] (7) 할로 C_{1-4} 알킬,

[0287] (8) C_{1-6} 알킬-카르보닐,

[0288] (9) $-C(O)NR^{a1}R^{a2}$(R^{a1} 및 R^{a2}는 상기와 동의이다), 또는

[0289] (10) $-(C_nH_{2n})-R^b$(R^b는 상기와 동의이다)이고,

[0290] 보다 바람직하게는,

[0291] (10) -(C_nH_{2n})-R^b(R^b는 상기와 동의이다)이다.

[0292] R^b는, 바람직하게는

[0293] (g) -$NR^{b5}C(O)NR^{b6}R^{b7}$(R^{b5}, R^{b6} 및 R^{b7}은 상기와 동의이다),

[0294] (h) -$NR^{b8}R^{b9}$(R^{b8} 및 R^{b9}는 상기와 동의이다),

[0295] (i) -$NR^{b10}S(O)_2R^{b11}$(R^{b10} 및 R^{b11}은 상기와 동의이다),

[0296] (j) -$NR^{b12}C(O)OR^{b13}$(R^{b12} 및 R^{b13}은 상기와 동의이다), 또는

[0297] (k) -$NR^{b14}C(O)R^{b15}$(R^{b14} 및 R^{b15}는 상기와 동의이다)이고,

[0298] 보다 바람직하게는,

[0299] (k) -$NR^{b14}C(O)R^{b15}$(R^{b14} 및 R^{b15}는 상기와 동의이다)이다.

[0300] n은 바람직하게는 1 또는 2이며, 보다 바람직하게는 1이다.

[0301] R^{b14}는, 바람직하게는 수소 또는 메틸이며, 보다 바람직하게는 수소이다.

[0302] R^{b15}는, 바람직하게는

[0303] (ii) C_{1-4} 알킬(당해 C_{1-4} 알킬은 히드록시, 트리플루오로메틸, C_{1-4} 알콕시 및 페닐로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환될 수도 있다), 또는

[0304] (iv) C_{3-7} 시클로알킬(당해 C_{3-7} 시클로알킬은 C_{1-4} 알킬, 할로겐, 히드록시 C_{1-4} 알킬 및 트리플루오로메틸로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 치환될 수도 있다)이고,

[0305] 보다 바람직하게는, 1 또는 2개의 트리플루오로메틸 및 C_{1-4} 알콕시로 치환될 수도 있는 C_{1-4} 알킬, 또는 1개의 트리플루오로메틸로 치환될 수도 있는 C_{3-7} 시클로알킬이며, 더욱 바람직하게는, tert-부틸, 3,3,3-트리플루오로-2,2-디메틸프로필, 3,3,3-트리플루오로-2-메톡시-2-메틸프로필, 3,3,3-트리플루오로-2-메틸-2-트리플루오로메틸프로필, 또는 1-트리플루오로메틸시클로프로필이다.

[0306] R^3은, 바람직하게는

[0307] (3) C_{1-6} 알킬, 또는

[0308] (4) -OR^c{R^c는 이하의 (a)부터 (f)로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환될 수도 있는 C_{1-6} 알킬이다;

[0309] (a) 할로겐,

[0310] (b) 히드록시,

[0311] (c) C_{1-6} 알콕시,

[0312] (d) -$C(O)NR^{c1}R^{c2}$(R^{c1} 및 R^{c2}는 상기와 동의이다),

[0313] (e) C_{6-10} 아릴(당해 C_{6-10} 아릴은

[0314] (i) 할로겐,

[0315] (ii) 히드록시,

[0316] (iii) C_{1-6} 알킬,

[0317] (iv) C_{1-6} 알콕시, 및

[0318] (v) 할로 C_{1-4} 알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환될 수도 있다), 및

[0319] (f) 5 또는 6원의, 1, 2 또는 3개의 질소 원자, 산소 원자 또는 황 원자를 포함하는 헤테로아릴(당해 헤테로아릴은

[0320] (i) 할로겐,

[0321] (ii) 히드록시,

[0322] (iii) C_{1-6} 알킬,

[0323] (iv) C_{1-6} 알콕시, 및

[0324] (v) 할로 C_{1-4} 알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환될 수도 있다)}

[0325] 이다.

[0326] R^c는, 바람직하게는 이하의 (e) 및 (f)로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환될 수도 있는 메틸;

[0327] (e) C_{6-10} 아릴(당해 C_{6-10} 아릴은

[0328] (i) 할로겐,

[0329] (ii) 히드록시,

[0330] (iii) C_{1-6} 알킬,

[0331] (iv) C_{1-6} 알콕시, 및

[0332] (v) 할로 C_{1-4} 알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환될 수도 있다), 및

[0333] (f) 5 또는 6원의, 1, 2 또는 3개의 질소 원자, 산소 원자 또는 황 원자를 포함하는 헤테로아릴(당해 헤테로아릴은

[0334] (i) 할로겐,

[0335] (ii) 히드록시,

[0336] (iii) C_{1-6} 알킬,

[0337] (iv) C_{1-6} 알콕시, 및

[0338] (v) 할로 C_{1-4} 알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환될 수도 있다)이고,

[0339] 보다 바람직하게는, 이하의 (e1) 및 (f1)으로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환될 수도 있는 메틸;

[0340] (e1) 페닐(당해 페닐은

[0341] (i) 할로겐,

[0342] (ii) 히드록시,

[0343] (iii) C_{1-6} 알킬,

[0344] (iv) C_{1-6} 알콕시, 및

[0345] (v) 할로 C_{1-4} 알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환될 수도 있다), 및

[0346] (f1) 피리딜(당해 피리딜은

[0347] (i) 할로겐,

[0348] (ii) 히드록시,

[0349] (iii) C_{1-6} 알킬,

[0350] (iv) C_{1-6} 알콕시, 및

[0351] (v) 할로 C_{1-4} 알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환될 수도 있다)이다.

[0352] R^4는, 바람직하게는 수소, 플루오로, 클로로, 또는 메틸이며, 보다 바람직하게는 수소이다.

[0353] R^5는, 바람직하게는

[0354] (1) 할로겐,

[0355] (4) C_{1-6} 알킬(당해 C_{1-6} 알킬은 할로겐, C_{6-10} 아릴 및 C_{1-6} 알콕시로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환될 수도 있다),

[0356] (5) C_{3-7} 시클로알킬,

[0357] (6) $-OR^d${R^d는

[0358] (a) C_{2-6} 알키닐,

[0359] (b) 1, 2 또는 3개의 C_{1-6} 알킬로 치환될 수도 있는 C_{3-7} 시클로알킬, 또는

[0360] (c) C_{1-8} 알킬(당해 C_{1-8} 알킬은 이하의 (i)부터 (v)로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환될 수도 있다;

[0361] (i) 할로겐,

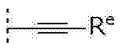
[0362] (ii) C_{6-10} 아릴,

[0363] (iii) C_{1-6} 알콕시,

[0364] (iv) C_{3-7} 시클로알킬(당해 C_{3-7} 시클로알킬은 C_{1-6} 알킬 및 할로 C_{1-4} 알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환될 수도 있다), 및

[0365] (v) 4, 5 또는 6원의, 1개의 산소 원자를 포함하는 포화 헤테로시클릴(당해 포화 헤테로시클릴은 C_{1-6} 알킬 및 할로 C_{1-4} 알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환될 수도 있다))이다}, 또는

[0366] (7) 식:

[0367] 

[0368] {식 중, R^e는

[0369] (a) C_{1-6} 알킬,

[0370] (b) C_{3-7} 시클로알킬,

[0371] (c) 5 또는 6원의, 1, 2 또는 3개의 질소 원자, 산소 원자 또는 황 원자를 포함하는 헤테로아릴, 또는

[0372] (d) C_{6-10} 아릴(당해 C_{6-10} 아릴은

[0373] (i) 할로겐,

[0374] (ii) C_{1-6} 알킬,

[0375] (iii) 할로 C_{1-4} 알킬,

[0376] (iv) C_{1-6} 알콕시, 및

[0377] (v) 할로 C_{1-4} 알콕시로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환될 수도 있다)이다}

[0378] 이다.

[0379] R^d는, 바람직하게는 C_{1-8} 알킬(당해 C_{1-8} 알킬은 이하의 (i)부터 (v)로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환될 수도 있다;

[0380] (i) 할로겐,

[0381] (ii) C_{6-10} 아릴,

[0382] (iii) C_{1-6} 알콕시,

[0383] (iv) C_{3-7} 시클로알킬(당해 C_{3-7} 시클로알킬은 C_{1-6} 알킬 및 할로 C_{1-4} 알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환될 수도 있다), 및

[0384] (v) 4, 5 또는 6원의, 1개의 산소 원자를 포함하는 포화 헤테로시클릴(당해 포화 헤테로시클릴은 C_{1-6} 알킬 및 할로 C_{1-4} 알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환될 수도 있다)이다.

[0385] R^e는, 바람직하게는

[0386] (b) C_{3-7} 시클로알킬,

[0387] (c) 5 또는 6원의, 1, 2 또는 3개의 질소 원자, 산소 원자 또는 황 원자를 포함하는 헤테로아릴, 또는

[0388] (d) C_{6-10} 아릴(당해 C_{6-10} 아릴은

[0389] (i) 할로겐,

[0390] (ii) C_{1-6} 알킬,

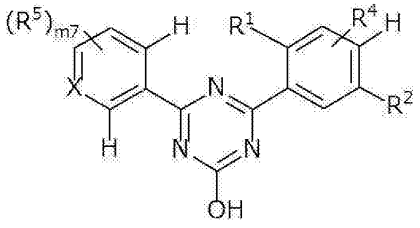
[0391] (iii) 할로 C_{1-4} 알킬,

[0392] (iv) C_{1-6} 알콕시, 및

[0393] (v) 할로 C_{1-4} 알콕시로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환될 수도 있다)이다.

[0394] m1은 바람직하게는 0, 1 또는 2이며, 보다 바람직하게는 1 또는 2이다.

[0395] 식 [I]로 표시되는 화합물에 있어서, 바람직한 형태의 하나는, 하기 식 [I-A]:



[I-A]

[0396]

[0397] [식 중, R^4 및 R^5는 수소 원자가 표기된 탄소 원자에는 치환하지 않고,

[0398] X, R^1, R^2, R^4는 상기 식 [I]에 있어서의 정의와 동일하며,

[0399] R^5는

[0400] (1) 할로겐,

[0401] (4) C_{1-6} 알킬(당해 C_{1-6} 알킬은 할로겐, C_{6-10} 아릴 및 C_{1-6} 알콕시로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환될 수도 있다),

[0402] (5) C_{3-7} 시클로알킬, 또는

[0403] (6) $-OR^d${R^d는

[0404] (a) C_{2-6} 알키닐, 또는

[0405] (c) C_{1-8} 알킬(당해 C_{1-8} 알킬은 이하의 (i)부터 (v)로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환될 수도 있다;

[0406] (i) 할로겐,

[0407] (ii) C_{6-10} 아릴,

[0408] (iii) C_{1-6} 알콕시,

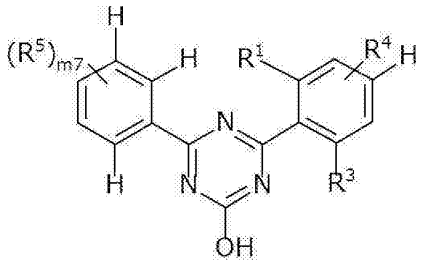
[0409] (iv) C_{3-7} 시클로알킬(당해 C_{3-7} 시클로알킬은 C_{1-6} 알킬 및 할로 C_{1-4} 알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환될 수도 있다), 및

[0410] (v) 4, 5 또는 6원의, 1, 2 또는 3개의 질소 원자, 산소 원자 또는 황 원자를 포함하는 포화 헤테로시클릴(당해 포화 헤테로시클릴은 C_{1-6} 알킬 및 할로 C_{1-4} 알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환될 수도 있다))이다}이며,

[0411] m7은 0, 1 또는 2이며, m7이 2일 때, 각 R^5는 독립적으로 선택된다]

[0412] 로 표시되는 화합물이다.

[0413] 식 [I]로 표시되는 화합물에 있어서, 바람직한 다른 형태의 하나는, 하기 식 [I-B]:



[I-B]

[0414]

[0415] [식 중, R^4 및 R^5는 수소 원자가 표기된 탄소 원자에는 치환하지 않고,

[0416] X, R^3, R^4는 상기 식 [I]에 있어서의 정의와 동일하며,

[0417] R^1은 클로로 또는 트리플루오로메틸이며,

[0418] R^5는

[0419] (4) C_{1-6} 알킬(당해 C_{1-6} 알킬은 할로겐, C_{6-10} 아릴 및 C_{1-6} 알콕시로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환될 수도 있다),

[0420] (6) $-OR^d${R^d는

[0421] C_{1-8} 알킬(당해 C_{1-8} 알킬은 이하의 (i)부터 (iv)로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로

치환될 수도 있다;

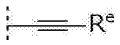
[0422] (i) 할로겐,

[0423] (ii) C_{6-10} 아릴,

[0424] (iii) C_{1-6} 알콕시, 및

[0425] (iv) C_{3-7} 시클로알킬(당해 C_{3-7} 시클로알킬은 C_{1-6} 알킬 및 할로 C_{1-4} 알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환될 수도 있다)}, 또는

[0426] (7) 식:

[0427] 

[0428] {식 중, R^e는

[0429] (b) C_{3-7} 시클로알킬, 또는

[0430] (d) C_{6-10} 아릴(당해 C_{6-10} 아릴은

[0431] (i) 할로겐,

[0432] (ii) C_{1-6} 알킬,

[0433] (iii) 할로 C_{1-4} 알킬,

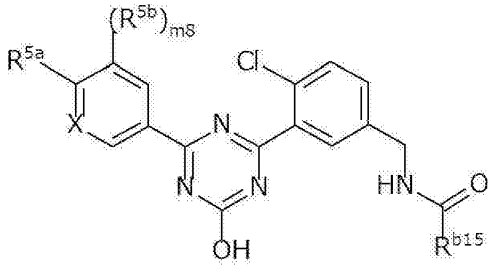
[0434] (iv) C_{1-6} 알콕시, 및

[0435] (v) 할로 C_{1-4} 알콕시로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환될 수도 있다)}이며,

[0436] m7은 0, 1 또는 2이며, m7이 2일 때, 각 R^5는 독립적으로 선택된다]

[0437] 로 표시되는 화합물이다.

[0438] 식 [I]로 표시되는 화합물에 있어서, 바람직한 다른 형태의 하나는, 하기 식 [I-C]:



[I-C]

[0439]

[0440] [식 중,

[0441] X는 CH 또는 N이며,

[0442] R^{b15}는

[0443] (ii) C_{1-4} 알킬(당해 C_{1-4} 알킬은 트리플루오로메틸 및 메톡시로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환될 수도 있다), 또는

[0444] (iv) 트리플루오로메틸로 치환될 수도 있는 C_{3-7} 시클로알킬이고,

[0445] R^{5a}는

[0446] (1) 플루오로,

[0447] (4) 메틸(당해 메틸은 3개의 플루오로로 치환될 수도 있다), 또는

[0448] (6) -OR^d {R^d는

[0449] (a) C_{2-4} 알키닐, 또는

[0450] (c) 1개의 C_{3-7} 시클로알킬로 치환될 수도 있는 C_{1-4} 알킬(당해 C_{3-7} 시클로알킬은 1개의 트리플루오로메틸로 치환될 수도 있다)}이며,

[0451] R^{5b}는

[0452] (1) 할로겐,

[0453] (4) C_{1-4} 알킬, 또는

[0454] (5) 시클로프로필이며,

[0455] m8은 0 또는 1이다]

[0456] 로 표시되는 화합물이다.

[0457] 식 [I]로 표시되는 화합물(이하, 본 발명 화합물이라고도 한다)의 약학상 허용되는 염은 본 발명 화합물과 무독한 염을 형성하는 것이라면 어떠한 염이어도 되고, 예를 들어, 무기산과의 염, 유기산과의 염, 무기 염기와의 염, 유기 염기와의 염, 아미노산과의 염 등을 들 수 있다.

[0458] 다양한 형태의 약학상 허용되는 염이 당분야에서 주지이며, 예를 들어 이하의 참고 문헌에 기재되어 있다.

[0459] (a) 베르게(Berge) 등, J. Pharm. Sci., 66, p1-19(1977),

[0460] (b) 스탈(Stahl) 등, 「Handbook of Pharmaceutical Salt: Properties, Selection, and Use」(Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002),

[0461] (c) 파울레쿤(Paulekuhn) 등, J. Med. Chem., 50, p6665-6672(2007)

[0462] 무기산과의 염으로서, 예를 들어, 염산, 질산, 황산, 인산, 브롬화수소산 등과의 염을 들 수 있다.

[0463] 유기산과의 염으로서, 예를 들어, 옥살산, 말레산, 시트르산, 푸마르산, 락트산, 말산, 숙신산, 타르타르산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 글루콘산, 아스코르브산, 메탄술폰산, 벤젠술폰산, p-톨루엔술폰산 등과의 염을 들 수 있다.

[0464] 또한, 유기산과의 염으로서, 예를 들어, 아디프산, 알긴산, 4-아미노살리실산, 안히드로메틸렌시트르산(anhydromethylenecitric acid), 벤조산, 에데트산칼슘, 캄포산, 캄포-10-술폰산, 탄산, 에데트산, 에탄-1,2-디술폰산, 도데실황산, 에탄술폰산, 글루코헵톤산, 글루쿠론산, 글리콜릴아르사닐산, 헥실레조르신산, 불화수소산, 요오드화수소산, 히드록시-나프토산, 2-히드록시-1-에탄술폰산, 락토비온산, 만델산, 메틸황산, 메틸질산, 메틸렌비스(살리실산), 갈락타르산, 나프탈렌-2-술폰산, 2-나프토산, 1,5-나프탈렌디술폰산, 올레산, 파모산, 판토텐산, 펙틴산, 피크르산, 프로피온산, 폴리갈락투론산, 살리실산, 스테아르산, 탄닌산, 테오클산, 티오시안산 또는 운데칸산 등과의 염을 들 수 있다.

[0465] 무기 염기와의 염으로서, 예를 들어, 나트륨염, 칼륨염, 칼슘염, 마그네슘염, 암모늄염 등을 들 수 있다.

[0466] 또한, 무기 염기와의 염으로서, 예를 들어 알루미늄, 바륨, 비스무트, 리튬 또는 아연과의 염을 들 수 있다.

[0467] 유기 염기와의 염으로서, 예를 들어, 메틸아민, 디에틸아민, 트리메틸아민, 트리에틸아민, 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 에틸렌디아민, 트리스(히드록시메틸)메틸아민, 디시클로헥실아민, N,N'-디벤질에틸렌디아민, 구아니딘, 피리딘, 피콜린, 콜린, 신코닌, 메글루민 등과의 염을 들 수 있다.

[0468] 또한, 유기 염기와의 염으로서, 예를 들어, 아레콜린, 베타인, 클레미졸, N-메틸글루카민, N-벤질페네틸아민 또는 트리스(히드록시메틸)메틸아민과의 염을 들 수 있다.

[0469] 아미노산과의 염으로서, 예를 들어, 리신, 아르기닌, 아스파라긴산, 글루탐산 등과의 염을 들 수 있다.

[0470] 상기 염 중, 바람직하게는 염산, 황산 또는 p-톨루엔술폰산과의 염이다.

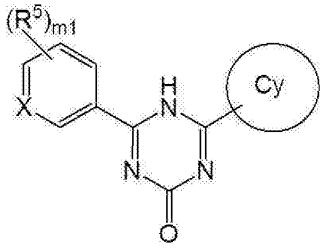
[0471] 공지된 방법에 따라, 식 [I]로 표시되는 화합물과, 무기 염기, 유기 염기, 무기산, 유기산 또는 아미노산을 반응시킴으로써, 각각의 염을 얻을 수 있다.

[0472] 식 [I]로 표시되는 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염은 용매화물로서 존재하기도 한다. 「용매화물」이란, 식 [I]로 표시되는 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염에, 용매의 분자가 배위한 것이며, 수화물도 포함된다. 용매화물은 약학상 허용되는 용매화물이 바람직하다. 예를 들어, 식 [I]로 표시되는 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염의 수화물, 에탄올레이트, 디메틸술폭시데이트 등을 들 수 있다. 구체적으로는, 식 [I]로 표시되는 화합물의 반수화물, 1수화물, 2수화물 또는 1에탄올레이트, 또는 식 [I]로 표시되는 화합물의 나트륨염의 1수화물 또는 2염산염의 2/3 에탄올레이트 등을 들 수 있다.

[0473] 공지된 방법에 따라, 당해 용매화물을 얻을 수 있다.

[0474] 또한, 식 [I]로 표시되는 화합물은 동위 원소(예를 들어, ^{2}H, ^{3}H, ^{14}C, ^{35}S 등)로 표지되어 있을 수도 있다.

[0475] 본 발명 화합물은 호변이성체로서 존재하는 경우가 있다. 당해 경우, 본 발명 화합물은 개개의 호변이성체 또는 호변이성체의 혼합물로서 존재할 수 있다. 예를 들어, 식 [I]로 표시되는 화합물에는, 하기에 나타내는 호변이성체

[0476] 

[0477] 가 존재할 수 있는데, 당해 호변이성체도 식 [I]로 표시되는 화합물에 포함된다.

[0478] 본 발명 화합물은 탄소 이중 결합을 갖는 경우가 있다. 그 경우, 본 발명 화합물은 E체, Z체, 또는 E체와 Z체의 혼합물로서 존재할 수 있다.

[0479] 본 발명 화합물은 시스/트랜스 이성체로서 인식해야 할 입체 이성체가 존재하는 경우가 있다. 그 경우, 본 발명 화합물은 시스체, 트랜스체, 또는 시스체와 트랜스체의 혼합물로서 존재할 수 있다.

[0480] 본 발명 화합물은 1 또는 그 이상의 비대칭 탄소를 갖는 경우가 있다. 그 경우, 본 발명 화합물은 단일의 에난티오머, 단일의 디아스테레오머, 에난티오머의 혼합물 또는 디아스테레오머의 혼합물로서 존재하는 경우가 있다.

[0481] 본 발명 화합물은 아트로프 이성체로서 존재하는 경우가 있다. 그 경우, 본 발명 화합물은 개개의 아트로프 이성체 또는 아트로프 이성체의 혼합물로서 존재할 수 있다.

[0482] 본 발명 화합물은 상기 이성체를 발생시키는 구조상의 특징을 동시에 복수 포함하는 경우가 있다. 또한, 본 발명 화합물은 상기 이성체를 모든 비율로 포함할 수 있다.

[0483] 본원 명세서에 입체 화학을 특정하지 않고 표기한 식, 화학 구조 또는 화합물명은, 달리 주석 등의 언급이 없는 한, 존재할 수 있는 상기 이성체 모두를 포함한다.

[0484] 디아스테레오머 혼합물은 크로마토그래피나 결정화 등의 관용되고 있는 방법에 의해, 각각의 디아스테레오머로 분리할 수 있다. 또한, 입체 화학적으로 단일한 출발 물질을 사용함으로써, 또는 입체 선택적인 반응을 사용하는 합성 방법에 의해 각각의 디아스테레오머를 만들 수도 있다.

[0485] 에난티오머의 혼합물로부터 각각의 단일한 에난티오머로의 분리는 당분야에서 잘 알려진 방법으로 행할 수 있다.

[0486] 예를 들어, 디아스테레오머 혼합물은, 에난티오머의 혼합물과, 실질적으로 순수한 에난티오머이며 키랄 보조제(chiral auxiliary)로서 알려져 있는 화합물을 반응시킴으로써 제조할 수 있다. 당해 디아스테레오머 혼합물은 상기한 바와 같이 각각의 디아스테레오머로 분리할 수 있다. 분리된 디아스테레오머를, 부가된 키랄 보조제를

개열로 제거함으로써, 목적으로 하는 에난티오머로 변환할 수 있다.

[0487] 또한, 당분야에서 잘 알려진, 키랄 고정상을 사용하는 크로마토그래피법에 의해, 화합물의 에난티오머 혼합물을 직접 분리할 수도 있다.

[0488] 또는, 화합물의 어느 한쪽의 에난티오머를, 실질적으로 순수한 광학 활성 출발 원료를 사용함으로써, 또는 프로키랄(prochiral) 중간체에 대하여 키랄 보조제나 비대칭 촉매를 사용한 입체 선택적 합성(비대칭 유도)을 행함으로써 얻을 수도 있다.

[0489] 절대 입체 배치는 결정성의 생성물 또는 중간체의 X선 결정 해석에 의해 결정할 수 있다. 그 때, 필요에 따라서는 입체 배치가 기지인 비대칭 중심을 갖는 시약으로 유도화된 결정성의 생성물 또는 중간체를 사용할 수도 있다.

[0490] 식 [I]로 표시되는 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염으로서는, 실질적으로 정제된, 식 [I]로 표시되는 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염이 바람직하다. 더욱 바람직하게는, 80% 이상의 순도로 정제된, 식 [I]로 표시되는 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염이다.

[0491] 「의약 조성물」로서는, 정제, 캡슐제, 과립제, 가루약, 트로키제, 시럽제, 유제, 현탁제 등의 경구제, 또는 외용제, 좌제, 주사제, 점안제, 경비제, 경폐제 등의 비경구제를 들 수 있다.

[0492] 본 발명 의약 조성물은 의약 제제의 기술분야에 있어서 자체 공지된 방법에 따라, 식 [I]로 표시되는 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염, 또는 그의 용매화물을, 적어도 1종 이상의 약학상 허용되는 담체 등과, 적절히, 적당량 혼합 등을 함으로써 제조된다. 당해 의약 조성물 중의 식 [I]로 표시되는 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염, 또는 그의 용매화물의 함량은 제형, 투여량 등에 따라 상이한데, 예를 들어, 조성물 전체의 0.00001부터 100중량%이다.

[0493] 당해 「약학상 허용되는 담체」로서는, 제제 소재로서 관용의 각종 유기 또는 무기 담체 물질을 들 수 있고, 예를 들어, 고형 제제에 있어서의 부형제, 붕괴제, 결합제, 유동화제, 활택제 등, 또는 액상 제제에 있어서의 용제, 용해 보조제, 현탁화제, 등장화제, 완충제, 무통화제, 계면 활성제, pH 조정제, 점조제 등을 들 수 있다. 또한 필요에 따라, 보존제, 항산화제, 착색제, 감미제 등의 첨가물이 사용된다.

[0494] 「부형제」로서는, 예를 들어, 유당, 백당, D-만니톨, D-소르비톨, 옥수수 전분, 덱스트린, 미결정 셀룰로오스, 결정 셀룰로오스, 카르멜로오스, 카르멜로오스칼슘, 카르복시메틸스타치나트륨, 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스, 아라비아 고무 등을 들 수 있다.

[0495] 「붕괴제」로서는, 예를 들어, 카르멜로오스, 카르멜로오스칼슘, 카르멜로오스나트륨, 카르복시메틸스타치나트륨, 크로스카르멜로오스나트륨, 크로스포비돈, 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 결정 셀룰로오스 등을 들 수 있다.

[0496] 「결합제」로서는, 예를 들어, 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스, 포비돈, 결정 셀룰로오스, 백당, 덱스트린, 전분, 젤라틴, 카르멜로오스나트륨, 아라비아 고무 등을 들 수 있다.

[0497] 「유동화제」로서는, 예를 들어, 경질 무수 규산, 스테아르산마그네슘 등을 들 수 있다.

[0498] 「활택제」로서는, 예를 들어, 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘, 탈크 등을 들 수 있다.

[0499] 「용제」로서는, 예를 들어, 정제수, 에탄올, 프로필렌글리콜, 매크로골, 참기름, 옥수수유, 올리브유 등을 들 수 있다.

[0500] 「용해 보조제」로서는, 예를 들어, 프로필렌글리콜, D-만니톨, 벤조산벤질, 에탄올, 트리에탄올아민, 탄산나트륨, 시트르산나트륨 등을 들 수 있다.

[0501] 「현탁화제」로서는, 예를 들어, 염화벤잘코늄, 카르멜로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 프로필렌글리콜, 포비돈, 메틸셀룰로오스, 모노스테아르산글리세린 등을 들 수 있다.

[0502] 「등장화제」로서는, 예를 들어, 포도당, D-소르비톨, 염화나트륨, D-만니톨 등을 들 수 있다.

[0503] 「완충제」로서는, 예를 들어, 인산수소나트륨, 아세트산나트륨, 탄산나트륨, 시트르산나트륨 등을 들 수 있다.

[0504] 「무통화제」로서는, 예를 들어, 벤질알코올 등을 들 수 있다.

[0505] 「계면 활성제」로서는, 예를 들어, 폴리옥시에틸렌 경화 피마자유, 모노스테아르산폴리에틸렌글리콜, 폴리옥시

에틸렌소르비탄 지방산에스테르, 알킬디아미노에틸글리신, 알킬벤젠술폰산염, 염화벤제토늄 등을 들 수 있다.

[0506] 「pH 조정제」로서는, 예를 들어, 염산, 황산, 인산, 시트르산, 아세트산, 탄산수소나트륨, 탄산나트륨, 수산화칼륨, 수산화나트륨, 모노에탄올아민, 트리에탄올아민 등을 들 수 있다.

[0507] 「점조제」로서는, 예를 들어, 폴리비닐알코올, 카르복시비닐 중합체, 메틸셀룰로오스, 히드록시에틸셀룰로오스, 폴리에틸렌글리콜, 덱스트란 등을 들 수 있다.

[0508] 「보존제」로서는, 예를 들어, 파라옥시벤조산에틸, 클로로부탄올, 벤질알코올, 데히드로아세트산나트륨, 소르브산 등을 들 수 있다.

[0509] 「항산화제」로서는, 예를 들어, 아황산나트륨, 아스코르브산 등을 들 수 있다.

[0510] 「착색제」로서는, 예를 들어, 식용 색소(예: 식용 적색 2호 또는 3호, 식용 황색 4호 또는 5호 등), β-카로틴 등을 들 수 있다.

[0511] 「감미제」로서는, 예를 들어, 사카린나트륨, 글리시리진산2칼륨, 아스파탐 등을 들 수 있다.

[0512] 본 발명 의약 조성물은 인간은 물론, 인간 이외의 포유 동물(예: 햄스터, 모르모트, 고양이, 개, 돼지, 소, 말, 양, 원숭이 등)에 대해서도, 경구적 또는 비경구적(예: 국소, 직장, 정맥 투여 등)으로 투여할 수 있다. 투여량은 투여 대상, 질환, 증상, 제형, 투여 루트 등에 따라 상이한데, 예를 들어, 성인의 환자(체중: 약 60kg)에게 경구 투여할 경우의 투여량은 유효 성분인 본 발명 화합물로서, 1일당, 통상 약 0.1μg부터 10g의 범위이다. 이 양을 1회 내지 수회로 나누어서 투여할 수 있다.

[0513] 상기 식 [I]로 표시되는 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염, 또는 그의 용매화물을 의약 분야에서 행하여지고 있는 일반적인 방법으로 1제 또는 복수의 다른 약제(이하, 병용 약제라고도 한다)와 조합하여 사용(이하, 병용이라고도 한다)할 수 있다.

[0514] 상기 식 [I]로 표시되는 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염, 또는 그의 용매화물, 및 병용 약제의 투여 시기는 한정되지 않고, 이들을 투여 대상에 대하여 배합제로서 투여할 수도 있고, 양쪽 제제를 동시에 또는 일정한 간격을 두고 투여할 수도 있다. 또한, 본 발명의 의약 조성물 및 병용 약제를 포함하는 키트인 것을 특징으로 하는 의약으로서 사용할 수도 있다. 병용 약제의 투여량은 임상상 사용되고 있는 투여량에 준하면 되고, 투여 대상, 질환, 증상, 제형, 투여 루트, 투여 시간, 조합 등에 따라 적절히 선택할 수 있다. 병용 약제의 투여 형태는 특별히 한정되지 않고 본 발명 화합물 또는 그의 염, 또는 그의 용매화물과 병용 약제가 조합되어 있으면 된다.

[0515] 병용 약제로서는, 프로스타글란딘 제제, β 차단약, α 수용체 작동약, 교감 신경 자극제, α 차단약, 탄산탈수효소 저해제, 항콜린에스테라아제 제(劑), Rho 키나아제 저해제 등의 녹내장 치료제를 들 수 있다.

[0516] 프로스타글란딘 제제로서, 예를 들어, 이소프로필우노프로스톤, 라타노프로스트, 트라보프로스트, 타플루프로스트, 비마토프로스트 등을 들 수 있다.

[0517] β 차단약으로서, 예를 들어, 말레산티몰롤, 염산베푸놀롤, 염산카르테올롤, 염산베탁솔롤, 니프라딜롤, 염산레보부놀롤 등을 들 수 있다.

[0518] α 수용체 작동약으로서, 예를 들어, 브리모니딘타르타르산염 등을 들 수 있다.

[0519] 교감 신경 자극제로서, 예를 들어, 염산디피베프린, 염산필로카르핀 등을 들 수 있다.

[0520] α 차단약으로서, 예를 들어, 염산부나조신 등을 들 수 있다.

[0521] 탄산탈수 효소 저해제로서, 예를 들어, 염산도르졸라미드, 브린졸라미드 등을 들 수 있다.

[0522] 항콜린에스테라아제 제의 예로서, 예를 들어, 브롬화 디스티그민 등을 들 수 있다.

[0523] Rho 키나아제 저해제의 예로서, 예를 들어, 리파수딜염산염 수화물 등을 들 수 있다.

[0524] 구체적인 약제의 조합으로서는, 예를 들어, 라타노프로스트, 트라보프로스트, 타플루프로스트, 말레산티몰롤, 염산도르졸라미드 및 브린졸라미드로부터 선택되는 1의 약제와, 상기 식 [I]로 표시되는 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염, 또는 그의 용매화물과의 조합을 들 수 있다.

[0525] 이어서, 본 발명의 실시에 사용하는 화합물의 제조 방법의 일례를 설명하지만, 본 발명 화합물 또는 그의 약학

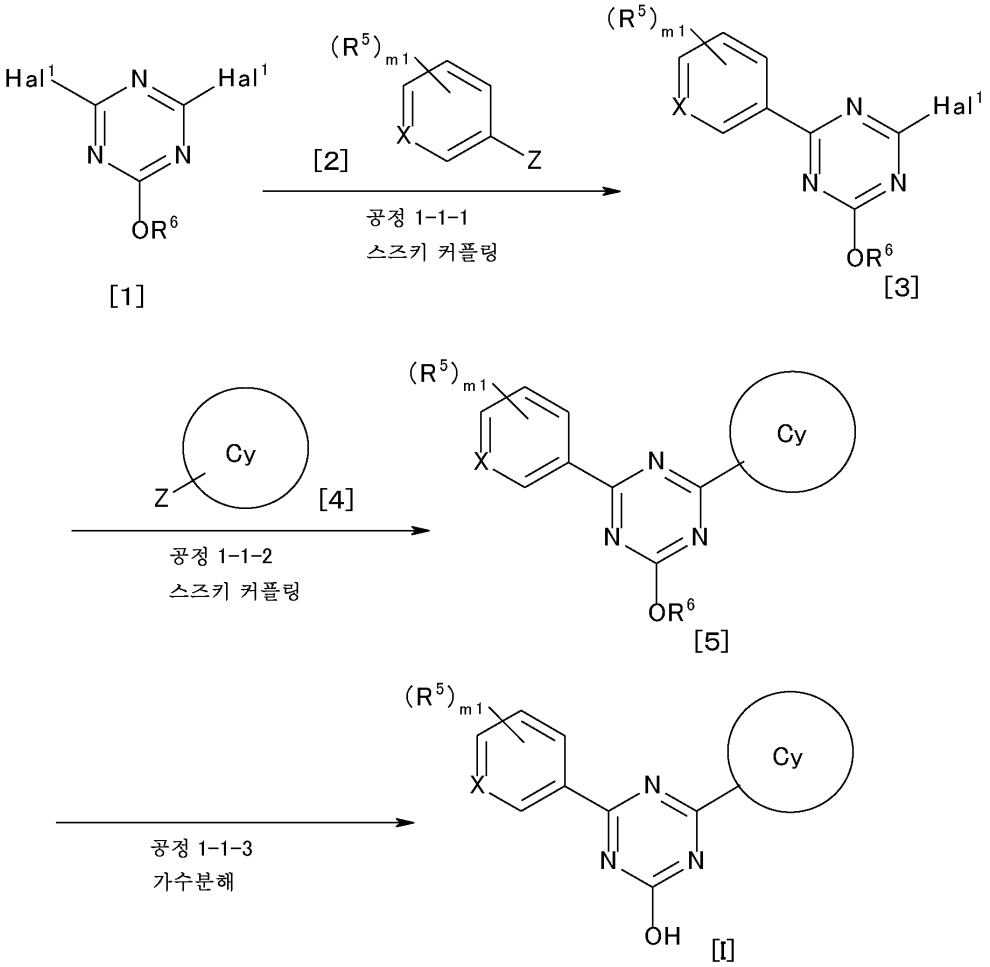
상 허용되는 염의 제조 방법은 이들에 한정되는 것은 아니다.

[0526] 하기 제조 방법에 기재는 없더라도, 필요에 따라 관능기에 보호기를 도입하고, 후속 공정에서 탈보호를 행하는 것; 각 제법 및 공정의 순서를 교체하는 것; 반응의 진행을 촉진하기 위해서, 예시한 시약 이외의 시약을 적절히 사용하는 것 등의 연구에 따라 효율적인 제조를 실시할 수도 있다.

[0527] 또한, 각 공정에 있어서, 반응 후의 처리는, 통상 행하여지는 방법으로 행하면 되고, 단리 정제는, 필요에 따라, 결정화, 재결정, 증류, 분액, 실리카겔 칼럼 크로마토그래피, 분취 HPLC 등의 관용되는 방법을 적절히 선택하고, 또한 조합하여 행하면 된다. 경우에 따라서는, 단리 정제하지 않고 다음 공정으로 진행시킬 수 있다.

[0528] 또한, 염을 형성할 수 있는 중간체는 염으로서 얻을 수도 있고, 또한 염으로서 반응에 사용할 수도 있다. 이러한 염의 예로서, 아미노기를 갖는 중간체의 염산염을 들 수 있다.

[0529] [제조 방법 1-1]

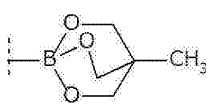


[0530]

[0531] (식 중 Hal^1은 클로로 또는 브로모;

[0532] R^6은 메틸, 에틸 등의 C_{1-6} 알킬 또는 벤질;

[0533] Z는 $-B(OH)_2$, $-B(OR^7)_2$(여기에서 R^7은 C_{1-4} 알킬 또는 한쪽의 R^7이 다른 쪽의 R^7과 결합하여 환을 형성할 수도 있다), $-BF_3$, 식



[0534]

[0535] 등의 스즈키 커플링 반응에 사용되는 붕소 치환기;

[0536] X, Cy, R^5, m1은 상기 식 [I]에 있어서의 정의와 동의이다)

[0537] (공정 1-1-1)

[0538] 화합물 [1]과 화합물 [2]의 스즈키 커플링 반응에 의해 화합물 [3]을 얻을 수 있다. 예를 들어, 용매 중, 가열하에서 염기 및 팔라듐 촉매의 존재 하에, 화합물 [1]을 화합물 [2]와 반응시킴으로써 화합물 [3]을 얻을 수 있다. 필요에 따라 배위자를 첨가할 수도 있다. 스즈키 커플링 반응이 두번 진행하는 것을 방지하기 위해서, 화합물 [2]에 대하여 1.5당량 이상의 화합물 [1]을 사용하는 것이 바람직하다.

[0539] 반응에 사용하는 팔라듐 촉매로서는, 예를 들어, 아세트산팔라듐, 테트라키스트리페닐포스핀팔라듐, 비스(트리페닐포스핀)팔라듐디클로라이드, (비스(디페닐포스피노)페로센)팔라듐디클로라이드-염화메틸렌 착체 등을 들 수 있다.

[0540] 반응에 사용하는 염기로서는, 인산칼륨, 탄산나트륨, 탄산수소나트륨, 탄산칼륨, 아세트산칼륨, 아세트산나트륨, 불화세슘 등의 알칼리 금속염 등의 무기 염기, 트리에틸아민 등의 유기 염기를 들 수 있다.

[0541] 반응에 사용하는 배위자로서는, 트리페닐포스핀, 트리시클로헥실포스핀, 2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-비나프탈렌, 2-디시클로헥실포스피노-2',6'-디메톡시비페닐 등의 유기 인계 배위자 등을 들 수 있다.

[0542] 반응에 사용하는 용매로서는, 1,4-디옥산, 테트라히드로푸란, 디에틸에테르, 1,2-디메톡시에탄, 시클로펜틸메틸에테르 등의 에테르계 용매; 메탄올, 에탄올, 1-프로판올, 2-프로판올 등의 알코올계 용매; 톨루엔, 크실렌, 헥산 등의 탄화수소계 용매; N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드, 디메틸술폭시드, 아세토니트릴 등의 극성 용매; 그들의 혼합 용매, 및 그들과 물의 혼합 용매를 들 수 있다.

[0543] 화합물 [1]은 2,4-디클로로-6-메톡시-1,3,5-트리아진과 같은 시판품일 수도 있고, 또는 시판품을 적절히 당업자에게 주지인 방법으로 변환하여 얻어지는 것일 수도 있다.

[0544] 스즈키 커플링 반응에 대해서는, 예를 들어 다음과 같은 총설이 알려져 있다(SUZUKI, A et al. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organoboron Compounds. Chem Rev. 1995, Vol. 95, pages 2457-2483.).

[0545] (공정 1-1-2)

[0546] 화합물 [3]과 화합물 [4]의 스즈키 커플링 반응에 의해 화합물 [5]를 얻을 수 있다. 예를 들어, 용매 중, 가열하에서 염기 및 팔라듐 촉매의 존재 하에, 화합물 [3]을 화합물 [4]와 반응시킴으로써 화합물 [5]를 얻을 수 있다. 필요에 따라 배위자를 첨가할 수도 있다.

[0547] 반응에 사용하는 팔라듐 촉매로서는, 예를 들어, 아세트산팔라듐, 테트라키스트리페닐포스핀팔라듐, 비스(트리페닐포스핀)팔라듐디클로라이드, (비스(디페닐포스피노)페로센)팔라듐디클로라이드-염화메틸렌 착체 등을 들 수 있다.

[0548] 반응에 사용하는 염기로서는, 인산칼륨, 탄산나트륨, 탄산수소나트륨, 탄산칼륨, 아세트산칼륨, 아세트산나트륨, 불화세슘 등의 알칼리 금속염 등의 무기 염기, 트리에틸아민 등의 유기 염기를 들 수 있다.

[0549] 반응에 사용하는 배위자로서는, 트리페닐포스핀, 트리시클로헥실포스핀, 2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-비나프탈렌, 2-디시클로헥실포스피노-2',6'-디메톡시비페닐 등의 유기 인계 배위자 등을 들 수 있다.

[0550] 반응에 사용하는 용매로서는, 1,4-디옥산, 테트라히드로푸란, 디에틸에테르, 1,2-디메톡시에탄, 시클로펜틸메틸에테르 등의 에테르계 용매; 메탄올, 에탄올, 1-프로판올, 2-프로판올 등의 알코올계 용매; 톨루엔, 크실렌, 헥산 등의 탄화수소계 용매; N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드, 디메틸술폭시드, 아세토니트릴 등의 극성 용매; 그들의 혼합 용매, 및 그들과 물의 혼합 용매를 들 수 있다.

[0551] (공정 1-1-3)

[0552] 화합물 [5]의 알콕시를 가수분해로 히드록시로 변환함으로써, 화합물 [I]을 얻을 수 있다. 예를 들어, R^6이 C_{1-6} 알킬인 경우, 화합물 [5]를 용매 중에, 염기의 존재 하에, 실온부터 가열 하로 반응시킨 후, 얻어진 용액을 중성으로 함으로써 화합물 [I]을 얻을 수 있다.

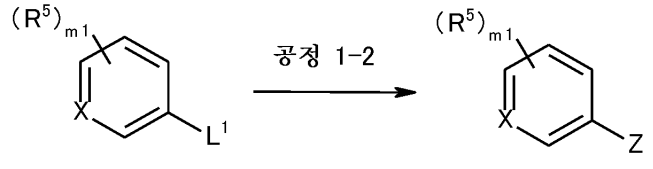
[0553] 반응에 사용하는 염기로서는, 수산화리튬, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 나트륨메톡시드 등을 들 수 있다.

[0554] 반응에 사용하는 용매로서는, 메탄올, 에탄올, 1-프로판올, 2-프로판올 등의 알코올계 용매와 물의 혼합 용매; 또는 그들과 1,4-디옥산, 테트라히드로푸란, 디에틸에테르, 1,2-디메톡시에탄, 시클로펜틸메틸에테르 등의 에테르계 용매와의 혼합 용매를 들 수 있다.

[0555] [제조 방법 1-2]

[0556] 화합물 [2]는 예를 들어 제조 방법 1-2에 의해 얻을 수 있다.

[0557] [제조 방법 1-2]



[6] [2]

[0558]

[0559] (식 중 L^1은 브로모, 요오도, 트리플루오로메탄술포닐옥시 등의 탈리기;

[0560] X, R^5, m1은 상기 식 [I]에 있어서의 정의와 동의이며, Z는 상기 제조 방법 1-1에 있어서의 정의와 동의이다)

[0561] (공정 1-2)

[0562] 화합물 [2]는 화합물 [6]을 붕소화함으로써 얻을 수 있다. 예를 들어, 가열 하에서 염기 및 팔라듐 촉매의 존재 하에, 화합물 [6]을 붕소 시약과 반응시킴으로써 화합물 [2]를 얻을 수 있다. 필요에 따라 배위자를 첨가할 수도 있다.

[0563] 반응에 사용하는 붕소 시약으로서는, 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비-1,3,2-디옥사보롤란, 5,5,5',5'-테트라메틸-2,2'-비-1,3,2-디옥사보리난, 테트라히드록시디보론, 4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 등을 들 수 있다.

[0564] 반응에 사용하는 팔라듐 촉매로서는, 예를 들어, 아세트산팔라듐, 테트라키스트리페닐포스핀팔라듐, 비스(트리페닐포스핀)팔라듐디클로라이드, (비스(디페닐포스피노)페로센)팔라듐디클로라이드-염화메틸렌 착체 등을 들 수 있다.

[0565] 반응에 사용하는 염기로서는, 인산칼륨, 탄산나트륨, 탄산수소나트륨, 탄산칼륨, 아세트산칼륨, 아세트산나트륨, 불화세슘 등의 알칼리 금속염 등의 무기 염기, 트리에틸아민 등의 유기 염기를 들 수 있다.

[0566] 반응에 사용하는 배위자로서는, 트리페닐포스핀, 트리시클로헥실포스핀, 2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-비나프탈렌, 2-디시클로헥실포스피노-2',6'-디메톡시비페닐 등의 유기 인계 배위자 등을 들 수 있다.

[0567] 반응에 사용하는 용매로서는, 1,4-디옥산, 테트라히드로푸란, 디에틸에테르, 1,2-디메톡시에탄, 시클로펜틸메틸에테르 등의 에테르계 용매; 메탄올, 에탄올, 1-프로판올, 2-프로판올 등의 알코올계 용매; 톨루엔, 크실렌, 헥산 등의 탄화수소계 용매; N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드, 디메틸술폭시드, 아세토니트릴 등의 극성 용매; 그들의 혼합 용매, 및 그들과 물의 혼합 용매를 들 수 있다.

[0568] 또한, 화합물 [6]을 용매 중, -78℃부터 실온 하로 유기 금속 시약을 첨가한 후, 생성물을 -78℃부터 실온 하로 붕소 화합물과 반응시키는 것에 의해서도, 화합물 [2]를 얻을 수 있다.

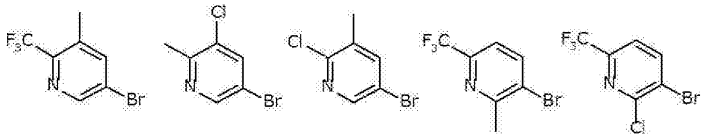
[0569] 반응에 사용하는 유기 금속 시약으로서는, n-부틸리튬, tert-부틸리튬, 이소프로필마그네슘클로라이드 등을 들 수 있다.

[0570] 반응에 사용하는 붕소 시약으로서는, 붕산트리메틸, 붕산트리이소프로필, 2-이소프로폭시-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 등을 들 수 있다.

[0571] 반응에 사용하는 용매로서는, 1,4-디옥산, 테트라히드로푸란, 디에틸에테르, 1,2-디메톡시에탄, 시클로펜틸메틸에테르 등의 에테르계 용매; 톨루엔, 크실렌, 헥산 등의 탄화수소계 용매, 및 그들의 혼합 용매를 들 수 있다.

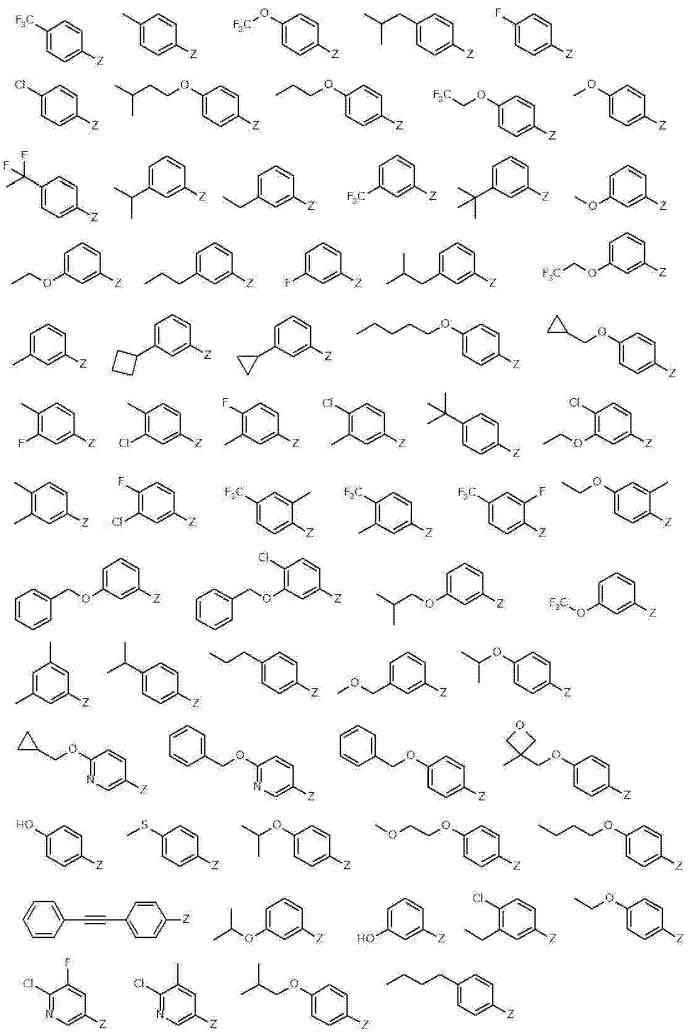
[0572] 화합물 [6]은, 일례로서 이하에 나타낸 바와 같은 시판품일 수도 있고, 또는 시판품을 적절히 당업자에게 주지

인 방법으로 변환하여 얻어지는 것일 수도 있다.



[0573]

[0574] 화합물 [2]는, 일례로서 이하에 나타낸 바와 같은 시판품일 수도 있고, 또는 시판품을 적절히 당업자에게 주지인 방법으로 변환하여 얻어지는 것일 수도 있다.



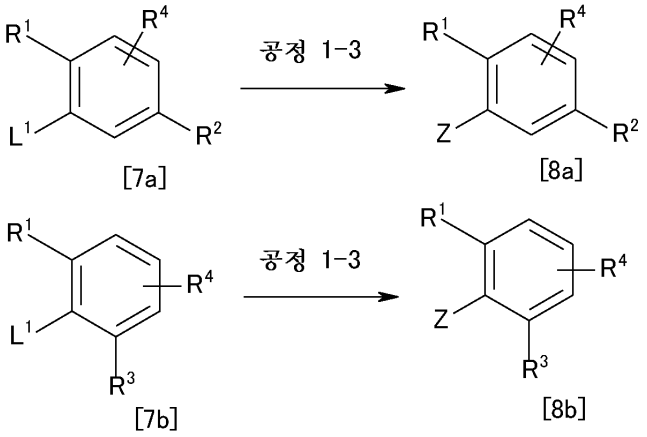
[0575]

[0576] (식 중 Z는 상기 제조 방법 1-1에 있어서의 정의와 동의이다)

[0577] [제조 방법 1-3]

[0578] 화합물 [4]는 예를 들어 제조 방법 1-3에 의해 얻을 수 있다.

[0579] [제조 방법 1-3]



[0580]

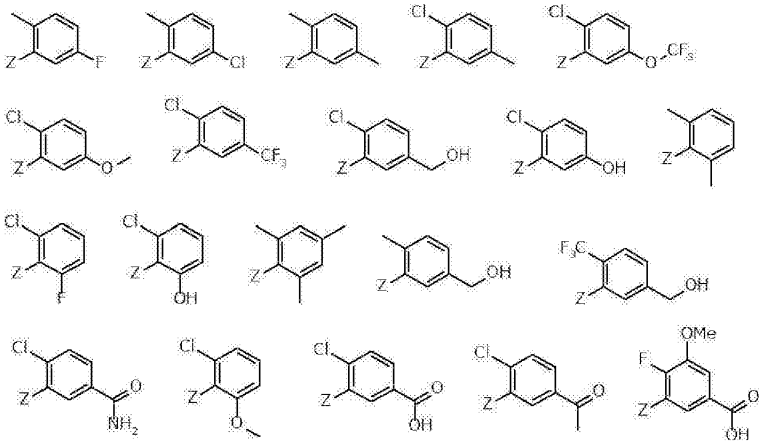
[0581] (식 중 R^1, R^2, R^3, R^4는 상기 식 [I]에 있어서의 정의와 동의이며, L^1은 상기 제조 방법 1-2에 있어서의 정의와 동의이며, Z는 상기 제조 방법 1-1에 있어서의 정의와 동의이다)

[0582] (공정 1-3)

[0583] 화합물 [4]는 화합물 [8a] 또는 [8b]이다. 제조 방법 1-2의 공정 1-2와 동일한 방법으로, 화합물 [7a] 또는 [7b]을 붕소화함으로써 화합물 [8a] 또는 [8b], 즉 화합물 [4]를 얻을 수 있다.

[0584] 화합물 [7a] 또는 [7b]는, 2-브로모-4-메틸벤조니트릴이나 2-브로모-3-메틸페놀과 같은 시판품일 수도 있고, 또는 시판품을 적절히 당업자에게 주지인 방법으로 변환하여 얻어지는 것일 수도 있다.

[0585] 또한 화합물 [4]는, 일례로서 이하에 나타낸 바와 같은 시판품일 수도 있고, 또는 시판품을 적절히 당업자에게 주지인 방법으로 변환하여 얻어지는 것일 수도 있다.

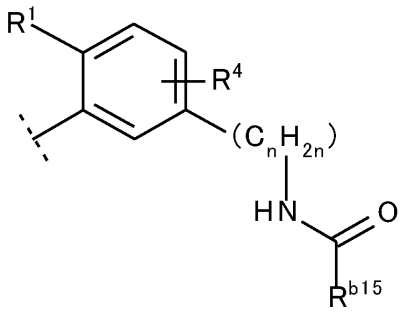


[0586]

[0587] (식 중 Z는 상기 제조 방법 1-1에 있어서의 정의와 동의이다)

[0588] [제조 방법 2-1] 또는 [제조 방법 2-3]

[0589] 환 Cy의 치환기를 적절히 변환함으로써, 예를 들어 식 [I]에 있어서 환 Cy가 식



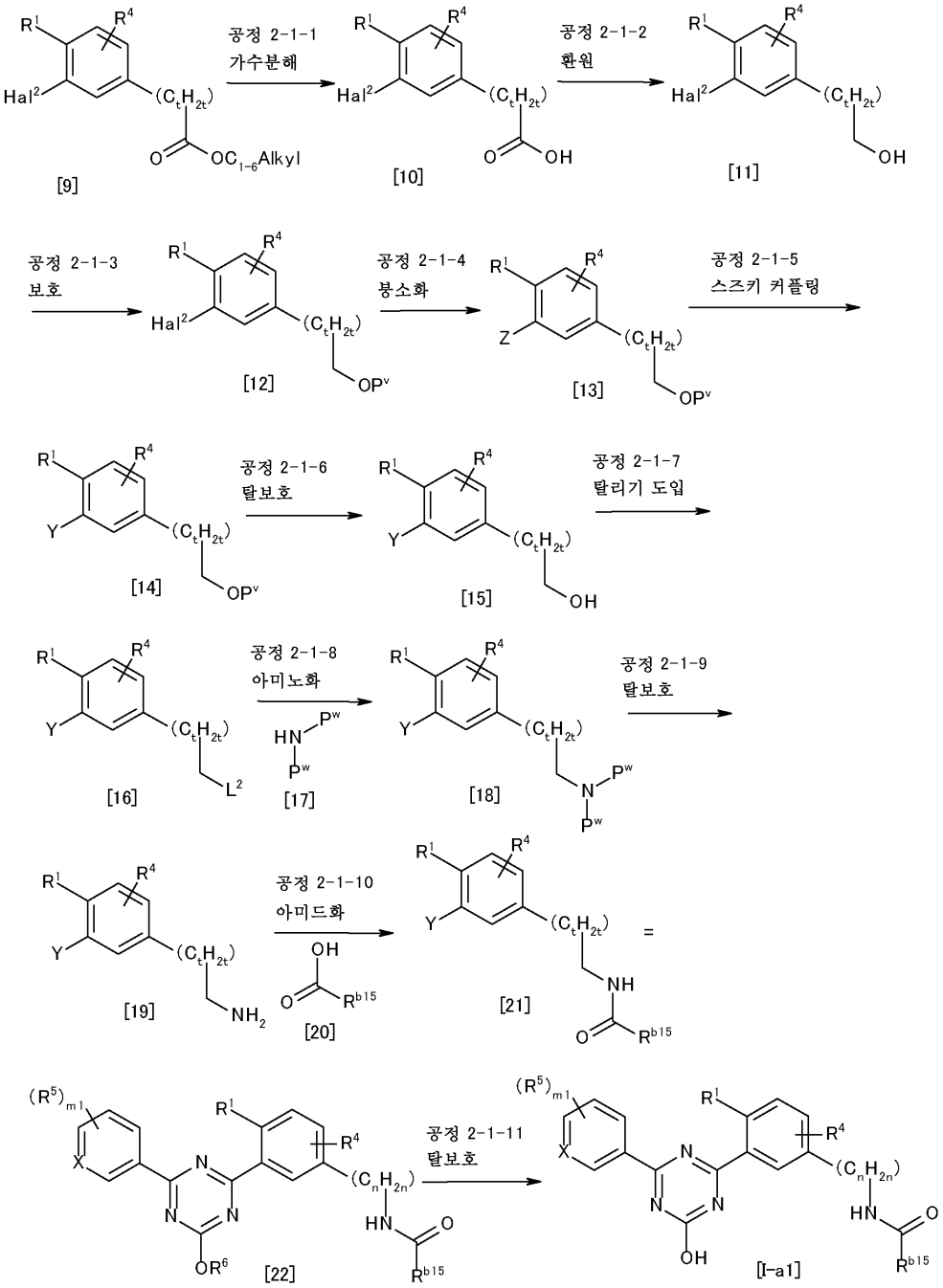
[0590]

[0591] (식 중 R^1, R^4, R^{b15}, n은 상기 식 [I]에 있어서의 정의와 동의이다)

[0592] 인 화합물 [I-a1]을 얻을 수 있다.

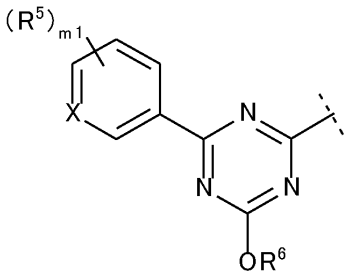
[0593] C_nH_{2n}이 직쇄상인 경우에는 제조 방법 2-1이 바람직하고, C_nH_{2n}이 분지쇄상인 경우에는 제조 방법 2-3이 바람직하다.

[0594] [제조 방법 2-1]



[0595]

[0596] (식 중 Y는 식



[0597]

[0598] (식 중 R^5, R^6, m1은 상기 식 [I]에 있어서의 정의와 동의이다);

[0599] C_{1-6} Alkyl은 C_{1-6} 알킬;

[0600] t는 0, 1, 2 또는 3이며, $-(C_tH_{2t})-$은 직쇄상 또는 분지쇄상 중 어느 것이어도 되고;

[0601] Hal^2는 브로모 또는 요오도;

[0602] P^v는 메톡시메틸 등의 히드록시기의 보호기;

[0603] P^w는 tert-부톡시카르보닐 등의 아미노기의 보호기;

[0604] L^2는 클로로, 브로모 등의 할로겐, 메탄술포닐옥시, p-톨루엔술포닐옥시 등의 탈리기;

[0605] R^1, R^4, R^6, R^{b15}, n은 상기 식 [I]에 있어서의 정의와 동의이며, Z는 상기 제조 방법 1-1에 있어서의 정의와 동의이다)

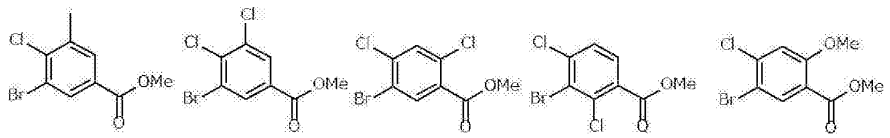
[0606] (공정 2-1-1)

[0607] 화합물 [9]의 에스테르를 가수분해로 카르복시로 변환함으로써, 화합물 [10]을 얻을 수 있다. 예를 들어, 화합물 [9]를 용매 중에, 염기의 존재 하에, 실온부터 가열 하로 반응시킨 후, 얻어진 용액을 중성으로 함으로써 화합물 [10]을 얻을 수 있다.

[0608] 반응에 사용하는 염기로서는, 수산화리튬, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 나트륨메톡시드 등을 들 수 있다.

[0609] 반응에 사용하는 용매로서는, 메탄올, 에탄올, 1-프로판올, 2-프로판올 등의 알코올계 용매와 물의 혼합 용매; 또는 그들과 1,4-디옥산, 테트라히드로푸란, 디에틸에테르, 1,2-디메톡시에탄, 시클로펜틸메틸에테르 등의 에테르계 용매와의 혼합 용매를 들 수 있다.

[0610] 화합물 [9]는 예를 들어 이하에 나타낸 바와 같은 시판품일 수도 있고, 또는 시판품을 적절히 당업자에게 주지인 방법으로 변환하여 얻어지는 것일 수도 있다.

[0611] 

[0612] (공정 2-1-2)

[0613] 화합물 [10]의 카르복시를 환원으로 히드록시로 변환함으로써, 화합물 [11]을 얻을 수 있다. 예를 들어, 화합물 [10]을 용매 중, 빙냉 하부터 실온 하로 환원제와 반응시킴으로써 화합물 [11]을 얻을 수 있다.

[0614] 반응에 사용하는 환원제로서는, 수소화알루미늄리튬, 수소화디이소부틸알루미늄, 수소화비스(2-메톡시에톡시)알루미늄 나트륨, 보란-테트라히드로푸란 착체 등을 들 수 있다.

[0615] 반응에 사용하는 용매로서는, 테트라히드로푸란, 디에틸에테르, 1,2-디메톡시에탄, 시클로펜틸메틸에테르, 톨루엔, 크실렌, 헥산 등 및 그들의 혼합 용매를 들 수 있다.

[0616] (공정 2-1-3)

[0617] 화합물 [11]의 히드록시기를 보호함으로써, 화합물 [12]를 얻을 수 있다. 보호 반응은 채용되는 보호기에 따른 공지된 방법으로 행하면 된다.

[0618] 예를 들어 P^v가 메톡시메틸일 경우, 테트라히드로푸란, 1,2-디메톡시에탄, 시클로펜틸메틸에테르, N,N-디메틸포름아미드 등의 용매 중, 수소화나트륨 등의 염기의 존재 하에, 빙냉부터 실온 하로 화합물 [11]을 클로로메틸메틸에테르와 반응시킴으로써, 화합물 [12]를 얻을 수 있다.

[0619] (공정 2-1-4)

[0620] 제조 방법 1-2의 공정 1-2와 동일한 방법으로, 화합물 [12]를 붕소화함으로써 화합물 [13]을 얻을 수 있다.

[0621] (공정 2-1-5)

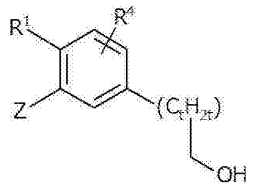
[0622] 제조 방법 1-1의 공정 1-1-2와 동일한 방법으로, 화합물 [3]과 화합물 [13]의 스즈키 커플링 반응에 의해 화합물 [14]를 얻을 수 있다.

[0623] (공정 2-1-6)

[0624] 통상의 방법의 히드록시 탈보호 반응에서, 화합물 [14]의 P^{v}를 제거함으로써, 화합물 [15]를 얻을 수 있다. 탈보호 반응은 채용되는 보호기에 따른 공지된 방법으로 행하면 된다.

[0625] 예를 들어 P^{v}가 메톡시메틸일 경우, 클로로포름, 1,4-디옥산, 테트라히드로푸란, 디에틸에테르, 1,2-디메톡시에탄, 시클로펜틸메틸에테르, 아세트산에틸, 에탄올, 메탄올, 물 등의 단독 또는 혼합 용매 중, 염산, 트리플루오로아세트산, 메탄술폰산 등의 산으로 처리를 하면 된다.

[0626] 또한, 제조 방법 1-1의 공정 1-1-2와 동일한 방법으로, 화합물 [3]과 식

[0627] 

[0628] (식 중 R^{1} 및 R^{4}는 상기 식 [I]에 있어서의 정의와 동의이며, Z는 상기 제조 방법 1-1에 있어서의 정의와 동의이며, t는 상기 제조 방법 2-1에 있어서의 정의와 동의이다)

[0629] 로 표시되는 화합물 [23]의 스즈키 커플링 반응에 의해서도, 화합물 [15]를 얻을 수 있다.

[0630] (공정 2-1-7)

[0631] 화합물 [15]의 히드록시를 탈리기 L^{2}로 변환함으로써 화합물 [16]을 얻을 수 있다. 예를 들어, L^{2}가 메탄술포닐옥시일 경우, 화합물 [15]를 용매 중, 염기 존재 하에서, 실온 하에서 메탄술포닐클로라이드와 반응시킴으로써, 화합물 [16]을 얻을 수 있다. L^{2}가 브로모일 경우, 화합물 [15]를 용매 중, 트리페닐포스핀 존재 하에서, 빙냉부터 실온 하로 사브롬화탄소와 반응시킴으로써, 화합물 [16]을 얻을 수 있다.

[0632] 반응에 사용하는 염기로서는, 트리에틸아민, 피리딘 등을 들 수 있다.

[0633] 반응에 사용하는 용매로서는, 1,4-디옥산, 테트라히드로푸란, 디에틸에테르, 1,2-디메톡시에탄, 시클로펜틸메틸에테르 등의 에테르계 용매; 톨루엔, 헥산, 크실렌 등의 탄화수소계 용매; 디클로로메탄, 클로로포름 등의 할로겐계 용매; N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드, 디메틸술폭시드, 아세토니트릴 등의 극성 용매를 들 수 있다.

[0634] 상기 트리페닐포스핀 대신에 디메틸술피드를 사용할 수 있고, 상기 사브롬화탄소 대신에 N-브로모숙신이미드를 사용할 수 있다.

[0635] 상기 메탄술포닐클로라이드 대신에, p-톨루엔술포닐클로라이드나, 벤젠술포닐클로라이드를 사용할 수 있다.

[0636] (공정 2-1-8)

[0637] 화합물 [16]을 용매 중에, 염기의 존재 하에, 실온부터 가열 하로 화합물 [17]과 반응시킴으로써, 화합물 [18]을 얻을 수 있다. 보호기 P^{w}로서는, 예를 들어 tert-부톡시카르보닐을 들 수 있다.

[0638] 반응에 사용하는 염기로서는, 탄산세슘, 인산칼륨, 탄산나트륨, 탄산칼륨 등의 알칼리 금속염 등의 무기 염기를 들 수 있다.

[0639] 반응에 사용하는 용매로서는, N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드, 디메틸술폭시드, 아세토니트릴 등의 극성 용매를 들 수 있다.

[0640] (공정 2-1-9)

[0641] 화합물 [18]의 보호기 P^{w}를, 통상의 방법의 아민 탈보호 반응으로 제거함으로써, 화합물 [19]를 얻을 수 있다.

탈보호 반응은 채용되는 보호기에 따른 공지된 방법으로 행하면 된다.

[0642] 예를 들어 P^W가 tert-부톡시카르보닐일 경우, 용매 중, 염산, 트리플루오로아세트산, 메탄술폰산 등의 산으로 처리를 하면 된다.

[0643] 반응에 사용하는 용매로서는, 1,4-디옥산, 테트라히드로푸란, 디에틸에테르, 1,2-디메톡시에탄, 시클로펜틸메틸에테르 등의 에테르계 용매; 톨루엔, 헥산, 크실렌 등의 탄화수소계 용매; 디클로로메탄, 클로로포름 등의 할로겐계 용매; 아세트산에틸 등의 에스테르계 용매; 메탄올, 에탄올, 1-프로판올, 2-프로판올 등의 알코올계 용매를 들 수 있다.

[0644] (공정 2-1-10)

[0645] 통상의 방법의 아미드 결합 형성 반응에서, 예를 들어, 화합물 [19]를 용매 중, 축합제 및 첨가제의 존재 하, 화합물 [20]과 반응시킴으로써, 화합물 [21]을 얻을 수 있다. 필요에 따라 염기를 첨가할 수도 있다.

[0646] 반응에 사용하는 축합제로서는, 디시클로헥실카르보디이미드(DCC), 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드염산염(WSC·HCl), 디이소프로필카르보디이미드, 1,1'-카르보닐디이미다졸(CDI), O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄헥사플루오로포스페이트(HATU), 헥사플루오로인산(벤조트리아졸-1-일옥시)트리피롤리디노포스포늄(PyBOP) 또는 디페닐포스포릴아지드 등을 들 수 있다.

[0647] 반응에 사용하는 첨가제로서는, 1-히드록시벤조트리아졸(HOBt), 1-히드록시-7-아자벤조트리아졸(HOAt), N-히드록시숙신산이미드(HOSu), 4-디메틸아미노피리딘 등을 들 수 있다.

[0648] 반응에 사용하는 염기로서는, 피리딘, 트리에틸아민 등의 유기 염기를 들 수 있다.

[0649] 반응에 사용하는 용매로서는, 1,4-디옥산, 테트라히드로푸란, 디에틸에테르, 1,2-디메톡시에탄, 시클로펜틸메틸에테르 등의 에테르계 용매; 톨루엔, 헥산, 크실렌 등의 탄화수소계 용매; 디클로로메탄, 클로로포름 등의 할로겐계 용매; N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드, 디메틸술폭시드, 아세토니트릴, 피리딘 등의 극성 용매를 들 수 있고, 이들은 단독 또는 2종 이상을 혼합하여 사용할 수 있다.

[0650] 화합물 [20]은 시클로펜탄카르복실산이나 1-(트리플루오로메틸)시클로프로판-1-카르복실산과 같은 시판품일 수도 있고, 또는 시판품을 적절히 당업자에게 주지인 방법으로 변환하여 얻어지는 것일 수도 있다.

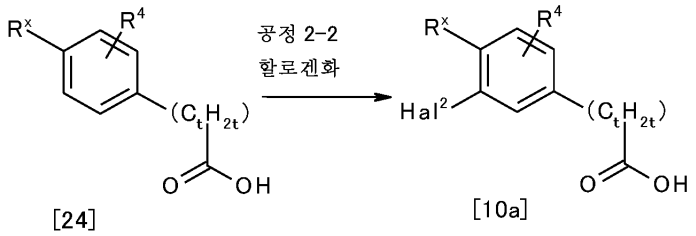
[0651] (공정 2-1-11)

[0652] 화합물 [21]은 화합물 [22]라 표기할 수 있다. 제조 방법 1-1의 공정 1-1-3과 마찬가지로, 화합물 [22]의 알콕시를 가수분해로 히드록시로 변환함으로써, 화합물 [I-a1]을 얻을 수 있다.

[0653] [제조 방법 2-2]

[0654] 화합물 [10]에 있어서 R^1이 C_{1-6} 알킬 또는 클로로인 화합물 [10a]를 [제조 방법 2-2]에 의해서도 얻을 수 있다.

[0655] [제조 방법 2-2]



[24] [10a]

[0656]

[0657] (식 중 R^x는 C_{1-6} 알킬 또는 클로로;

[0658] R^4는 상기 식 [I]에 있어서의 정의와 동의이며, Hal^2, t는 상기 제조 방법 2-1에 있어서의 정의와 동의이다)

[0659] (공정 2-2)

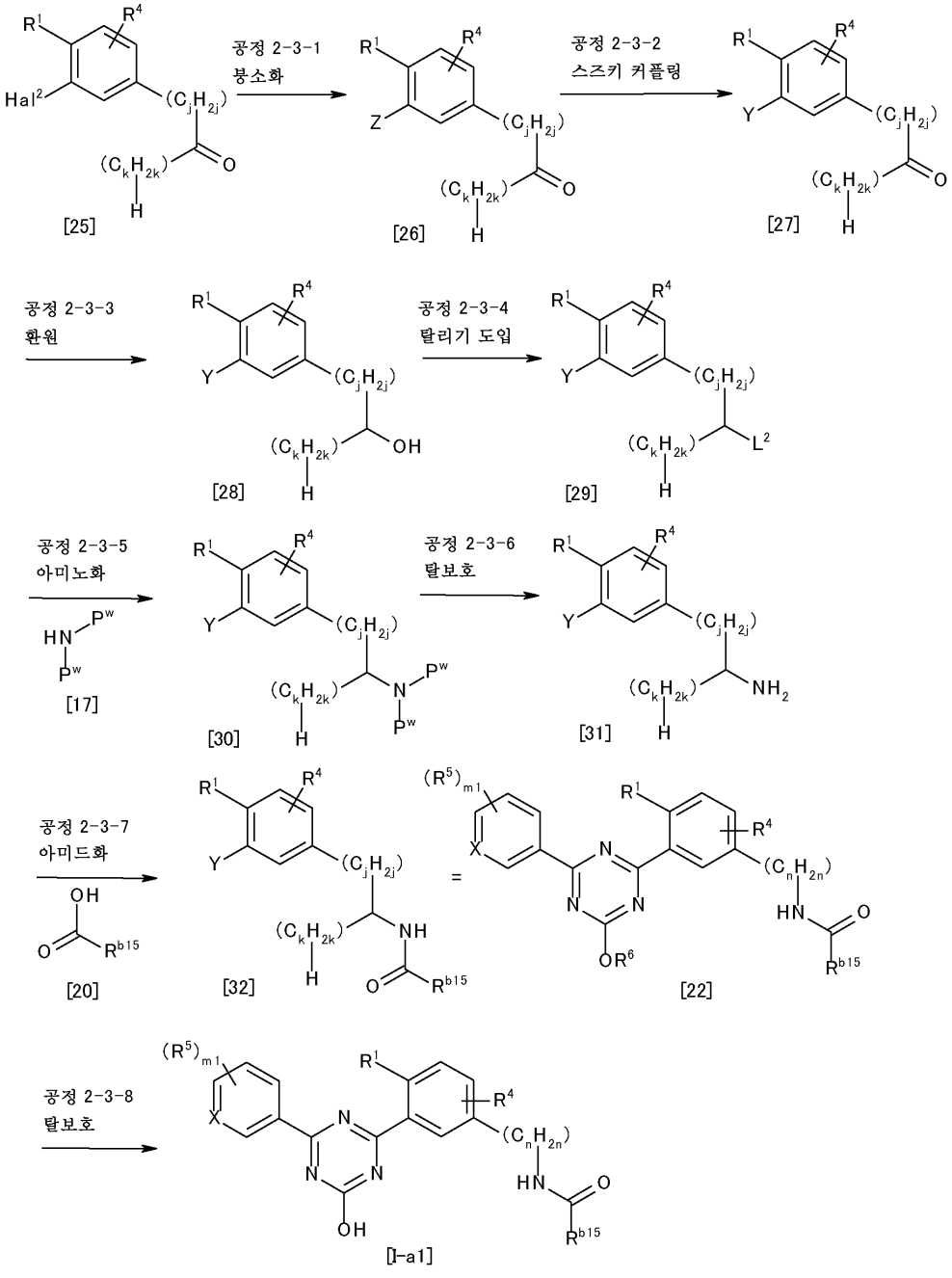
[0660] 화합물 [24]를 할로겐화함으로써 화합물 [10a]를 얻을 수 있다. 예를 들어, Hal^2가 요오도일 경우, 화합물

[24]를 산 중, 실온 하에서 N-요오도숙신이미드와 반응시킴으로써, 화합물 [10a]를 얻을 수 있다.

[0661] 반응에 사용하는 산으로서는, 농황산 등을 들 수 있다.

[0662] 화합물 [24]는 4-클로로페닐아세트산, 3-(4-클로로페닐)프로피온산, 또는 4-(4-클로로페닐)부탄산, 4-메틸페닐아세트산, 또는 2-(4-메틸페닐)프로피온산과 같은 시판품일 수도 있고, 또는 시판품을 적절히 당업자에게 주지인 방법으로 변환하여 얻어지는 것일 수도 있다.

[0663] [제조 방법 2-3]



[0664]

[0665] (식 중 j 및 k는 각각 0, 1, 2 또는 3이고, 또한 j+k=n-1이며;

[0666] R^1, R^4, R^5, R^{b15}, n은 상기 식 [I]에 있어서의 정의와 동의이며,

[0667] Z는 상기 제조 방법 1-1에 있어서의 정의와 동의이며,

[0668] Hal^2, Y, P^w, L^2는 상기 제조 방법 2-1에 있어서의 정의와 동의이다)

[0669] (공정 2-3-1)

[0670] 제조 방법 1-2의 공정 1-2와 동일한 방법으로, 화합물 [25]를 붕소화함으로써 화합물 [26]을 얻을 수 있다.

[0671] 화합물 [25]는 1-(3-브로모-4-클로로페닐)프로판-1-온이나 1-(3-브로모-4-클로로페닐)부탄-1-온과 같은 시판품일 수도 있고, 또는 시판품을 적절히 당업자에게 주지인 방법으로 변환하여 얻어지는 것일 수도 있다.

[0672] (공정 2-3-2)

[0673] 제조 방법 1-1의 공정 1-1-2와 동일한 방법으로, 화합물 [3]과 화합물 [26]의 스즈키 커플링 반응에 의해 화합물 [27]을 얻을 수 있다.

[0674] (공정 2-3-3)

[0675] 화합물 [27]의 카르복시를 환원으로 히드록시로 변환함으로써, 화합물 [28]을 얻을 수 있다. 예를 들어, 화합물 [27]을 용매 중, 빙냉 하부터 실온 하로 환원제와 반응시킴으로써 화합물 [28]을 얻을 수 있다.

[0676] 반응에 사용하는 환원제로서는, 수소화붕소나트륨 등을 들 수 있다.

[0677] 반응에 사용하는 용매로서는, 메탄올, 에탄올, 2-프로판올, 1,4-디옥산, 테트라히드로푸란, 디에틸에테르, 1,2-디메톡시에탄, 시클로펜틸메틸에테르 등을 들 수 있다.

[0678] (공정 2-3-4)

[0679] 제조 방법 2-1의 공정 2-1-7과 동일한 방법으로, 화합물 [28]의 히드록시를 탈리기 L^2로 변환함으로써 화합물 [29]를 얻을 수 있다.

[0680] (공정 2-3-5)

[0681] 제조 방법 2-1의 공정 2-1-8과 동일한 방법으로, 화합물 [29]를 화합물 [17]과 반응시킴으로써, 화합물 [30]을 얻을 수 있다.

[0682] (공정 2-3-6)

[0683] 제조 방법 2-1의 공정 2-1-9와 동일한 방법으로, 화합물 [30]의 보호기 P^w를 제거함으로써, 화합물 [31]을 얻을 수 있다.

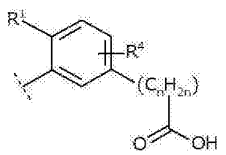
[0684] (공정 2-3-7)

[0685] 제조 방법 2-1의 공정 2-1-10과 동일한 방법으로, 화합물 [31]을 화합물 [20]과 반응시킴으로써, 화합물 [32]를 얻을 수 있다.

[0686] (공정 2-3-8)

[0687] 화합물 [32]는 화합물 [22]라 표기할 수 있다. 제조 방법 1-1의 공정 1-1-3과 마찬가지로, 화합물 [22]의 알콕시를 가수분해로 히드록시로 변환함으로써, 화합물 [I-a1]을 얻을 수 있다.

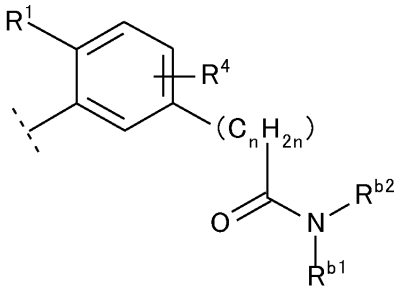
[0688] 제조 방법 2-1에 있어서, 화합물 [9]를 공정 2-1-4, 공정 2-1-5, 공정 2-1-11의 반응에 부침으로써, 식 [I]에 있어서 환 Cy가 식



[0689]

[0690] (식 중 R^1, R^4, n은 상기 식 [I]에 있어서의 정의와 동의이다)인 화합물 [I-a2]를 얻을 수 있다.

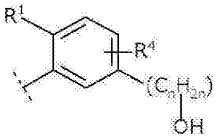
[0691] 제조 방법 2-1에 있어서, 화합물 [10]에 디메틸아민이나 tert-부틸아민 등의 $HNR^{b1}R^{b2}$를 사용하여 공정 2-1-10과 동일한 방법으로 아미드 결합 형성 반응을 행한다. 그 후, 생성물을 공정 2-1-4, 공정 2-1-5, 공정 2-1-11의 반응에 부침으로써, 식 [I]에 있어서 환 Cy가 식



[0692]

[0693] (식 중 R^1, R^4, R^{b1}, R^{b2}, n은 상기 식 [I]에 있어서의 정의와 동의이다)인 화합물 [I-a3]을 얻을 수 있다.

[0694] 제조 방법 2-1에 있어서, 화합물 [15]를 공정 2-1-11의 반응에 부침으로써, 식 [I]에 있어서 환 Cy가 식

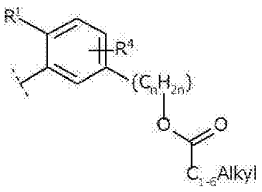


[0695]

[0696] (식 중 R^1, R^4, n은 상기 식 [I]에 있어서의 정의와 동의이다)

[0697] 인 화합물 [I-a4]를 얻을 수 있다.

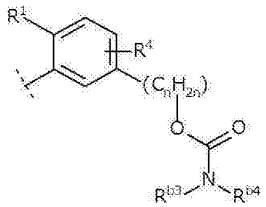
[0698] 제조 방법 2-1에 있어서, 화합물 [15]를 사용하여 공정 2-1-11의 반응을 행한다. 그 후, 생성물을 무수아세트산이나 프로피온산 무수물 등의 C_{1-6} 알킬-카르복실산 무수물과 반응시킴으로써, 식 [I]에 있어서 환 Cy가 식



[0699]

[0700] (식 중 R^1, R^4, n은 상기 식 [I]에 있어서의 정의와 동의이며, C_{1-6} Alkyl은 상기 제조 방법 2-1에 있어서의 정의와 동의이다)인 화합물 [I-a5]를 얻을 수 있다.

[0701] 제조 방법 2-1에 있어서, 화합물 [15]에 염기의 존재 하, 디메틸카르바모일클로라이드나 디에틸카르바모일클로라이드 등의 ClC(O)$NR^{b3}R^{b4}$를 반응시킨다. 그 후, 생성물을 공정 2-1-11의 반응에 부침으로써, 식 [I]에 있어서 환 Cy가 식

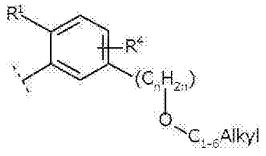


[0702]

[0703] (식 중 R^1, R^4, R^{b3}, R^{b4}, n은 상기 식 [I]에 있어서의 정의와 동의이다)

[0704] 인 화합물 [I-a6]을 얻을 수 있다.

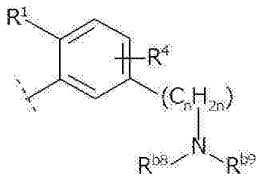
[0705] 제조 방법 2-1에 있어서, 화합물 [15]에 수소화나트륨 및 C_{1-6} 알킬할라이드를 사용하여 알킬화 반응을 행한다. 그 후, 생성물을 공정 2-1-11의 반응에 부침으로써, 식 [I]에 있어서 환 Cy가 식

[0706] 

[0707] (식 중 R^1, R^4, n은 상기 식 [I]에 있어서의 정의와 동의이며, C_{1-6} Alkyl은 상기 제조 방법 2-1에 있어서의 정의와 동의이다)

[0708] 인 화합물 [I-a7]을 얻을 수 있다.

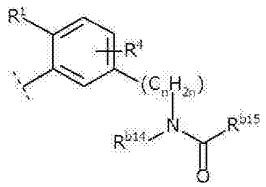
[0709] 제조 방법 2-1에 있어서, 화합물 [16]에 디메틸아민이나 디에틸아민 등의 $HNR^{b8}R^{b9}$를 사용하여 아미노화 반응을 행한다. 그 후, 생성물을 공정 2-1-11의 반응에 부침으로써, 식 [I]에 있어서 환 Cy가 식

[0710] 

[0711] (식 중 R^1, R^4, R^{b8}, R^{b9}, n은 상기 식 [I]에 있어서의 정의와 동의이다)

[0712] 인 화합물 [I-a8]을 얻을 수 있다.

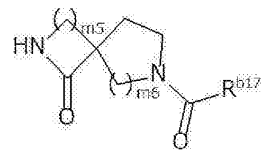
[0713] 제조 방법 2-1에 있어서, 화합물 [16]에 수소화나트륨, 및 N-메틸 아세트아미드나 2-피롤리디논 등의 $HNR^{b14}C(O)R^{b15}$를 사용하여 반응을 행한다. 그 후, 생성물을 공정 2-1-11의 반응에 부침으로써, 식 [I]에 있어서 환 Cy가 식

[0714] 

[0715] (식 중 R^1, R^4, R^{b14}, R^{b15}, n은 상기 식 [I]에 있어서의 정의와 동의이다)

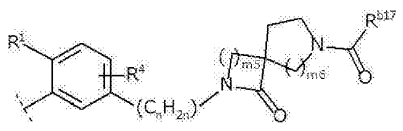
[0716] 인 화합물 [I-a9]를 얻을 수 있다.

[0717] 제조 방법 2-1에 있어서, 화합물 [16]에 수소화나트륨 및 식

[0718] 

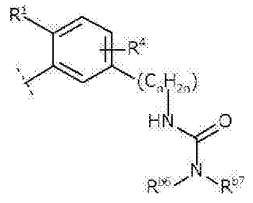
[0719] (식 중 R^{b17}, m5, m6은 상기 식 [I]에 있어서의 정의와 동의이다)

[0720] 로 표시되는 화합물 [33]을 사용하여 반응을 행한다. 그 후, 생성물을 공정 2-1-11의 반응에 부침으로써, 식 [I]에 있어서 환 Cy가 식

[0721] 

[0722] (식 중 R^1, R^4, R^{b17}, n, m5, m6은 상기 식 [I]에 있어서의 정의와 동의이다)인 화합물 [I-a10]을 얻을 수 있다.

[0723] 제조 방법 2-1에 있어서, 화합물 [19]에 염기의 존재 하, 디메틸카르바모일클로라이드나 디에틸카르바모일클로라이드 등의 $ClC(O)NR^{b6}R^{b7}$을 반응시킨다. 그 후, 생성물을 공정 2-1-11의 반응에 부침으로써, 식 [I]에 있어서 환 Cy가 식

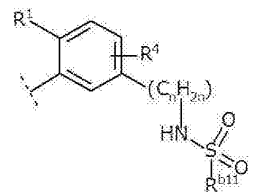


[0724]

[0725] (식 중 R^1, R^4, R^{b6}, R^{b7}, n은 상기 식 [I]에 있어서의 정의와 동의이다)

[0726] 인 화합물 [I-a11]을 얻을 수 있다.

[0727] 제조 방법 2-1에 있어서, 화합물 [19]에 염기의 존재 하, 메탄술포닐클로라이드 등의 $R^{b11}S(O)_2Cl$을 반응시킨다. 그 후, 생성물을 공정 2-1-11의 반응에 부침으로써, 식 [I]에 있어서 환 Cy가 식

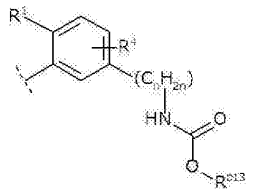


[0728]

[0729] (식 중 R^1, R^4, R^{b11}, n은 상기 식 [I]에 있어서의 정의와 동의이다)

[0730] 인 화합물 [I-a12]를 얻을 수 있다.

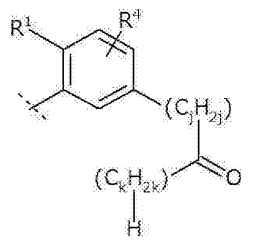
[0731] 제조 방법 2-1에 있어서, 화합물 [19]에 염기의 존재 하, 에틸클로로포르메이트 등의 $R^{b13}OC(O)Cl$을 반응시킨다. 그 후, 생성물을 공정 2-1-11의 반응에 부침으로써, 식 [I]에 있어서 환 Cy가 식



[0732]

[0733] (식 중 R^1, R^4, R^{b13}, n은 상기 식 [I]에 있어서의 정의와 동의이다)인 화합물 [I-a13]을 얻을 수 있다.

[0734] 제조 방법 2-3에 있어서, 화합물 [27]을 공정 2-3-8의 반응에 부침으로써, 식 [I]에 있어서 환 Cy가 식

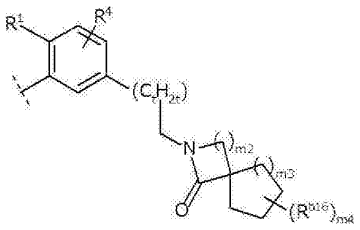


[0735]

[0736] (식 중 R^1, R^4는 상기 식 [I]에 있어서의 정의와 동의이며, j, k는 상기 제조 방법 2-2에 있어서의 정의와 동의이다)

[0737] 인 화합물 [I-a14]를 얻을 수 있다.

[0738] 제조 방법 2-4에 의해 식 [I]에 있어서 환 Cy가 식

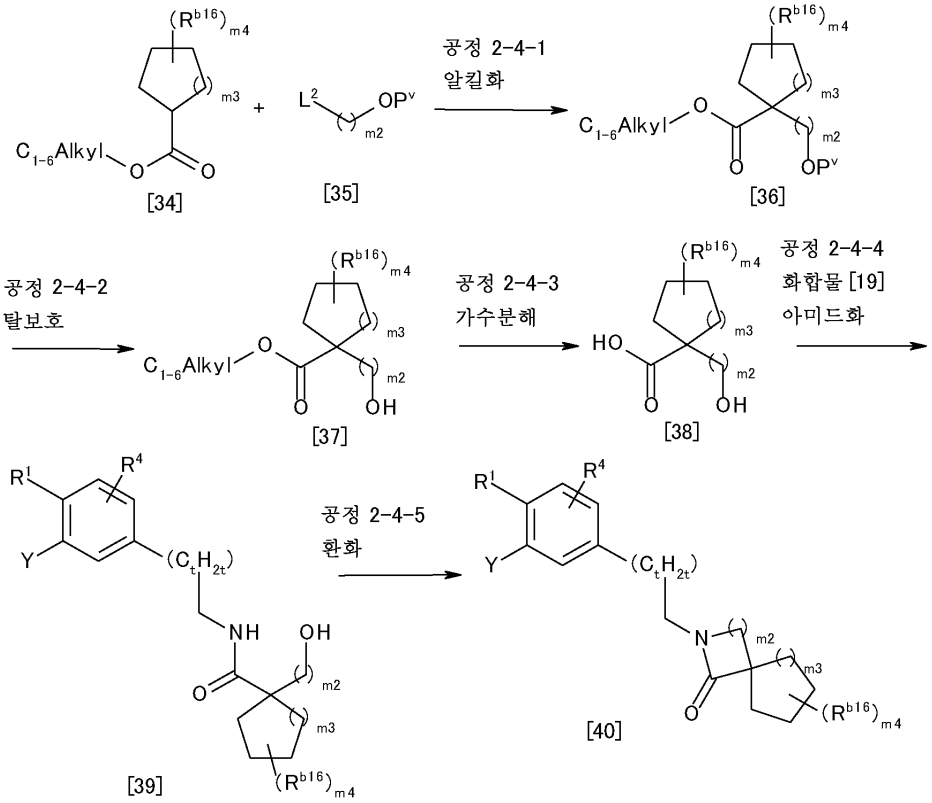


[0739]

[0740] (식 중 R^1, R^4, R^{b16}, m2, m3, m4는 상기 식 [I]에 있어서의 정의와 동의이며, t는 상기 제조 방법 2-1에 있어서의 정의와 동의이다)

[0741] 인 화합물 [I-a15]를 얻을 수 있다.

[0742] [제조 방법 2-4]



[0743]

[0744] (식 중 R^1, R^4, R^{b16}, m2, m3, m4는 상기 식 [I]에 있어서의 정의와 동의이며, C_{1-6} Alkyl, L^2, P^v, t, Y는 상기 제조 방법 2-1에 있어서의 정의와 동의이다)

[0745] (공정 2-4-1)

[0746] 화합물 [34]를 용매 중, 염기의 존재 하, 화합물 [35]와 반응시킴으로써, 화합물 [36]을 얻을 수 있다.

[0747] 반응에 사용하는 염기로서는, 리튬디이소프로필아미드, 비스(트리메틸실릴)아미드리튬 등의 염기를 들 수 있다.

[0748] 반응에 사용하는 용매로서는, 테트라히드로푸란, 디에틸에테르, 1,2-디메톡시에탄, 시클로펜틸메틸에테르 등의 에테르계 용매; 톨루엔, 헥산, 크실렌 등의 탄화수소계 용매 및 그들의 혼합 용매를 들 수 있다.

[0749] 화합물 [35]는 벤질클로로메틸에테르와 같은 시판품일 수도 있고, 또는 시판품을 적절히 당업자에게 주지인 방법으로 변환하여 얻어지는 것일 수도 있다.

[0750] (공정 2-4-2)

[0751] 제조 방법 2-1의 공정 2-1-6과 동일한 방법으로, 화합물 [36]의 P^v를 제거함으로써, 화합물 [37]을 얻을 수 있다.

[0752] (공정 2-4-3)

[0753] 제조 방법 2-1의 공정 2-1-1과 동일한 방법으로, 화합물 [37]의 에스테르를 가수분해로 카르복시로 변환함으로써, 화합물 [38]을 얻을 수 있다.

[0754] (공정 2-4-4)

[0755] 제조 방법 2-1의 공정 2-1-10과 동일한 방법으로, 화합물 [38]을 용매 중, 축합제 및 첨가제의 존재 하, 화합물 [19]과 반응시킴으로써, 화합물 [39]를 얻을 수 있다.

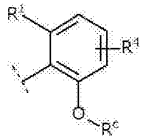
[0756] (공정 2-4-5)

[0757] 화합물 [39]의 분자 내 미츠노부 반응으로 환화를 행함으로써, 화합물 [40]을 얻을 수 있다. 예를 들어, 예를 들어 화합물 [39]를 용매 중, 아조디카르본산디에스테르(예를 들어, 아조디카르본산디에틸, 아조디카르본산디이소프로필, 아조디카르본산비스(2-메톡시에틸) 등)와 트리페닐포스핀이나 트리부틸포스핀 등의 포스핀의 존재 하에 반응시킴으로써, 화합물 [40]을 얻을 수 있다.

[0758] 반응에 사용하는 용매는, 디클로로메탄, 클로로포름, 1,4-디옥산, 테트라히드로푸란, 디에틸에테르, 1,2-디메톡시에탄, 시클로펜틸메틸에테르, 톨루엔, N,N-디메틸포름아미드 등을 들 수 있고, 이들은 단독 또는 2종 이상을 혼합하여 사용할 수 있다.

[0759] [제조 방법 3-1]

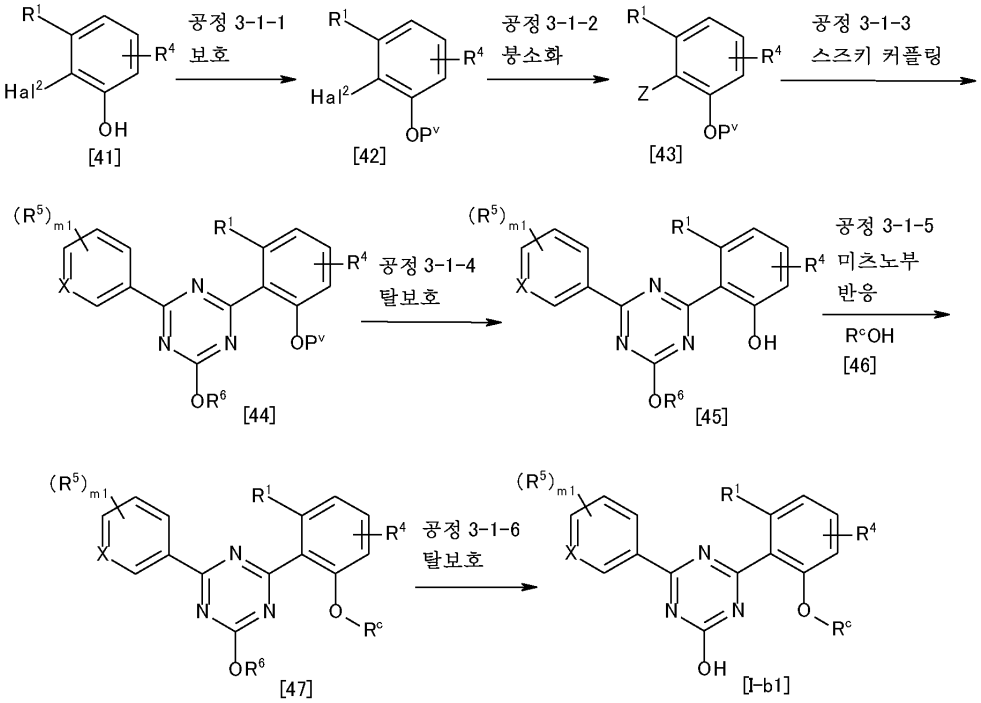
[0760] 환 Cy의 치환기를 적절히 변환하는 다른 방법으로서, 예를 들어 식 [I]에 있어서 환 Cy가 식

[0761] 

[0762] (식 중 R^1, R^4, R^c는 상기 식 [I]에 있어서의 정의와 동의이다)

[0763] 인 화합물 [I-b1]을 얻는 제조 방법 3-1을 들 수 있다.

[0764] [제조 방법 3-1]



[0765]

[0766] (식 중 R^1, R^4, R^5, R^c, m1, X는 상기 식 [I]에 있어서의 정의와 동의이며, Z는 상기 제조 방법 1-1에 있어서의 정의와 동의이며, Hal^2, P^v는 상기 제조 방법 2-1에 있어서의 정의와 동의이다)

[0767] (공정 3-1-1)

[0768] 화합물 [41]을 제조 방법 2-1의 공정 2-1-3과 동일한 방법으로 히드록시기를 보호함으로써 화합물 [42]를 얻을 수 있다.

[0769] 화합물 [41]은 2-브로모-3-메틸페놀과 같은 시판품일 수도 있고, 또는 시판품을 적절히 당업자에게 주지인 방법으로 변환하여 얻어지는 것일 수도 있다.

[0770] (공정 3-1-2)

[0771] 제조 방법 1-3의 공정 1-3과 동일한 방법으로, 화합물 [42]를 붕소화함으로써 화합물 [43]을 얻을 수 있다.

[0772] (공정 3-1-3)

[0773] 제조 방법 1-1의 공정 1-1-2와 동일한 방법으로, 화합물 [3]과 화합물 [43]의 스즈키 커플링 반응에 의해 화합물 [44]를 얻을 수 있다.

[0774] (공정 3-1-4)

[0775] 제조 방법 2-1의 공정 2-1-6과 동일한 방법으로, 화합물 [44]의 P^v를 제거함으로써, 화합물 [45]를 얻을 수 있다.

[0776] (공정 3-1-5)

[0777] 화합물 [45]와 화합물 [46]의 미츠노부 반응에 의해 화합물 [47]을 얻을 수 있다. 예를 들어 화합물 [45]를 용매 중, 아조디카르본산디에스테르(예를 들어, 아조디카르본산디에틸, 아조디카르본산디이소프로필, 아조디카르본산비스(2-메톡시에틸) 등)와 트리페닐포스핀이나 트리부틸포스핀 등의 포스핀의 존재 하에서, 화합물 [46]과 반응시킴으로써, 화합물 [47]을 얻을 수 있다.

[0778] 반응에 사용하는 용매는, 디클로로메탄, 클로로포름, 1,4-디옥산, 테트라히드로푸란, 디에틸에테르, 1,2-디메톡시에탄, 시클로펜틸메틸에테르, 톨루엔, N,N-디메틸포름아미드 등을 들 수 있고, 이들은 단독 또는 2종 이상을

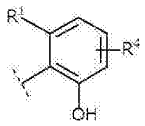
혼합하여 사용할 수 있다.

[0779] 화합물 [46]은 벤질알코올이나 2-피리딘메탄올 등의 시판품일 수도 있고, 또는 시판품을 적절히 당업자에게 주지인 방법으로 변환하여 얻어지는 것일 수도 있다.

[0780] (공정 3-1-6)

[0781] 제조 방법 1-1의 공정 1-1-3과 마찬가지로, 화합물 [47]의 알콕시를 가수분해로 히드록시로 변환함으로써, 화합물 [I-b1]을 얻을 수 있다.

[0782] 제조 방법 3-1에 있어서, 화합물 [45]에 공정 3-1-6의 반응에 부침으로써, 예를 들어 식 [I]에 있어서 환 Cy가 식

[0783] 

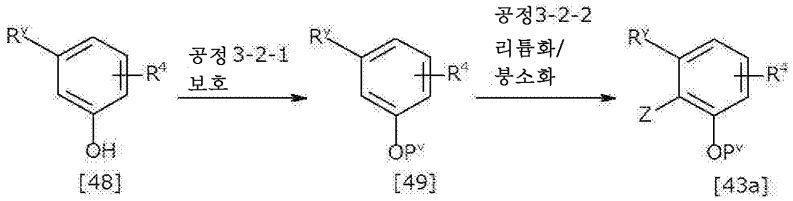
[0784] (식 중 R^1, R^4는 상기 식 [I]에 있어서의 정의와 동의이다)

[0785] 인 화합물 [I-b2]를 얻을 수 있다.

[0786] [제조 방법 3-2]

[0787] 화합물 [43]에 있어서 R^1이 클로로 또는 트리플루오로메틸인 화합물 [43a]를 [제조 방법 3-2]에 의해서도 얻을 수 있다.

[0788] [제조 방법 3-2]

[0789] 

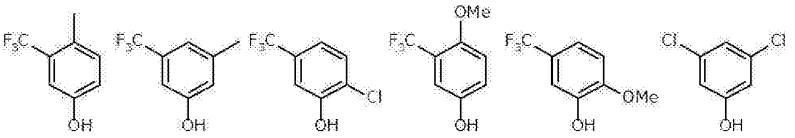
[0790] (식 중 R^y는 클로로 또는 트리플루오로메틸;

[0791] R^4는 상기 식 [I]에 있어서의 정의와 동의이며, Z는 상기 제조 방법 1-1에 있어서의 정의와 동의이며, P^y는 상기 제조 방법 2-1에 있어서의 정의와 동의이다)

[0792] (공정 3-2-1)

[0793] 제조 방법 2-1의 공정 2-1-3과 동일한 방법으로 화합물 [48]의 히드록시기를 보호함으로써, 화합물 [49]를 얻을 수 있다.

[0794] 화합물 [48]은, 일례로서 이하에 나타낸 바와 같은 시판품일 수도 있고, 또는 시판품을 적절히 당업자에게 주지인 방법으로 변환하여 얻어지는 것일 수도 있다.

[0795] 

[0796] (공정 3-2-2)

[0797] 화합물 [49]를 용매 중, 염기의 존재 하, 붕소 화합물과 반응시킴으로써, 화합물 [43a]를 얻을 수 있다. 예를 들어 화합물 [49]에 용매 중, -78℃부터 실온 하로 염기를 첨가한 후, -78℃부터 실온 하로 생성물을 붕소 시약과 반응시킴으로써, 화합물 [43a]를 얻을 수 있다.

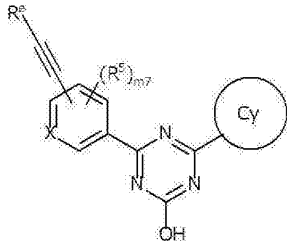
[0798] 반응에 사용되는 염기로서는, n-부틸리튬이나 sec-부틸리튬 등을 들 수 있다.

[0799] 반응에 사용되는 붕소 시약으로서는, 2-이소프로폭시-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란, 붕산트리메틸 등을 들 수 있다.

[0800] 반응에 사용되는 용매로서는, 테트라히드로푸란, 디에틸에테르, 1,2-디메톡시에탄, 시클로펜틸메틸에테르 등을 들 수 있다.

[0801] [제조 방법 4]

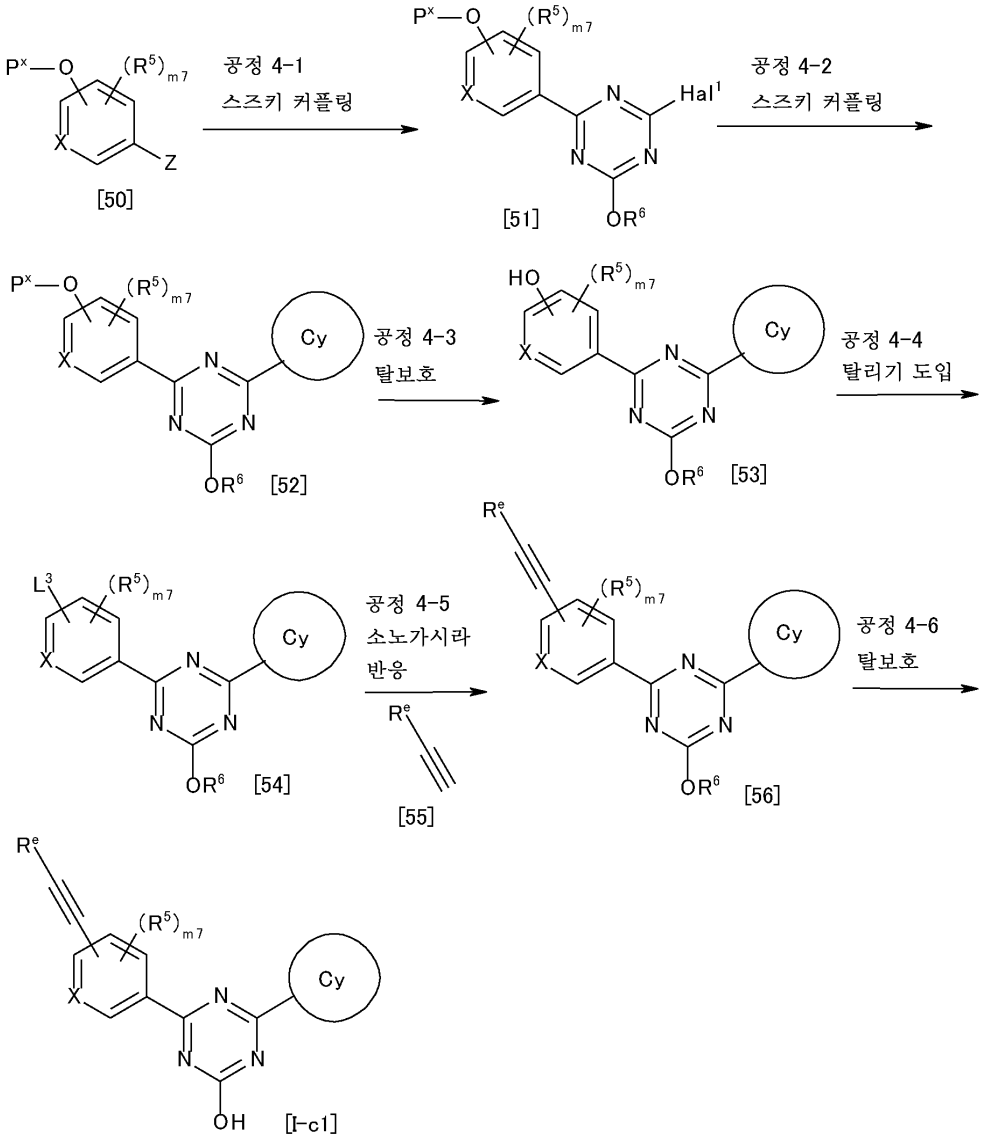
[0802] 화합물 [2]의 치환기를 적절히 변환함으로써, 예를 들어 식

[0803] 

[0804] (식 중 R^5, R^e, X, Cy는 상기 식 [I]에 있어서의 정의와 동의이며, m7은 0, 1 또는 2이며, m7이 2일 때, 각 R^5는 독립적으로 선택된다)

[0805] 인 화합물 [I-c1]을 얻을 수 있다.

[0806] [제조 방법 4]



[0807]

[0808] (식 중 L^3은 트리플루오로메탄술포닐옥시 등의 탈리기;

[0809] P^x는 벤질 등의 히드록시기의 보호기;

[0810] R^5, R^6, R^e, X, Cy는 상기 식 [I]에 있어서의 정의와 동의이며, Hal^1, Z는 상기 제조 방법 1-1에 있어서의 정의와 동의이며, m7은 상기 식 [I-A]에 있어서의 정의와 동의이다)

[0811] (공정 4-1)

[0812] 제조 방법 1-1의 공정 1-1-1과 동일한 방법으로, 화합물 [1]과 화합물 [50]의 스즈키 커플링 반응에 의해 화합물 [51]을 얻을 수 있다.

[0813] 화합물 [50]은 4-(벤질옥시)페닐붕소산과 같은 시판품일 수도 있고, 또는 시판품을 적절히 당업자에게 주지인 방법으로 변환하여 얻어지는 것일 수도 있다.

[0814] (공정 4-2)

[0815] 제조 방법 1-1의 공정 1-1-2와 동일한 방법으로, 화합물 [4]와 화합물 [51]의 스즈키 커플링 반응에 의해 화합물 [52]를 얻을 수 있다.

[0816] (공정 4-3)

[0817] 화합물 [52]의 페놀 보호기 P^X를 제거함으로써, 화합물 [53]을 얻을 수 있다. 탈보호 반응은 채용되는 보호기에 따른 공지된 방법으로 행하면 된다.

[0818] 예를 들어 P^X가 벤질일 경우, 테트라히드로푸란, 아세트산에틸, 에탄올, 메탄올, 물 등의 단독 또는 혼합 용매 중, 팔라듐 탄소 또는 플라티나 탄소 등의 촉매 존재 하, 수소 첨가 반응시키면 된다.

[0819] (공정 4-4)

[0820] 화합물 [53]의 히드록시를 탈리기 L^3로 변환함으로써, 화합물 [54]를 얻을 수 있다. 예를 들어, 탈리기가 트리플루오로메탄술포닐옥시일 경우, 화합물 [53]을 용매 중, 염기의 존재 하에, 빙냉부터 실온 하로 트리플루오로메탄술폰산 무수물 또는 N-페닐비스(트리플루오로메탄술폰이미드) 등과 반응시킴으로써 화합물 [54]를 얻을 수 있다.

[0821] 반응에 사용하는 염기로서는, 피리딘, 2,6-루티딘, 트리에틸아민 등의 유기 염기; 탄산세슘, 수소화나트륨 등의 알칼리 금속염의 무기 염기 등을 들 수 있다.

[0822] 반응에 사용하는 용매로서는, 1,4-디옥산, 테트라히드로푸란, 디에틸에테르, 1,2-디메톡시에탄, 시클로펜틸메틸에테르 등의 에테르계 용매; 톨루엔, 헥산, 크실렌 등의 탄화수소계 용매; 디클로로메탄, 클로로포름 등의 할로겐계 용매; N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드, 디메틸술폭시드, 아세토니트릴, 피리딘 등의 극성 용매 등을 들 수 있고, 이들은 단독 또는 2종 이상을 혼합하여 사용할 수 있다.

[0823] (공정 4-5)

[0824] 화합물 [54]와 화합물 [55]의 소노가시라 반응에 의해 화합물 [56]을 얻을 수 있다. 예를 들어, 용매 중, 바람직하게는 가열 하에서 염기, 팔라듐 촉매 및 구리 촉매의 존재 하에, 화합물 [54]를 화합물 [55]와 반응시킴으로써 화합물 [56]을 얻을 수 있다.

[0825] 반응에 사용하는 팔라듐 촉매로서는, 테트라키스트리페닐포스핀팔라듐, 비스(트리페닐포스핀)팔라듐디클로라이드, (비스(디페닐포스피노)페로센)팔라듐디클로라이드-염화메틸렌 착체 등을 들 수 있다.

[0826] 반응에 사용하는 구리 촉매로서는, 요오드화구리, 브롬화구리 등을 들 수 있다.

[0827] 반응에 사용하는 염기로서는, 디에틸아민, 디시클로헥실아민, 트리에틸아민, N-에틸디이소프로필아민 등을 들 수 있다.

[0828] 반응에 사용하는 용매로서는, 1,4-디옥산, 테트라히드로푸란, 디에틸에테르, 1,2-디메톡시에탄, 시클로펜틸메틸에테르 등의 에테르계 용매; 톨루엔, 헥산, 크실렌 등의 탄화수소계 용매; N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드, 디메틸술폭시드, 아세토니트릴, 피리딘 등의 극성 용매를 들 수 있고, 이들은 단독 또는 2종 이상을 혼합하여 사용할 수 있다.

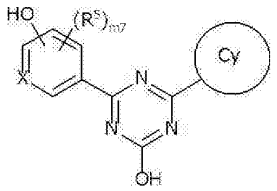
[0829] 화합물 [55]는 시클로헥실아세틸렌이나 2-에티닐피리딘 등의 시판품일 수도 있고, 또는 시판품을 적절히 당업자에게 주지인 방법으로 변환하여 얻어지는 것일 수도 있다.

[0830] 소노가시라 반응에 대해서는, 예를 들어 다음과 같은 총설이 알려져 있다(NAJERA, C et al. The Sonogashira Reaction: A Booming Methodology in Synthetic Organic Chemistry. Chem Rev. 2007, Vol. 107, pages 874-922.).

[0831] (공정 4-6)

[0832] 제조 방법 1-1의 공정 1-1-3과 마찬가지로, 화합물 [56]의 알콕시를 가수분해로 히드록시로 변환함으로써, 화합물 [I-c1]을 얻을 수 있다.

[0833] 제조 방법 4에 있어서, 화합물 [53]을 공정 4-6의 반응에 부침으로써, 식

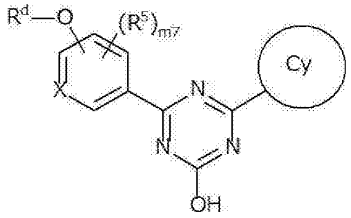


[0834]

[0835] (식 중 R^5, X, Cy는 상기 식 [I]에 있어서의 정의와 동의이며, m7은 상기 식 [I-A]에 있어서의 정의와 동의이다)

[0836] 인 화합물 [I-c2]를 얻을 수 있다.

[0837] 제조 방법 4에 있어서, 화합물 [53]과 시클로헥실메탄올 등의 R^dOH를 사용하여 제조 방법 3-1의 공정 3-1-5와 동일한 방법으로 미츠노부 반응을 행하고, 생성물을 공정 4-6의 반응에 부침으로써, 식



[0838]

[0839] (식 중 R^5, R^d, X, Cy는 상기 식 [I]에 있어서의 정의와 동의이며, m7은 상기 식 [I-A]에 있어서의 정의와 동의이다)

[0840] 인 화합물 [I-c3]을 얻을 수 있다.

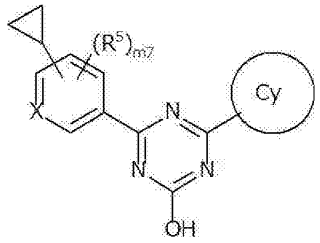
[0841] 제조 방법 4에 있어서, 제조 방법 1-1의 공정 1-1-2와 동일한 방법으로, 화합물 [54]와 식



[0842]

[0843] (식 중 Z는 상기 제조 방법 1-1에 있어서의 정의와 동의이다)

[0844] 인 화합물 [57]의 스즈키 커플링 반응을 행한다. 생성물을 공정 4-6의 반응에 부침으로써, 식



[0845]

[0846] (식 중 R^5, X, Cy는 상기 식 [I]에 있어서의 정의와 동의이며, m7은 상기 식 [I-A]에 있어서의 정의와 동의이다)

[0847] 인 화합물 [I-c4]를 얻을 수 있다.

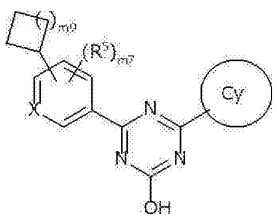
[0848] 제조 방법 4에 있어서, 제조 방법 1-1의 공정 1-1-2와 동일한 방법으로, 화합물 [54]와 식



[0849]

[0850] (식 중 m9는 1, 2, 3, 또는 4이며, Z는 상기 제조 방법 1-1에 있어서의 정의와 동의이다)

[0851] 인 화합물 [58]의 스즈키 커플링 반응을 행한다. 생성물의 올레핀을 환원한 후, 공정 4-6의 반응에 부침으로써, 식

[0852] 

[0853] (식 중 m9는 상기와 동의이며, m7은 상기 식 [I-A]에 있어서의 정의와 동의이며, R^5, X, Cy는 상기 식 [I]에 있어서의 정의와 동의이다)

[0854] 인 화합물 [I-c5]를 얻을 수 있다. 올레핀의 환원 반응은 예를 들어, 테트라히드로푸란, 아세트산에틸, 에탄올, 메탄올, 물 등의 단독 또는 혼합 용매 중, 팔라듐 탄소 또는 플라티나 탄소 등의 촉매 존재 하, 수소 첨가 반응시키면 된다.

[0855] 실시예

[0856] 이하에 실시예 및 시험예를 들어서 본 발명을 더욱 구체적으로 설명하지만, 이들은 본 발명을 한정하는 것이 아니다.

[0857] 또한, 실시예 중, 약호는 이하와 같다.

[0858] WSC·HCl: 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드염산염

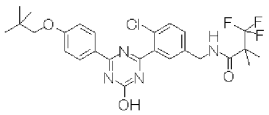
[0859] HOBt·H_2O: 1-히드록시-1H-벤조트리아졸 1수화물

[0860] DMSO: 디메틸술폭시드

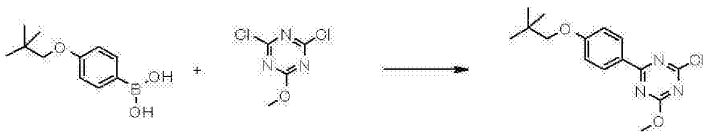
[0861] M: mol/L

[0862] [제조예 1]

[0863] N-(4-클로로-3-{4-[4-(2,2-디메틸프로폭시)페닐]-6-히드록시-1,3,5-트리아진-2-일}벤질)-3,3,3-트리플루오로-2,2-디메틸프로피온아미드(실시예 번호 1-86)의 합성

[0864] 

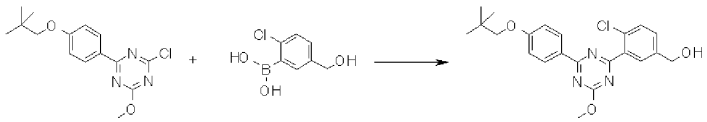
[0865] (1) 2-클로로-4-[4-(2,2-디메틸프로폭시)페닐]-6-메톡시-1,3,5-트리아진

[0866] 

[0867] 아르곤 분위기 하에서, 4-(2,2-디메틸프로폭시)페닐붕소산(2.0g, 9.6mmol), 2,4-디클로로-6-메톡시-1,3,5-트리아진(3.5g, 19mmol), [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(II)디클로라이드디클로로메탄 부가물(1.1g, 0.96mmol) 및 2M 탄산나트륨 수용액(14ml, 29mmol)의 톨루엔(20ml) 현탁액을 100℃에서, 3.5시간 교반하였다. 실온에서, 이 반응 혼합물에 물 및 아세트산에틸을 첨가하고, 분액한 후, 유기층을 포화 중조수로 세정 후, 유기층을 포화 식염수로 세정하였다. 이 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후, 여과에 의해 황산나트륨을 제거하고, 감압 농축하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(전개 용매: n-헥산/아세트산에틸=19/1부터 4/1)로 정제함으로써 표제 화합물(2.3g, 수율 77%)을 얻었다.

[0868] ^{1}H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 1.06(9H, s), 3.68(2H, s), 4.14(3H, s), 6.94-7.02(2H, m), 8.42-8.46(2H, m).

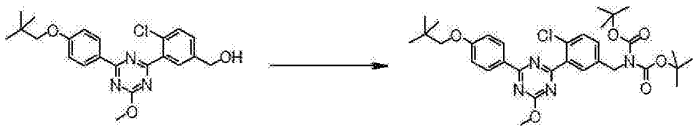
[0869] (2) (4-클로로-3-{4-[4-(2,2-디메틸프로폭시)페닐]-6-메톡시-1,3,5-트리아진-2-일}페닐)메탄올

[0870] 

[0871] 아르곤 분위기 하에서, 상기 (1)에서 얻어진 2-클로로-4-[4-(2,2-디메틸프로폭시)페닐]-6-메톡시-1,3,5-트리아진(2.3g, 7.4mmol), 2-클로로-5-히드록시메틸페닐붕소산(1.7g, 8.9mmol), [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(II)디클로라이드디클로로메탄 부가물(0.61g, 0.74mmol) 및 2M 탄산나트륨 수용액(15ml, 30mmol)의 1,4-디옥산(23ml) 현탁액을 100℃에서, 1.5시간 교반하였다. 실온에서, 이 반응 혼합물에 물 및 아세트산에틸을 첨가하고, 분액한 후, 유기층을 포화 중조수로 세정 후, 유기층을 포화 식염수로 세정하였다. 이 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후, 여과에 의해 황산나트륨을 제거하고, 감압 농축하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(전개 용매: n-헥산/아세트산에틸=4/1부터 1/1)로 정제함으로써 표제 화합물(1.3g, 수율 43%)을 얻었다.

[0872] ^{1}H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 1.06(9H, s), 1.75(1H, t, J=5.9Hz), 3.69(2H, s), 4.19(3H, s), 4.77(2H, d, J=5.9Hz), 6.98-7.03(2H, m), 7.46(1H, dd, J=8.2, 2.2Hz), 7.53(1H, d, J=8.2Hz), 8.00(1H, d, J=2.2Hz), 8.52-8.58(2H, m).

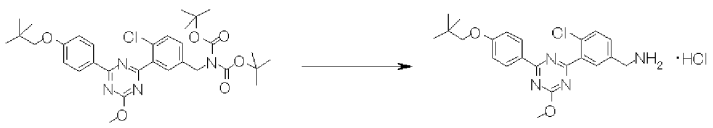
[0873] (3) tert-부틸N-(4-클로로-3-{4-[4-(2,2-디메틸프로폭시)페닐]-6-메톡시-1,3,5-트리아진-2-일}벤질)-N-(tert-부톡시카르보닐)카르바메이트

[0874] 

[0875] 아르곤 분위기 하에서, 상기 (2)에서 얻어진 (4-클로로-3-{4-[4-(2,2-디메틸프로폭시)페닐]-6-메톡시-1,3,5-트리아진-2-일}페닐)메탄올(1.3g, 3.2mmol) 및 트리에틸아민(0.58ml, 4.2mmol)의 테트라히드로푸란(13ml) 용액에, 빙냉 하, 메탄술포닐클로라이드(0.29ml, 3.8mmol)를 첨가하고, 실온으로 승온하였다. 0.5시간 교반 후, 이 반응 혼합물을 여과하고, 여과액을 감압 농축하였다. 잔사인 N,N-디메틸포름아미드(13ml) 용액에, 탄산세슘(3.1g, 9.5mmol) 및 이미노디카르복실산디-tert-부틸(0.83g, 3.8mmol)을 첨가하고, 3시간 교반하였다. 이 반응 혼합물에 물 및 아세트산에틸을 첨가하고, 분액한 후, 유기층을 포화 중조수로 세정 후, 유기층을 포화 식염수로 세정하였다. 이 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후, 여과에 의해 황산나트륨을 제거하고, 감압 농축하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(전개 용매: n-헥산/아세트산에틸=9/1부터 7/3)로 정제함으로써 표제 화합물(1.6g, 수율 82%)을 얻었다.

[0876] ^{1}H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 1.06(9H, s), 1.48(18H, s), 3.69(2H, s), 4.18(3H, s), 4.83(2H, s), 6.96-7.01(2H, m), 7.39(1H, dd, J=8.2, 2.2Hz), 7.48(1H, d, J=8.2Hz), 7.98(1H, d, J=2.2Hz), 8.51-8.57(2H, m).

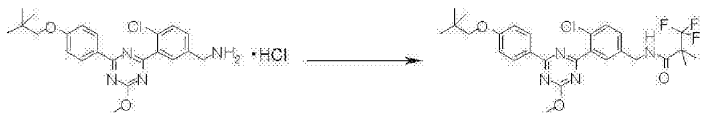
[0877] (4) 4-클로로-3-{4-[4-(2,2-디메틸프로폭시)페닐]-6-메톡시-1,3,5-트리아진-2-일}벤질아민염산염

[0878] 

[0879] 아르곤 분위기 하에서, 상기 (3)에서 얻어진 tert-부틸N-(4-클로로-3-{4-[4-(2,2-디메틸프로폭시)페닐]-6-메톡시-1,3,5-트리아진-2-일}벤질)-N-(tert-부톡시카르보닐)카르바메이트(1.3g, 2.2mmol)의 1,4-디옥산(2.8ml) 용액에, 실온에서, 4M 염화수소/1,4-디옥산 용액(11ml)을 첨가하고, 3시간 교반하였다. 이 현탁액으로부터 고체를 여과취출하고, 감압 건조함으로써 표제 화합물(0.97g, 수율 99%)을 얻었다.

[0880] ^{1}H-NMR(400MHz, DMSO-d_6)δ: 1.03(9H, s), 3.76(2H, s), 4.10-4.18(2H, m), 4.14(3H, s), 7.11-7.17(2H, m), 7.72(2H, d, J=0.9Hz), 8.13(1H, br s), 8.40-8.58(5H, m).

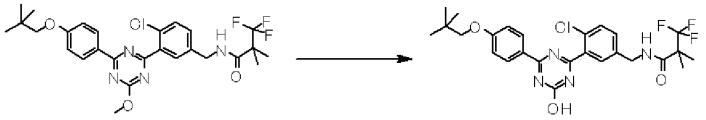
[0881] (5) N-(4-클로로-3-{4-[4-(2,2-디메틸프로폭시)페닐]-6-메톡시-1,3,5-트리아진-2-일}벤질)-3,3,3-트리플루오로-2,2-디메틸프로피온아미드

[0882] 

[0883] 아르곤 분위기 하에서, 상기 (4)에서 얻어진, 4-클로로-3-{4-[4-(2,2-디메틸프로폭시)페닐]-6-메톡시-1,3,5-트리아진-2-일}벤질아민염산염(0.97g, 2.2mmol) 및 3,3,3-트리플루오로-2,2-디메틸프로피온산(0.41g, 2.6mmol)의 N,N-디메틸포름아미드(10ml) 용액에, 실온에서, HOBt·H_2O(0.43g, 2.8mmol), WSC·HCl(2.8g, 2.8mmol) 및 트리에틸아민(0.91ml, 6.5mmol)을 첨가하고, 3.5시간 교반하였다. 3,3,3-트리플루오로-2,2-디메틸프로피온산(0.067g, 0.43mmol), HOBt·H_2O(0.066g, 0.43mmol) 및 WSC·HCl(0.082g, 0.43mmol)을 첨가하고, 1.5시간 교반하였다. 이 반응 혼합물에 물 및 아세트산에틸을 첨가하고, 분액한 후, 유기층을 포화 중조수로 세정 후, 유기층을 포화 식염수로 세정하였다. 이 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후, 여과에 의해 황산나트륨을 제거하고, 감압 농축하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(전개 용매: n-헥산/아세트산에틸=9/1부터 7/3)로 정제함으로써 표제 화합물(0.97g, 수율 81%)을 얻었다.

[0884] ^{1}H-NMR(400MHz, $CDCl_3$)δ: 1.07(9H, s), 1.44(6H, s), 3.69(2H, s), 4.19(3H, s), 4.55(2H, d, J=5.8Hz), 6.22(1H, br s), 6.96-7.03(2H, m), 7.34(1H, dd, J=8.3, 2.3Hz), 7.51(1H, d, J=8.3Hz), 7.91(1H, d, J=2.3Hz), 8.50-8.57(2H, m).

[0885] (6) N-(4-클로로-3-{4-[4-(2,2-디메틸프로폭시)페닐]-6-히드록시-1,3,5-트리아진-2-일}벤질)-3,3,3-트리플루오로-2,2-디메틸프로피온아미드(실시예 번호 1-86)

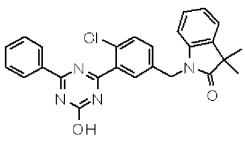
[0886] 

[0887] 아르곤 분위기 하에서, 상기 (5)에서 얻어진, N-(4-클로로-3-{4-[4-(2,2-디메틸프로폭시)페닐]-6-메톡시-1,3,5-트리아진-2-일}벤질)-3,3,3-트리플루오로-2,2-디메틸프로피온아미드(0.97g, 1.76mmol)의 메탄올(10ml) 용액에, 실온에서, 4M 수산화나트륨 수용액(3.5ml, 14mmol)을 첨가하고, 65℃에서, 1.5시간 교반하였다. 이 반응액에, 실온에서, 2M 염산(7.0ml, 14mmol) 및 물을 첨가하고, 교반하였다. 석출한 고체를 여과취출하고, 물로 세정하고, 감압 건조함으로써, 표제 화합물(0.87g, 수율 92%)을 얻었다.

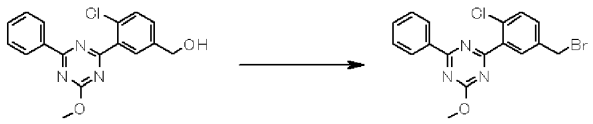
[0888] ^{1}H-NMR(400MHz, DMSO-d_6)δ: 1.02(9H, s), 1.37(6H, s), 3.73(2H, s), 4.35(2H, d, J=5.8Hz), 7.08(2H, d, J=9.1Hz), 7.40(1H, dd, J=8.3, 2.2Hz), 7.58(1H, d, J=8.3Hz), 7.62(1H, d, J=1.9Hz), 8.29(2H, d, J=9.1Hz), 8.62(1H, t, J=5.8Hz), 13.13(1H, s).

[0889] [제조예 2]

[0890] 1-[4-클로로-3-(4-히드록시-6-페닐-1,3,5-트리아진-2-일)-벤질]-3,3-디메틸-1,3-디히드로인돌-2-온(실시예 번호 1-258)의 합성

[0891] 

[0892] (1) 2-(5-브로모메틸-2-클로로페닐)-4-메톡시-6-페닐-1,3,5-트리아진

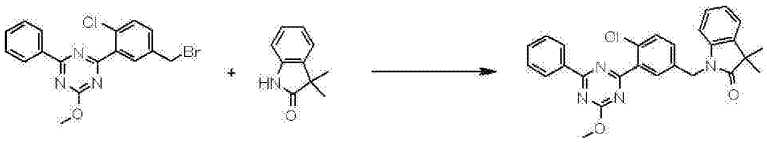
[0893] 

[0894] 제조예 1의 (1) 및 (2)와 동일한 방법으로, 2,4-디클로로-6-메톡시-1,3,5-트리아진, 2-클로로-5-히드록시메틸페닐붕소산, 및 4-(2,2-디메틸프로폭시)페닐붕소산 대신에 페닐붕소산을 사용하여, [4-클로로-3-(4-메톡시-6-페닐-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]메탄올을 얻었다.

[0895] 아르곤 분위기 하에서, 얻어진 [4-클로로-3-(4-메톡시-6-페닐-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]메탄올(0.47g, 1.4mmol) 및 트리페닐포스핀(0.56g, 2.1mmol)의 클로로포름(4.5ml) 용액에, 빙냉 하, 사브롬화탄소(0.71g, 2.1mmol)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서, 10분간 교반한 후, 감압 농축하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(전개 용매: n-헥산/아세트산에틸=30/1부터 9/1)로 정제함으로써 표제 화합물(0.49g, 수율 87%)을 얻었다.

[0896] ^{1}H-NMR(400MHz, $CDCl_3$)δ: 4.22(3H, s), 4.53(2H, s), 7.45-7.64(5H, m), 8.06(1H, br s), 8.57-8.63(2H, m).

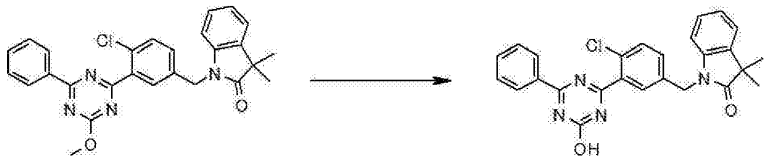
[0897] (2) 1-[4-클로로-3-(4-메톡시-6-페닐-1,3,5-트리아진-2-일)벤질]-3,3-디메틸-1,3-디히드로인돌-2-온

[0898] 

[0899] 아르곤 분위기 하에서, 3,3-디메틸 인돌린-2-온(0.050g, 0.31mmol)의 N,N-디메틸포름아미드(1.0ml) 용액에, 빙냉 하, 수소화나트륨(0.012g, 60중량% 오일 디스퍼젼)을 첨가하였다. 30분간 교반 후, 상기 (1)에서 얻어진 2-(5-브로모메틸-2-클로로페닐)-4-메톡시-6-페닐-1,3,5-트리아진(0.10g, 0.26mmol)을 첨가하고, 실온에서, 30분간 교반하였다. 이 반응 혼합물에 포화 염화암모늄 수용액 및 아세트산에틸을 첨가하고, 분액한 후, 유기층을 포화 중조수로 세정 후, 유기층을 포화 식염수로 세정하였다. 이 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후, 여과에 의해 황산나트륨을 제거하고, 감압 농축하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(전개 용매: n-헥산/아세트산에틸=7/2)로 정제함으로써 표제 화합물(0.11g, 수율 89%)을 얻었다.

[0900] ^{1}H-NMR(400MHz, $CDCl_3$)δ: 1.44(6H, s), 4.18(3H, s), 4.98(2H, s), 6.72-6.76(1H, m), 7.02-7.08(1H, m), 7.13-7.19(1H, m), 7.21-7.25(1H, m), 7.31-7.36(1H, m), 7.46-7.53(3H, m), 7.55-7.61(1H, m), 8.00(1H, br s), 8.51-8.58(2H, m).

[0901] (3) 1-[4-클로로-3-(4-히드록시-6-페닐-1,3,5-트리아진-2-일)벤질]-3,3-디메틸-1,3-디히드로인돌-2-온(실시예 번호 1-258)

[0902] 

[0903] 아르곤 분위기 하에서, 상기 (2)에서 얻어진, 1-[4-클로로-3-(4-메톡시-6-페닐-1,3,5-트리아진-2-일)벤질]-3,3-디메틸-1,3-디히드로인돌-2-온(0.11g, 0.23mmol)의 메탄올(10ml) 용액에, 실온에서, 4M 수산화나트륨 수용액(0.34ml, 1.4mmol)을 첨가하고, 65℃에서, 2시간 교반하였다. 이 반응액에, 실온에서, 10중량% 시트르산 수용액(1.4ml) 및 물(7.0ml)을 첨가하고, 30분간 교반하였다. 석출한 고체를 여과취출하고, 물로 세정하고, 감압 건조함으로써 표제 화합물(0.10g, 수율 96%)을 얻었다.

[0904] ^{1}H-NMR(400MHz, DMSO-d_6)δ: 1.34(6H, s), 4.99(2H, s), 6.97(1H, d, J=7.6Hz), 7.05(1H, t, J=7.6Hz), 7.20(1H, t, J=7.6Hz), 7.39(1H, d, J=7.6Hz), 7.48(1H, dd, J=8.3, 1.8Hz), 7.55(2H, t, J=7.6Hz), 7.59-

7.68(2H, m), 7.75(1H, d, J=1.8Hz), 8.29(2H, d, J=7.6Hz), 13.32(1H, br s).

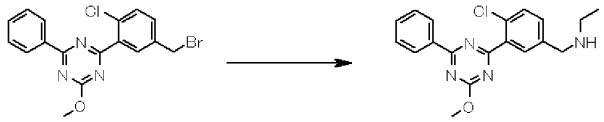
[0905] [제조예 3]

[0906] N-[4-클로로-3-(4-히드록시-6-페닐-1,3,5-트리아진-2-일)벤질]-N-에틸-3,3,3-트리플루오로-2,2-디메틸프로피온아미드(실시예 번호 1-263)의 합성



[0907]

[0908] (1) [4-클로로-3-(4-메톡시-6-페닐-1,3,5-트리아진-2-일)벤질]에틸아민

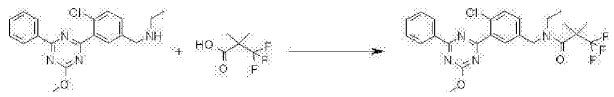


[0909]

[0910] 아르곤 분위기 하에서, 제조예 2의 (1)과 동일한 방법으로 얻어진 2-(5-브로모메틸-2-클로로페닐)-4-메톡시-6-페닐-1,3,5-트리아진(0.20g, 0.51mmol)에, 실온에서, 2M에틸아민 테트라히드로푸란(2.5ml) 용액을 첨가하고, 1시간 교반하였다. 이 반응 혼합물에 포화 중조수 및 아세트산에틸을 첨가하고, 분액한 후, 유기층을 포화 식염수로 세정하였다. 이 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후, 여과에 의해 황산나트륨을 제거하고, 감압 농축하였다. 조생성물로서, 표제 화합물(0.28g)을 얻었다.

[0911] ^{1}H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 1.14(3H, t, J=7.2Hz), 2.70(2H, q, J=7.2Hz), 3.86(2H, s), 4.22(3H, s), 7.44(1H, dd, J=8.2, 2.2Hz), 7.48-7.55(3H, m), 7.57-7.62(1H, m), 7.97(1H, d, J=2.2Hz), 8.58-8.64(2H, m).

[0912] (2) N-[4-클로로-3-(4-메톡시-6-페닐-1,3,5-트리아진-2-일)벤질]-N-에틸-3,3,3-트리플루오로-2,2-디메틸프로피온아미드

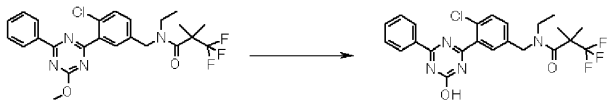


[0913]

[0914] 아르곤 분위기 하에서, 상기 (1)에서 얻어진 [4-클로로-3-(4-메톡시-6-페닐-1,3,5-트리아진-2-일)벤질]에틸아민(0.18g, 0.38mmol) 및 3,3,3-트리플루오로-2,2-디메틸프로피온산(0.12g, 0.76mmol)의 클로로포름(2.0ml) 용액에, 실온에서, WSC·HCl(0.15g, 0.76mmol) 및 4-디메틸아미노피리딘(0.93mg, 0.76mmol)을 첨가하고, 16시간 교반하였다. 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(전개 용매: n-헥산/아세트산에틸=8/3)로 정제함으로써 표제 화합물(0.086g, 수율 46%)을 얻었다.

[0915] ^{1}H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 1.20(3H, t, J=6.9Hz), 1.55(6H, s), 3.47(2H, q, J=6.9Hz), 4.21(3H, s), 4.71(2H, s), 7.24-7.30(1H, m), 7.45-7.63(4H, m), 7.88(1H, br s), 8.56-8.64(2H, m).

[0916] (3) N-[4-클로로-3-(4-히드록시-6-페닐-1,3,5-트리아진-2-일)벤질]-N-에틸-3,3,3-트리플루오로-2,2-디메틸프로피온아미드(실시예 번호 1-263)



[0917]

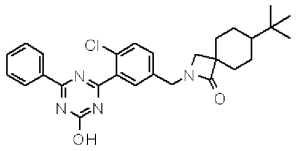
[0918] 아르곤 분위기 하에서, 상기 (2)에서 얻어진 N-[4-클로로-3-(4-메톡시-6-페닐-1,3,5-트리아진-2-일)벤질]-N-에틸-3,3,3-트리플루오로-2,2-디메틸프로피온아미드(0.086g, 0.17mmol)의 메탄올(1.5ml) 용액에, 실온에서, 4M 수산화나트륨 수용액(0.26ml, 1.0mmol)을 첨가하였다. 65℃에서, 2시간 교반하였다. 실온에서, 10중량% 시트르산 수용액(1.2ml) 및 물(6ml)을 첨가하고, 30분간 교반하였다. 석출한 고체를 여과취출하고, 물로 세정하고, 감압 건조함으로써 조생성물을 얻었다. 이 조생성물의 아세트산에틸(1.5ml) 현탁액에 n-헥산(1.5ml)을 첨가하

고, 30분간 교반하였다. 고체를 여과취출하고, 감압 건조함으로써 표제 화합물(0.067g, 수율 80%)을 얻었다.

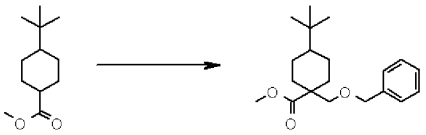
[0919] ^{1}H-NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ: 1.13(3H, t, J=6.9Hz), 1.50(6H, s), 3.42(2H, br s), 4.66(2H, s), 7.41(1H, dd, J=8.3, 1.8Hz), 7.56(2H, t, J=7.9Hz), 7.61-7.69(3H, m), 8.34(2H, d, J=7.9Hz), 13.33(1H, br s).

[0920] [제조예 4]

[0921] 7-tert-부틸-2-[4-클로로-3-(4-히드록시-6-페닐-1,3,5-트리아진-2-일)벤질]-2-아자스피로[3.5]노난-1-온(실시예 번호 1-266)의 합성

[0922] 

[0923] (1) 1-벤질옥시메틸-4-tert-부틸-시클로헥산카르복실산메틸

[0924] 

[0925] 아르곤 분위기 하에서, 4-tert-부틸-시클로헥산카르복실산메틸(0.46g, 2.3mmol)의 테트라히드로푸란(2.5ml) 용액에, -78℃에서, 리튬디이소프로필아미드에 2M 헵탄/테트라히드로푸란/에틸벤젠 용액(1.4ml, 2.8mmol)을 5분에 걸쳐 적하하였다. 1시간 교반 후, 벤질클로로메틸에테르(0.38ml, 2.8mmol)를 1분에 걸쳐 적하하였다. 빙냉하, 1시간 교반하였다. 이 반응 혼합물에, 10중량% 시트르산 수용액(3.0ml) 및 아세트산에틸을 첨가하고, 분액한 후, 유기층을 포화 중조수로 세정 후, 유기층을 포화 식염수로 세정하였다. 이 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후, 여과에 의해 황산나트륨을 제거하고, 감압 농축하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(전개용매: n-헥산/아세트산에틸=30/1)로 정제함으로써 표제 화합물(0.49g, 수율 66%)을 얻었다. 표제 화합물은 단일의 입체 이성체로서 얻어졌지만, 그 상대 배치는 결정되지 않았다. 구체적으로는, tert-부틸기에 대하여 메톡시카르보닐기가 시스/트랜스 중 어느 것인지 결정되지 않았다.

[0926] ^{1}H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 0.81(9H, s), 0.88-0.99(1H, m), 1.00-1.21(4H, m), 1.68(2H, d, J=12.0Hz), 2.29(2H, d, J=12.0Hz), 3.36(2H, s), 3.69(3H, s), 4.48(2H, br s), 7.22-7.38(5H, m).

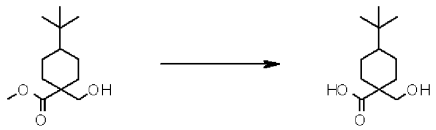
[0927] (2) 4-tert-부틸-1-히드록시메틸-시클로헥산카르복실산메틸

[0928] 

[0929] 아르곤 분위기 하에서, 상기 (1)에서 얻어진 1-벤질옥시메틸-4-tert-부틸-시클로헥산카르복실산메틸(0.49g, 1.5mmol)의 메탄올(5.5ml) 용액에, 실온에서, ASCA-2(활성탄 담지의 4.5% 팔라듐-0.5% 백금 촉매(N·E 켐캣(주) 제조, 파인케미컬 2002년 10월 1일호, 5-14페이지 참조), 0.20g)를 첨가하였다. 1기압 수소 하, 4시간 교반하였다. 아르곤 분위기 하에서, 이 반응 혼합물을 셀라이트 여과하고, 아세트산에틸로 용출하였다. 여과액을 감압 농축함으로써, 표제 화합물(0.27g, 수율 75%)을 얻었다. 표제 화합물은 단일의 입체 이성체인데, 그의 상대 배치는 결정되지 않았다.

[0930] ^{1}H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 0.83(9H, s), 0.91-1.17(5H, m), 1.64-1.78(3H, m), 2.20-2.31(2H, m), 3.53(2H, d, J=6.0Hz), 3.73(3H, s).

[0931] (3) 4-tert-부틸-1-히드록시메틸-시클로헥산카르복실산

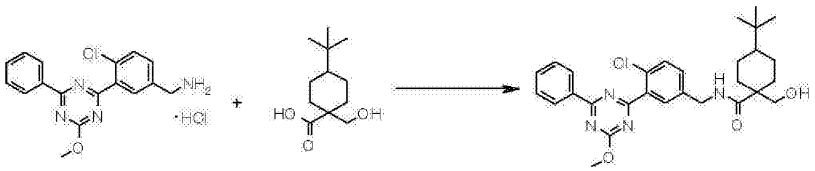


[0932]

[0933] 아르곤 분위기 하에서, 상기 (2)에서 얻어진, 4-tert-부틸-1-히드록시메틸-시클로헥산카르복실산메틸(0.27g, 1.2mmol)의 메탄올(1.7ml) 용액에, 실온에서, 테트라히드로푸란(1.7ml) 및 4M 수산화나트륨 수용액(1.7ml, 7.0mmol)을 첨가하고, 65℃에서, 1.5시간 교반하였다. 메탄올(1.7ml), 테트라히드로푸란(1.7ml) 및 4M 수산화나트륨 수용액(1.7ml, 7.0mmol)을 첨가하고, 65℃에서, 2시간 교반하였다. 이 반응액에, 실온에서, 2M 염산(7.5ml, 15mmol) 및 물을 첨가하고, 교반하였다. 아세트산에틸을 첨가하고, 분액한 후, 유기층을 포화 식염수로 세정하였다. 이 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후, 여과에 의해 황산나트륨을 제거하고, 감압 농축하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(전개 용매: n-헥산/아세트산에틸=12/1)로 정제함으로써 표제 화합물(0.24g, 수율 94%)을 얻었다. 표제 화합물은 단일의 입체 이성체인데, 그의 상대 배치는 결정되지 않았다.

[0934] ^{1}H-NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ: 0.80(9H, s), 0.86-1.12(5H, m), 1.53-1.66(2H, m), 2.00-2.13(2H, m), 3.31(2H, s).

[0935] (4) 4-tert-부틸-1-히드록시메틸-시클로헥산카르복실산4-클로로-3-(4-메톡시-6-페닐-1,3,5-트리아진-2-일)벤질아미드



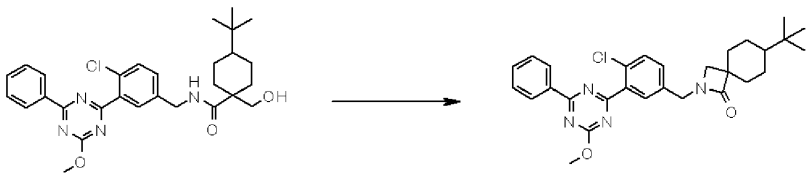
[0936]

[0937] 제조예 1의 (1)부터 (4)와 동일한 방법으로, 2,4-디클로로-6-메톡시-1,3,5-트리아진, 2-클로로-5-히드록시메틸페닐붕소산, 및 4-(2,2-디메틸프로폭시)페닐붕소산 대신에 페닐붕소산을 사용하여, 4-클로로-3-(4-메톡시-6-페닐-1,3,5-트리아진-2-일)벤질아민염산염을 얻었다.

[0938] 아르곤 분위기 하에서, 얻어진 4-클로로-3-(4-메톡시-6-페닐-1,3,5-트리아진-2-일)벤질아민염산염(0.90g, 0.25mmol) 및 상기 (3)에서 얻어진, 4-tert-부틸-1-히드록시메틸-시클로헥산카르복실산(0.080g, 0.37mmol)의 N,N-디메틸포름아미드(2.0ml) 용액에, 실온에서, HOBt·H_2O(0.057g, 0.37mmol), WSC·HCl(0.071g, 0.37mmol) 및 트리에틸아민(0.10ml, 0.74mmol)을 첨가하고, 13시간 교반하였다. 이 반응 혼합물에 포화 중조수 및 아세트산에틸을 첨가하고, 분액한 후, 유기층을 포화 중조수로 세정 후, 유기층을 포화 식염수로 세정하였다. 이 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후, 여과에 의해 황산나트륨을 제거하고, 감압 농축하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(전개 용매: n-헥산/아세트산에틸=1/2부터 1/3)로 정제함으로써 표제 화합물(0.11g, 수율 81%)을 얻었다. 표제 화합물은 단일의 입체 이성체인데, 그의 상대 배치는 결정되지 않았다.

[0939] ^{1}H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 0.78(9H, s), 0.94-1.22(5H, m), 1.66-1.75(2H, m), 2.22-2.30(2H, m), 2.42(1H, t, J=5.0Hz), 3.52(2H, d, J=5.0Hz), 4.21(3H, s), 4.57(2H, d, J=5.8Hz), 6.46(1H, t, J=5.8Hz), 7.38(1H, dd, J=8.3, 2.3Hz), 7.47-7.55(3H, m), 7.57-7.62(1H, m), 7.97(1H, d, J=2.3Hz), 8.57-8.62(2H, m).

[0940] (5) 7-tert-부틸-2-[4-클로로-3-(4-메톡시-6-페닐-1,3,5-트리아진-2-일)벤질]-2-아자스피로[3.5]노난-1-온

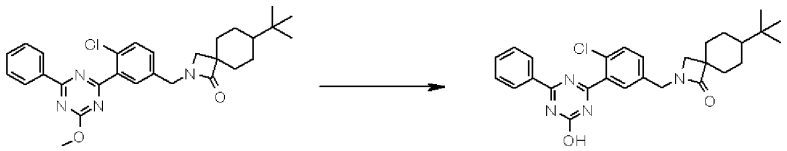


[0941]

[0942] 아르곤 분위기 하에서, 상기 (4)에서 얻어진 4-tert-부틸-1-히드록시메틸-시클로헥산카르복실산4-클로로-3-(4-메톡시-6-페닐-1,3,5-트리아진-2-일)벤질아미드(0.11g, 0.20mmol) 및 트리페닐포스핀(0.080g, 0.30mmol)의 테트라히드로푸란(1.0ml) 용액에, 실온에서, 아조디카르본산비스(2-메톡시에틸)(0.071g, 0.30mmol)을 첨가하고, 1.5시간 교반하였다. 이 반응 혼합물에 물 및 아세트산에틸을 첨가하고, 분액한 후, 유기층을 포화 중조수로 세정 후, 유기층을 포화 식염수로 세정하였다. 이 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후, 여과에 의해 황산나트륨을 제거하고, 감압 농축하였다. 잔사를 정제용 박층 크로마토그래피(전개 용매: n-헥산/아세트산에틸=4/1)로 정제함으로써 표제 화합물(0.068g, 수율 66%)을 얻었다. 표제 화합물은 단일의 입체 이성체인데, tert-부틸기의 상대 배치는 결정되지 않았다.

[0943] ^{1}H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 0.81-1.77(7H, m), 0.87(9H, s), 2.03-2.12(2H, m), 2.87(2H, br s), 4.21(3H, s), 4.40(2H, br s), 7.30-7.37(1H, m), 7.48-7.64(4H, m), 7.90(1H, br s), 8.57-8.63(2H, m).

[0944] (6) 7-tert-부틸-2-[4-클로로-3-(4-히드록시-6-페닐-1,3,5-트리아진-2-일)벤질]-2-아자스피로[3.5]노난-1-온(실시예 번호 1-266)

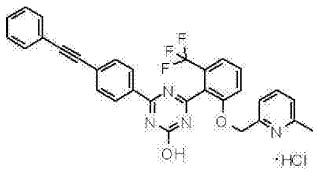
[0945] 

[0946] 아르곤 분위기 하에서, 상기 (5)에서 얻어진 7-tert-부틸-2-[4-클로로-3-(4-메톡시-6-페닐-1,3,5-트리아진-2-일)벤질]-2-아자스피로[3.5]노난-1-온(0.068g, 0.13mmol)의 메탄올(1.2ml) 용액에, 실온에서, 4M 수산화나트륨 수용액(0.20ml, 0.81mmol)을 첨가하였다. 65℃에서, 1.5시간 교반하였다. 실온에서, 이 반응액에 10중량% 시트르산 수용액(0.82ml) 및 물(4.0ml)을 첨가하고, 30분간 교반하였다. 석출한 고체를 여과취출하고, 물로 세정하고, 감압 건조함으로써 표제 화합물(0.062g, 수율 94%)을 얻었다. 표제 화합물은 단일의 입체 이성체인데, tert-부틸기의 상대 배치는 결정되지 않았다.

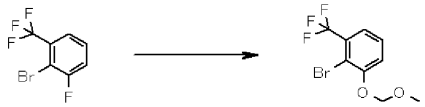
[0947] ^{1}H-NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ: 0.83(9H, s), 0.90-0.99(1H, m), 1.41-1.67(6H, m), 1.96-2.03(2H, m), 2.92(2H, s), 4.38(2H, s), 7.47(1H, dd, J=8.3, 1.8Hz), 7.56(2H, t, J=7.6Hz), 7.63-7.69(3H, m), 8.34(2H, d, J=7.6Hz), 13.34(1H, br s).

[0948] [제조예 5]

[0949] 4-[2-(6-메틸피리딘-2-일메톡시)-6-트리플루오로메틸페닐]-6-(4-페닐에티닐페닐)-1,3,5-트리아진-2-올염산염(실시예 번호 2-98)의 합성

[0950] 

[0951] (1) 2-브로모-1-메톡시메톡시-3-트리플루오로메틸-벤젠

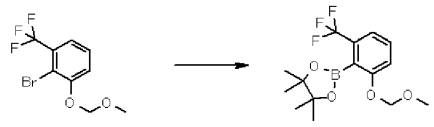
[0952] 

[0953] 아르곤 분위기 하에서, 2-브로모-3-플루오로벤조트리플루오라이드(6.0g, 25mmol) 및 2-(메틸술포닐)에탄올(4.3g, 35mmol)의 N,N-디메틸포름아미드(10ml) 용액에, 빙냉 하, 수소화나트륨(2.8g, 60중량% 오일 디스퍼젼)을 3회로 나누어서 첨가하였다. 실온에서, 10분간 교반 후, 빙냉 하, 클로로메틸메틸에테르(5.3ml, 69mmol)를 적하하였다. 30분간 교반 후, 실온에서, 15분간 교반하였다. 빙냉 하, 이 반응 혼합물에 물 및 아세트산에틸을 첨가하고, 분액한 후, 유기층을 포화 중조수로 세정 후, 유기층을 포화 식염수로 세정하였다. 이 유기층을

황산나트륨으로 건조한 후, 여과에 의해 황산나트륨을 제거하고, 감압 농축하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(전개 용매: n-헥산/아세트산에틸=12/1)로 정제함으로써 표제 화합물(5.0g, 수율 70%)을 얻었다.

[0954] ^{1}H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 3.53(3H, s), 5.29(2H, s), 7.31-7.38(3H, m).

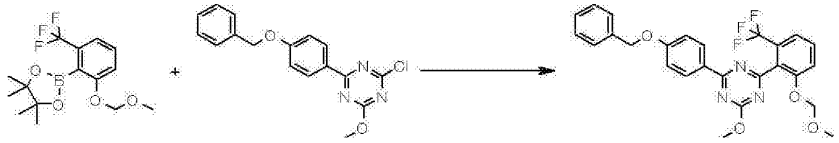
[0955] (2) 2-(2-메톡시메톡시-6-트리플루오로메틸페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란

[0956] 

[0957] 아르곤 분위기 하에서, 상기 (1)에서 얻어진 2-브로모-1-메톡시메톡시-3-트리플루오로메틸-벤젠(4.9g, 17mmol)의 테트라히드로푸란(90ml) 용액에, -78℃에서, n-부틸리튬(1.6 M n-헥산 용액, 11ml, 17mmol)을 30분에 적하하였다. 2-이소프로폭시-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(3.5ml, 17mmol)을 15분에 적하하고, 실온으로 승온 후, 2시간 교반하였다. 이 반응 혼합물에 포화 염화암모늄 수용액 및 아세트산에틸을 첨가하고, 분액한 후, 유기층을 포화 중조수로 세정 후, 유기층을 포화 식염수로 세정하였다. 이 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후, 여과에 의해 황산나트륨을 제거하고, 감압 농축하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(전개 용매: n-헥산/아세트산에틸=9/1)로 정제함으로써 표제 화합물(2.8g, 수율 48%)을 얻었다.

[0958] ^{1}H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 1.39(12H, s), 3.47(3H, s), 5.18(2H, s), 7.20(1H, d, J=8.4Hz), 7.24-7.28(1H, m), 7.36-7.42(1H, m).

[0959] (3) 2-(4-벤질옥시페닐)-4-메톡시-6-(2-메톡시메톡시-6-트리플루오로메틸페닐)-1,3,5-트리아진

[0960] 

[0961] 제조예 1의 (1)과 동일한 방법으로, 2,4-디클로로-6-메톡시-1,3,5-트리아진 및 4-(2,2-디메틸프로폭시)페닐붕소산 대신에 4-(벤질옥시)페닐붕소산을 사용하여, 2-(4-벤질옥시페닐)-4-클로로-6-메톡시-1,3,5-트리아진을 얻었다.

[0962] 아르곤 분위기 하에서, 얻어진 2-(4-벤질옥시페닐)-4-클로로-6-메톡시-1,3,5-트리아진(3.0g, 9.2mmol) 및 상기 (2)에서 얻어진 2-(2-메톡시메톡시-6-트리플루오로메틸페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(2.8g, 8.4mmol)의 N,N-디메틸포름아미드(25ml) 용액에, [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(II)디클로라이드디클로로메탄 부가물(1.4g, 1.7mmol), 요오드화구리(I)(0.48g, 2.5mmol) 및 2M 탄산나트륨 수용액(13ml, 25mmol)을 첨가하고, 115℃에서, 45분간 교반하였다. 이 반응 혼합물에 물 및 아세트산에틸을 첨가하고, 교반 후, 불용물을 셀라이트 여과로 제거하고, 아세트산에틸로 용출하였다. 여과액을 분액한 후, 유기층을 포화 중조수로 세정 후, 유기층을 포화 식염수로 세정하였다. 이 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후, 여과에 의해 황산나트륨을 제거하고, 감압 농축하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(전개 용매: n-헥산/아세트산에틸=7/2)로 정제함으로써 표제 화합물(2.0g, 수율 47%)을 얻었다.

[0963] ^{1}H-NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ: 3.39(3H, s), 4.14(3H, s), 5.13(2H, s), 5.15(2H, s), 7.02-7.08(2H, m), 7.30-7.46(7H, m), 7.48-7.55(1H, m), 8.47-8.52(2H, m).

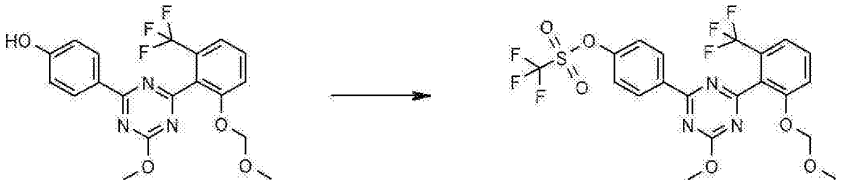
[0964] (4) 4-[4-메톡시-6-(2-메톡시메톡시-6-트리플루오로메틸페닐)-1,3,5-트리아진-2-일]페놀

[0965] 

[0966] 아르곤 분위기 하에서, 상기 (3)에서 얻어진 2-(4-벤질옥시페닐)-4-메톡시-6-(2-메톡시메톡시-6-트리플루오로메틸페닐)-1,3,5-트리아진(2.0g, 4.0mmol)의 아세트산에틸(10ml) 용액에, 실온에서, 메탄올(10ml) 및 10중량% 팔라듐 탄소(0.49g)를 첨가하였다. 1기압 수소 하, 2시간 교반하였다. 아르곤 분위기 하에서, 이 반응 혼합물을 셀라이트 여과하고, 아세트산에틸로 용출하였다. 여과액을 감압 농축함으로써, 표제 화합물(1.6g, 수율 97%)을 얻었다.

[0967] ^{1}H-NMR(400MHz, $CDCl_3$)δ: 3.39(3H, s), 4.14(4H, s), 5.13(2H, s), 5.39(1H, br s), 6.87-6.93(2H, m), 7.40-7.45(2H, m), 7.48-7.55(1H, m), 8.43-8.48(2H, m).

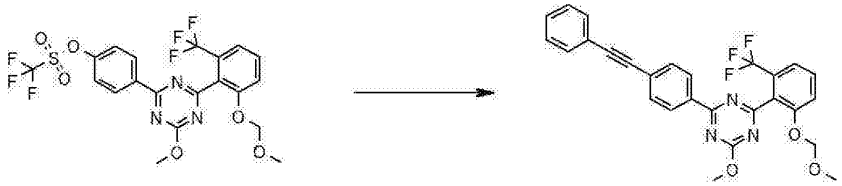
[0968] (5) 트리플루오로메탄술폰산4-[4-메톡시-6-(2-메톡시메톡시-6-트리플루오로메틸페닐)-1,3,5-트리아진-2-일]페닐에스테르

[0969] 

[0970] 아르곤 분위기 하에서, 상기 (4)에서 얻어진 4-[4-메톡시-6-(2-메톡시메톡시-6-트리플루오로메틸페닐)-1,3,5-트리아진-2-일]페놀(1.6g, 3.9mmol)의 피리딘(15ml) 용액에, 빙냉 하, 트리플루오로메탄술폰산 무수물(13ml, 7.7mmol)을 적하하였다. 실온에서, 30분간 교반하였다. 이 반응 혼합물에 물 및 아세트산에틸을 첨가하고, 분액한 후, 유기층을 포화 중조수로 세정 후, 유기층을 포화 식염수로 세정하였다. 이 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후, 여과에 의해 황산나트륨을 제거하고, 감압 농축하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(전개 용매: n-헥산/아세트산에틸=3/1)로 정제함으로써 표제 화합물(2.0g, 수율 95%)을 얻었다.

[0971] ^{1}H-NMR(400MHz, $CDCl_3$)δ: 3.39(3H, s), 4.17(3H, s), 5.13(2H, s), 7.37-7.48(4H, m), 7.51-7.58(1H, m), 8.y61-8.67(2H, m).

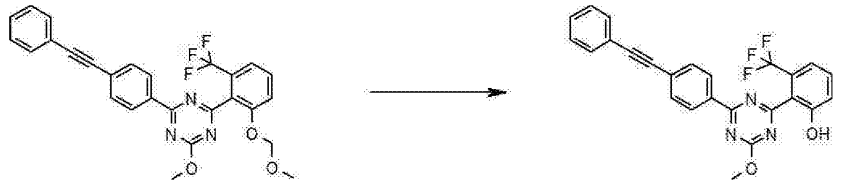
[0972] (6) 2-메톡시-4-(2-메톡시메톡시-6-트리플루오로메틸페닐)-6-(4-페닐에티닐페닐)-1,3,5-트리아진

[0973] 

[0974] 아르곤 분위기 하에서, 상기 (5)에서 얻어진 트리플루오로메탄술폰산4-[4-메톡시-6-(2-메톡시메톡시-6-트리플루오로메틸페닐)-1,3,5-트리아진-2-일]페닐에스테르(0.50g, 0.93mmol), 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II)디클로라이드(0.098g, 0.139mmol), 요오드화구리(I)(0.053g, 0.28mmol)의 N,N-디메틸포름아미드(5.0ml) 용액에, 트리에틸아민(0.39ml, 2.8mmol) 및 에티닐벤젠(0.51ml, 4.6mmol)을 첨가하고, 65℃에서, 2.5시간 교반하였다. 이 반응 혼합물에 물 및 아세트산에틸을 첨가하고, 1시간 교반 후, 불용물을 셀라이트 여과에 의해 제거하고, 아세트산에틸로 용출하였다. 여과액을 분액한 후, 유기층을 포화 중조수로 세정 후, 유기층을 포화 식염수로 세정하였다. 이 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후, 여과에 의해 황산나트륨을 제거하고, 감압 농축하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(전개 용매: n-헥산/아세트산에틸=5/1부터 4/1)로 정제함으로써 표제 화합물(0.45g, 수율 98%)을 얻었다.

[0975] ^{1}H-NMR(400MHz, DMSO-d_6)δ: 3.40(3H, s), 4.17(3H, s), 5.14(2H, s), 7.34-7.39(3H, m), 7.42-7.47(2H, m), 7.50-7.59(3H, m), 7.62-7.67(2H, m), 8.50-8.55(2H, m).

[0976] (7) 2-[4-메톡시-6-(4-페닐에티닐페닐)-1,3,5-트리아진-2-일]-3-트리플루오로메틸페놀

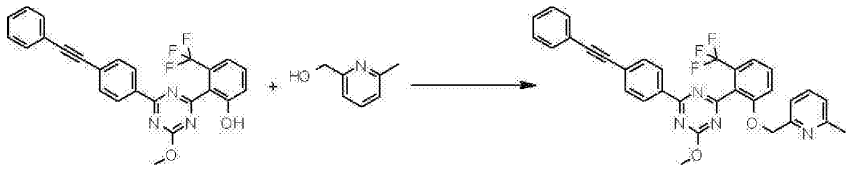


[0977]

[0978] 아르곤 분위기 하에서, 상기 (6)에서 얻어진 2-메톡시-4-(2-메톡시메톡시-6-트리플루오로메틸페닐)-6-(4-페닐에티닐페닐)-1,3,5-트리아진(0.45g, 0.92mmol)의 메탄올(4.5ml) 용액에, 실온에서, 1,4-디옥산(4.5ml) 및 메탄술폰산(0.030ml, 0.46mmol)을 첨가하였다. 70℃에서, 5시간 교반한 후, 실온에서, 이 반응 혼합물에 트리에틸아민(0.13ml, 0.92mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물에 물(45ml)을 첨가하고, 30분간 교반하였다. 석출한 고체를 여과취출하고, 건조함으로써 표제 화합물(0.38g, 수율 93%)을 얻었다.

[0979] ^{1}H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 4.23(3H, s), 7.25-7.30(1H, m), 7.36-7.40(3H, m), 7.43-7.47(1H, m), 7.50-7.60(3H, m), 7.67-7.72(2H, m), 8.48-8.52(2H, m), 12.43(1H, br s)

[0980] (8) 2-메톡시-4-[2-(6-메틸피리딘-2-일메톡시)-6-트리플루오로메틸페닐]-6-(4-페닐에티닐페닐)-1,3,5-트리아진

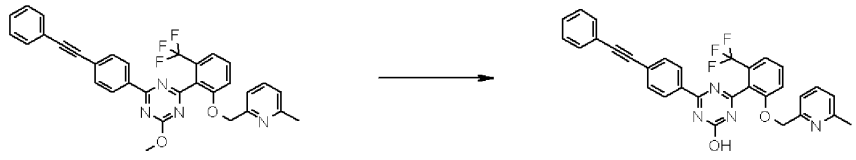


[0981]

[0982] 아르곤 분위기 하에서, 상기 (7)에서 얻어진 2-[4-메톡시-6-(4-페닐에티닐페닐)-1,3,5-트리아진-2-일]-3-트리플루오로메틸페놀(0.24g, 0.54mmol), 6-메틸-2-피리딘메탄올(0.099g, 0.80mmol) 및 트리페닐포스핀(0.21g, 0.80mmol)의 테트라히드로푸란(6.0ml) 용액에, 빙냉 하, 아조디카르본산비스(2-메톡시에틸)(0.19g, 0.80mmol)을 3회로 나누어서 첨가하였다. 반응 혼합물을 20분간 교반 후, 실온에서, 20시간 교반하였다. 그 후, 이 반응 혼합물에 6-메틸-2-피리딘메탄올(0.099g, 0.80mmol), 트리페닐포스핀(0.21g, 0.80mmol)을 첨가하고, 빙냉 하, 아조디카르본산비스(2-메톡시에틸)(0.19g, 0.80mmol)을 2회로 나누어서 첨가하였다. 20분간 교반 후, 실온에서, 반응 혼합물을 10분간 교반하였다. 이 반응 혼합물에 물 및 아세트산에틸을 첨가하고, 분액한 후, 유기층을 포화 중조수로 세정 후, 유기층을 포화 식염수로 세정하였다. 이 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후, 여과에 의해 황산나트륨을 제거하고, 감압 농축하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(전개 용매: n-헥산/아세트산에틸=4/3)로 정제함으로써 표제 화합물(0.28g, 수율 95%)을 얻었다.

[0983] ^{1}H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 2.51(3H, s), 4.17(3H, s), 5.21(2H, s), 6.96-7.01(1H, m), 7.02-7.07(1H, m), 7.20-7.25(1H, m), 7.33-7.42(5H, m), 7.47-7.59(3H, m), 7.62-7.68(2H, m), 8.52-8.57(2H, m).

[0984] (9) 4-[2-(6-메틸피리딘-2-일메톡시)-6-트리플루오로메틸페닐]-6-(4-페닐에티닐페닐)-1,3,5-트리아진-2-올

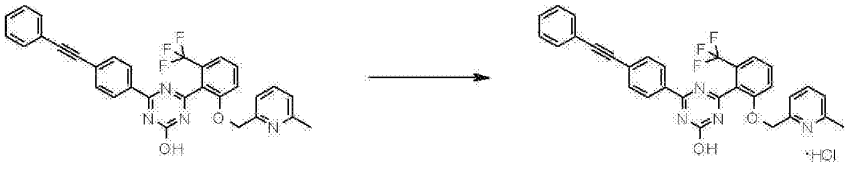


[0985]

[0986] 아르곤 분위기 하에서, 상기 (8)에서 얻어진 2-메톡시-4-[2-(6-메틸피리딘-2-일메톡시)-6-트리플루오로메틸페닐]-6-(4-페닐에티닐페닐)-1,3,5-트리아진(0.28g, 0.52mmol)의 메탄올(4.6ml) 현탁액에, 실온에서, 4M 수산화나트륨 수용액(0.77ml, 3.1mmol) 및 테트라히드로푸란(0.46ml)을 첨가하였다. 65℃에서, 이 반응 혼합물을 3.5시간 교반하였다. 실온에서, 이 반응 혼합물에 10중량% 시트르산 수용액(3.2ml) 및 물(16ml)을 첨가하고, 30분간 교반하였다. 석출한 고체를 여과취출하고, 물로 세정하고, 감압 건조함으로써 표제 화합물(0.27g, 수율 95%)을 얻었다.

[0987] ^{1}H-NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ: 2.43(3H, s), 5.31(2H, s), 7.07-7.17(2H, m), 7.43-7.49(3H, m), 7.50-7.68(5H, m), 7.69-7.82(3H, m), 8.32-8.38(2H, m), 13.63(1H, br s).

[0988] (10) 4-[2-(6-메틸피리딘-2-일메톡시)-6-트리플루오로메틸페닐]-6-(4-페닐에티닐페닐)-1,3,5-트리아진-2-올염산염(실시예 번호 2-98)

[0989] 

[0990] 아르곤 분위기 하에서, 상기 (9)에서 얻어진 4-[2-(6-메틸피리딘-2-일메톡시)-6-트리플루오로메틸페닐]-6-(4-페닐에티닐페닐)-1,3,5-트리아진-2-올(0.27g, 0.49mmol)의 1,4-디옥산(5.3ml) 용액에, 실온에서, 4M 염화수소/1,4-디옥산 용액(0.37ml, 1.5mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물에 n-헥산(21ml)을 첨가하고, 30분간 교반하였다. 석출한 고체를 여과취출하고, n-헥산으로 세정 후, 감압 건조함으로써 표제 화합물(0.26g, 수율 91%)을 얻었다.

[0991] ^{1}H-NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ: 2.48(3H, s), 5.37(2H, s), 7.23(1H, d, J=7.3Hz), 7.28(1H, d, J=7.3Hz), 7.48-7.45(3H, m), 7.56(1H, d, J=7.9Hz), 7.64-7.59(2H, m), 7.67(1H, d, J=8.6Hz), 7.82-7.72(4H, m), 8.35(2H, dd, J=6.8, 2.0Hz).

[0992] [제조예 6]

[0993] 2-[4-클로로-2-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)벤질옥시]테트라히드로피란의 합성

[0994] (1) 4-클로로-5-요오도-2-메틸벤조산

[0995] 

[0996] 아르곤 분위기 하에서, 4-클로로-2-메틸벤조산(1.9g, 11mmol)에 빙냉 하, 농황산(16ml) 및 N-요오도숙신산이미드(2.7g, 12mmol)를 첨가하고, 실온에서, 4시간 교반하였다. 이 반응액을, 조심스럽게 빙수에 주입하고, 교반하였다. 석출한 고체를 여과취출하고, 물로 세정하고, 감압 건조함으로써, 표제 화합물(3.3g, 수율 99%)을 얻었다.

[0997] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 2.58(3H, s), 7.38(1H, br s), 8.50(1H, s).

[0998] (2) (4-클로로-5-요오도-2-메틸페닐)메탄올

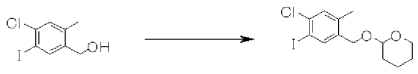
[0999] 

[1000] 아르곤 분위기 하에서, 4-클로로-5-요오도-2-메틸벤조산(2.4g, 8.1mmol)의 테트라히드로푸란(12ml) 용액에, 빙냉 하, 트리에틸아민(1.2ml, 8.9mmol) 및 클로로포름산이소부틸(1.2ml, 8.9mmol)을 첨가하고, 30분간 교반하였다. 실온에서, 여과에 의해 불용물을 제거하고, 테트라히드로푸란(36ml)으로 세정하였다. 이 여과액을 빙냉에서 제조한 수소화붕소나트륨(0.92g, 24mmol)의 수(4.5ml)용액에 10분에 걸쳐 적하하였다. 실온에서, 2시간 교반 후, 이 반응 혼합물에 수소화붕소나트륨(0.30g, 8.1mmol)을 첨가하고, 1시간 교반하였다. 이 반응 혼합물에 포화 염화암모늄 수용액 및 아세트산에틸을 첨가하고, 분액한 후, 유기층을 포화 중조수로 세정 후, 유기층을 포화 식염수로 세정하였다. 이 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후, 여과에 의해 황산나트륨을 제거하고, 감압 농축하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(전개 용매: 클로로포름/아세트산에틸=100/0부터 95/5)로 정제함으로써 표제 화합물(2.0g, 수율 88%)을 얻었다.

[1001] ^{1}H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 1.60(1H, t, J=5.7Hz), 2.26(3H, s), 4.63(2H, d, J=5.6Hz), 7.25-7.26(1H, m),

7.84(1H, br s).

[1002] (3) 2-(4-클로로-5-요오도-2-메틸벤질옥시)테트라히드로피란

[1003] 

[1004] 아르곤 분위기 하에서, 상기 (1)에서 얻어진 (4-클로로-5-요오도-2-메틸페닐)메탄올(2.0g, 7.1mmol)의 클로로포름(20ml) 용액에, 실온에서, 피리디늄 p-톨루엔술포네이트(0.27mg, 1.1mmol) 및 3,4-디히드로-2H-피란(0.97ml, 11mmol)을 첨가하고, 16시간 교반하였다. 이 반응 혼합물을 감압 농축 후, 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(전개 용매: n-헥산/아세트산에틸=9/1)로 정제함으로써 표제 화합물(2.6g, 수율 99%)을 얻었다.

[1005] ^{1}H-NMR(400MHz, $CDCl_3$)δ: 1.51-1.92(6H, m), 2.26(3H, s), 3.52-3.59(1H, m), 3.85-3.91(1H, m), 4.38(1H, d, J=12.6Hz), 4.67-4.72(2H, m), 7.25(1H, br s), 7.82(1H, br s).

[1006] (4) 2-[4-클로로-2-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)벤질옥시]테트라히드로피란

[1007] 

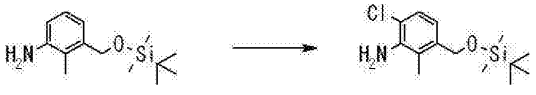
[1008] 아르곤 분위기 하에서, 상기 (2)에서 얻어진 2-(4-클로로-5-요오도-2-메틸벤질옥시)테트라히드로피란(2.3g, 6.2mmol)의 1,4-디옥산(23ml) 용액에, 실온에서, 비페닐-2-일-디시클로헥실포스핀(0.43g, 1.2mmol), 아세트산팔라듐(II)(0.070g, 0.31mmol), 트리에틸아민(3.4ml, 25mmol) 및 4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(2.7ml, 18mmol)을 첨가하고, 80℃에서, 5시간 교반하였다. 빙냉 하, 이 반응 혼합물에 물을 적하하고, 아세트산에틸을 첨가하였다. 분액한 후, 유기층을 포화 중조수로 세정 후, 유기층을 포화 식염수로 세정하였다. 이 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후, 여과에 의해 황산나트륨을 제거하고, 감압 농축하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(전개 용매: n-헥산/아세트산에틸=98/2부터 80/20)로 정제함으로써 표제 화합물(1.3g, 수율 60%)을 얻었다.

[1009] ^{1}H-NMR(400MHz, $CDCl_3$)δ: 1.36(12H, s), 1.47-1.90(6H, m), 2.34(3H, s), 3.52-3.59(1H, m), 3.88-3.95(1H, m), 4.42(1H, d, J=11.6Hz), 4.67(1H, t, J=3.5Hz), 4.74(1H, d, J=11.6Hz), 7.18(1H, br s), 7.63(1H, br s).

[1010] [제조예 7]

[1011] tert-부틸-(4-클로로-3-요오도-2-메틸벤질옥시)디메틸실란의 합성

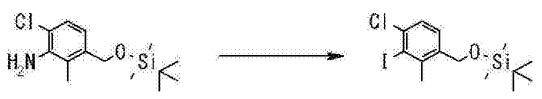
[1012] (1) 3-(tert-부틸-디메틸실라닐옥시메틸)-6-클로로-2-메틸페닐아민

[1013] 

[1014] 아르곤 분위기 하에서, 3-(tert-부틸디메틸실라닐옥시메틸)-2-메틸-페닐아민(0.91g, 3.6mmol)의 테트라히드로푸란(5.0ml) 용액에, 실온에서, N-클로로숙신산이미드(0.48g, 3.6mmol)를 첨가하였다. 22시간 교반하고, 이 반응 혼합물에 n-헥산(10ml)을 첨가하고, 여과에 의해 불용물을 제거하였다. 여과액을 농축하고, 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(전개 용매: n-헥산/아세트산에틸=20/1)로 정제함으로써 표제 화합물(0.18g, 수율 17%)을 얻었다.

[1015] ^{1}H-NMR(400MHz, $CDCl_3$)δ: 0.08(6H, s), 0.92(9H, s), 2.11(3H, s), 4.01(2H, br s), 4.60-4.69(2H, m), 6.77(1H, d, J=8.4Hz), 7.11(1H, d, J=8.4Hz).

[1016] (2) tert-부틸-(4-클로로-3-요오도-2-메틸벤질옥시)디메틸실란

[1017] 

[1018] 아르곤 분위기 하에서, 상기 (1)에서 얻어진 3-(tert-부틸-디메틸실라닐옥시메틸)-6-클로로-2-메틸페닐아민(0.18g, 0.63mmol)의 아세토니트릴(2.0ml) 용액에, 실온에서, 요오드(0.19g, 0.76mmol) 및 아질산tert-부틸(0.11ml, 0.94mmol)을 첨가하고, 65℃에서, 30분간 교반하였다. 실온에서, 이 반응 혼합물에 물 및 아세트산에틸을 첨가하였다. 분액한 후, 유기층을 포화 중조수, 10중량% 티오황산나트륨 수용액으로 세정 후, 유기층을 포화 식염수로 세정하였다. 이 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후, 여과에 의해 황산나트륨을 제거하고, 감압 농축하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(전개 용매: n-헥산/아세트산에틸=40/1)로 정제함으로써 표제 화합물(0.099g, 수율 40%)을 얻었다.

[1019] ^{1}H-NMR(400MHz, $CDCl_3$)δ: 0.10(6H, s), 0.93(9H, s), 2.47(3H, s), 4.68(2H, s), 7.30(1H, d, J=8.4Hz), 7.35(1H, d, J=8.1Hz).

[1020] [제조예 8]

[1021] 2-(6-클로로-2-메톡시메톡시-3-메틸페닐)-4,4,5,5-테트라메틸[1,3,2]디옥사보롤란의 합성

[1022] (1) 4-클로로-2-메톡시메톡시-1-메틸벤젠



[1023]

[1024] 아르곤 분위기 하에서, 5-클로로-2-메틸페놀(1.0g, 7.0mmol)의 N,N-디메틸포름아미드(20ml) 용액에, 빙냉 하, 수소화나트륨(0.34g, 60중량% 오일 디스퍼젼)을 첨가하였다. 15분간 교반 후, 실온에서, 30분간 교반하였다. 빙냉 하, 클로로메틸메틸에테르(0.64ml, 8.4mmol)를 첨가하고, 30분간 교반하였다. 이 반응 혼합물에 물 및 디에틸에테르를 첨가하고, 실온에서, 분액하였다. 유기층을 물로 세정 후, 유기층을 포화 식염수로 세정하였다. 이 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후, 여과에 의해 황산나트륨을 제거하고, 감압 농축하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(전개 용매: n-헥산/디에틸에테르=25/1)로 정제함으로써 표제 화합물(1.3g, 수율 96%)을 얻었다.

[1025] ^{1}H-NMR(400MHz, $CDCl_3$)δ: 2.20(3H, s), 3.48(3H, s), 5.18(2H, s), 6.89(1H, dd, J=7.9, 2.0Hz), 7.03-7.07(2H, m).

[1026] (2) 2-(6-클로로-2-메톡시메톡시-3-메틸페닐)-4,4,5,5-테트라메틸[1,3,2]디옥사보롤란



[1027]

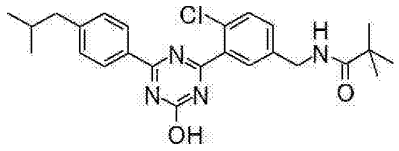
[1028] 아르곤 분위기 하에서, 상기 (1)에서 얻어진 4-클로로-2-메톡시메톡시-1-메틸벤젠(0.75g, 4.0mmol)의 테트라히드로푸란(20ml) 용액에, -78℃에서, n-부틸리튬(1.6M n-헥산 용액, 2.5ml, 4.0mmol)을 5분에 걸쳐 적하하였다. 30분간 교반 후, 2-이소프로폭시-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(0.81ml, 4.0mmol)을 첨가하였다. 2시간 교반 후, 교반을 정지하고, 실온으로 승온하였다. 13시간 후, 이 반응 혼합물에 포화 염화암모늄 수용액 및 아세트산에틸을 첨가하고, 분액한 후, 유기층을 물로 세정 후, 유기층을 포화 식염수로 세정하였다. 이 유기층을 황산마그네슘으로 건조한 후, 여과에 의해 황산마그네슘을 제거하고, 감압 농축하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(전개 용매: n-헥산/아세트산에틸=12/1)로 정제함으로써 표제 화합물(0.20g, 수율 15%)을 얻었다.

[1029] ^{1}H-NMR(400MHz, $CDCl_3$)δ: 1.40(12H, s), 2.27(3H, s), 3.55(3H, s), 5.03(2H, s), 7.01(1H, d, J=8.2Hz), 7.07-7.11(1H, m).

[1030] [제조예 9]

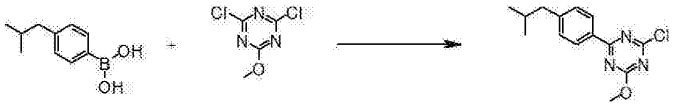
[1031] N-{4-클로로-3-[4-(4-이소부틸페닐)-6-히드록시-1,3,5-트리아진-2-일]벤질}-2,2-디메틸프로피온아미드(실시예

번호 1-51)의 합성



[1032]

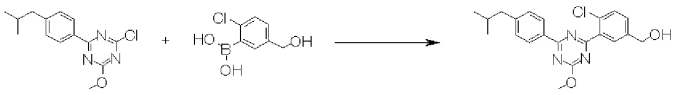
[1033] (1) 2-클로로-4-(4-이소부틸페닐)-6-메톡시-1,3,5-트리아진



[1034]

[1035] 아르곤 분위기 하에서, 4-(2-메틸프로필)페닐붕소산(35g, 200mmol), 2,4-디클로로-6-메톡시-1,3,5-트리아진(46g, 260mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(2.3g, 2.0mmol) 및 탄산나트륨(63g, 590mmol)의 톨루엔(280ml) 및 증류수(280ml) 현탁액을 70℃에서, 3.5시간 교반하였다. 실온에서, 이 반응액에 물, 아세트산에틸, 및 n-헥산을 첨가하고, 분액한 후, 유기층을 포화 식염수로 세정하였다. 이 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후, 여과에 의해 황산나트륨을 제거하고, 감압 농축하였다. 조생성물로서 표제 화합물(60g)을 얻었다.

[1036] (2) {4-클로로-3-[4-(4-이소부틸페닐)-6-메톡시-1,3,5-트리아진-2-일]페닐}메탄올

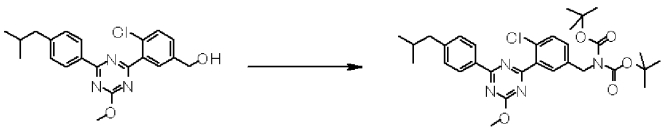


[1037]

[1038] 아르곤 분위기 하에서, 상기 (1)에서 얻어진 2-클로로-4-(4-이소부틸페닐)-6-메톡시-1,3,5-트리아진의 조생성물(60g), 2-클로로-5-히드록시메틸페닐붕소산(44g, 240mmol), [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(II)디클로라이드디클로로메탄 부가물(3.2g, 3.9mmol) 및 불화세슘(90g, 590mmol)의 아세토니트릴(440ml) 및 증류수(130ml)의 현탁액을 67℃에서, 2시간 교반하였다. 실온에서, 이 반응액에 물 및 아세트산에틸을 첨가하고, 분액하였다. 유기층을 물로 세정 후, 유기층을 포화 식염수로 세정하였다. 이 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후, 여과에 의해 황산나트륨을 제거하고, 감압 농축하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(전개 용매: n-헥산/아세트산에틸=7/3부터 6/4)로 정제함으로써 표제 화합물(57g)을 얻었다.

[1039] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.93(6H, d, J=6.6Hz), 1.77(1H, t, J=6.1Hz), 1.90-1.97(1H, m), 2.57(2H, d, J=7.3Hz), 4.21(3H, s), 4.77(2H, d, J=6.1Hz), 7.29(2H, d, J=8.3Hz), 7.47(1H, dd, J=8.3, 2.1Hz), 7.54(1H, d, J=8.3Hz), 8.01(1H, d, J=2.1Hz), 8.51(2H, d, J=8.3Hz).

[1040] (3) tert-부틸N-{4-클로로-3-[4-(4-이소부틸페닐)-6-메톡시-1,3,5-트리아진-2-일]벤질}-N-(tert-부톡시카르보닐)카르바메이트



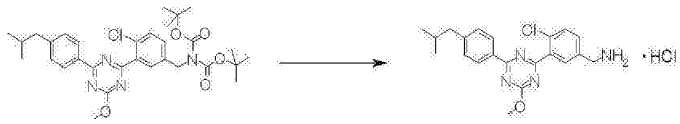
[1041]

[1042] 아르곤 분위기 하에서, 상기 (2)에서 얻어진 {4-클로로-3-[4-(4-이소부틸페닐)-6-메톡시-1,3,5-트리아진-2-일]페닐}메탄올(0.25g, 0.64mmol) 및 트리페닐포스핀(0.25g, 0.96mmol)의 클로로포름(2.4ml) 용액에, 빙냉 하, 사브롬화탄소(0.32g, 0.96mmol)를 첨가하였다. 이 반응액을 실온에서, 10분간 교반하였다. 반응액을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(전개 용매: n-헥산/아세트산에틸=30/1부터 10/1)에 가한 후, 감압 농축하였다. 이의 잔사인 N,N-디메틸포름아미드(2.0ml) 용액을, 빙냉 하, 이미노디카르복실산디-tert-부틸(0.140g, 0.64mmol) 및 수소화나트륨(0.026g, 60중량% 오일 디스퍼젼)의 N,N-디메틸포름아미드(1.0ml) 용액에 가하고, 실온에서, 15분간 교반하였다. 이 반응액에 물 및 아세트산에틸을 첨가하고, 분액하였다. 유기층을 물로 세정 후, 유기층을 포화 식염수로 세정하였다. 이 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후, 여과에 의해 황산나트륨을 제거하고, 감압 농축하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(전개 용매: n-헥산/아세트산에틸=6/1)로 정제함으로써 표제

화합물(0.27g, 수율 72%)을 얻었다.

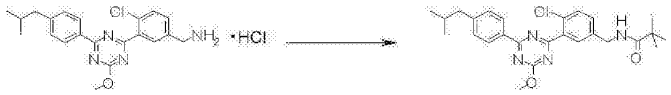
[1043] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.93(6H, d, J=6.6Hz), 1.47(18H, s), 1.88-1.98(1H, m), 2.57(2H, d, J=7.3Hz), 4.19(3H, s), 4.83(2H, s), 7.28(2H, d, J=8.4Hz), 7.39(1H, dd, J=8.4, 2.3Hz), 7.48(1H, d, J=8.4Hz), 8.00(1H, d, J=2.3Hz), 8.50(2H, dt, J=8.4, 1.8Hz).

[1044] (4) 4-클로로-3-[4-(4-이소부틸페닐)-6-메톡시-1,3,5-트리아진-2-일]벤질아민염산염

[1045] 

[1046] 아르곤 분위기 하에서, 상기 (3)에서 얻어진 tert-부틸N-{4-클로로-3-[4-(4-이소부틸페닐)-6-메톡시-1,3,5-트리아진-2-일]벤질}-N-(tert-부톡시카르보닐)카르바메이트(0.27g, 0.46mmol)에, 실온에서, 4M 염화수소/1,4-디옥산 용액(2.0ml)을 첨가하고, 30분간 교반하였다. 이 현탁액으로부터 고체를 여과취출하고, 감압 건조함으로써 표제 화합물을 조생성물(0.16g)로서 얻었다.

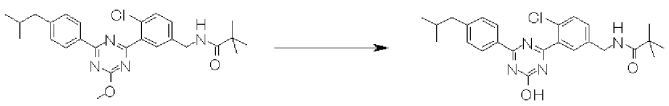
[1047] (5) N-{4-클로로-3-[4-(4-이소부틸페닐)-6-메톡시-1,3,5-트리아진-2-일]벤질}-2,2-디메틸프로피온아미드

[1048] 

[1049] 아르곤 분위기 하에서, 상기 (4)에서 얻어진 4-클로로-3-[4-(4-이소부틸페닐)-6-메톡시-1,3,5-트리아진-2-일]벤질아민염산염의 조생성물(0.035g), HOBt · H_2O(0.019g, 0.12mmol) 및 WSC · HCl(0.024g, 0.13mmol)의 N,N-디메틸포름아미드(1.0ml) 용액에, 실온에서, 2,2-디메틸프로피온산(0.014ml, 0.12mmol) 및 트리에틸아민(0.035ml, 0.25mmol)을 첨가하고, 3시간 교반하였다. 이 반응액에 포화 중조수 및 아세트산에틸을 첨가하고, 분액하였다. 유기층을 포화 중조수로 세정 후, 유기층을 포화 식염수로 세정하였다. 이 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후, 여과에 의해 황산나트륨을 제거하고, 감압 농축하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(전개 용매: n-헥산/아세트산에틸=3/2)로 정제함으로써 표제 화합물(0.030g)을 얻었다.

[1050] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.93(6H, d, J=6.6Hz), 1.24(9H, s), 1.88-1.99(1H, m), 2.57(2H, d, J=7.1Hz), 4.20(3H, s), 4.50(2H, d, J=6.0Hz), 5.98(1H, br s), 7.29(2H, d, J=8.3Hz), 7.36(1H, dd, J=8.2,2.3Hz), 7.51(1H, d, J=8.2Hz), 7.92(1H, d, J=2.3Hz), 8.50(2H, d, J=8.3Hz).

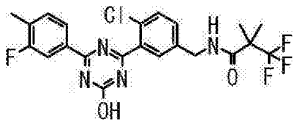
[1051] (6) N-{4-클로로-3-[4-히드록시-6-(4-이소부틸페닐)-1,3,5-트리아진-2-일]벤질}-2,2-디메틸프로피온아미드(실시예 번호 1-51)

[1052] 

[1053] 아르곤 분위기 하에서, 상기 (5)에서 얻어진 N-{4-클로로-3-[4-(4-이소부틸페닐)-6-메톡시-1,3,5-트리아진-2-일]벤질}-2,2-디메틸프로피온아미드(0.030g, 0.064mmol)의 메탄올(10ml) 용액에, 실온에서, 4M 수산화나트륨 수용액(0.096ml)을 첨가하고, 실온에서, 16시간 교반하였다. 이 반응액에, 실온에서, 10% 시트르산 수용액(0.38ml) 및 물(2.3ml)을 첨가하고, 교반하였다. 석출한 고체를 여과취출하고, 물로 세정하고, 감압 건조함으로써, 표제 화합물(0.026g, 수율 90%)을 얻었다. 표제 화합물(0.030g)의 DME(0.60ml) 현탁액을 실온에서 교반 후, 고체를 여과취출하고, 건조함으로써, 표제 화합물의 결정(0.026g)을 얻었다.

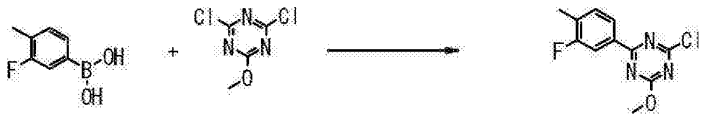
[1054] [제조예 10]

[1055] N-{4-클로로-3-[4-(3-플루오로-4-메틸페닐)-6-히드록시-1,3,5-트리아진-2-일]벤질}-3,3,3-트리플루오로-2,2-디메틸프로피온아미드(실시예 번호 1-81)의 합성



[1056]

[1057] (1) 2-클로로-4-(3-플루오로-4-메틸페닐)-6-메톡시-1,3,5-트리아진

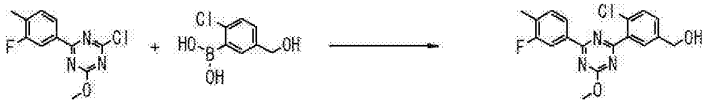


[1058]

[1059] 아르곤 분위기 하에서, 3-플루오로-4-메틸페닐붕소산(0.43g, 2.8mmol), 2,4-디클로로-6-메톡시-1,3,5-트리아진(1.0g, 5.6mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(0.16g, 0.14mmol)의 톨루엔(8ml) 현탁액에, 실온에서, 2M 인산3칼륨 수용액(4.0ml)을 첨가하고, 100℃에서, 3시간 교반하였다. 실온에서, 이 반응액에 물 및 아세트산에틸을 첨가하고, 분액하였다. 유기층을 물로 세정하고 분액한 후, 유기층을 포화 식염수로 세정하였다. 이 유기층을 황산마그네슘으로 건조한 후, 여과에 의해 황산마그네슘을 제거하고, 감압 농축하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(전개 용매: n-헥산/클로로포름=2/3부터 1/2)로 정제함으로써 표제 화합물(0.58g, 수율 81%)을 얻었다.

[1060] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 2.37(3H, d, J=2.1Hz), 4.17(3H, s), 7.32(1H, t, J=7.9Hz), 8.12(1H, dd, J=10.7, 1.7Hz), 8.19(1H, dd, J=7.9, 1.7Hz).

[1061] (2) {4-클로로-3-[4-(3-플루오로-4-메틸페닐)-6-메톡시-1,3,5-트리아진-2-일]페닐}메탄올

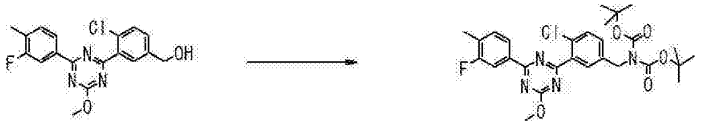


[1062]

[1063] 아르곤 분위기 하에서, 상기 (1)에서 얻어진 2-클로로-4-(3-플루오로-4-메틸페닐)-6-메톡시-1,3,5-트리아진(0.58g, 2.3mmol), 2-클로로-5-히드록시메틸페닐붕소산(0.51g, 2.7mmol) 및 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(II)디클로라이드디클로로메탄 부가물(0.18g, 0.23mmol)의 1,4-디옥산(9.0ml) 용액에 2M 탄산나트륨 수용액(4.5ml)을 첨가하고, 100℃에서, 2시간 교반하였다. 실온에서, 이 반응액에 물 및 아세트산에틸을 첨가하고, 분액한 후, 유기층을 포화 식염수로 세정하였다. 이 유기층을 황산마그네슘으로 건조한 후, 여과에 의해 황산마그네슘을 제거하고, 감압 농축하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(전개 용매: n-헥산/아세트산에틸=4/3)로 정제함으로써 표제 화합물(0.44g, 수율 53%)을 얻었다.

[1064] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.76(1H, t, J=5.8Hz), 2.37(3H, d, J=1.9Hz), 4.21(3H, s), 4.78(2H, d, J=5.8Hz), 7.33(1H, t, J=7.9Hz), 7.47(1H, dd, J=8.1, 2.2Hz), 7.54(1H, d, J=8.1Hz), 8.02(1H, d, J=2.2Hz), 8.23(1H, dd, J=10.7, 1.6Hz), 8.29(1H, dd, J=7.9, 1.6Hz).

[1065] (3) tert-부틸N-{4-클로로-3-[4-(3-플루오로-4-메틸페닐)-6-메톡시-1,3,5-트리아진-2-일]벤질}-N-(tert-부톡시카르보닐)카르바메이트



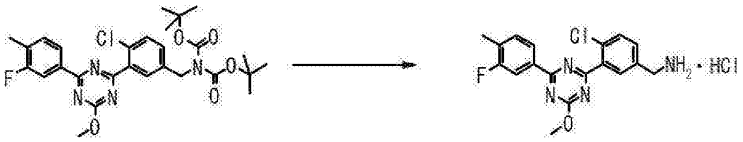
[1066]

[1067] 아르곤 분위기 하에서, 상기 (2)에서 얻어진 {4-클로로-3-[4-(3-플루오로-4-메틸페닐)-6-메톡시-1,3,5-트리아진-2-일]페닐}메탄올(0.44g, 1.2mmol)의 테트라히드로푸란(13ml) 용액에, 빙냉 하, 트리에틸아민(0.22ml, 1.6mmol) 및 메탄술포닐클로라이드(0.10ml, 1.3mmol)를 첨가하고, 0.5시간 교반하였다. 이 반응액을, 실온에서, 이미노디카르복실산디-tert-부틸(0.32g, 1.5mmol) 및 탄산세슘(1.2g, 3.6mmol)의 N,N-디메틸포름아미드(3.0ml) 용액에 가하고, 1시간 교반하였다. 이 반응액에 물 및 아세트산에틸을 첨가하고, 분액한 후, 유기층을 포화 식염수로 세정하였다. 이 유기층을 황산마그네슘으로 건조한 후, 여과에 의해 황산마그네슘을 제거

하고, 감압 농축하였다. 이의 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(전개 용매: n-헥산/아세트산에틸=6/1)로 정제함으로써 표제 화합물(0.64g, 수율 94%)을 얻었다.

[1068] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.48(18H, s), 2.37(3H, d, J=1.6Hz), 4.19(3H, s), 4.83(2H, s), 7.31(1H, t, J=7.9Hz), 7.40(1H, dd, J=8.4, 2.3Hz), 7.49(1H, d, J=8.4Hz), 8.00(1H, d, J=2.3Hz), 8.22(1H, dd, J=10.7, 1.6Hz), 8.28(1H, dd, J=7.9, 1.6Hz).

[1069] (4) 4-클로로-3-[4-(3-플루오로-4-메틸페닐)-6-메톡시-1,3,5-트리아진-2-일]벤질아민염산염

[1070] 

[1071] 아르곤 분위기 하에서, 상기 (3)에서 얻어진 tert-부틸N-{4-클로로-3-[4-(3-플루오로-4-메틸페닐)-6-메톡시-1,3,5-트리아진-2-일]벤질}-N-(tert-부톡시카르보닐)카르바메이트(0.64g, 1.1mmol)의 1,4-디옥산 용액(2.0ml)에, 실온에서, 4M 염화수소/1,4-디옥산 용액(6.0ml)을 첨가하고, 2시간 교반하였다. 이 반응액에, n-헥산(32ml)을 첨가하고, 45분간 교반하였다. 이 현탁액으로부터 고체를 여과취출하고, 감압 건조함으로써 표제 화합물(0.45g, 수율 99%)로서 얻었다.

[1072] ^{1}H-NMR(DMSO-D_6) δ: 2.36(3H, d, J=1.4Hz), 4.13-4.19(2H, m), 4.17(3H, s), 7.55(1H, t, J=8.0Hz), 7.71(1H, dd, J=8.1, 2.1Hz), 7.75(1H, d, J=8.1Hz), 8.16-8.20(2H, m), 8.27(1H, dd, J=7.9, 1.6Hz), 8.38(3H, br s).

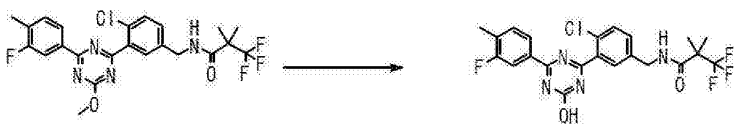
[1073] (5) N-{4-클로로-3-[4-(3-플루오로-4-메틸페닐)-6-메톡시-1,3,5-트리아진-2-일]벤질}-3,3,3-트리플루오로-2,2-디메틸프로피온아미드

[1074] 

[1075] 아르곤 분위기 하에서, 상기 (4)에서 얻어진 4-클로로-3-[4-(3-플루오로-4-메틸페닐)-6-메톡시-1,3,5-트리아진-2-일]벤질아민염산염(0.070g, 0.18mmol), HOBt·H_2O(0.041g, 0.27mmol) 및 3,3,3-트리플루오로-2,2-디메틸프로피온산(0.042g, 0.27mmol)의 N,N-디메틸포름아미드(1.0ml) 용액에, 실온에서, WSC·HCl(0.051g, 0.27mmol) 및 트리에틸아민(0.037ml, 0.027mmol)을 첨가하고, 1.5시간 교반하였다. 이 반응액에 물 및 아세트산에틸을 첨가하고, 분액하였다. 유기층을 포화 중조수로 세정 후, 유기층을 포화 식염수로 세정하였다. 이 유기층을 황산마그네슘으로 건조한 후, 여과에 의해 황산마그네슘을 제거하고, 감압 농축하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(전개 용매: n-헥산/아세트산에틸=2/1)로 정제함으로써 표제 화합물(0.080g, 수율 90%)을 얻었다.

[1076] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.45(6H, s), 2.37(3H, d, J=1.9Hz), 4.20(3H, s), 4.55(2H, d, J=5.8Hz), 6.23(1H, br s), 7.30-7.37(2H, m), 7.52(1H, d, J=8.4Hz), 7.93(1H, d, J=2.3Hz), 8.22(1H, dd, J=10.7, 1.6Hz), 8.28(1H, dd, J=7.9, 1.6Hz).

[1077] (6) N-{4-클로로-3-[4-(3-플루오로-4-메틸-페닐)-6-히드록시-1,3,5-트리아진-2-일]벤질}-3,3,3-트리플루오로-2,2-디메틸프로피온아미드(실시예 번호 1-81)

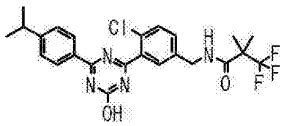
[1078] 

[1079] 아르곤 분위기 하에서, 상기 (5)에서 얻어진 N-{4-클로로-3-[4-(3-플루오로-4-메틸페닐)-6-메톡시-1,3,5-트리아진-2-일]벤질}-3,3,3-트리플루오로-2,2-디메틸프로피온아미드(0.077g, 0.16mmol)의 메탄올(1.4ml) 용액에, 실온에서, 4M 수산화나트륨 수용액(0.23ml)을 첨가하고, 60℃에서, 2시간 교반하였다. 이 반응액에, 실온에서,

10% 시트르산 수용액(0.070ml) 및 물을 첨가하고, 교반하였다. 석출한 고체를 여과취출하고, 물로 세정하고, 감압 건조함으로써, 표제 화합물(0.070g, 수율 92%)을 얻었다.

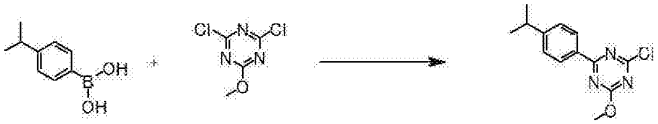
[1080] [제조예 11]

[1081] N-{4-클로로-3-[4-히드록시-6-(4-이소프로필페닐)-1,3,5-트리아진-2-일]벤질}-3,3,3-트리플루오로-2,2-디메틸프로피온아미드(실시예 번호 1-98)의 합성



[1082]

[1083] (1) 2-클로로-4-(4-이소프로필페닐)-6-메톡시-1,3,5-트리아진

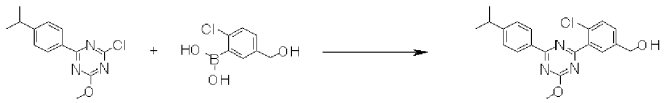


[1084]

[1085] 아르곤 분위기 하에서, 4-이소프로필페닐붕소산(0.30g, 1.7mmol), 2,4-디클로로-6-메톡시-1,3,5-트리아진(0.23g, 1.4mmol) 및 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(II)디클로라이드디클로로메탄 부가물(0.11g, 0.14mmol)의 1,4-디옥산(4.0ml) 현탁액에, 실온에서, 2M 탄산나트륨 수용액(2.0ml)을 첨가하고, 100℃에서, 1.5시간 교반하였다. 실온에서, 이 반응액에 물 및 아세트산에틸을 첨가하고, 분액한 후, 유기층을 포화 식염수로 세정하였다. 이 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후, 여과에 의해 황산나트륨을 제거하고, 감압 농축하였다. 이의 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(전개 용매: n-헥산/아세트산에틸=20/1)로 정제함으로써 표제 화합물(0.21g, 수율 57%)을 얻었다.

[1086] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.29(6H, d, J=7.1Hz), 2.99-3.02(1H, m), 4.16(3H, s), 7.34-7.38(2H, m), 8.39-8.43(2H, m).

[1087] (2) {4-클로로-3-[4-(4-이소프로필페닐)-6-메톡시-1,3,5-트리아진-2-일]페닐}메탄올

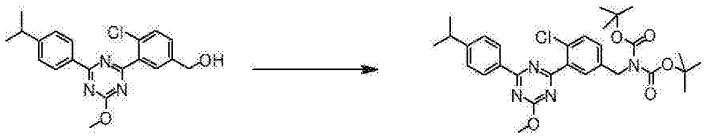


[1088]

[1089] 아르곤 분위기 하에서, 상기 (1)에서 얻어진 2-클로로-4-(4-이소프로필페닐)-6-메톡시-1,3,5-트리아진(0.21g), 2-클로로-5-히드록시메틸페닐붕소산(0.15g, 0.80mmol) 및 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(II)디클로라이드디클로로메탄 부가물(0.066g, 0.080mmol)의 1,4-디옥산(2.4ml) 현탁액에, 실온에서, 2M 탄산나트륨 수용액(1.2ml)을 첨가하고, 100℃에서, 2시간 교반하였다. 실온에서, 이 반응액에 물 및 아세트산에틸을 첨가하고, 분액하였다. 유기층을 물로 세정 후, 유기층을 포화 식염수로 세정하였다. 이 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후, 여과에 의해 황산나트륨을 제거하고, 감압 농축하였다. 이의 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(전개 용매: n-헥산/아세트산에틸=5/3)로 정제함으로써 표제 화합물(0.15g, 수율 51%)을 얻었다.

[1090] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.30(6H, d, J=7.1Hz), 1.77(1H, t, J=6.1Hz), 2.95-3.07(1H, m), 4.20(3H, s), 4.77(2H, d, J=6.1Hz), 7.35-7.39(2H, m), 7.46(1H, dd, J=8.2, 2.2Hz), 7.54(1H, d, J=8.2Hz), 8.01(1H, dd, J=2.2, 0.4Hz), 8.50-8.54(2H, m).

[1091] (3) tert-부틸N-{4-클로로-3-[4-(4-이소프로필페닐)-6-메톡시-1,3,5-트리아진-2-일]벤질}-N-(tert-부톡시카르보닐)카르바메이트



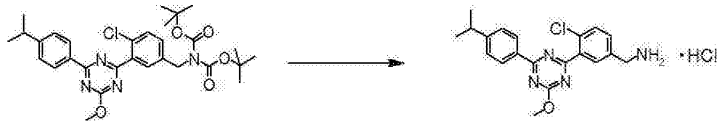
[1092]

[1093] 아르곤 분위기 하에서, 상기 (2)에서 얻어진 {4-클로로-3-[4-(4-이소프로필페닐)-6-메톡시-1,3,5-트리아진-2-일]페닐}메탄올(0.15g, 0.41mmol) 및 트리페닐포스핀(0.16g, 0.62mmol)의 클로로포름(1.5ml) 용액에, 빙냉 하, 사브롬화탄소(0.20g, 0.62mmol)를 첨가하고, 실온에서, 10분간 교반하였다. 반응액을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(전개 용매: n-헥산/아세트산에틸=30/1부터 10/1)에 가한 후, 감압 농축하였다.

[1094] 이의 잔사인 N,N-디메틸포름아미드(1.5ml) 용액을, 빙냉 하, 이미노디카르복실산디-tert-부틸(0.089g, 0.41mmol) 및 수소화나트륨(0.016g, 60중량% 오일 디스퍼젼)의 N,N-디메틸포름아미드(0.70ml) 용액에 가하고, 실온에서, 15분간 교반하였다. 이 반응액에 물 및 아세트산에틸을 첨가하고, 분액하였다. 유기층을 물로 세정 후, 유기층을 포화 식염수로 세정하였다. 이 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후, 여과에 의해 황산나트륨을 제거하고, 감압 농축하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(전개 용매: n-헥산/아세트산에틸=5/1)로 정제함으로써 표제 화합물(0.20g, 수율 85%)을 얻었다.

[1095] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.30(6H, d, J=7.0Hz), 1.47(18H, s), 2.94-3.05(1H, m), 4.19(3H, s), 4.83(2H, s), 7.34-7.41(3H, m), 7.48(1H, d, J=8.4Hz), 8.00(1H, d, J=2.3Hz), 8.49-8.53(2H, m).

[1096] (4) 4-클로로-3-[4-(4-이소프로필페닐)-6-메톡시-1,3,5-트리아진-2-일]벤질아민염산염



[1097]

[1098] 아르곤 분위기 하에서, 상기 (3)에서 얻어진 tert-부틸N-{4-클로로-3-[4-(4-이소프로필페닐)-6-메톡시-1,3,5-트리아진-2-일]벤질}-N-(tert-부톡시카르보닐)카르바메이트(0.20g, 0.35mmol)에, 실온에서, 4M 염화수소/1,4-디옥산 용액(2.0ml)을 첨가하고, 1시간 교반하였다. 이 현탁액을 감압 농축하고, 아세트산에틸 공비를 2회 행함으로써 표제 화합물을 조생성물(0.14g)로서 얻었다.

[1099] (5) N-{4-클로로-3-[4-(4-이소프로필페닐)-6-메톡시-1,3,5-트리아진-2-일]벤질}-3,3,3-트리플루오로-2,2-디메틸프로피온아미드



[1100]

[1101] 아르곤 분위기 하에서, 상기 (4)에서 얻어진 4-클로로-3-[4-(4-이소프로필페닐)-6-메톡시-1,3,5-트리아진-2-일]벤질아민염산염의 조생성물(0.10g), HOBt·H_2O(0.052g, 0.34mmol) 및 WSC·HCl(0.066g, 0.34mmol)의 N,N-디메틸포름아미드(1.0ml) 용액에, 실온에서, 3,3,3-트리플루오로-2,2-디메틸프로피온산(0.042g, 0.27mmol) 및 트리에틸아민(0.069ml, 0.49mmol)을 첨가하고, 4시간 교반하였다. 이 반응액에 물 및 아세트산에틸을 첨가하고, 분액한 후, 유기층을 포화 식염수로 세정하였다. 이 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후, 여과에 의해 황산나트륨을 제거하고, 감압 농축하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(전개 용매: n-헥산/아세트산에틸=1/1)로 정제함으로써 표제 화합물(0.054g)을 얻었다.

[1102] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.30(6H, d, J=6.8Hz), 1.44(6H, s), 2.95-3.05(1H, m), 4.18(3H, s), 4.53(2H, d, J=5.7Hz), 6.34(1H, br s), 7.30-7.39(3H, m), 7.50(1H, d, J=8.4Hz), 7.91(1H, d, J=2.2Hz), 8.49-8.53(2H, m).

[1103] (6) N-{4-클로로-3-[4-히드록시-6-(4-이소프로필페닐)-1,3,5-트리아진-2-일]벤질}-3,3,3-트리플루오로-2,2-디

메틸프로피온아미드(실시예 번호 1-98)

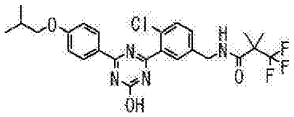


[1104]

[1105] 아르곤 분위기 하에서, 상기 (5)에서 얻어진 N-{4-클로로-3-[4-(4-이소프로필페닐)-6-메톡시-1,3,5-트리아진-2-일]벤질}-3,3,3-트리플루오로-2,2-디메틸프로피온아미드(0.050g, 0.099mmol)의 메탄올(0.50ml) 용액에, 실온에서, 4M 수산화나트륨 수용액(0.20ml)을 첨가하고, 60℃에서, 2시간 교반하였다. 이 반응액에, 실온에서, 2N 염산(0.40ml) 및 물을 첨가하고, 교반하였다. 석출한 고체를 여과취출하고, 물로 세정하고, 감압 건조함으로써, 표제 화합물(0.043g, 수율 89%)을 얻었다.

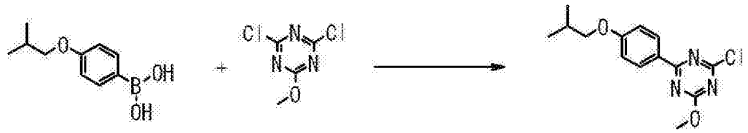
[1106] [제조예 12]

[1107] N-{4-클로로-3-[4-히드록시-6-(4-이소부톡시페닐)-1,3,5-트리아진-2-일]벤질}-3,3,3-트리플루오로-2,2-디메틸프로피온아미드(실시예 번호 1-109)의 합성



[1108]

[1109] (1) 2-클로로-4-(4-이소부톡시페닐)-6-메톡시-1,3,5-트리아진

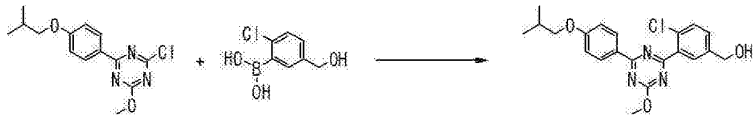


[1110]

[1111] 아르곤 분위기 하에서, 4-이소부톡시페닐붕소산(0.50g, 2.58mmol), 2,4-디클로로-6-메톡시-1,3,5-트리아진(0.93g, 5.15mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(0.15g, 0.129mmol) 및 탄산나트륨(0.819g, 7.73mmol)의 톨루엔(5.0ml) 현탁액에 증류수(3.5ml)를 첨가하고, 86℃에서, 2시간 교반하였다. 실온에서, 이 반응액에 물 및 아세트산에틸을 첨가하고, 분액한 후, 유기층을 포화 식염수로 세정하였다. 이 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후, 여과에 의해 황산나트륨을 제거하고, 감압 농축하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(전개 용매: n-헥산/아세트산에틸=10/1)로 정제함으로써 표제 화합물(0.606g, 수율 80%)을 얻었다.

[1112] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.05(6H, d, J=6.7Hz), 2.07-2.17(1H, m), 3.81(2H, d, J=6.5Hz), 4.14(3H, s), 6.95-7.00(2H, m), 8.42-8.46(2H, m).

[1113] (2) {4-클로로-3-[4-(4-이소부톡시페닐)-6-메톡시-1,3,5-트리아진-2-일]페닐}메탄올



[1114]

[1115] 아르곤 분위기 하에서, 상기 (1)에서 얻어진 2-클로로-4-(4-이소부톡시페닐)-6-메톡시-1,3,5-트리아진(0.60g, 2.0mmol), 2-클로로-5-히드록시메틸페닐붕소산(0.57g, 3.1mmol), [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(II)디클로라이드디클로로메탄 부가물(0.083g, 0.10mmol) 및 인산3칼륨(1.3g, 6.1mmol)의 N,N-디메틸포름아미드(6.0ml) 현탁액을 60℃에서, 1.5시간 교반하였다. 실온에서, 이 반응액에 물 및 아세트산에틸을 첨가하고, 분액하였다. 유기층을 물로 세정하고 분액한 후, 유기층을 포화 식염수로 세정하였다. 이 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후, 여과에 의해 황산나트륨을 제거하고, 감압 농축하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(전개 용매: n-헥산/아세트산에틸=3/2)로 정제함으로써 표제 화합물(0.32g, 수율 39%)을 얻었다.

[1116] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.05(6H, d, J=6.7Hz), 1.77(1H, t, J=5.9Hz), 2.08-2.18(1H, m), 3.82(2H, d, J=6.5Hz),

4.19(3H, s), 4.77(2H, d, J=5.9Hz), 6.98-7.01(2H, m), 7.46(1H, dd, J=8.2, 2.2Hz), 7.53(1H, d, J=8.2Hz), 8.00(1H, d, J=2.2Hz), 8.55(2H, m).

[1117] (3) tert-부틸N-{4-클로로-3-[4-(4-이소부톡시페닐)-6-메톡시-1,3,5-트리아진-2-일]벤질}-N-(tert-부톡시카르보닐)카르바메이트



[1118]

[1119] 아르곤 분위기 하에서, 상기 (2)에서 얻어진 {4-클로로-3-[4-(4-이소부톡시페닐)-6-메톡시-1,3,5-트리아진-2-일]페닐}메탄올(0.24g, 0.61mmol)의 테트라히드로푸란(2.0ml) 용액에, 빙냉 하, 트리에틸아민(0.11ml, 0.79mmol) 및 메탄술포닐클로라이드(0.052ml, 0.67mmol)를 첨가하고, 0.5시간 교반하였다. 이 반응액을 여과하고, 여과액을 감압 농축하였다. 이의 잔사인 N,N-디메틸포름아미드(1.5ml) 용액에, 실온에서, 탄산세슘(0.59g, 1.8mmol) 및 이미노디카르복실산디-tert-부틸(0.16g, 0.73mmol)을 첨가하고, 1.5시간 교반하였다. 이 반응액에 물 및 아세트산에틸을 첨가하고, 분액한 후, 유기층을 포화 식염수로 세정하였다. 이 유기층을 황산마그네슘으로 건조한 후, 여과에 의해 황산마그네슘을 제거하고, 감압 농축하였다. 이의 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(전개 용매: n-헥산/아세트산에틸=6/1)로 정제함으로써 표제 화합물(0.34g, 수율 92%)을 얻었다.

[1120] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.05(6H, d, J=6.7Hz), 1.47(18H, s), 2.08-2.18(1H, m), 3.82(2H, d, J=6.5Hz), 4.18(3H, s), 4.82(2H, s), 6.96-7.00(2H, m), 7.39(1H, dd, J=8.3, 2.3Hz), 7.48(1H, d, J=8.3Hz), 7.99(1H, d, J=2.3Hz), 8.52-8.56(2H, m).

[1121] (4) 4-클로로-3-[4-(4-이소부톡시페닐)-6-메톡시-1,3,5-트리아진-2-일]벤질아민염산염



[1122]

[1123] 아르곤 분위기 하에서, 상기 (3)에서 얻어진 tert-부틸N-{4-클로로-3-[4-(4-이소부톡시페닐)-6-메톡시-1,3,5-트리아진-2-일]벤질}-N-(tert-부톡시카르보닐)카르바메이트(0.34g, 0.56mmol)의 1,4-디옥산 용액(1.0ml)에, 실온에서, 4M 염화수소/1,4-디옥산 용액(3.0ml)을 첨가하고, 2.5시간 교반하였다. 이 반응액에 n-헥산(20ml)을 첨가하고, 교반하였다. 이 현탁액으로부터 고체를 여과취출하고, 감압 건조함으로써 표제 화합물(0.24g, 수율 95%)을 얻었다.

[1124] ^{1}H-NMR(DMSO-D_6) δ: 1.01(6H, d, J=6.8Hz), 2.01-2.11(1H, m), 3.88(2H, d, J=6.4Hz), 4.14(3H, s), 4.12-4.17(2H, m), 7.12-7.15(2H, m), 7.72(2H, br s), 8.13(1H, br s), 8.40-8.51(5H, m).

[1125] (5) N-{4-클로로-3-[4-(4-이소부톡시페닐)-6-메톡시-1,3,5-트리아진-2-일]벤질}-3,3,3-트리플루오로-2,2-디메틸프로피온아미드



[1126]

[1127] 아르곤 분위기 하에서, 상기 (4)에서 얻어진 4-클로로-3-[4-(4-이소부톡시페닐)-6-메톡시-1,3,5-트리아진-2-일]벤질아민염산염(0.065g, 0.14mmol), HOBt · H_2O(0.033g, 0.22mmol) 및 3,3,3-트리플루오로-2,2-디메틸프로피온산(0.034g, 0.22mmol)의 N,N-디메틸포름아미드(0.70ml) 용액에, 실온에서, WSC · HCl(0.042g, 0.22mmol) 및 트리에틸아민(0.030ml, 0.22mmol)을 첨가하고, 5시간 교반하였다. 이 반응액에, 3,3,3-트리플루오로-2,2-디메틸프로피온산(0.034g, 0.22mmol), WSC · HCl(0.042g, 0.22mmol), HOBt · H_2O(0.033g, 0.22mmol) 및 트리에틸아민

(0.030ml, 0.22mmol)을 첨가하고, 1시간 교반하였다. 이 반응액에 물 및 아세트산에틸을 첨가하고, 분액한 후, 유기층을 포화 식염수로 세정하였다. 이 유기층을 황산마그네슘으로 건조한 후, 여과에 의해 황산마그네슘을 제거하고, 감압 농축하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(전개 용매: n-헥산/아세트산에틸=3/1)로 정제함으로써 표제 화합물(0.068g, 수율 86%)을 얻었다.

[1128] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.06(6H, d, J=6.8Hz), 1.44(6H, br s), 2.08-2.18(1H, m), 3.82(2H, d, J=6.6Hz), 4.19(3H, s), 4.55(2H, d, J=5.7Hz), 6.21(1H, br s), 6.97-7.01(2H, m), 7.34(1H, dd, J=8.3, 2.3Hz), 7.51(1H, d, J=8.3Hz), 7.91(1H, d, J=2.3Hz), 8.53-8.55(2H, m).

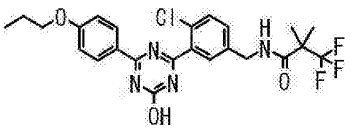
[1129] (6) N-{4-클로로-3-[4-히드록시-6-(4-이소부톡시페닐)-1,3,5-트리아진-2-일]벤질}-3,3,3-트리플루오로-2,2-디메틸프로피온아미드(실시예 번호 1-109)

[1130] 

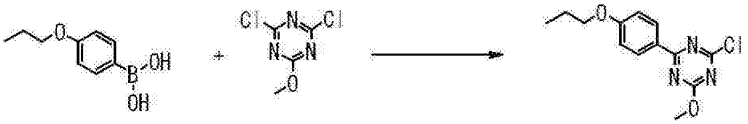
[1131] 아르곤 분위기 하에서, 상기 (5)에서 얻어진 N-{4-클로로-3-[4-(4-이소부톡시페닐)-6-메톡시-1,3,5-트리아진-2-일]벤질}-3,3,3-트리플루오로-2,2-디메틸프로피온아미드(0.066g, 0.12mmol)의 메탄올(1.1ml) 용액에, 실온에서, 4M 수산화나트륨 수용액(0.18ml)을 첨가하고, 60℃에서, 2시간 교반하였다. 이 반응액에, 실온에서, 10% 시트르산 수용액(0.55ml) 및 물을 첨가하고, 교반하였다. 석출한 고체를 여과취출하고, 물로 세정하고, 감압 건조함으로써, 표제 화합물(0.057g, 수율 88%)을 얻었다. 표제 화합물(0.030g)의 아세토니트릴(0.60ml) 현탁액을 실온에서 교반 후, 고체를 여과취출하고, 건조함으로써, 표제 화합물의 결정(0.011g)을 얻었다.

[1132] [제조예 13]

[1133] N-{4-클로로-3-[4-히드록시-6-(4-프로폭시페닐)-1,3,5-트리아진-2-일]벤질}-3,3,3-트리플루오로-2,2-디메틸프로피온아미드(실시예 번호 1-122)의 합성

[1134] 

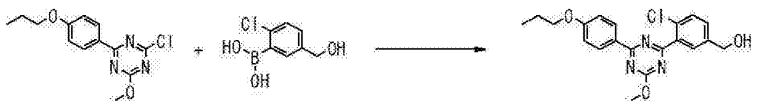
[1135] (1) 2-클로로-4-메톡시-6-(4-프로폭시페닐)-1,3,5-트리아진

[1136] 

[1137] 아르곤 분위기 하에서, 4-프로폭시페닐붕소산(1.0g, 5.6mmol), 2,4-디클로로-6-메톡시-1,3,5-트리아진(2.0g, 11mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(0.65g, 0.56mmol)의 톨루엔(25ml) 현탁액에, 2M 탄산나트륨 수용액(8.4ml)을 첨가하고, 100℃에서, 1시간 교반하였다. 실온에서, 이 반응액에 물 및 아세트산에틸을 첨가하고, 분액한 후, 유기층을 포화 식염수로 세정하였다. 이 유기층을 황산마그네슘으로 건조한 후, 여과에 의해 황산마그네슘을 제거하고, 감압 농축하였다. 이의 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(전개 용매: n-헥산/아세트산에틸=20/1)로 정제함으로써 표제 화합물(1.1g, 수율 70%)을 얻었다.

[1138] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.06(3H, t, J=7.4Hz), 1.83-1.87(2H, m), 4.02(2H, t, J=6.6Hz), 4.14(3H, s), 6.96-6.99(2H, m), 8.43-8.45(2H, m).

[1139] (2) {4-클로로-3-[4-메톡시-6-(4-프로폭시페닐)-1,3,5-트리아진-2-일]페닐}메탄올

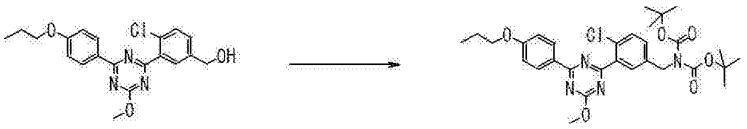


[1140]

[1141] 아르곤 분위기 하에서, 상기 (1)에서 얻어진 2-클로로-4-메톡시-6-(4-프로폭시페닐)-1,3,5-트리아진(0.75g, 2.7mmol), 2-클로로-5-히드록시메틸페닐붕소산(0.60g, 3.2mmol) 및 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(II)디클로라이드디클로로메탄 부가물(0.22g, 0.27mmol)의 1,4-디옥산(15ml) 용액에 2M 탄산나트륨 수용액(5.4ml)을 첨가하고, 100℃에서, 3시간 교반하였다. 실온에서, 이 반응액에 물 및 아세트산에틸을 첨가하고, 분액하였다. 유기층을 물로 세정한 후 분액하고, 유기층을 포화 식염수로 세정하였다. 이 유기층을 황산마그네슘으로 건조한 후, 여과에 의해 황산마그네슘을 제거하고, 감압 농축하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(전개 용매: 클로로포름/아세트산에틸=10/1)로 정제함으로써 표제 화합물(0.95g, 수율 91%)을 얻었다.

[1142] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.07(3H, t, J=7.4Hz), 1.77(1H, t, J=5.8Hz), 1.84-1.87(2H, m), 4.02(2H, t, J=6.6Hz), 4.19(3H, s), 4.77(2H, d, J=5.8Hz), 7.00(2H, d, J=8.7Hz), 7.45(1H, dd, J=8.3, 1.9Hz), 7.53(1H, d, J=8.3Hz), 8.00(1H, d, J=1.9Hz), 8.55(2H, d, J=8.7Hz).

[1143] (3) tert-부틸N-{4-클로로-3-[4-메톡시-6-(4-프로폭시페닐)-1,3,5-트리아진-2-일]벤질}-N-(tert-부톡시카르보닐)카르바메이트



[1144]

[1145] 아르곤 분위기 하에서, 상기 (2)에서 얻어진 {4-클로로-3-[4-메톡시-6-(4-프로폭시페닐)-1,3,5-트리아진-2-일]페닐}메탄올(0.95g, 2.5mmol)의 테트라히드로푸란(13ml) 용액에, 빙냉 하, 트리에틸아민(0.45ml, 3.2mmol) 및 메탄술포닐클로라이드(0.23ml, 3.0mmol)를 첨가하고, 0.5시간 교반하였다. 이 반응액을 여과하고, 여과액을 감압 농축하였다. 이의 잔사인 N,N-디메틸포름아미드(13ml) 용액에, 실온에서, 탄산세슘(2.4g, 7.4mmol) 및 이미노디카르복실산디-tert-부틸(0.64g, 3.0mmol)을 첨가하고, 1시간 교반하였다. 이 반응액에 물 및 아세트산에틸을 첨가하고, 분액한 후, 유기층을 포화 식염수로 세정하였다. 이 유기층을 황산마그네슘으로 건조한 후, 여과에 의해 황산마그네슘을 제거하고, 감압 농축하였다. 이의 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(전개 용매: n-헥산/아세트산에틸=10/1)로 정제함으로써 표제 화합물(1.3g, 수율 90%)을 얻었다.

[1146] (4) 4-클로로-3-[4-메톡시-6-(4-프로폭시페닐)-1,3,5-트리아진-2-일]벤질아민염산염

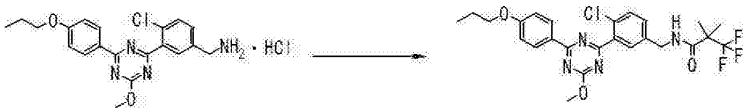


[1147]

[1148] 아르곤 분위기 하에서, 상기 (3)에서 얻어진 tert-부틸N-{4-클로로-3-[4-메톡시-6-(4-프로폭시페닐)-1,3,5-트리아진-2-일]벤질}-N-(tert-부톡시카르보닐)카르바메이트(1.3g, 2.2mmol)에, 실온에서, 4M 염화수소/1,4-디옥산 용액(5.0ml)을 첨가하고, 30분간 교반하였다. 이 반응액에 1,4-디옥산(2.0ml) 및 n-헥산(5.0ml)을 첨가하고, 45분간 교반하였다. 이 현탁액으로부터 고체를 여과취출하고, 감압 건조함으로써 표제 화합물(0.68g, 수율 73%)로서 얻었다.

[1149] ^{1}H-NMR(DMSO-D_6) δ: 1.00(3H, t, J=7.4Hz), 1.73-1.83(2H, m), 4.06(2H, t, J=6.5Hz), 4.12-4.18(2H, m), 4.14(3H, s), 7.12-7.16(2H, m), 7.69-7.74(2H, m), 8.13(1H, br s), 8.44(3H, br s), 8.45-8.50(2H, m).

[1150] (5) N-{4-클로로-3-[4-메톡시-6-(4-프로폭시페닐)-1,3,5-트리아진-2-일]벤질}-3,3,3-트리플루오로-2,2-디메틸프로피온아미드

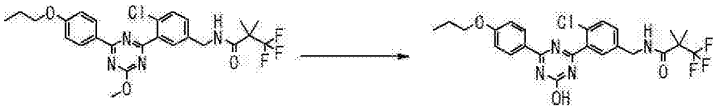


[1151]

[1152] 아르곤 분위기 하에서, 상기 (4)에서 얻어진 4-클로로-3-[4-메톡시-6-(4-프로폭시페닐)-1,3,5-트리아진-2-일]벤질아민염산염(0.10g, 0.24mmol), HOBt·H_2O(0.054g, 0.36mmol) 및 WSC·HCl(0.068g, 0.36mmol)의 N,N-디메틸포름아미드(1.5ml) 용액에, 실온에서, 3,3,3-트리플루오로-2,2-디메틸프로피온산(0.056g, 0.36mmol) 및 트리에틸아민(0.099ml, 0.71mmol)을 첨가하고, 4시간 교반하였다. 이 반응액에 물 및 아세트산에틸을 첨가하고, 분액한 후, 유기층을 포화 식염수로 세정하였다. 이 유기층을 황산마그네슘으로 건조한 후, 여과에 의해 황산마그네슘을 제거하고, 감압 농축하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(전개 용매: n-헥산/아세트산에틸=10/3)로 정제함으로써 표제 화합물(0.096g, 수율 78%)을 얻었다.

[1153] ^{1}H-NMR(DMSO-D_6) δ: 1.00(3H, t, J=7.3Hz), 1.39(6H, s), 1.73-1.83(2H, m), 4.05(2H, t, J=6.5Hz), 4.11(3H, s), 4.39(2H, d, J=5.9Hz), 7.10-7.14(2H, m), 7.44(1H, dd, J=8.1, 2.3Hz), 7.61(1H, d, J=8.1Hz), 7.86(1H, d, J=2.3Hz), 8.42-8.47(2H, m), 8.66(1H, t, J=5.9Hz).

[1154] (6) N-{4-클로로-3-[4-히드록시-6-(4-프로폭시페닐)-1,3,5-트리아진-2-일]벤질}-3,3,3-트리플루오로-2,2-디메틸프로피온아미드(실시예 번호 1-122)

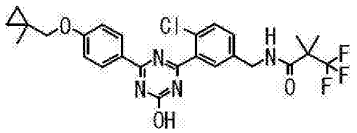


[1155]

[1156] 아르곤 분위기 하에서, 상기 (5)에서 얻어진 N-{4-클로로-3-[4-메톡시-6-(4-프로폭시페닐)-1,3,5-트리아진-2-일]벤질}-3,3,3-트리플루오로-2,2-디메틸프로피온아미드(0.094g, 0.18mmol)의 메탄올(0.94ml) 용액에, 실온에서, 4M 수산화나트륨 수용액(0.27ml)을 첨가하고, 65℃에서, 2시간 교반하였다. 이 반응액에, 실온에서, 2N 염산(0.54ml) 및 물을 첨가하고, 교반하였다. 석출한 고체를 여과취출하고, 물로 세정하고, 감압 건조함으로써, 표제 화합물(0.069g, 수율 75%)을 얻었다. 표제 화합물(0.050g)의 아세톤(1.0ml) 현탁액을 가열 환류 하에서 용해하고, 실온에서 고체를 여과취출하고, 건조함으로써, 표제 화합물의 결정(0.012g)을 얻었다.

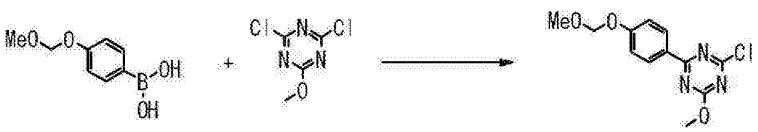
[1157] [제조예 14]

[1158] N-(4-클로로-3-{4-히드록시-6-[4-(1-메틸시클로프로필메톡시)페닐]-1,3,5-트리아진-2-일}벤질)-3,3,3-트리플루오로-2,2-디메틸프로피온아미드(실시예 번호 1-128)의 합성



[1159]

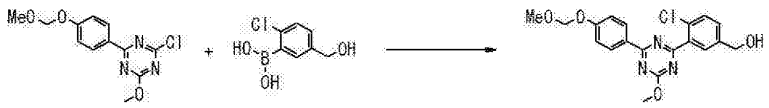
[1160] (1) 2-클로로-4-메톡시-6-(4-메톡시메톡시페닐)-1,3,5-트리아진



[1161]

[1162] 아르곤 분위기 하에서, 4-(메톡시메톡시)페닐붕소산(1.0g, 5.5mmol), 2,4-디클로로-6-메톡시-1,3,5-트리아진(2.0g, 11mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(0.64g, 0.55mmol)의 톨루엔(25ml) 현탁액에, 2M 탄산나트륨 수용액(8.3ml)을 첨가하고, 100℃에서, 1시간 교반하였다. 실온에서, 이 반응액에 물 및 아세트산에틸을 첨가하고, 분액한 후, 유기층을 포화 식염수로 세정하였다. 이 유기층을 황산마그네슘으로 건조한 후, 여과에 의해 황산마그네슘을 제거하고, 감압 농축하였다. 이의 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(전개 용매: n-헥산/아세트산에틸=20/1부터 10/1)로 정제함으로써 표제 화합물(1.3g, 수율 84%)을 얻었다.

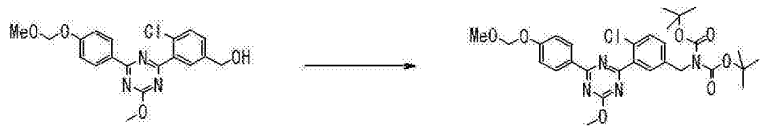
[1163] (2) {4-클로로-3-[4-메톡시-6-(4-메톡시메톡시페닐)-1,3,5-트리아진-2-일]페닐}메탄올



[1164]

[1165] 아르곤 분위기 하에서, 상기 (1)에서 얻어진 2-클로로-4-메톡시-6-(4-메톡시메톡시페닐)-1,3,5-트리아진(1.3g, 4.4mmol), 2-클로로-5-히드록시메틸페닐붕소산(0.99g, 5.3mmol) 및 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(II)디클로라이드디클로로메탄 부가물(0.36g, 0.44mmol)의 1,4-디옥산(25ml) 용액에 2M 탄산나트륨 수용액(8.8ml)을 첨가하고, 100℃에서, 3시간 교반하였다. 실온에서, 이 반응액에 물 및 아세트산에틸을 첨가하고, 분액하였다. 유기층을 물로 세정 후, 유기층을 포화 식염수로 세정하였다. 이 유기층을 황산마그네슘으로 건조한 후, 여과에 의해 황산마그네슘을 제거하고, 감압 농축하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(전개 용매: 클로로포름/아세트산에틸=10/1)로 정제함으로써 표제 화합물(0.98g, 수율 56%)을 얻었다.

[1166] (3) tert-부틸N-{4-클로로-3-[4-메톡시-6-(4-메톡시메톡시페닐)-1,3,5-트리아진-2-일]벤질}-N-(tert-부톡시카르보닐)카르바메이트

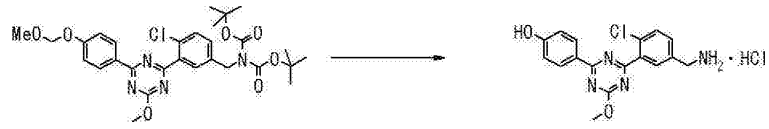


[1167]

[1168] 아르곤 분위기 하에서, 상기 (2)에서 얻어진 {4-클로로-3-[4-메톡시-6-(4-메톡시메톡시페닐)-1,3,5-트리아진-2-일]페닐}메탄올(0.78g, 2.0mmol)의 테트라히드로푸란(7.8ml) 용액에, 빙냉 하, 트리에틸아민(0.36ml, 2.6mmol) 및 메탄술포닐클로라이드(0.19ml, 2.4mmol)를 첨가하고, 0.5시간 교반하였다. 이 반응액을 여과하고, 여과액을 감압 농축하였다. 이의 잔사인 N,N-디메틸포름아미드(10ml) 용액에, 실온에서, 탄산세슘(2.0g, 6.0mmol) 및 이미노디카르복실산디-tert-부틸(0.53g, 2.4mmol)을 첨가하고, 2시간 교반하였다. 이 반응액에 물 및 아세트산에틸을 첨가하고, 분액한 후, 유기층을 포화 식염수로 세정하였다. 이 유기층을 황산마그네슘으로 건조한 후, 여과에 의해 황산마그네슘을 제거하고, 감압 농축하였다. 이의 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(전개 용매: n-헥산/아세트산에틸=10/1)로 정제함으로써 표제 화합물(0.80g, 수율 68%)을 얻었다.

[1169] ^{1}H-NMR(DMSO-D_6) δ: 1.42(18H, s), 3.41(3H, s), 4.12(3H, s), 4.77(2H, s), 5.32(2H, s), 7.18-7.23(2H, m), 7.45(1H, dd, J=8.2,2.3Hz), 7.65(1H, d, J=8.2Hz), 7.91(1H, d, J=2.3Hz), 8.43-8.47(2H, m).

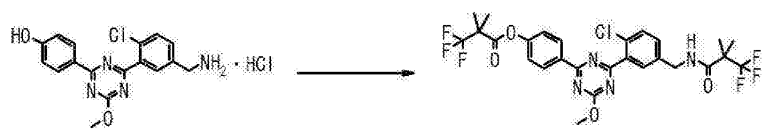
[1170] (4) 4-[4-(5-아미노메틸-2-클로로페닐)-6-메톡시-1,3,5-트리아진-2-일]페놀염산염



[1171]

[1172] 아르곤 분위기 하에서, 상기 (3)에서 얻어진 tert-부틸N-{4-클로로-3-[4-메톡시-6-(4-메톡시메톡시페닐)-1,3,5-트리아진-2-일]벤질}-N-(tert-부톡시카르보닐)카르바메이트(0.40g, 0.68mmol)에, 실온에서, 4M 염화수소/1,4-디옥산 용액(2.0ml)을 첨가하고, 1시간 교반하였다. 이 반응액에 n-헥산(3.0ml)을 첨가하고, 45분간 교반하였다. 이 현탁액으로부터 고체를 여과취출하고, 감압 건조함으로써 표제 화합물을 조생성물(0.26g)로서 얻었다.

[1173] (5) 3,3,3-트리플루오로-2,2-디메틸프로피온산4-(4-{2-클로로-5-[(3,3,3-트리플루오로-2,2-디메틸프로피오닐아미노)메틸]페닐}-6-메톡시-1,3,5-트리아진-2-일)페닐



[1174]

[1175] 아르곤 분위기 하에서, 상기 (4)에서 얻어진 4-[4-(5-아미노메틸-2-클로로페닐)-6-메톡시-1,3,5-트리아진-2-

일]페놀염산염의 조생성물(0.10g), HOBt·H_2O(0.061g, 0.40mmol) 및 WSC·HCl(0.076g, 0.40mmol)의 N,N-디메틸포름아미드(1.5ml) 용액에, 실온에서, 3,3,3-트리플루오로-2,2-디메틸프로피온산(0.066g, 0.40mmol) 및 트리에틸아민(0.11ml, 0.79mmol)을 첨가하고, 2시간 교반하였다. 이 반응액에 물 및 아세트산에틸을 첨가하고, 분액한 후, 유기층을 포화 식염수로 세정하였다. 이 유기층을 황산마그네슘으로 건조한 후, 여과에 의해 황산마그네슘을 제거하고, 감압 농축하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(전개 용매: 클로로포름/아세트산에틸=10/1)로 정제함으로써 표제 화합물(0.090g)을 얻었다.

[1176] ^{1}H-NMR(DMSO-D_6) δ: 1.39(6H, s), 1.59(6H, s), 4.15(3H, s), 4.40(2H, d, J=6.0Hz), 7.39-7.47(3H, m), 7.62(1H, d, J=8.4Hz), 7.88(1H, d, J=2.1Hz), 8.55-8.60(2H, m), 8.66(1H, t, J=6.0Hz).

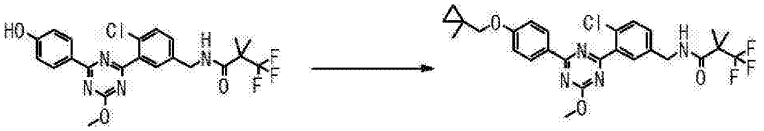
[1177] (6) N-{4-클로로-3-[4-(4-히드록시페닐)-6-메톡시-1,3,5-트리아진-2-일]벤질}-3,3,3-트리플루오로-2,2-디메틸프로피온아미드

[1178] 

[1179] 아르곤 분위기 하에서, 상기 (5)에서 얻어진 3,3,3-트리플루오로-2,2-디메틸프로피온산4-(4-{2-클로로-5-[(3,3,3-트리플루오로-2,2-디메틸프로피오닐아미노)메틸]페닐}-6-메톡시-1,3,5-트리아진-2-일)페닐(0.070g, 0.15mmol)의 메탄올(0.70ml) 용액에, 실온에서, 5M나트륨메톡시드/메탄올 용액(0.032ml)을 첨가하고, 1시간 교반하였다. 이 반응액에, 빙냉 하, 2N 염산을 첨가하여, pH=2로 하였다. 이 반응액에 물 및 아세트산에틸을 첨가하고, 분액한 후, 유기층을 포화 식염수로 세정하였다. 이 유기층을 황산마그네슘으로 건조한 후, 여과에 의해 황산마그네슘을 제거하고, 감압 농축하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(전개 용매: 클로로포름/아세트산에틸=4/1)로 정제함으로써 표제 화합물(0.036g, 수율 51%)을 얻었다.

[1180] ^{1}H-NMR(DMSO-D_6) δ: 1.38(6H, s), 4.10(3H, s), 4.39(2H, d, J=6.2Hz), 6.91-6.95(2H, m), 7.42(1H, dd, J=8.3, 2.3Hz), 7.60(1H, d, J=8.3Hz), 7.84(1H, d, J=2.3Hz), 8.34-8.39(2H, m), 8.65(1H, t, J=6.2Hz), 10.38(1H, br s).

[1181] (7) N-(4-클로로-3-{4-메톡시-6-[4-(1-메틸시클로프로필메톡시)페닐]-1,3,5-트리아진-2-일}벤질)-3,3,3-트리플루오로-2,2-디메틸프로피온아미드

[1182] 

[1183] 아르곤 분위기 하에서, 상기 (6)에서 얻어진 N-{4-클로로-3-[4-(4-히드록시페닐)-6-메톡시-1,3,5-트리아진-2-일]벤질}-3,3,3-트리플루오로-2,2-디메틸프로피온아미드(0.036g, 0.075mmol), 1-메틸-시클로프로판메탄올(0.0087ml, 0.090mmol) 및 트리페닐포스핀(0.024g, 0.090mmol)의 테트라히드로푸란(0.50ml) 용액에, 빙냉 하, 1.9M 아조디카르본산디에틸/톨루엔 용액(0.051ml, 0.098mmol)을 첨가하고, 1시간 교반하였다. 이 반응액을 실온에서, 1시간 교반 후, 1.9M 아조디카르본산디에틸/톨루엔 용액(0.028ml, 0.053mmol)을 첨가하였다. 이 반응액을 실온에서, 1시간 교반 후, 정제용 박층 크로마토그래피(전개 용매: 클로로포름/아세트산에틸=19/1)로 정제함으로써 표제 화합물(0.029g, 수율 70%)을 얻었다.

[1184] ^{1}H-NMR(DMSO-D_6) δ: 0.42(2H, dd, J=5.6, 4.0Hz), 0.56(2H, dd, J=5.4,4.2Hz), 1.20(3H, s), 1.39(6H, s), 3.88(2H, s), 4.11(3H, s), 4.39(2H, d, J=5.9Hz), 7.09-7.14(2H, m), 7.43(1H, dd, J=8.2,2.1Hz), 7.60(1H, d, J=8.2Hz), 7.85(1H, d, J=2.1Hz), 8.41-8.46(2H, m), 8.66(1H, t, J=5.9Hz).

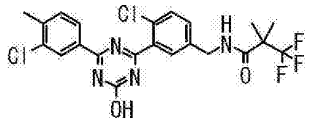
[1185] (8) N-(4-클로로-3-{4-히드록시-6-[4-(1-메틸시클로프로필메톡시)페닐]-1,3,5-트리아진-2-일}벤질)-3,3,3-트리플루오로-2,2-디메틸프로피온아미드(실시예 번호 1-128)

[1186] 

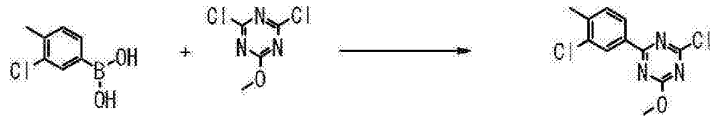
[1187] 아르곤 분위기 하에서, 상기 (7)에서 얻어진 N-(4-클로로-3-{4-메톡시-6-[4-(1-메틸시클로프로필메톡시)페닐]-1,3,5-트리아진-2-일}벤질)-3,3,3-트리플루오로-2,2-디메틸프로피온아미드(0.028g, 0.051mmol)의 메탄올(0.28ml) 용액에, 실온에서, 4M 수산화나트륨 수용액(0.077ml)을 첨가하고, 60℃에서, 1시간 교반하였다. 이 반응액에, 실온에서, 2N 염산(0.16ml) 및 물을 첨가하고, 교반하였다. 석출한 고체를 여과취출하고, 물로 세정하고, 감압 건조함으로써, 표제 화합물(0.019g, 수율 69%)을 얻었다.

[1188] [제조예 15]

[1189] N-{4-클로로-3-[4-(3-클로로-4-메틸페닐)-6-히드록시-1,3,5-트리아진-2-일]벤질}-3,3,3-트리플루오로-2,2-디메틸프로피온아미드(실시예 번호 1-129)의 합성

[1190] 

[1191] (1) 2-클로로-4-(3-클로로-4-메틸페닐)-6-메톡시-1,3,5-트리아진

[1192] 

[1193] 아르곤 분위기 하에서, 3-클로로-4-메틸페닐붕소산(0.47g, 2.8mmol), 2,4-디클로로-6-메톡시-1,3,5-트리아진(1.0g, 5.6mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(0.32g, 0.28mmol)의 톨루엔(5.0ml) 현탁액에, 2M 탄산나트륨 수용액(4.2ml)을 첨가하고, 100℃에서, 2시간 교반하였다. 실온에서, 이 반응액에 물 및 아세트산에틸을 첨가하고, 분액한 후, 유기층을 포화 식염수로 세정하였다. 이 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후, 여과에 의해 황산나트륨을 제거하고, 감압 농축하였다. 이의 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(전개 용매: n-헥산/아세트산에틸=97/3부터 94/6)로 정제함으로써 표제 화합물(0.61g, 수율 81%)을 얻었다.

[1194] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 2.47(3H, s), 4.17(3H, s), 7.37(1H, d, J=8.0Hz), 8.28(1H, dd, J=8.0, 1.8Hz), 8.47(1H, d, J=1.8Hz).

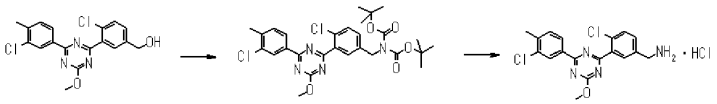
[1195] (2) {4-클로로-3-[4-(3-클로로-4-메틸페닐)-6-메톡시-1,3,5-트리아진-2-일]페닐}메탄올

[1196] 

[1197] 아르곤 분위기 하에서, 상기 (1)에서 얻어진 2-클로로-4-(3-클로로-4-메틸페닐)-6-메톡시-1,3,5-트리아진(0.61g, 2.3mmol), 2-클로로-5-히드록시메틸페닐붕소산(0.51g, 2.7mmol) 및 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(II)디클로라이드디클로로메탄 부가물(0.19g, 0.23mmol)의 1,4-디옥산(6.0ml) 용액에 2M 탄산나트륨 수용액(4.5ml)을 첨가하고, 100℃에서, 1.5시간 교반하였다. 실온에서, 이 반응액에 물 및 아세트산에틸을 첨가하고, 분액한 후, 유기층을 포화 식염수로 세정하였다. 이 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후, 여과에 의해 황산나트륨을 제거하고, 감압 농축하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(전개 용매: n-헥산/아세트산에틸=8/2부터 6/4)로 정제함으로써 표제 화합물(0.61g, 수율 71%)을 얻었다.

[1198] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.81(1H, t, J=5.9Hz), 2.47(3H, s), 4.21(3H, s), 4.78(2H, d, J=5.9Hz), 7.37(1H, d, J=7.9Hz), 7.47(1H, dd, J=8.1, 2.2Hz), 7.54(1H, d, J=8.1Hz), 8.01(1H, d, J=2.2Hz), 8.38(1H, dd, J=7.9, 1.8Hz), 8.57(1H, d, J=1.8Hz).

[1199] (3) 4-클로로-3-[4-(3-클로로-4-메틸페닐)-6-메톡시-1,3,5-트리아진-2-일]벤질아민염산염

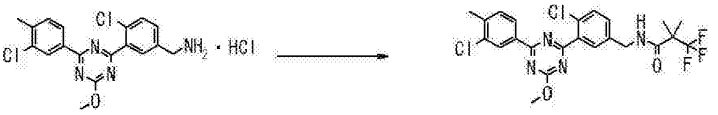


[1200]

[1201] 아르곤 분위기 하에서, 상기 (2)에서 얻어진 {4-클로로-3-[4-(3-클로로-4-메틸페닐)-6-메톡시-1,3,5-트리아진-2-일]페닐}메탄올(0.61g, 1.6mmol)의 테트라히드로푸란(6.0ml) 용액에, 빙냉 하, 트리에틸아민(0.29ml, 2.1mmol) 및 메탄술포닐클로라이드(0.15ml, 1.9mmol)를 첨가하고, 1시간 교반하였다. 이 반응액을 여과하고, 여과액을 감압 농축하였다. 이의 잔사인 N,N-디메틸포름아미드(6.0ml) 용액에, 실온에서, 탄산세슘(1.6g, 4.8mmol) 및 이미노디카르복실산디-tert-부틸(0.42g, 1.9mmol)을 첨가하고, 2시간 교반하였다. 이 반응액에 물 및 아세트산에틸을 첨가하고, 분액한 후, 유기층을 포화 식염수로 세정하였다. 이 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후, 여과에 의해 황산나트륨을 제거하고, 감압 농축하였다. 이의 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(전개 용매: n-헥산/아세트산에틸=95/5부터 80/20)로 정제하였다. 아르곤 분위기 하에서, 이 정제물의 1,4-디옥산 용액(2.0ml)에, 실온에서, 4M 염화수소/1,4-디옥산 용액(8.0ml)을 첨가하고, 2.5시간 교반하였다. 이 반응액에 n-헥산을 첨가하고, 고체를 여과취출하고, 감압 건조함으로써 표제 화합물(0.67g, 수율 99%)을 얻었다.

[1202] ^{1}H-NMR(DMSO-D_6) δ: 2.46(3H, s), 4.12-4.21(5H, m), 7.62(1H, d, J=8.0Hz), 7.73-7.75(2H, m), 8.17(1H, br s), 8.38(1H, dd, J=8.0, 1.6Hz), 8.47(1H, d, J=1.6Hz), 8.48(3H, br s).

[1203] (4) N-{4-클로로-3-[4-(3-클로로-4-메틸페닐)-6-메톡시-1,3,5-트리아진-2-일]벤질}-3,3,3-트리플루오로-2,2-디메틸프로피온아미드

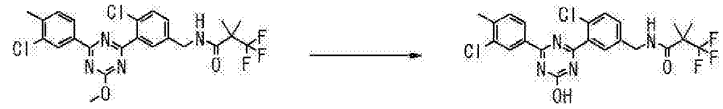


[1204]

[1205] 아르곤 분위기 하에서, 상기 (3)에서 얻어진 4-클로로-3-[4-(3-클로로-4-메틸페닐)-6-메톡시-1,3,5-트리아진-2-일]벤질아민염산염(0.070g, 0.17mmol), HOBt·H_2O(0.039g, 0.26mmol) 및 WSC·HCl(0.049g, 0.26mmol)의 N,N-디메틸포름아미드(0.70ml) 용액에, 실온에서, 3,3,3-트리플루오로-2,2-디메틸프로피온산(0.037g, 0.24mmol) 및 트리에틸아민(0.071ml, 0.51mmol)을 첨가하고, 1시간 교반하였다. 이 반응액에 물 및 아세트산에틸을 첨가하고, 분액한 후, 유기층을 포화 식염수로 세정하였다. 이 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후, 여과에 의해 황산나트륨을 제거하고, 감압 농축하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(전개 용매: n-헥산/아세트산에틸=9/1부터 8/2)로 정제함으로써 표제 화합물(0.072g, 수율 82%)을 얻었다.

[1206] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.45(6H, s), 2.47(3H, s), 4.21(3H, s), 4.56(2H, d, J=5.6Hz), 6.24(1H, br s), 7.34-7.39(2H, m), 7.52(1H, d, J=8.2Hz), 7.92(1H, d, J=2.3Hz), 8.38(1H, dd, J=8.2, 1.8Hz), 8.56(1H, d, J=1.8Hz).

[1207] (5) N-{4-클로로-3-[4-(3-클로로-4-메틸페닐)-6-히드록시-1,3,5-트리아진-2-일]벤질}-3,3,3-트리플루오로-2,2-디메틸프로피온아미드(실시예 번호 1-129)

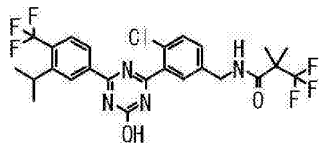


[1208]

[1209] 아르곤 분위기 하에서, 상기 (4)에서 얻어진 N-{4-클로로-3-[4-(3-클로로-4-메틸페닐)-6-메톡시-1,3,5-트리아진-2-일]벤질}-3,3,3-트리플루오로-2,2-디메틸프로피온아미드(0.072g, 0.14mmol)의 메탄올(0.70ml) 용액에, 실온에서, 4M 수산화나트륨 수용액(0.28ml)을 첨가하고, 60℃에서, 1시간 교반하였다. 이 반응액에, 실온에서, 2N 염산(0.56ml) 및 물을 첨가하고, 교반하였다. 석출한 고체를 여과취출하고, 물로 세정하고, 감압 건조함으로써, 표제 화합물(0.057g, 수율 82%)을 얻었다.

[1210] [제조예 16]

[1211] N-{4-클로로-3-[4-히드록시-6-(3-이소프로필-4-트리플루오로메틸페닐)-1,3,5-트리아진-2-일]벤질}-3,3,3-트리플루오로-2,2-디메틸프로피온아미드(실시예 번호 1-130)의 합성



[1212]

[1213] (1) 4-벤질옥시-2-브로모-1-트리플루오로메틸벤젠



[1214]

[1215] 아르곤 분위기 하에서, 2-브로모-4-플루오로-1-트리플루오로메틸벤젠(1.5g, 6.2mmol) 및 수소화나트륨(0.74g, 60중량% 오일 디스퍼젼)의 N,N-디메틸포름아미드(15ml) 용액에, 빙냉 하, 벤질알코올(0.64ml, 6.2mmol)을 첨가하고, 0.5시간 교반하였다. 이 반응액을 60℃에서, 2시간 교반하였다. 실온에서, 이 반응액에 물 및 아세트산에틸을 첨가하고, 분액한 후, 유기층을 포화 식염수로 세정하였다. 이 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후, 여과에 의해 황산나트륨을 제거하고, 감압 농축하였다. 이의 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(전개 용매: n-헥산/아세트산에틸=99/1부터 98/2)로 정제함으로써 표제 화합물(1.3g, 수율 69%)을 얻었다.

[1216] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 5.08(2H, s), 6.93(1H, dd, J=8.8, 2.4Hz), 7.30(1H, d, J=2.4Hz), 7.33-7.41(5H, m), 7.57(1H, d, J=8.8Hz).

[1217] (2) 4-벤질옥시-2-이소프로페닐-1-트리플루오로메틸벤젠

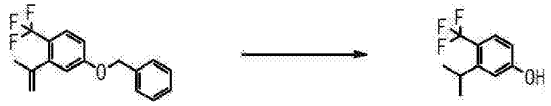


[1218]

[1219] 아르곤 분위기 하에서, 상기 (1)에서 얻어진 4-벤질옥시-2-브로모-1-트리플루오로메틸벤젠(1.3g, 3.9mmol)의 1,4-디옥산(13ml) 용액에, 실온에서, 2-이소프로페닐-4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란(0.99g, 5.9mmol), [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(II)디클로라이드디클로로메탄 부가물(0.32g, 0.39mmol) 및 2M 탄산나트륨 수용액(5.9ml)을 첨가하고, 100℃에서, 2시간 교반하였다. 실온에서, 이 반응액에 물 및 아세트산에틸을 첨가하고, 분액한 후, 유기층을 포화 식염수로 세정하였다. 이 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후, 여과에 의해 황산나트륨을 제거하고, 감압 농축하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(전개 용매: n-헥산/아세트산에틸=99/1부터 97/3)로 정제함으로써 표제 화합물(1.1g, 수율 99%)을 얻었다.

[1220] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 2.04(3H, s), 4.88(1H, br s), 5.08(2H, s), 5.18(1H, br s), 6.82(1H, d, J=2.6Hz), 6.89(1H, dd, J=8.8, 2.6Hz), 7.31-7.42(5H, m), 7.54(1H, d, J=8.8Hz).

[1221] (3) 3-이소프로필-4-트리플루오로메틸페놀



[1222]

[1223] 아르곤 분위기 하에서, 상기 (2)에서 얻어진 4-벤질옥시-2-이소프로페닐-1-트리플루오로메틸벤젠(1.2g, 3.9mmol)의 테트라히드로푸란(12ml) 용액에, 실온에서, 10중량% 팔라듐 탄소(0.23g)을 첨가하고, 1기압 수소 분위기 하에서, 5시간 교반하였다. 질소 분위기 하에서, 이 반응액을 셀라이트 여과하고, 아세트산에틸로 용출하였다. 여과액을 감압 농축함으로써, 표제 화합물(0.76g, 수율 96%)을 얻었다.

[1224] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.23(6H, d, J=6.7Hz), 3.24-3.35(1H, m), 5.04(1H, br s), 6.66(1H, dd, J=8.6, 2.6Hz),

6.87(1H, d, J=2.6Hz), 7.46(1H, d, J=8.6Hz).

[1225] (4)트리플루오로메탄술폰산 3-이소프로필-4-트리플루오로메틸페닐



[1226]

[1227] 아르곤 분위기 하에서, 상기 (3)에서 얻어진 3-이소프로필-4-트리플루오로메틸페놀(0.77g, 3.8mmol)의 클로로포름(8.0ml) 용액에, 빙냉 하, 트리에틸아민(0.58ml, 4.1mmol) 및 트리플루오로메탄술폰산 무수물(0.67ml, 4.0mmol)을 첨가하고, 1시간 교반하였다. 이 반응액에 물 및 클로로포름을 첨가하고, 분액한 후, 유기층을 포화 식염수로 세정하였다. 이 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후, 여과에 의해 황산나트륨을 제거하고, 감압 농축하였다. 이의 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(전개 용매: n-헥산/아세트산에틸=98/2)로 정제함으로써 표제 화합물(0.78g, 수율 62%)을 얻었다.

[1228] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.28(6H, d, J=6.7Hz), 3.34-3.46(1H, m), 7.19(1H, dd, J=8.8, 2.4Hz), 7.34(1H, d, J=2.4Hz), 7.70(1H, d, J=8.8Hz).

[1229] (5) 2-(3-이소프로필-4-트리플루오로메틸페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란

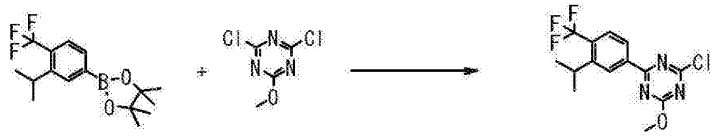


[1230]

[1231] 아르곤 분위기 하에서, 상기 (4)에서 얻어진 트리플루오로메탄술폰산 3-이소프로필-4-트리플루오로메틸페닐(0.78g, 2.3mmol)의 DMSO(8.0ml) 용액에, 실온에서, 비스(피나콜라토)디붕소(0.71g, 2.8mmol), 아세트산칼륨(0.68g, 7.0mmol) 및 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(II)디클로라이드디클로로메탄 부가물(0.095g, 0.12mmol)을 첨가하고, 80℃에서, 2시간 교반하였다. 실온에서, 이 반응액에 물 및 아세트산에틸을 첨가하고, 분액한 후, 유기층을 포화 식염수로 세정하였다. 이 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후, 여과에 의해 황산나트륨을 제거하고, 감압 농축하였다. 이의 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(전개 용매: n-헥산/아세트산에틸=98/2)로 정제함으로써 표제 화합물(0.48g, 수율 66%)을 얻었다.

[1232] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.29(6H, d, J=7.0Hz), 1.36(12H, s), 3.29-3.40(1H, m), 7.57(1H, d, J=7.9Hz), 7.68(1H, d, J=7.9Hz), 7.88(1H, br s).

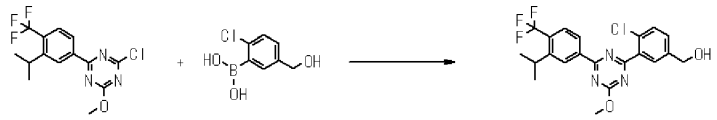
[1233] (6) 2-클로로-4-(3-이소프로필-4-트리플루오로메틸페닐)-6-메톡시-1,3,5-트리아진



[1234]

[1235] 아르곤 분위기 하에서, 상기 (5)에서 얻어진 2-(3-이소프로필-4-트리플루오로메틸페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란(0.48g, 1.5mmol), 2,4-디클로로-6-메톡시-1,3,5-트리아진(0.69g, 3.8mmol) 및 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(II)디클로라이드디클로로메탄 부가물(0.13g, 0.15mmol)의 1,4-디옥산(5.0ml) 현탁액에, 2M 탄산나트륨 수용액(3.1ml)을 첨가하고, 100℃에서, 1시간 교반하였다. 실온에서, 이 반응액에 물 및 아세트산에틸을 첨가하고, 분액한 후, 유기층을 포화 식염수로 세정하였다. 이 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후, 여과에 의해 황산나트륨을 제거하고, 감압 농축하였다. 이의 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(전개 용매: n-헥산/아세트산에틸=97/3부터 94/6)로 정제함으로써 표제 화합물(0.36g, 수율 71%)을 얻었다.

[1236] (7) {4-클로로-3-[4-(3-이소프로필-4-트리플루오로메틸페닐)-6-메톡시-1,3,5-트리아진-2-일]페닐}메탄올

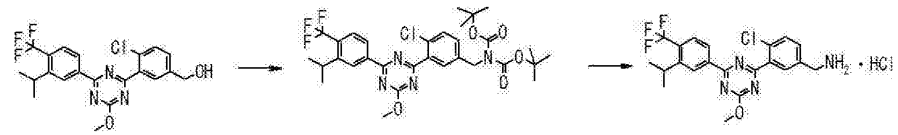


[1237]

[1238] 아르곤 분위기 하에서, 상기 (6)에서 얻어진 2-클로로-4-(3-이소프로필-4-트리플루오로메틸페닐)-6-메톡시-1,3,5-트리아진(0.36g, 1.1mmol), 2-클로로-5-히드록시메틸페닐붕소산(0.25g, 1.3mmol) 및 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(II)디클로라이드디클로로메탄 부가물(0.089g, 0.11mmol)의 1,4-디옥산(3.6ml) 용액에 2M 탄산나트륨 수용액(2.2ml)을 첨가하고, 100℃에서, 1.5시간 교반하였다. 실온에서, 이 반응액에 물 및 아세트산에틸을 첨가하고, 분액한 후, 유기층을 포화 식염수로 세정하였다. 이 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후, 여과에 의해 황산나트륨을 제거하고, 감압 농축하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(전개 용매: n-헥산/아세트산에틸=8/2부터 1/1)로 정제함으로써 표제 화합물(0.30g, 수율 62%)을 얻었다.

[1239] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.36(6H, d, J=6.8Hz), 1.79(1H, t, J=6.0Hz), 3.37-3.48(1H, m), 4.24(3H, s), 4.79(2H, d, J=6.0Hz), 7.49(1H, dd, J=8.4, 2.2Hz), 7.57(1H, d, J=8.4Hz), 7.75(1H, d, J=8.4Hz), 8.07(1H, d, J=2.2Hz), 8.47(1H, d, J=8.4Hz), 8.73(1H, br s).

[1240] (8) 4-클로로-3-[4-(3-이소프로필-4-트리플루오로메틸페닐)-6-메톡시-1,3,5-트리아진-2-일]벤질아민염산염

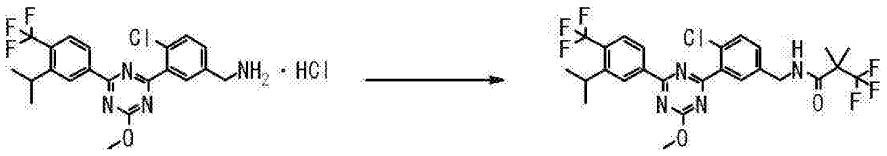


[1241]

[1242] 아르곤 분위기 하에서, 상기 (7)에서 얻어진 {4-클로로-3-[4-(3-이소프로필-4-트리플루오로메틸페닐)-6-메톡시-1,3,5-트리아진-2-일]페닐}메탄올(0.30g, 0.68mmol)의 테트라히드로푸란(3.0ml) 용액에, 빙냉 하, 트리에틸아민(0.12ml, 0.89mmol) 및 메탄술포닐클로라이드(0.063ml, 0.82mmol)를 첨가하고, 0.5시간 교반하였다. 이 반응액을 여과하고, 여과액을 감압 농축하였다. 이의 잔사인 N,N-디메틸포름아미드(3.0ml) 용액에, 실온에서, 탄산세슘(0.67g, 2.0mmol) 및 이미노디카르복실산디-tert-부틸(0.18g, 0.82mmol)을 첨가하고, 1.5시간 교반하였다. 이 반응액에 물 및 아세트산에틸을 첨가하고, 분액한 후, 유기층을 포화 식염수로 세정하였다. 이 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후, 여과에 의해 황산나트륨을 제거하고, 감압 농축하였다. 이의 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(전개 용매: n-헥산/아세트산에틸=95/5부터 80/20)로 정제하였다. 아르곤 분위기 하에서, 이 정제물의 1,4-디옥산 용액(1.0ml)에, 실온에서, 4M 염화수소/1,4-디옥산 용액(4.0ml)을 첨가하고, 1.5시간 교반하였다. 이 반응액에 n-헥산을 첨가하고, 고체를 여과취출하고, 감압 건조함으로써 표제 화합물(0.24g, 수율 74%)을 얻었다.

[1243] ^{1}H-NMR(DMSO-D_6) δ: 1.33(6H, d, J=6.7Hz), 3.28-3.40(1H, m), 4.13-4.22(5H, m), 7.73(1H, dd, J=8.2, 2.2Hz), 7.77(1H, d, J=8.3Hz), 7.92(1H, d, J=8.3Hz), 8.20(1H, d, J=2.2Hz), 8.35(3H, br s), 8.48(1H, d, J=8.8Hz), 8.70(1H, s).

[1244] (9) N-{4-클로로-3-[4-(3-이소프로필-4-트리플루오로메틸페닐)-6-메톡시-1,3,5-트리아진-2-일]벤질}-3,3,3-트리플루오로-2,2-디메틸프로피온아미드



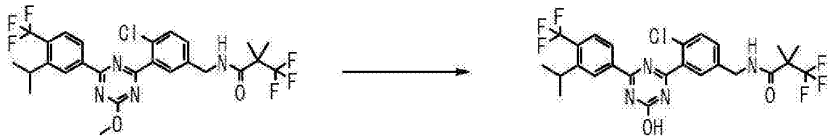
[1245]

[1246] 아르곤 분위기 하에서, 상기 (8)에서 얻어진 4-클로로-3-[4-(3-이소프로필-4-트리플루오로메틸페닐)-6-메톡시-1,3,5-트리아진-2-일]벤질아민염산염(0.080g, 0.17mmol), HOBt·H_2O(0.039g, 0.26mmol) 및 WSC·HCl(0.049g, 0.26mmol)의 N,N-디메틸포름아미드(0.80ml) 용액에, 실온에서, 3,3,3-트리플루오로-2,2-디메틸프로피온산

(0.037g, 0.24mmol) 및 트리에틸아민(0.071ml, 0.51mmol)을 첨가하고, 1시간 교반하였다. 이 반응액에 물 및 아세트산에틸을 첨가하고, 분액한 후, 유기층을 포화 식염수로 세정하였다. 이 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후, 여과에 의해 황산나트륨을 제거하고, 감압 농축하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(전개 용매: n-헥산/아세트산에틸=19/1부터 8/2)로 정제함으로써 표제 화합물(0.077g, 수율 79%)을 얻었다.

[1247] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.35(6H, d, J=6.0Hz), 1.44(6H, br s), 3.37-3.49(1H, m), 4.23(3H, s), 4.56(2H, d, J=5.8Hz), 6.25(1H, br s), 7.37(1H, dd, J=8.4, 2.3Hz), 7.54(1H, d, J=8.4Hz), 7.74(1H, d, J=8.4Hz), 7.96(1H, d, J=2.3Hz), 8.46(1H, d, J=8.4Hz), 8.72(1H, br s).

[1248] (10) N-{4-클로로-3-[4-히드록시-6-(3-이소프로필-4-트리플루오로메틸페닐)-1,3,5-트리아진-2-일]벤질}-3,3,3-트리플루오로-2,2-디메틸프로피온아미드(실시예 번호 1-130)

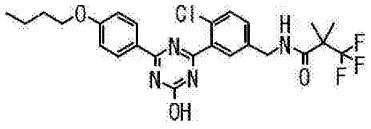


[1249]

[1250] 아르곤 분위기 하에서, 상기 (9)에서 얻어진 N-{4-클로로-3-[4-(3-이소프로필-4-트리플루오로메틸페닐)-6-메톡시-1,3,5-트리아진-2-일]벤질}-3,3,3-트리플루오로-2,2-디메틸프로피온아미드(0.077g, 0.13mmol)의 메탄올(0.80ml) 용액에, 실온에서, 4M 수산화나트륨 수용액(0.27ml)을 첨가하고, 60℃에서, 1시간 교반하였다. 이 반응액에, 실온에서, 2N 염산(0.54ml) 및 물을 첨가하고, 교반하였다. 석출한 고체를 여과취출하고, 물로 세정하고, 감압 건조함으로써, 표제 화합물(0.066g, 수율 88%)을 얻었다.

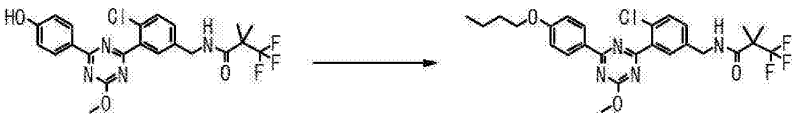
[1251] [제조예 17]

[1252] N-{3-[4-(4-부톡시페닐)-6-히드록시-1,3,5-트리아진-2-일]-4-클로로벤질}-3,3,3-트리플루오로-2,2-디메틸프로피온아미드(실시예 번호 1-131)의 합성



[1253]

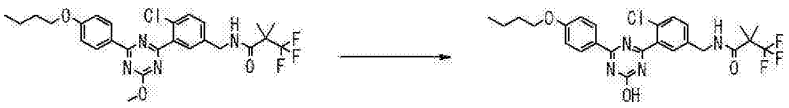
[1254] (1) N-{3-[4-(4-부톡시페닐)-6-메톡시-1,3,5-트리아진-2-일]-4-클로로벤질}-3,3,3-트리플루오로-2,2-디메틸프로피온아미드



[1255]

[1256] 아르곤 분위기 하에서, 상기 [제조예 14]의 (6)에서 얻어진 N-{4-클로로-3-[4-(4-히드록시페닐)-6-메톡시-1,3,5-트리아진-2-일]벤질}-3,3,3-트리플루오로-2,2-디메틸프로피온아미드(0.10g, 0.21mmol), n-부탄올(0.023ml, 0.25mmol) 및 트리페닐포스핀(0.066g, 0.25mmol)의 테트라히드로푸란(1.0ml) 용액에, 빙냉 하, 아조디카르본산비스(2-메톡시에틸)(0.059g, 0.25mmol)을 첨가하고, 1시간 교반하였다. 이 반응액에, n-부탄올(0.019ml, 0.21mmol), 트리페닐포스핀(0.055g, 0.21mmol) 및 아조디카르본산비스(2-메톡시에틸)(0.049g, 0.21mmol)을 첨가하고, 실온에서, 2시간 교반하였다. 이 반응액에 물 및 아세트산에틸을 첨가하고, 분액한 후, 유기층을 포화 식염수로 세정하였다. 이 유기층을 황산마그네슘으로 건조한 후, 여과에 의해 황산마그네슘을 제거하고, 감압 농축하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(전개 용매: n-헥산/아세트산에틸=1/1)로 정제함으로써 표제 화합물(0.096g, 수율 85%)을 얻었다.

[1257] (2) N-{3-[4-(4-부톡시페닐)-6-히드록시-1,3,5-트리아진-2-일]-4-클로로벤질}-3,3,3-트리플루오로-2,2-디메틸프로피온아미드(실시예 번호 1-131)

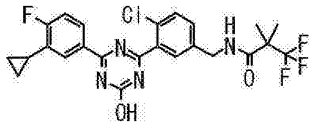


[1258]

[1259] 아르곤 분위기 하에서, 상기 (1)에서 얻어진 N-{3-[4-(4-부톡시페닐)-6-메톡시-1,3,5-트리아진-2-일]-4-클로로벤질}-3,3,3-트리플루오로-2,2-디메틸프로피온아미드(0.096g, 0.18mmol)의 메탄올(0.96ml) 용액에, 실온에서, 4M 수산화나트륨 수용액(0.27ml)을 첨가하고, 65℃에서, 2시간 교반하였다. 이 반응액에, 실온에서, 2N 염산(0.54ml) 및 물을 첨가하고, 교반하였다. 석출한 고체를 여과취출하고, 물로 세정하고, 감압 건조함으로써, 표제 화합물(0.086g, 수율 93%)을 얻었다.

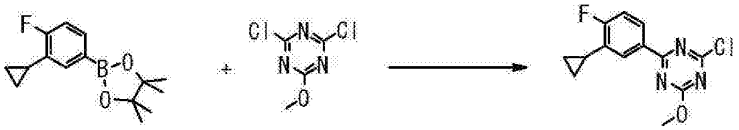
[1260] [제조예 18]

[1261] N-{4-클로로-3-[4-(3-시클로프로필-4-플루오로페닐)-6-히드록시-1,3,5-트리아진-2-일]벤질}-3,3,3-트리플루오로-2,2-디메틸프로피온아미드(실시예 번호 1-135)의 합성



[1262]

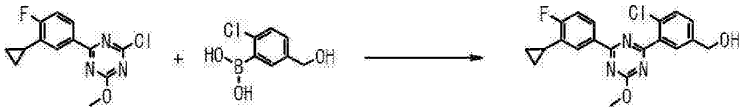
[1263] (1) 2-클로로-4-(3-시클로프로필-4-플루오로페닐)-6-메톡시-1,3,5-트리아진



[1264]

[1265] 아르곤 분위기 하에서, 2-(3-시클로프로필-4-플루오로페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란(0.59g, 2.2mmol), 2,4-디클로로-6-메톡시-1,3,5-트리아진(0.81g, 4.5mmol) 및 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(II)디클로라이드디클로로메탄 부가물(0.18g, 0.22mmol)의 1,4-디옥산(3.0ml) 현탁액에, 2M 탄산나트륨 수용액(3.4ml)을 첨가하고, 100℃에서, 1시간 교반하였다. 실온에서, 이 반응액에 물 및 아세트산에틸을 첨가하고, 분액한 후, 유기층을 포화 식염수로 세정하였다. 이 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후, 여과에 의해 황산나트륨을 제거하고, 감압 농축하였다. 이의 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(전개 용매: n-헥산/아세트산에틸=25/1부터 20/1)로 처리함으로써 표제 화합물의 조생성물(0.44g)을 얻었다.

[1266] (2) {4-클로로-3-[4-(3-시클로프로필-4-플루오로페닐)-6-메톡시-1,3,5-트리아진-2-일]페닐}메탄올



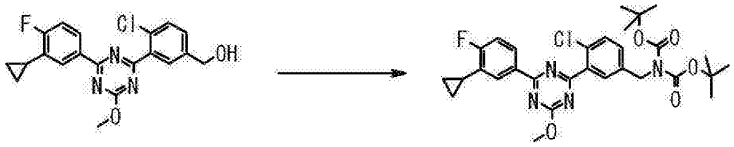
[1267]

[1268] 아르곤 분위기 하에서, 상기 (1)에서 얻어진 2-클로로-4-(3-시클로프로필-4-플루오로페닐)-6-메톡시-1,3,5-트리아진의 조생성물(0.44g), 2-클로로-5-히드록시메틸페닐붕소산(0.31g, 1.6mmol) 및 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(II)디클로라이드디클로로메탄 부가물(0.11g, 0.13mmol)의 1,4-디옥산(5.4ml) 용액에 2M 탄산나트륨 수용액(2.7ml)을 첨가하고, 100℃에서, 1시간 교반하였다. 실온에서, 이 반응액에 물 및 아세트산에틸을 첨가하고, 분액한 후, 유기층을 포화 식염수로 세정하였다. 이 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후, 여과에 의해 황산나트륨을 제거하고, 감압 농축하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(전개 용매: n-헥산/아세트산에틸=5/3)로 정제함으로써 표제 화합물(0.32g)을 얻었다.

[1269] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.83-0.88(2H, m), 1.01-1.07(2H, m), 1.79(1H, t, J=6.0Hz), 2.10-2.19(1H, m), 4.20(3H, s), 4.77(2H, d, J=6.0Hz), 7.13(1H, t, J=9.2Hz), 7.47(1H, d, J=8.1Hz), 7.54(1H, d, J=8.1Hz), 8.01(1H, br s), 8.20(1H, d, J=7.6Hz), 8.38-8.41(1H, m).

[1270] (3) tert-부틸N-{4-클로로-3-[4-(3-시클로프로필-4-플루오로페닐)-6-메톡시-1,3,5-트리아진-2-일]벤질}-N-

(tert-부톡시카르보닐)카르바메이트

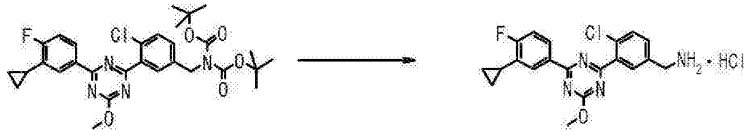


[1271]

[1272] 아르곤 분위기 하에서, 상기 (2)에서 얻어진 {4-클로로-3-[4-(3-시클로프로필-4-플루오로페닐)-6-메톡시-1,3,5-트리아진-2-일]페닐}메탄올(0.32g, 0.82mmol)의 테트라히드로푸란(3.3ml) 용액에, 빙냉 하, 트리에틸아민(0.15ml, 1.1mmol) 및 메탄술포닐클로라이드(0.076ml, 0.98mmol)를 첨가하고, 0.5시간 교반하였다. 이 반응액을 여과하고, 여과액을 감압 농축하였다. 이의 잔사인 N,N-디메틸포름아미드(3.3ml) 용액에, 실온에서, 탄산세슘(0.80g, 2.5mmol) 및 이미노디카르복실산디-tert-부틸(0.21g, 0.98mmol)을 첨가하고, 1시간 교반하였다. 이 반응액에 물 및 아세트산에틸을 첨가하고, 분액한 후, 유기층을 포화 식염수로 세정하였다. 이 유기층을 황산마그네슘으로 건조한 후, 여과에 의해 황산마그네슘을 제거하고, 감압 농축하였다. 이의 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(전개 용매: n-헥산/아세트산에틸=7/1)로 정제함으로써 표제 화합물(0.40g, 수율 83%)을 얻었다.

[1273] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.84-0.88(2H, m), 1.01-1.07(2H, m), 1.47(18H, s), 2.09-2.18(1H, m), 4.18(3H, s), 4.83(2H, s), 7.11(1H, dd, J=9.7, 8.6Hz), 7.40(1H, dd, J=8.3, 2.2Hz), 7.49(1H, d, J=8.3Hz), 8.00(1H, d, J=2.2Hz), 8.19(1H, dd, J=7.5, 2.2Hz), 8.36-8.41(1H, m).

[1274] (4) 4-클로로-3-[4-(3-시클로프로필-4-플루오로페닐)-6-메톡시-1,3,5-트리아진-2-일]벤질아민염산염



[1275]

[1276] 아르곤 분위기 하에서, 상기 (3)에서 얻어진 tert-부틸N-{4-클로로-3-[4-(3-시클로프로필-4-플루오로페닐)-6-메톡시-1,3,5-트리아진-2-일]벤질}-N-(tert-부톡시카르보닐)카르바메이트(0.40g, 0.68mmol)에, 실온에서, 4M 염화수소/1,4-디옥산 용액(3.3ml)을 첨가하고, 1시간 교반하였다. 이 반응액에 아세트산에틸(35ml)을 첨가하고, 교반하였다. 그 후, 고체를 여과취출하고, 감압 건조함으로써 표제 화합물(0.26g, 수율 89%)을 얻었다.

[1277] ^{1}H-NMR(DMSO-D_6) δ: 0.78-0.83(2H, m), 1.05-1.10(2H, m), 2.10-2.19(1H, m), 4.16(3H, s), 4.16(2H, s), 7.39(1H, dd, J=9.9, 8.7Hz), 7.71(1H, dd, J=8.4, 2.1Hz), 7.75(1H, d, J=8.4Hz), 8.13(1H, dd, J=7.7, 2.1Hz), 8.16(1H, d, J=2.1Hz), 8.35-8.37(4H, m).

[1278] (5) N-{4-클로로-3-[4-(3-시클로프로필-4-플루오로페닐)-6-메톡시-1,3,5-트리아진-2-일]벤질}-3,3,3-트리플루오로-2,2-디메틸프로피온아미드



[1279]

[1280] 아르곤 분위기 하에서, 상기 (4)에서 얻어진 4-클로로-3-[4-(3-시클로프로필-4-플루오로페닐)-6-메톡시-1,3,5-트리아진-2-일]벤질아민염산염(0.070g, 0.17mmol), HOBt · H_2O(0.033g, 0.22mmol) 및 WSC · HCl(0.041g, 0.22mmol)의 N,N-디메틸포름아미드(2.0ml) 용액에, 실온에서, 3,3,3-트리플루오로-2,2-디메틸프로피온산(0.034g, 0.22mmol) 및 트리에틸아민(0.069ml, 0.48mmol)을 첨가하고, 3시간 교반하였다. 이 반응액에 포화 중조수 및 아세트산에틸을 첨가하고, 분액한 후, 유기층을 포화 식염수로 세정하였다. 이 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후, 여과에 의해 황산나트륨을 제거하고, 감압 농축하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(전개 용매: n-헥산/아세트산에틸=5/3)로 정제함으로써 표제 화합물(0.082g, 수율 94%)을 얻었다.

[1281] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.82-0.87(2H, m), 1.01-1.05(2H, m), 1.43(6H, s), 2.10-2.16(1H, m), 4.18(3H, s),

4.54(2H, d, J=5.6Hz), 6.21(1H, br s), 7.11(1H, t, J=9.2Hz), 7.34(1H, d, J=8.3Hz), 7.51(1H, d, J=8.3Hz), 7.90(1H, s), 8.18(1H, d, J=7.7Hz), 8.36-8.40(1H, m).

[1282] (6) N-{4-클로로-3-[4-(3-시클로프로필-4-플루오로페닐)-6-히드록시-1,3,5-트리아진-2-일]벤질}-3,3,3-트리플루오로-2,2-디메틸프로피온아미드(실시예 번호 1-135)

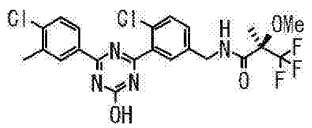


[1283]

[1284] 아르곤 분위기 하에서, 상기 (5)에서 얻어진 N-{4-클로로-3-[4-(3-시클로프로필-4-플루오로페닐)-6-메톡시-1,3,5-트리아진-2-일]벤질}-3,3,3-트리플루오로-2,2-디메틸프로피온아미드(0.082g, 0.16mmol)의 메탄올(1.8ml) 용액에, 실온에서, 4M 수산화나트륨 수용액(0.24ml)을 첨가하고, 60℃에서, 3시간 교반하였다. 이 반응액에, 실온에서, 10% 시트르산 수용액(1.0ml) 및 물을 첨가하고, 교반하였다. 석출한 고체를 여과취출하고, 물로 세정하고, 감압 건조함으로써, 표제 화합물(0.065g, 수율 81%)을 얻었다.

[1285] [제조예 19]

[1286] (R)-N-{4-클로로-3-[4-(4-클로로-3-메틸페닐)-6-히드록시-1,3,5-트리아진-2-일]벤질}-3,3,3-트리플루오로-2-메톡시-2-메틸프로피온아미드(실시예 번호 1-136)의 합성



[1287]

[1288] (1) (R)-3,3,3-트리플루오로-2-히드록시-2-메틸프로피온산벤질

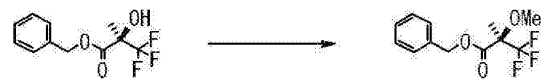


[1289]

[1290] 아르곤 분위기 하에서, (R)-3,3,3-트리플루오로-2-히드록시-2-메틸프로피온산(2.2g, 14mmol) 및 탄산칼륨(2.3g, 16mmol)의 N,N-디메틸포름아미드(30ml) 현탁액에, 실온에서, 벤질브로마이드(1.8ml, 15mmol)를 첨가하고, 4시간 교반하였다. 이 반응액에 물 및 아세트산에틸을 첨가하고, 분액한 후, 유기층을 포화 식염수로 세정하였다. 이 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후, 여과에 의해 황산나트륨을 제거하고, 감압 농축하였다. 이의 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(전개 용매: n-헥산/아세트산에틸=6/1)로 정제함으로써 표제 화합물(3.0g, 수율 90%)을 얻었다.

[1291] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.60(3H, s), 3.78(1H, s), 5.31(2H, s), 7.33-7.42(5H, m).

[1292] (2) (R)-3,3,3-트리플루오로-2-메톡시-2-메틸프로피온산벤질

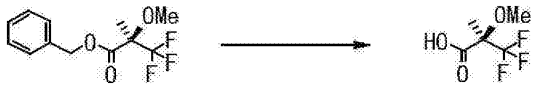


[1293]

[1294] 아르곤 분위기 하에서, 상기 (1)에서 얻어진 (R)-3,3,3-트리플루오로-2-히드록시-2-메틸프로피온산벤질(3.4g, 14mmol)의 N,N-디메틸포름아미드(40ml) 용액에, 빙냉 하, 수소화나트륨(0.60g, 60중량% 오일 디스퍼젼)을 첨가하고, 1시간 교반하였다. 이 반응액에, 요오드화 메틸(1.3ml, 20mmol)을 첨가하고, 실온에서, 2시간 교반하였다. 이 반응액에 포화 염화암모늄 수용액 및 아세트산에틸을 첨가하고, 분액한 후, 유기층을 포화 식염수로 세정하였다. 이 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후, 여과에 의해 황산나트륨을 제거하고, 감압 농축하였다. 이의 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(전개 용매: n-헥산/아세트산에틸=15/1)로 정제함으로써 표제 화합물(2.8g, 수율 78%)을 얻었다.

[1295] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.59(3H, s), 3.40(3H, s), 5.26(2H, s), 7.31-7.37(5H, m).

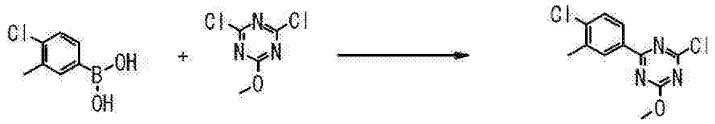
[1296] (3) (R)-3,3,3-트리플루오로-2-메톡시-2-메틸프로피온산

[1297] 

[1298] 아르곤 분위기 하에서, 상기 (2)에서 얻어진 (R)-3,3,3-트리플루오로-2-메톡시-2-메틸프로피온산벤질(2.8g, 11mmol)의 아세트산에틸(50ml) 용액에, 실온에서, 10중량% 팔라듐 탄소(0.23g)을 첨가하고, 1기압 수소 분위기 하에서, 5시간 교반하였다. 질소 분위기 하에서, 이 반응액을 셀라이트 여과하고, 아세트산에틸로 용출하였다. 여과액을 감압 농축함으로써, 표제 화합물(1.4g, 수율 78%)을 얻었다.

[1299] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.68(3H, s), 3.54(3H, s).

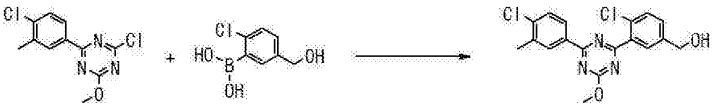
[1300] (4) 2-클로로-4-(4-클로로-3-메틸페닐)-6-메톡시-1,3,5-트리아진

[1301] 

[1302] 아르곤 분위기 하에서, 4-클로로-3-메틸페닐붕소산(0.47g, 2.8mmol), 2,4-디클로로-6-메톡시-1,3,5-트리아진(1.0g, 5.6mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(0.32g, 0.28mmol)의 톨루엔(5.0ml) 현탁액에, 2M 탄산나트륨 수용액(4.2ml)을 첨가하고, 100℃에서, 2시간 교반하였다. 실온에서, 이 반응액에 물 및 아세트산에틸을 첨가하고, 분액한 후, 유기층을 포화 식염수로 세정하였다. 이 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후, 여과에 의해 황산나트륨을 제거하고, 감압 농축하였다. 이의 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(전개 용매: n-헥산/아세트산에틸=98/2부터 95/5)로 정제함으로써 표제 화합물(0.50g, 수율 48%)을 얻었다.

[1303] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 2.47(3H, s), 4.17(3H, s), 7.47(1H, d, J=8.4Hz), 8.26(1H, dd, J=8.4, 2.1Hz), 8.36(1H, d, J=2.1Hz).

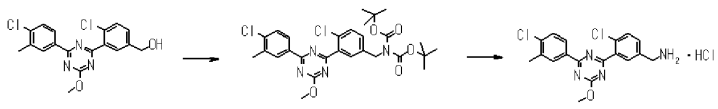
[1304] (5) {4-클로로-3-[4-(4-클로로-3-메틸페닐)-6-메톡시-1,3,5-트리아진-2-일]페닐}메탄올

[1305] 

[1306] 아르곤 분위기 하에서, 상기 (4)에서 얻어진 2-클로로-4-(4-클로로-3-메틸페닐)-6-메톡시-1,3,5-트리아진(0.50g, 1.3mmol), 2-클로로-5-히드록시메틸페닐붕소산(0.30g, 1.6mmol) 및 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(II)디클로라이드디클로로메탄 부가물(0.11g, 0.13mmol)의 1,4-디옥산(5.0ml) 용액에 2M 탄산나트륨 수용액(2.6ml)을 첨가하고, 100℃에서, 1.5시간 교반하였다. 실온에서, 이 반응액에 물 및 아세트산에틸을 첨가하고, 분액한 후, 유기층을 포화 식염수로 세정하였다. 이 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후, 여과에 의해 황산나트륨을 제거하고, 감압 농축하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(전개 용매: n-헥산/아세트산에틸=8/2부터 6/4)로 정제함으로써 표제 화합물(0.40g, 수율 80%)을 얻었다.

[1307] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.79(1H, t, J=5.3Hz), 2.48(3H, s), 4.21(3H, s), 4.78(2H, d, J=5.3Hz), 7.45-7.50(2H, m), 7.54(1H, d, J=8.1Hz), 8.01(1H, d, J=2.1Hz), 8.37(1H, dd, J=8.4, 2.1Hz), 8.46(1H, d, J=2.1Hz).

[1308] (6) 4-클로로-3-[4-(4-클로로-3-메틸페닐)-6-메톡시-1,3,5-트리아진-2-일]벤질아민염산염

[1309] 

[1310] 아르곤 분위기 하에서, 상기 (5)에서 얻어진 {4-클로로-3-[4-(4-클로로-3-메틸페닐)-6-메톡시-1,3,5-트리아진-2-일]페닐}메탄올(0.40g, 1.1mmol)의 테트라히드로푸란(4.0ml) 용액에, 빙냉 하, 트리에틸아민(0.19ml,

1.4mmol) 및 메탄술포닐클로라이드(0.098ml, 1.3mmol)를 첨가하고, 1시간 교반하였다. 이 반응액을 여과하고, 여과액을 감압 농축하였다. 이의 잔사인 N,N-디메틸포름아미드(2.0ml) 용액에, 실온에서, 탄산세슘(1.0g, 3.2mmol) 및 이미노디카르복실산디-tert-부틸(0.37g, 1.7mmol)을 첨가하고, 3시간 교반하였다. 이 반응액에 물 및 아세트산에틸을 첨가하고, 분액한 후, 유기층을 포화 식염수로 세정하였다. 이 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후, 여과에 의해 황산나트륨을 제거하고, 감압 농축하였다. 이의 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(전개 용매: n-헥산/아세트산에틸=95/5부터 80/20)로 정제하였다. 아르곤 분위기 하에서, 이 정제물의 1,4-디옥산 용액(2.0ml)에, 실온에서, 4M 염화수소/1,4-디옥산 용액(4.0ml)을 첨가하고, 2시간 교반하였다. 이 반응액에 n-헥산을 첨가하고, 고체를 여과취출하고, 감압 건조함으로써 표제 화합물(0.43g, 수율 99%)을 얻었다.

[1311] ^{1}H-NMR(DMSO-D_6) δ: 2.47(3H, s), 4.13-4.19(5H, m), 7.67(1H, d, J=8.3Hz), 7.71-7.76(2H, m), 8.16(1H, d, J=1.6Hz), 8.35(1H, dd, J=8.3, 1.6Hz), 8.41-8.50(4H, m).

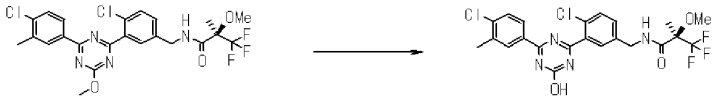
[1312] (7) (R)-N-{4-클로로-3-[4-(4-클로로-3-메틸페닐)-6-메톡시-1,3,5-트리아진-2-일]벤질}-3,3,3-트리플루오로-2-메톡시-2-메틸프로피온아미드

[1313] 

[1314] 아르곤 분위기 하에서, 상기 (6)에서 얻어진 4-클로로-3-[4-(4-클로로-3-메틸페닐)-6-메톡시-1,3,5-트리아진-2-일]벤질아민염산염(0.070g, 0.17mmol), HOBt·H_2O(0.039g, 0.26mmol) 및 WSC·HCl(0.049g, 0.26mmol)의 N,N-디메틸포름아미드(0.70ml) 용액에, 실온에서, 상기 (3)에서 얻어진 (R)-3,3,3-트리플루오로-2-메톡시-2-메틸프로피온산(0.038g, 0.22mmol) 및 트리에틸아민(0.071ml, 0.51mmol)을 첨가하고, 18시간 교반하였다. 이 반응액에 포화 중조수 및 아세트산에틸을 첨가하고, 분액한 후, 유기층을 포화 식염수로 세정하였다. 이 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후, 여과에 의해 황산나트륨을 제거하고, 감압 농축하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(전개 용매: n-헥산/아세트산에틸=3/2)로 정제함으로써 표제 화합물(0.058g, 수율 65%)을 얻었다.

[1315] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.66(3H, s), 2.48(3H, s), 3.45(3H, s), 4.20(3H, s), 4.48(1H, dd, J=15.1, 5.8Hz), 4.63(1H, dd, J=15.1, 6.5Hz), 7.16(1H, br s), 7.37(1H, dd, J=8.3, 2.3Hz), 7.48(1H, d, J=8.3Hz), 7.53(1H, d, J=8.3Hz), 7.92(1H, d, J=2.3Hz), 8.36(1H, dd, J=8.3, 2.0Hz), 8.46(1H, d, J=2.0Hz).

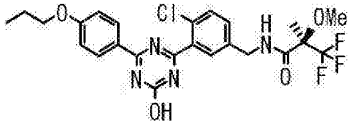
[1316] (8) (R)-N-{4-클로로-3-[4-(4-클로로-3-메틸페닐)-6-히드록시-1,3,5-트리아진-2-일]벤질}-3,3,3-트리플루오로-2-메톡시-2-메틸프로피온아미드(실시예 번호 1-136)

[1317] 

[1318] 아르곤 분위기 하에서, 상기 (7)에서 얻어진 (R)-N-{4-클로로-3-[4-(4-클로로-3-메틸페닐)-6-메톡시-1,3,5-트리아진-2-일]벤질}-3,3,3-트리플루오로-2-메톡시-2-메틸프로피온아미드(0.058g, 0.11mmol)의 메탄올(1.3ml) 용액에, 실온에서, 4M 수산화나트륨 수용액(0.17ml)을 첨가하고, 60℃에서, 3시간 교반하였다. 이 반응액에, 실온에서, 10% 시트르산 수용액(0.68ml) 및 물을 첨가하고, 교반하였다. 석출한 고체를 여과취출하고, 물로 세정하고, 감압 건조함으로써, 표제 화합물(0.051g, 수율 88%)을 얻었다.

[1319] [제조예 20]

[1320] (R)-N-{4-클로로-3-[4-히드록시-6-(4-프로폭시페닐)-1,3,5-트리아진-2-일]벤질}-3,3,3-트리플루오로-2-메톡시-2-메틸프로피온아미드(실시예 번호 1-137)의 합성

[1321] 

[1322] (1) (R)-N-{4-클로로-3-[4-메톡시-6-(4-프로폭시페닐)-1,3,5-트리아진-2-일]벤질}-3,3,3-트리플루오로-2-메톡시-2-메틸프로피온아미드



[1323]

[1324] 아르곤 분위기 하에서, [제조예 13]의 (4)에서 얻어진 4-클로로-3-[4-메톡시-6-(4-프로폭시페닐)-1,3,5-트리아진-2-일]벤질아민염산염(0.80g, 0.19mmol), HOBt·H_2O(0.044g, 0.28mmol) 및 WSC·HCl(0.055g, 0.28mmol)의 N,N-디메틸포름아미드(1.0ml) 용액에, 실온에서, [제조예 19]의 (3)에서 얻어진 (R)-3,3,3-트리플루오로-2-메톡시-2-메틸프로피온산(0.046g, 0.27mmol) 및 트리에틸아민(0.080ml, 0.57mmol)을 첨가하고, 18시간 교반하였다. 이 반응액에 물 및 아세트산에틸을 첨가하고, 분액한 후, 유기층을 포화 식염수로 세정하였다. 이 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후, 여과에 의해 황산나트륨을 제거하고, 감압 농축하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(전개 용매: n-헥산/아세트산에틸=8/2부터 3/2)로 정제함으로써 표제 화합물(0.084g, 수율 82%)을 얻었다.

[1325] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.07(3H, t, J=7.4Hz), 1.66(3H, br s), 1.81-1.90(2H, m), 3.45(3H, br s), 4.02(2H, t, J=6.5Hz), 4.19(3H, s), 4.50(1H, dd, J=15.0, 5.8Hz), 4.59(1H, dd, J=15.0, 6.3Hz), 6.97-7.02(2H, m), 7.14(1H, br s), 7.35(1H, dd, J=8.3, 2.3Hz), 7.51(1H, d, J=8.3Hz), 7.92(1H, d, J=2.3Hz), 8.52-8.56(2H, m).

[1326] (2) (R)-N-{4-클로로-3-[4-히드록시-6-(4-프로폭시페닐)-1,3,5-트리아진-2-일]벤질}-3,3,3-트리플루오로-2-메톡시-2-메틸프로피온아미드(실시예 번호 1-137)

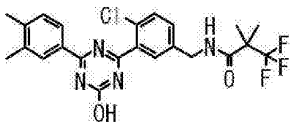


[1327]

[1328] 아르곤 분위기 하에서, 상기 (1)에서 얻어진 (R)-N-{4-클로로-3-[4-메톡시-6-(4-프로폭시페닐)-1,3,5-트리아진-2-일]벤질}-3,3,3-트리플루오로-2-메톡시-2-메틸프로피온아미드(0.084g, 0.16mmol)의 메탄올(0.80ml) 용액에, 실온에서, 4M 수산화나트륨 수용액(0.30ml)을 첨가하고, 65℃에서, 1.5시간 교반하였다. 이 반응액에, 실온에서, 2N 염산(0.60ml) 및 물을 첨가하고, 교반하였다. 석출한 고체를 여과취출하고, 물로 세정하고, 감압 건조함으로써, 표제 화합물(0.072g, 수율 89%)을 얻었다.

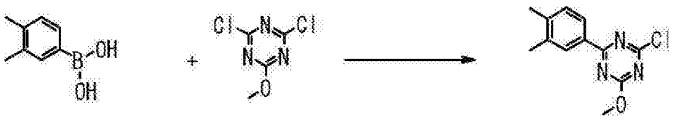
[1329] [제조예 21]

[1330] N-{4-클로로-3-[4-(3,4-디메틸페닐)-6-히드록시-1,3,5-트리아진-2-일]벤질}-3,3,3-트리플루오로-2,2-디메틸프로피온아미드(실시예 번호 1-150)의 합성



[1331]

[1332] (1) 2-클로로-4-(3,4-디메틸페닐)-6-메톡시-1,3,5-트리아진



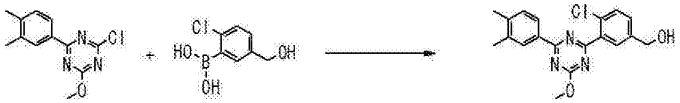
[1333]

[1334] 아르곤 분위기 하에서, 3,4-디메틸벤젠붕소산(0.42g, 2.8mmol), 2,4-디클로로-6-메톡시-1,3,5-트리아진(1.0g, 5.6mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(0.32g, 0.28mmol)의 톨루엔(8.4ml) 현탁액에, 2M 탄산나트륨 수용액(4.2ml)을 첨가하고, 100℃에서, 2시간 교반하였다. 실온에서, 이 반응액에 물 및 아세트산에틸을 첨

가하고, 분액한 후, 유기층을 포화 식염수로 세정하였다. 이 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후, 여과에 의해 황산나트륨을 제거하고, 감압 농축하였다. 이의 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(전개 용매: n-헥산/아세트산에틸=20/1)로 정제함으로써 표제 화합물(0.64g, 92%)을 얻었다.

[1335] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 2.35(6H, s), 4.16(3H, s), 7.26(3H, d, J=7.8Hz), 8.22(1H, dd, J=7.8, 2.1Hz), 8.25(1H, d, J=2.1Hz).

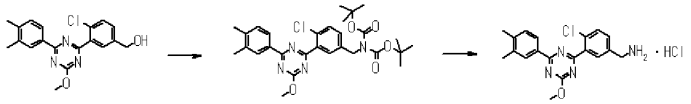
[1336] (2) {4-클로로-3-[4-(3,4-디메틸페닐)-6-메톡시-1,3,5-트리아진-2-일]페닐}메탄올

[1337] 

[1338] 아르곤 분위기 하에서, 상기 (1)에서 얻어진 2-클로로-4-(3,4-디메틸페닐)-6-메톡시-1,3,5-트리아진(0.64g, 2.6mmol), 2-클로로-5-히드록시메틸페닐붕소산(0.57g, 3.1mmol) 및 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(II)디클로라이드디클로로메탄 부가물(0.21g, 0.26mmol)의 1,4-디옥산(10ml) 용액에 2M 탄산나트륨 수용액(5.1ml)을 첨가하고, 100℃에서, 1시간 교반하였다. 실온에서, 이 반응액에 물 및 아세트산에틸을 첨가하고, 분액한 후, 유기층을 포화 식염수로 세정하였다. 이 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후, 여과에 의해 황산나트륨을 제거하고, 감압 농축하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(전개 용매: n-헥산/아세트산에틸=5/3)로 정제함으로써 표제 화합물(0.54g, 수율 59%)을 얻었다.

[1339] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.87(1H, t, J=5.0Hz), 2.35(3H, s), 2.36(3H, s), 4.20(3H, s), 4.76(2H, d, J=5.0Hz), 7.27(2H, d, J=8.2Hz), 7.45(1H, dd, J=8.4, 1.6Hz), 7.53(1H, d, J=8.4Hz), 7.99(1H, d, J=1.6Hz), 8.33(1H, d, J=8.2Hz), 8.35(1H, br s).

[1340] (3) 4-클로로-3-[4-(3,4-디메틸페닐)-6-메톡시-1,3,5-트리아진-2-일]벤질아민염산염

[1341] 

[1342] 아르곤 분위기 하에서, 상기 (2)에서 얻어진 {4-클로로-3-[4-(3,4-디메틸페닐)-6-메톡시-1,3,5-트리아진-2-일]페닐}메탄올(0.54g, 1.5mmol)의 테트라히드로푸란(5.5ml) 용액에, 빙냉 하, 트리에틸아민(0.28ml, 2.0mmol) 및 메탄술포닐클로라이드(0.14ml, 1.8mmol)를 첨가하고, 0.5시간 교반하였다. 이 반응액을 여과하고, 여과액을 감압 농축하였다. 이의 잔사인 N,N-디메틸포름아미드(5.5ml) 용액에, 빙냉 하, 탄산세슘(1.5g, 4.6mmol) 및 이미노디카르복실산디-tert-부틸(0.40g, 1.8mmol)을 첨가하고, 실온에서, 1시간 교반하였다. 이 반응액에 물 및 아세트산에틸을 첨가하고, 분액한 후, 유기층을 포화 식염수로 세정하였다. 이 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후, 여과에 의해 황산나트륨을 제거하고, 감압 농축하였다. 이의 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(전개 용매: n-헥산/아세트산에틸=7/1)로 정제하였다. 아르곤 분위기 하에서, 이 정제물에, 실온에서, 4M 염화수소/1,4-디옥산 용액(6.5ml)을 첨가하고, 0.5시간 교반하였다. 이 반응액에 아세트산에틸을 첨가하고, 고체를 여과취출하고, 감압 건조함으로써 표제 화합물(0.56g, 수율 94%)을 얻었다.

[1343] ^{1}H-NMR($DMSO-D_6$) δ: 2.34(3H, s), 2.35(3H, s), 4.12-4.19(5H, m), 7.38(1H, d, J=7.9Hz), 7.69-7.75(2H, m), 8.12(1H, d, J=1.9Hz), 8.26(1H, dd, J=7.9, 1.6Hz), 8.29(1H, br s), 8.44(3H, br s).

[1344] (4) N-{4-클로로-3-[4-(3,4-디메틸페닐)-6-메톡시-1,3,5-트리아진-2-일]벤질}-3,3,3-트리플루오로-2,2-디메틸프로피온아미드

[1345] 

[1346] 아르곤 분위기 하에서, 상기 (3)에서 얻어진 4-클로로-3-[4-(3,4-디메틸페닐)-6-메톡시-1,3,5-트리아진-2-일]벤

질아민염산염(0.070g, 0.18mmol), HOBt·H_2O(0.035g, 0.23mmol) 및 WSC·HCl(0.044g, 0.23mmol)의 N,N-디메틸포름아미드(2.0ml) 용액에, 실온에서, 3,3,3-트리플루오로-2,2-디메틸프로피온산(0.036g, 0.23mmol) 및 트리에틸아민(0.075ml, 0.54mmol)을 첨가하고, 4시간 교반하였다. 이 반응액에 포화 중조수 및 아세트산에틸을 첨가하고, 분액한 후, 유기층을 포화 식염수로 세정하였다. 이 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후, 여과에 의해 황산나트륨을 제거하고, 감압 농축하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(전개 용매: n-헥산/아세트산에틸=2/1)로 정제함으로써 표제 화합물(0.075g, 수율 85%)을 얻었다.

[1347] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.44(6H, s), 2.36(3H, s), 2.37(3H, s), 4.20(3H, s), 4.55(2H, d, J=5.7Hz), 6.22(1H, br s), 7.27(3H, d, J=7.8Hz), 7.35(1H, dd, J=8.2, 2.2Hz), 7.52(1H, d, J=8.2Hz), 7.91(1H, d, J=2.2Hz), 8.32(1H, dd, J=7.8, 1.7Hz), 8.35(1H, br s).

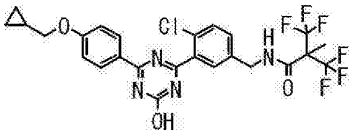
[1348] (5) N-{4-클로로-3-[4-(3,4-디메틸페닐)-6-히드록시-1,3,5-트리아진-2-일]벤질}-3,3,3-트리플루오로-2,2-디메틸프로피온아미드(실시예 번호 1-150)

[1349] 

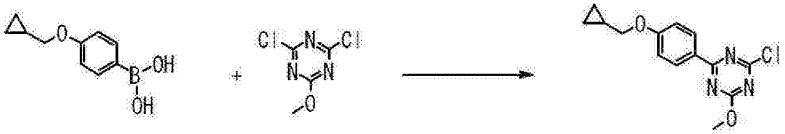
[1350] 아르곤 분위기 하에서, 상기 (4)에서 얻어진 N-{4-클로로-3-[4-(3,4-디메틸페닐)-6-메톡시-1,3,5-트리아진-2-일]벤질}-3,3,3-트리플루오로-2,2-디메틸프로피온아미드(0.075g, 0.15mmol)의 메탄올(1.8ml) 용액에, 실온에서, 4M 수산화나트륨 수용액(0.23ml)을 첨가하고, 60℃에서, 4시간 교반하였다. 이 반응액에, 실온에서, 10% 시트르산 수용액(1.0ml) 및 물을 첨가하고, 교반하였다. 석출한 고체를 여과취출하고, 물로 세정하고, 감압 건조함으로써, 표제 화합물(0.063g, 수율 86%)을 얻었다.

[1351] [제조예 22]

[1352] N-{4-클로로-3-[4-(4-시클로프로필 메톡시페닐)-6-히드록시-1,3,5-트리아진-2-일]벤질}-3,3,3-트리플루오로-2-메틸-2-트리플루오로메틸프로피온아미드(실시예 번호 1-169)의 합성

[1353] 

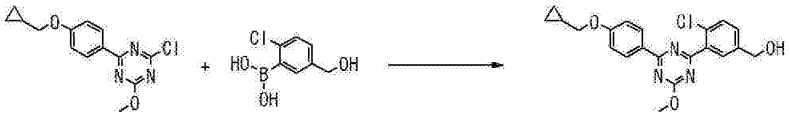
[1354] (1) 2-클로로-4-(4-시클로프로필 메톡시페닐)-6-메톡시-1,3,5-트리아진

[1355] 

[1356] 아르곤 분위기 하에서, 4-(시클로프로필 메톡시)벤젠붕소산(2.5g, 13mmol), 2,4-디클로로-6-메톡시-1,3,5-트리아진(4.7g, 26mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(1.5g, 1.3mmol)의 톨루엔(25ml) 현탁액에, 2M 탄산나트륨 수용액(20ml)을 첨가하고, 100℃에서, 2시간 교반하였다. 실온에서, 이 반응액에 물 및 아세트산에틸을 첨가하고, 분액한 후, 유기층을 포화 식염수로 세정하였다. 이 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후, 여과에 의해 황산나트륨을 제거하고, 감압 농축하였다. 이의 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(전개 용매: n-헥산/아세트산에틸=90/10으로부터 80/20)로 정제함으로써 표제 화합물(3.0g, 79%)을 얻었다.

[1357] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.36-0.41(2H, m), 0.65-0.71(2H, m), 1.25-1.36(1H, m), 3.90(2H, d, J=7.0Hz), 4.14(3H, s), 6.96-7.00(2H, m), 8.42-8.47(2H, m).

[1358] (2) {4-클로로-3-[4-(4-시클로프로필 메톡시페닐)-6-메톡시-1,3,5-트리아진-2-일]페닐}메탄올

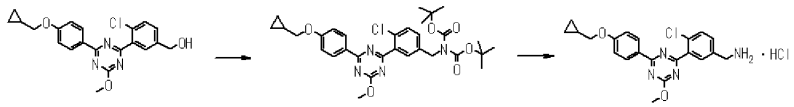


[1359]

[1360] 아르곤 분위기 하에서, 상기 (1)에서 얻어진 2-클로로-4-(4-시클로프로필 메톡시페닐)-6-메톡시-1,3,5-트리아진(3.0g, 10mmol), 2-클로로-5-히드록시메틸페닐붕소산(2.3g, 12mmol) 및 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(II)디클로라이드디클로로메탄 부가물(0.84g, 1.0mmol)의 1,4-디옥산(30ml) 용액에 2M 탄산나트륨 수용액(21ml)을 첨가하고, 100℃에서, 3시간 교반하였다. 실온에서, 이 반응액에 물 및 아세트산에틸을 첨가하고, 분액한 후, 유기층을 포화 식염수로 세정하였다. 이 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후, 여과에 의해 황산나트륨을 제거하고, 감압 농축하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(전개 용매: n-헥산/아세트산에틸=8/2부터 1/1)로 정제함으로써 표제 화합물(2.9g, 수율 71%)을 얻었다.

[1361] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.37-0.41(2H, m), 0.65-0.71(2H, m), 1.27-1.36(1H, m), 1.76(1H, t, J=6.0Hz), 3.90(2H, d, J=6.7Hz), 4.19(3H, s), 4.77(2H, d, J=6.0Hz), 6.98-7.02(2H, m), 7.46(1H, dd, J=8.1,1.9Hz), 7.53(1H, d, J=8.1Hz), 8.00(1H, d, J=1.9Hz), 8.53-8.57(2H, m).

[1362] (3) 4-클로로-3-[4-(4-시클로프로필 메톡시페닐)-6-메톡시-1,3,5-트리아진-2-일]벤질아민염산염

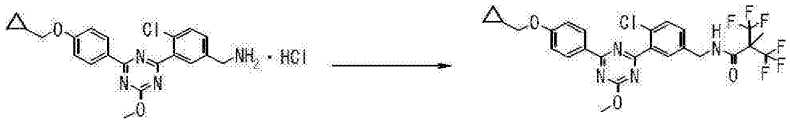


[1363]

[1364] 아르곤 분위기 하에서, 상기 (2)에서 얻어진 {4-클로로-3-[4-(4-시클로프로필 메톡시페닐)-6-메톡시-1,3,5-트리아진-2-일]페닐}메탄올(2.9g, 7.3mmol)의 테트라히드로푸란(29ml) 용액에, 빙냉 하, 트리에틸아민(1.3ml, 9.5mmol) 및 메탄술포닐클로라이드(0.68ml, 8.7mmol)를 첨가하고, 0.5시간 교반하였다. 이 반응액을 여과하고, 여과액을 감압 농축하였다. 이의 잔사인 N,N-디메틸포름아미드(29ml) 용액에, 빙냉 하, 탄산세슘(7.1g, 22mmol) 및 이미노디카르복실산디-tert-부틸(1.9g, 8.7mmol)을 첨가하고, 실온에서, 2시간 교반하였다. 이 반응액에 물 및 아세트산에틸을 첨가하고, 분액한 후, 유기층을 포화 식염수로 세정하였다. 이 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후, 여과에 의해 황산나트륨을 제거하고, 감압 농축하였다. 이의 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(전개 용매: n-헥산/아세트산에틸=95/5부터 70/30)로 정제하였다. 아르곤 분위기 하에서, 이 정제물의 1,4-디옥산 용액(9.3ml)에, 실온에서, 4M 염화수소/1,4-디옥산 용액(37ml)을 첨가하고, 3시간 교반하였다. 이 반응액에 아세트산에틸을 첨가하고, 고체를 여과취출하고, 감압 건조함으로써 표제 화합물(3.1g, 수율 97%)을 얻었다.

[1365] ^{1}H-NMR(DMSO-D_6) δ: 0.34-0.39(2H, m), 0.57-0.63(2H, m), 1.21-1.32(1H, m), 3.95(2H, d, J=7.0Hz), 4.11-4.18(5H, m), 7.11-7.15(2H, m), 7.70-7.74(2H, m), 8.13(1H, br s), 8.42-8.53(5H, m).

[1366] (4) N-{4-클로로-3-[4-(4-시클로프로필 메톡시페닐)-6-메톡시-1,3,5-트리아진-2-일]벤질}-3,3,3-트리플루오로-2-메틸-2-트리플루오로메틸프로피온아미드



[1367]

[1368] 아르곤 분위기 하에서, 상기 (3)에서 얻어진 4-클로로-3-[4-(4-시클로프로필 메톡시페닐)-6-메톡시-1,3,5-트리아진-2-일]벤질아민염산염(0.080g, 0.18mmol), HOBt·H_2O(0.037g, 0.24mmol) 및 WSC·HCl(0.046g, 0.24mmol)의 N,N-디메틸포름아미드(2.0ml) 용액에, 실온에서, 2,2-비스(트리플루오로메틸)프로피온산(0.050g, 0.24mmol) 및 트리에틸아민(0.077ml, 0.55mmol)을 첨가하고, 1.5시간 교반하였다. 이 반응액에, HOBt·H_2O(0.037g, 0.24mmol), WSC·HCl(0.046g, 0.24mmol), 2,2-비스(트리플루오로메틸)프로피온산(0.050g, 0.24mmol) 및 트리에

틸아민(0.077ml, 0.55mmol)을 첨가하고, 2시간 교반하였다. 이 반응액에, HOBt·H_2O(0.037g, 0.24mmol), WSC·HCl(0.046g, 0.24mmol), 2,2-비스(트리플루오로메틸)프로피온산(0.050g, 0.24mmol) 및 트리에틸아민(0.077ml, 0.55mmol)을 첨가하고, 1.5시간 교반하였다. 이 반응액에 포화 중조수 및 아세트산에틸을 첨가하고, 분액한 후, 유기층을 포화 식염수로 세정하였다. 이 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후, 여과에 의해 황산나트륨을 제거하고, 감압 농축하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(전개 용매: n-헥산/아세트산에틸=3/1)로 정제함으로써 표제 화합물(0.045g, 수율 41%)을 얻었다.

[1369] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.36-0.41(2H, m), 0.65-0.71(2H, m), 1.26-1.35(2H, m), 1.70(3H, s), 3.90(2H, d, J=6.7Hz), 4.19(3H, s), 4.61(2H, d, J=5.8Hz), 6.49(1H, br s), 6.98-7.02(2H, m), 7.32(1H, dd, J=8.5, 2.1Hz), 7.53(1H, d, J=8.5Hz), 7.92(1H, d, J=2.1Hz), 8.52-8.56(2H, m).

[1370] (5) N-{4-클로로-3-[4-(4-시클로프로필 메톡시페닐)-6-히드록시-1,3,5-트리아진-2-일]벤질}-3,3,3-트리플루오로-2-메틸-2-트리플루오로메틸프로피온아미드(실시예 번호 1-169)

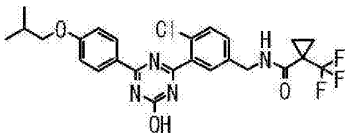


[1371]

[1372] 아르곤 분위기 하에서, 상기 (4)에서 얻어진 N-{4-클로로-3-[4-(4-시클로프로필 메톡시페닐)-6-메톡시-1,3,5-트리아진-2-일]벤질}-3,3,3-트리플루오로-2-메틸-2-트리플루오로메틸프로피온아미드(0.045g, 0.076mmol)의 메탄올(0.70ml) 용액에, 실온에서, 4M 수산화나트륨 수용액(0.11ml)을 첨가하고, 60℃에서, 4시간 교반하였다. 이 반응액에, 실온에서, 10% 시트르산 수용액(0.50ml) 및 물을 첨가하고, 교반하였다. 석출한 고체를 여과취출하고, 물로 세정하고, 감압 건조함으로써, 표제 화합물(0.039g, 수율 89%)을 얻었다.

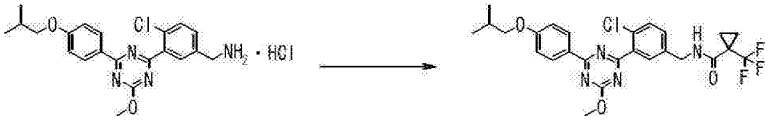
[1373] [제조예 23]

[1374] 1-트리플루오로메틸시클로프로판
카르복실산4-클로로-3-[4-히드록시-6-(4-이소부톡시페닐)-1,3,5-트리아진-2-일]벤질아미드(실시예 번호 1-178)의 합성



[1375]

[1376] (1) 1-트리플루오로메틸시클로프로판 카르복실산4-클로로-3-[4-(4-이소부톡시페닐)-6-메톡시-1,3,5-트리아진-2-일]벤질아미드



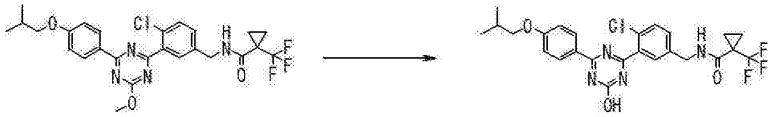
[1377]

[1378] 아르곤 분위기 하에서, [제조예 12]의 (4)에서 얻어진 4-클로로-3-[4-(4-이소부톡시페닐)-6-메톡시-1,3,5-트리아진-2-일]벤질아민염산염(0.10g, 0.23mmol), HOBt·H_2O(0.049g, 0.32mmol) 및 WSC·HCl(0.061g, 0.32mmol)의 N,N-디메틸포름아미드(0.75ml) 용액에, 실온에서, 1-트리플루오로메틸시클로프로판-1-카르복실산(0.050g, 0.32mmol) 및 트리에틸아민(0.064ml, 0.46mmol)을 첨가하고, 1.5시간 교반하였다. 이 반응액에 물 및 아세트산에틸을 첨가하고, 분액한 후, 유기층을 포화 식염수로 세정하였다. 이 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후, 여과에 의해 황산나트륨을 제거하고, 감압 농축하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(전개 용매: n-헥산/아세트산에틸=2/1, 그 후 클로로포름/아세트산에틸=9/1)로 정제함으로써 표제 화합물(0.068g, 수율 55%)을 얻었다.

[1379] ^{1}H-NMR(DMSO-D_6) δ: 1.01(6H, d, J=6.9Hz), 1.23-1.27(2H, m), 1.30-1.36(2H, m), 2.00-2.11(1H, m), 3.87(2H,

d, J=6.4Hz), 4.12(3H, s), 4.37(2H, d, J=5.9Hz), 7.11-7.15(2H, m), 7.43(1H, dd, J=8.2,2.1Hz), 7.60(1H, d, J=8.2Hz), 7.85(1H, d, J=2.1Hz), 8.43-8.47(2H, m), 8.50(1H, t, J=5.9Hz).

[1380] (2) 1-트리플루오로메틸-시클로프로판 카르복실산4-클로로-3-[4-히드록시-6-(4-이소부톡시페닐)-1,3,5-트리아진-2-일]벤질아미드(실시예 번호 1-178)

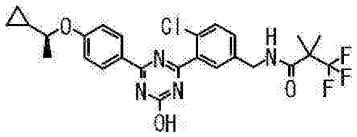


[1381]

[1382] 아르곤 분위기 하에서, 상기 (1)에서 얻어진 1-트리플루오로메틸시클로프로판 카르복실산4-클로로-3-[4-(4-이소부톡시페닐)-6-메톡시-1,3,5-트리아진-2-일]벤질아미드(0.065g, 0.12mmol)의 메탄올(1.0ml) 용액에, 실온에서, 4M 수산화나트륨 수용액(0.12ml)을 첨가하고, 60℃에서, 3시간 교반하였다. 이 반응액에, 실온에서, 2N 염산(0.24ml) 및 물을 첨가하고, 교반하였다. 석출한 고체를 여과취출하고, 물로 세정하고, 감압 건조함으로써, 표제 화합물(0.060g, 수율 94%)을 얻었다.

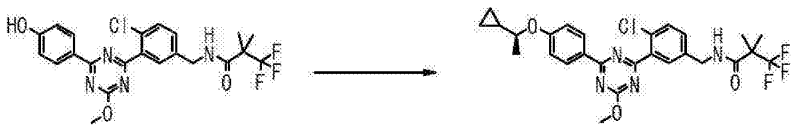
[1383] [제조예 24]

[1384] N-(4-클로로-3-{4-[4-((S)-1-시클로프로필에톡시)페닐]-6-히드록시-1,3,5-트리아진-2-일}벤질)-3,3,3-트리플루오로-2,2-디메틸프로피온아미드(실시예 번호 1-184)의 합성



[1385]

[1386] (1) N-(4-클로로-3-{4-[4-((S)-1-시클로프로필에톡시)페닐]-6-메톡시-1,3,5-트리아진-2-일}벤질)-3,3,3-트리플루오로-2,2-디메틸프로피온아미드

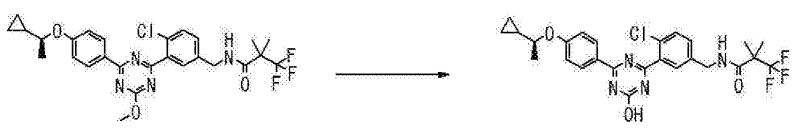


[1387]

[1388] 아르곤 분위기 하에서, 상기 [제조예 14]의 (6)에서 얻어진 N-{4-클로로-3-[4-(4-히드록시페닐)-6-메톡시-1,3,5-트리아진-2-일]벤질}-3,3,3-트리플루오로-2,2-디메틸프로피온아미드(0.080g, 0.17mmol), (1R)-1-시클로프로필에탄-1-올(0.029g, 0.33mmol) 및 트리페닐포스핀(0.087g, 0.33mmol)의 테트라히드로푸란(1.0ml) 용액에, 빙냉 하, 아조디카르본산비스(2-메톡시에틸)(0.078g, 0.33mmol)을 첨가하고, 실온에서, 17시간 교반하였다. 이 반응액에 물 및 아세트산에틸을 첨가하고, 분액한 후, 유기층을 포화 식염수로 세정하였다. 이 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후, 여과에 의해 황산나트륨을 제거하고, 감압 농축하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(전개 용매: n-헥산/아세트산에틸=2/1)로 정제함으로써 표제 화합물(0.079g, 수율 86%)을 얻었다.

[1389] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.28-0.36(1H, m), 0.38-0.45(1H, m), 0.53-0.63(2H, m), 1.12-1.21(1H, m), 1.41(3H, d, J=6.0Hz), 1.44(6H, s), 3.95-4.05(1H, m), 4.18(3H, s), 4.54(2H, d, J=5.6Hz), 6.20(1H, br s), 6.95-7.00(2H, m), 7.34(1H, dd, J=8.3, 1.9Hz), 7.51(1H, d, J=8.3Hz), 7.91(1H, d, J=1.9Hz), 8.50-8.55(2H, m).

[1390] (2) N-(4-클로로-3-{4-[4-((S)-1-시클로프로필에톡시)페닐]-6-히드록시-1,3,5-트리아진-2-일}벤질)-3,3,3-트리플루오로-2,2-디메틸프로피온아미드(실시예 번호 1-184)



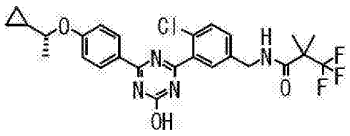
[1391]

[1392] 아르곤 분위기 하에서, 상기 (1)에서 얻어진, N-(4-클로로-3-{4-[4-((S)-1-시클로프로필에톡시)페닐]-6-메톡시-1,3,5-트리아진-2-일}벤질)-3,3,3-트리플루오로-2,2-디메틸프로피온아미드(0.079g, 0.14mmol)의 메탄올(1.3ml)

용액에, 실온에서, 4M 수산화나트륨 수용액(0.22ml)을 첨가하고, 65℃에서, 4시간 교반하였다. 이 반응액에, 실온에서, 10% 시트르산 수용액(0.90ml) 및 물을 첨가하고, 교반하였다. 석출한 고체를 여과취출하고, 물로 세정하고, 감압 건조함으로써, 표제 화합물(0.072g, 수율 93%)을 얻었다.

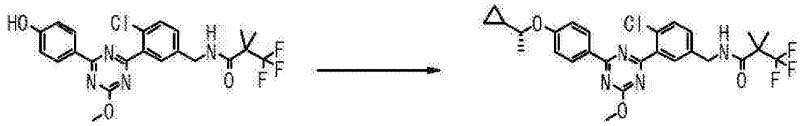
[1393] [제조예 25]

[1394] N-(4-클로로-3-{4-[4-((R)-1-시클로프로필에톡시)페닐]-6-히드록시-1,3,5-트리아진-2-일}벤질)-3,3,3-트리플루오로-2,2-디메틸프로피온아미드(실시예 번호 1-185)의 합성



[1395]

[1396] (1) N-(4-클로로-3-{4-[4-((R)-1-시클로프로필에톡시)페닐]-6-메톡시-1,3,5-트리아진-2-일}벤질)-3,3,3-트리플루오로-2,2-디메틸프로피온아미드

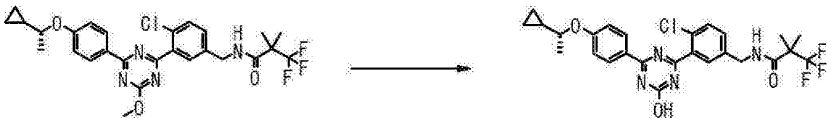


[1397]

[1398] 아르곤 분위기 하에서, 상기 [제조예 14]의 (6)에서 얻어진 N-{4-클로로-3-[4-(4-히드록시페닐)-6-메톡시-1,3,5-트리아진-2-일]벤질}-3,3,3-트리플루오로-2,2-디메틸프로피온아미드(0.080g, 0.17mmol), (1S)-1-시클로프로필에탄-1-올(0.029g, 0.33mmol) 및 트리페닐포스핀(0.087g, 0.33mmol)의 테트라히드로푸란(1.0ml) 용액에, 빙냉 하, 아조디카르본산비스(2-메톡시에틸)(0.078g, 0.33mmol)을 첨가하고, 실온에서, 17시간 교반하였다. 이 반응액에 물 및 아세트산에틸을 첨가하고, 분액한 후, 유기층을 포화 식염수로 세정하였다. 이 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후, 여과에 의해 황산나트륨을 제거하고, 감압 농축하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(전개 용매: n-헥산/아세트산에틸=2/1)로 정제함으로써 표제 화합물(0.038g, 수율 41%)을 얻었다.

[1399] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0.28-0.36(1H, m), 0.38-0.45(1H, m), 0.53-0.63(2H, m), 1.12-1.21(1H, m), 1.41(3H, d, J=6.0Hz), 1.44(6H, s), 3.95-4.05(1H, m), 4.18(3H, s), 4.54(2H, d, J=5.6Hz), 6.20(1H, br s), 6.95-7.00(2H, m), 7.34(1H, dd, J=8.3, 1.9Hz), 7.51(1H, d, J=8.3Hz), 7.91(1H, d, J=1.9Hz), 8.50-8.55(2H, m).

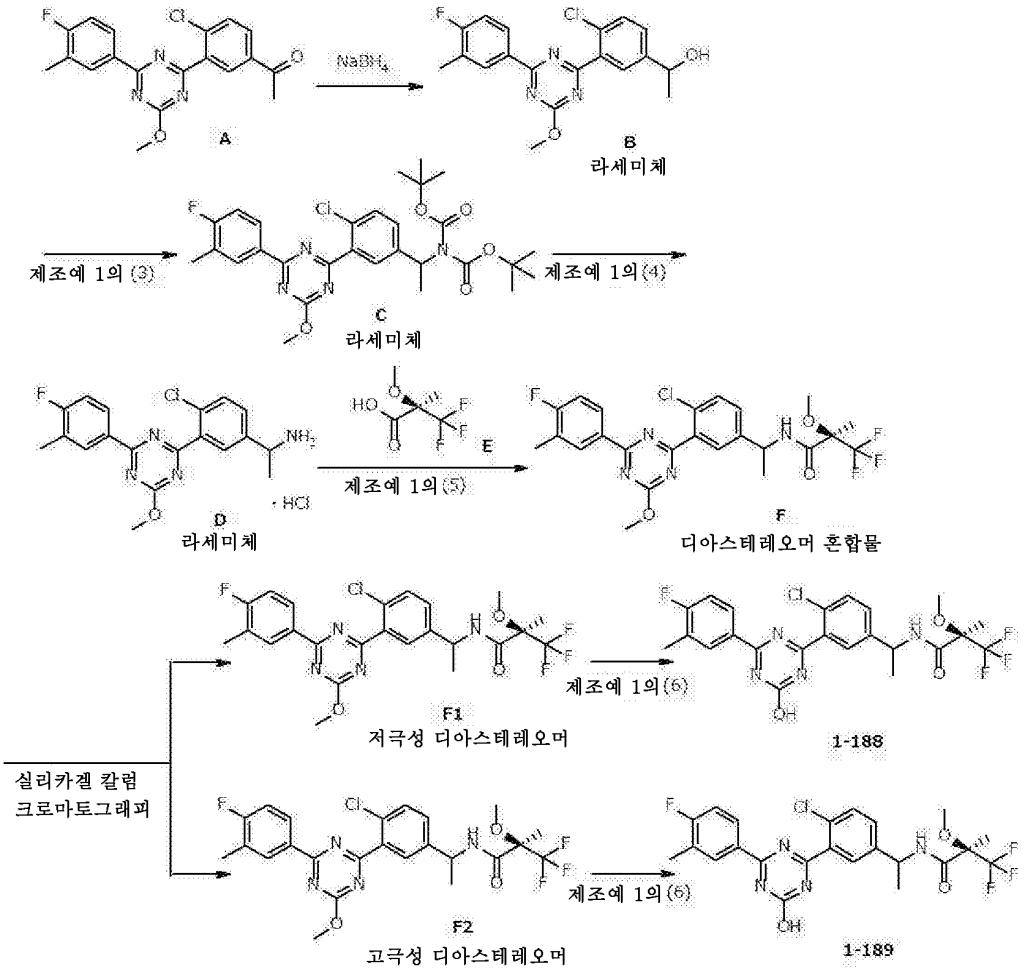
[1400] (2) N-(4-클로로-3-{4-[4-((R)-1-시클로프로필에톡시)페닐]-6-히드록시-1,3,5-트리아진-2-일}벤질)-3,3,3-트리플루오로-2,2-디메틸프로피온아미드(실시예 번호 1-185)



[1401]

[1402] 아르곤 분위기 하에서, 상기 (1)에서 얻어진 N-(4-클로로-3-{4-[4-((R)-1-시클로프로필에톡시)페닐]-6-메톡시-1,3,5-트리아진-2-일}벤질)-3,3,3-트리플루오로-2,2-디메틸프로피온아미드(0.038g, 0.069mmol)의 메탄올(0.62ml) 용액에, 실온에서, 4M 수산화나트륨 수용액(0.10ml)을 첨가하고, 65℃에서, 4시간 교반하였다. 이 반응액에, 실온에서, 10% 시트르산 수용액(0.42ml) 및 물을 첨가하고, 교반하였다. 석출한 고체를 여과취출하고, 물로 세정하고, 감압 건조함으로써, 표제 화합물(0.034g, 수율 91%)을 얻었다.

[1403] 상기 제법에 준하여 실시예 1-1부터 1-267, 실시예 2-1부터 2-130, 및 실시예 3-1부터 3-23의 화합물을 얻었다. 표 1-1부터 1-34, 표 2-1부터 2-15, 및 표 3-1부터 3-3에 실시예 화합물의 구조식 및 물성 데이터를 나타낸다. 표 중의 주석은 이하의 내용을 나타낸다.



[1404]

[1405] 주석 1(실시예 번호 1-188, 1-189)

[1406] 2,4-디클로로-6-메톡시-1,3,5-트리아진, 4-(2,2-디메틸프로폭시)페닐붕소산 대신에 4-플루오로-3-메틸페닐붕소산, 및 2-클로로-5-히드록시메틸페닐붕소산 대신에 5-아세틸-2-클로로페닐붕소산을 사용하여, 제조예 1의 (1) 및 (2)와 동일한 방법으로, 화합물 A를 얻었다.

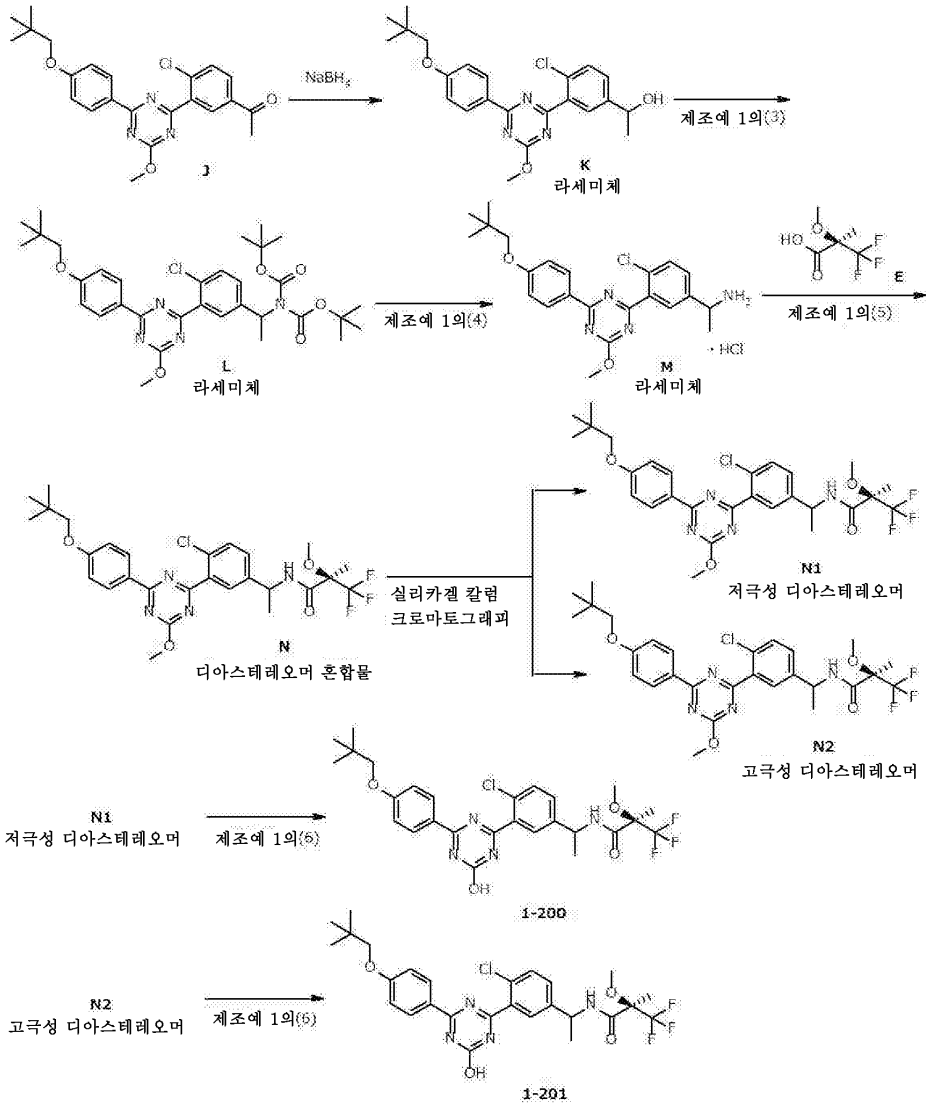
[1407] 화합물 A의 카르보닐기를 수소화붕소나트륨으로 환원함으로써, 라세미체의 화합물 B를 얻었다.

[1408] 화합물 B를 제조예 1의 (3) 및 (4)와 동일한 방법으로 라세미체의 화합물 D를 얻었다.

[1409] 라세미체의 화합물 D를 순수한 에난티오머의 화합물 E와 반응시킴으로써, 디아스테레오머 혼합물의 화합물 F를 얻었다.

[1410] 화합물 F를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제함으로써, 저극성 디아스테레오머의 화합물 F1(머크(Merck) TLC Silica gel60G F254 25 Glassplates, 전개 용매: n-헥산/아세트산에틸=2/1)과 고극성 디아스테레오머의 화합물 F2를 얻었다. 화합물 F1과 화합물 F2는 각각 단일의 입체 이성체인데, 벤질 정도의 비대칭 탄소의 절대 입체 배치는 결정되지 않았다.

[1411] 제조예 1의 (6)과 동일한 방법으로, 화합물 F1의 가수분해 반응에 의해, 실시예 번호 1-188의 화합물을 얻었다. 마찬가지로 화합물 F2로부터 실시예 번호 1-189의 화합물을 얻었다. 실시예 번호 1-188의 화합물과 1-189의 화합물은 각각 단일의 입체 이성체인데, 벤질 정도의 비대칭 탄소의 절대 입체 배치는 결정되지 않았다.



[1412]

[1413] 주석 2(실시예 번호 1-200, 1-201)

[1414] 2,4-디클로로-6-메톡시-1,3,5-트리아진, 4-(2,2-디메틸프로폭시)페닐붕소산, 및 2-클로로-5-히드록시메틸페닐붕소산 대신에 5-아세틸-2-클로로페닐붕소산을 사용하여, 제조예 1의 (1) 및 (2)와 동일한 방법으로, 화합물 J를 얻었다.

[1415] 화합물 J의 카르보닐기를 수소화붕소나트륨으로 환원함으로써, 라세미체의 화합물 K를 얻었다.

[1416] 화합물 K를 제조예 1의 (3) 및 (4)와 동일한 방법으로 라세미체의 화합물 M을 얻었다.

[1417] 라세미체의 화합물 M을 순수한 에난티오머의 화합물 E와 반응시킴으로써, 디아스테레오머 혼합물의 화합물 N을 얻었다.

[1418] 화합물 N을 주석 1과 동일한 방법에 의해 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하고, 제조예 1의 (6)과 동일한 방법으로, 저극성 디아스테레오머의 화합물 N1(머크(Merck) TLC Silica gel60G F254 25 Glassplates, 전개 용매: n-헥산/아세트산에틸=2/1)로부터 실시예 번호 1-200의 화합물을 얻고, 고극성 디아스테레오머의 화합물 N2로부터 실시예 번호 1-201의 화합물을 얻었다. 실시예 번호 1-200의 화합물과 1-201의 화합물은 각각 단일의 입체 이성체인데, 벤질 정도의 비대칭 탄소의 절대 입체 배치는 결정되지 않았다.

[1419] 주석 3(실시예 번호 1-256, 1-257)

[1420] 단일의 입체 이성체인데, 그의 상대 배치는 결정되지 않았다.

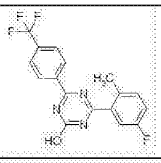
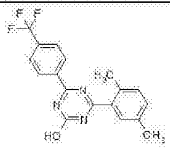
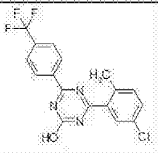
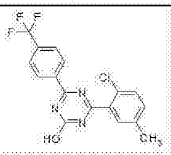
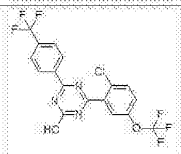
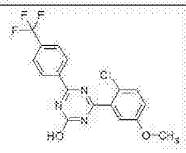
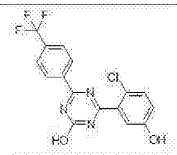
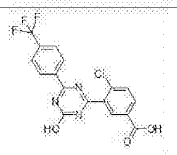
[1421] 주석 4(실시예 번호 1-266)

[1422] 단일의 입체 이성체인데, tert-부틸기의 상대 배치는 결정되지 않았다.

[1423] 주석 5(실시예 번호 1-267)

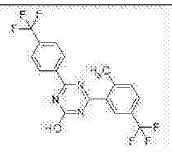
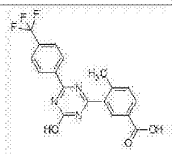
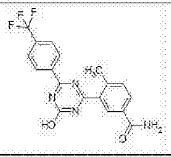
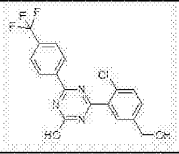
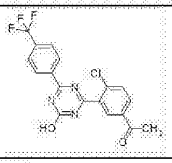
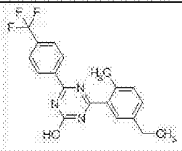
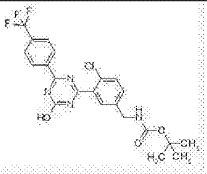
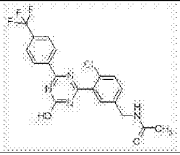
[1424] 단일의 입체 이성체인데, 메톡시기의 상대 배치는 결정되지 않았다.

[1425] [표 1-1]

실시예 번호	구조식	NMR	MS(M+H)	MS(M-H)	주석
1-1		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 2.50 (3H, s), 7.38 (1H, td, J = 8.3, 2.5 Hz), 7.46 (1H, dd, J = 8.4, 5.3 Hz), 7.56-7.65 (1H, br m), 7.95 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.55 (2H, d, J = 8.4 Hz), 13.33 (1H, br s).	350	348	
1-2		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 2.35 (3H, s), 2.50 (3H, s), 7.30 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.34 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.51 (1H, br s), 7.94 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.55 (2H, d, J = 8.1 Hz), 13.17 (1H, br s).	346	344	
1-3		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 2.50 (3H, s), 7.45 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.59 (1H, dd, J = 8.4, 2.3 Hz), 7.81 (1H, br s), 7.94 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.54 (2H, d, J = 8.1 Hz), 13.33 (1H, s).	366	364	
1-4		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 2.38 (3H, s), 7.46 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.55 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.64 (1H, br s), 7.94 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.54 (2H, d, J = 8.4 Hz), 13.49 (1H, br s).	366	364	
1-5		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.69 (1H, dd, J = 8.8, 2.2 Hz), 7.83 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.91 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.95 (2H, d, J = 8.2 Hz), 8.53 (2H, d, J = 8.2 Hz), 13.67 (1H, br s).	436	434	
1-6		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 3.83 (3H, s), 7.21 (1H, dd, J = 8.8, 3.1 Hz), 7.41 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.57 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.94 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.54 (2H, d, J = 8.4 Hz), 13.52 (1H, br s).	382	380	
1-7		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.01 (1H, dd, J = 8.6, 2.9 Hz), 7.17 (1H, s), 7.44 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.94 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.53 (2H, d, J = 8.4 Hz), 10.17 (1H, s), 13.46 (1H, br s).	368	366	
1-8		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.81 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.94 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.12 (1H, dd, J = 8.5, 2.0 Hz), 8.36 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.54 (2H, d, J = 8.4 Hz), 13.53 (2H, br s).	396	394	

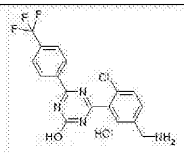
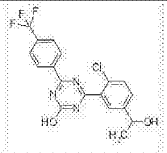
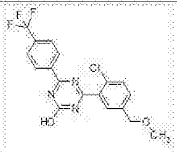
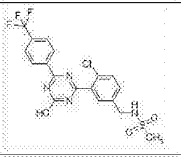
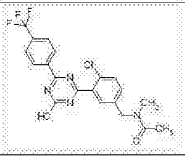
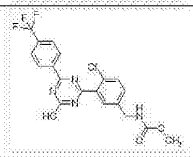
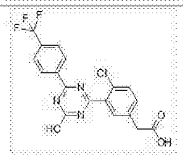
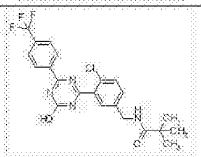
[1426]

[1427] [표 1-2]

1-9		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 2.63 (3H, s), 7.66 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.88 (1H, dd, J = 8.3, 1.7 Hz), 7.95 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.11 (1H, br s), 8.54 (2H, d, J = 8.4 Hz), 13.41 (1H, br s)	400	398	
1-10		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 2.61 (3H, s), 7.54 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.94 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.04 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 8.30 (1H, br s), 8.55 (2H, d, J = 8.4 Hz), 13.23 (2H, br s).	376	374	
1-11		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 2.59 (3H, s), 7.46 (1H, br s), 7.50 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.94 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.00 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 8.01 (1H, br s), 8.24 (1H, br s), 8.56 (2H, d, J = 8.4 Hz), 13.28 (1H, s).	375	373	
1-12		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 4.58 (2H, d, J = 5.5 Hz), 5.45 (1H, t, J = 5.6 Hz), 7.56 (1H, dd, J = 8.2, 2.0 Hz), 7.62 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.74 (1H, br s), 7.94 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.54 (2H, d, J = 8.4 Hz), 13.53 (1H, br s).	382	380	
1-13		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 2.65 (3H, s), 7.84 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.95 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.16 (1H, dd, J = 8.4, 2.2 Hz), 8.38 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.54 (2H, d, J = 8.4 Hz), 13.65 (1H, s).	394	392	
1-14		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.22 (3H, t, J = 7.7 Hz), 2.50 (3H, s), 2.66 (2H, q, J = 7.6 Hz), 7.32 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.37 (1H, dd, J = 7.8, 1.7 Hz), 7.55 (1H, br s), 7.94 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.55 (2H, d, J = 8.4 Hz), 13.19 (1H, br s).	360	358	
1-15		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.39 (9H, s), 4.20 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.47-7.53 (2H, m), 7.62 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.66 (1H, br s), 7.93 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.53 (2H, d, J = 8.4 Hz), 13.54 (1H, s).	481	479	
1-16		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.89 (3H, s), 4.32 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.49 (1H, dd, J = 8.3, 2.3 Hz), 7.62 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.67 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.94 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.46 (1H, t, J = 6.0 Hz), 8.53 (2H, d, J = 8.4 Hz), 13.55 (1H, br s).	423	421	

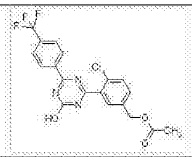
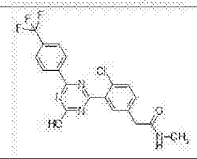
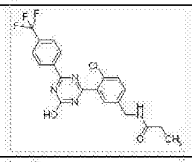
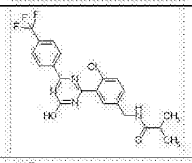
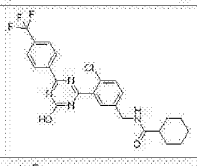
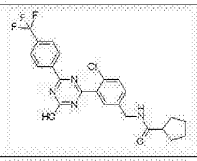
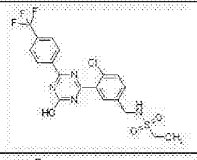
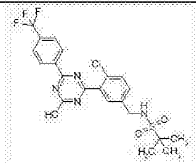
[1428]

[1429] [표 1-3]

1-17		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 4.13 (2H, br s), 7.72-7.77 (2H, m), 7.93-7.97 (3H, m), 8.39 (3H, br s), 8.54 (2H, d, J = 8.4 Hz), 13.67 (1H, s).	381	379	
1-18		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.36 (3H, d, J = 6.4 Hz), 4.78-4.84 (1H, m), 5.42 (1H, d, J = 4.2 Hz), 7.57-7.62 (2H, m), 7.77 (1H, br s), 7.94 (2H, d, J = 8.2 Hz), 8.54 (2H, d, J = 8.2 Hz), 13.52 (1H, br s).	396	394	
1-19		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 3.34 (3H, s), 4.50 (2H, s), 7.57 (1H, dd, J = 8.3, 2.1 Hz), 7.65 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.76 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.94 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.54 (2H, d, J = 8.4 Hz), 13.54 (1H, br s).	396	394	
1-20		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 2.93 (3H, s), 4.25 (2H, d, J = 6.4 Hz), 7.60 (1H, dd, J = 8.4, 2.0 Hz), 7.66 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.70 (1H, t, J = 6.4 Hz), 7.78 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.94 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.54 (2H, d, J = 8.4 Hz), 13.58 (1H, br s).	459	457	
1-21		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 2.07 (1.0H, s), 2.09 (2.0H, s), 2.82 (1.0H, s), 2.96 (2.0H, s), 4.56 (1.3H, s), 4.64 (0.7H, s), 7.47 (1.0H, d, J = 8.2 Hz), 7.61-7.68 (2.0H, m), 7.94 (2.0H, d, J = 8.4 Hz), 8.53 (2.0H, d, J = 8.4 Hz), 13.56 (1.0H, s).	437	435	
1-22		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 3.56 (3H, s), 4.26 (2H, d, J = 6.2 Hz), 7.50 (1H, dd, J = 8.5, 2.1 Hz), 7.63 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.68 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.80 (1H, t, J = 6.2 Hz), 7.94 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.53 (2H, d, J = 8.4 Hz), 13.54 (1H, s).	439	437	
1-23		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 3.71 (2H, s), 7.53 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.62 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.71 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.94 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.54 (2H, d, J = 8.4 Hz), 12.53 (1H, br s), 13.54 (1H, br s).	410	408	
1-24		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.13 (9H, s), 4.32 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.45 (1H, dd, J = 8.3, 2.1 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.65 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.94 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.18 (1H, t, J = 6.1 Hz), 8.53 (2H, d, J = 8.4 Hz), 13.55 (1H, br s).	465	463	

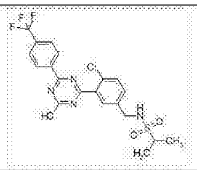
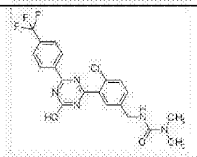
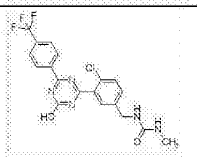
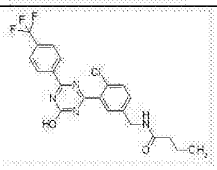
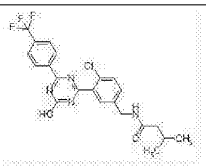
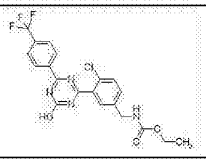
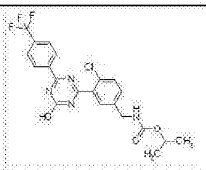
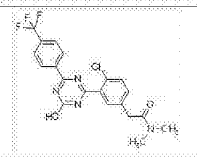
[1430]

[1431] [표 1-4]

1-25		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 2.09 (3H, s), 5.16 (2H, s), 7.63 (1H, dd, J = 8.3, 2.1 Hz), 7.68 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.81 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.94 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.54 (2H, d, J = 8.4 Hz), 13.57 (1H, br s).	424	422	
1-26		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 2.59 (3H, d, J = 4.6 Hz), 3.50 (2H, s), 7.50 (1H, dd, J = 8.3, 2.1 Hz), 7.60 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.67 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.94 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.01-8.06 (1H, br m), 8.54 (2H, d, J = 8.4 Hz), 13.54 (1H, s).	423	421	
1-27		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.02 (3H, t, J = 7.6 Hz), 2.16 (2H, q, J = 7.6 Hz), 4.32 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.49 (1H, dd, J = 8.4, 2.2 Hz), 7.62 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.67 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.94 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.39 (1H, t, J = 6.0 Hz), 8.53 (2H, d, J = 8.4 Hz), 13.55 (1H, br s).	437	435	
1-28		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.04 (6H, d, J = 7.1 Hz), 2.38-2.48 (1H, m), 4.32 (2H, d, J = 6.2 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 8.4, 2.2 Hz), 7.62 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.66 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.94 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.37 (1H, t, J = 6.2 Hz), 8.53 (2H, d, J = 8.4 Hz), 13.55 (1H, br s).	451	449	
1-29		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.11-1.40 (5H, m), 1.57-1.76 (5H, m), 2.13-2.20 (1H, m), 4.31 (2H, d, J = 6.2 Hz), 7.46 (1H, dd, J = 8.3, 2.1 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.65 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.93 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.34 (1H, t, J = 6.1 Hz), 8.53 (2H, d, J = 8.4 Hz), 13.55 (1H, br s).	491	489	
1-30		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.44-1.82 (8H, m), 2.58-2.66 (1H, m), 4.32 (2H, d, J = 6.2 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 8.3, 2.1 Hz), 7.62 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.66 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.93 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.39 (1H, t, J = 6.2 Hz), 8.53 (2H, d, J = 8.4 Hz), 13.55 (1H, br s).	477	475	
1-31		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.20 (3H, t, J = 7.3 Hz), 3.02 (2H, q, J = 7.4 Hz), 4.23 (2H, d, J = 6.5 Hz), 7.60 (1H, dd, J = 8.4, 2.1 Hz), 7.66 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.72 (1H, t, J = 6.4 Hz), 7.77 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.94 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.54 (2H, d, J = 8.4 Hz), 13.57 (1H, br s).	473	471	
1-32		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.31 (9H, s), 4.32 (2H, d, J = 6.4 Hz), 7.60-7.66 (3H, m), 7.76 (1H, br s), 7.94 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.53 (2H, d, J = 8.4 Hz), 13.58 (1H, br s).	501	499	

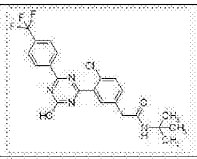
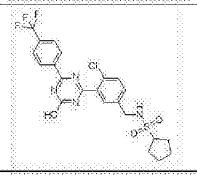
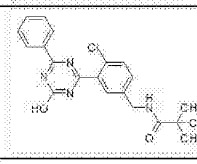
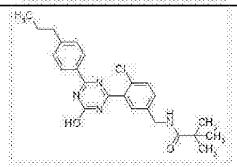
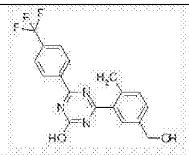
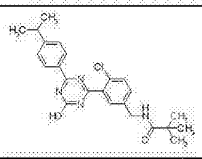
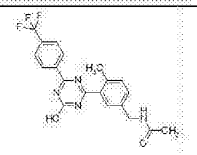
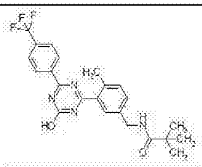
[1432]

[1433] [표 1-5]

1-33		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.24 (6H, d, J = 6.8 Hz), 3.14-3.20 (1H, m), 4.25 (2H, d, J = 6.4 Hz), 7.60 (1H, dd, J = 8.5, 1.9 Hz), 7.66 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.70 (1H, t, J = 6.5 Hz), 7.77 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.94 (2H, d, J = 8.2 Hz), 8.53 (2H, d, J = 8.2 Hz), 13.58 (1H, br s).	487	485	
1-34		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 2.81 (6H, s), 4.28 (2H, d, J = 5.8 Hz), 6.98 (1H, t, J = 5.9 Hz), 7.50 (1H, dd, J = 8.3, 2.0 Hz), 7.59 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.68 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.94 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.53 (2H, d, J = 8.4 Hz), 13.54 (1H, br s).	452	450	
1-35		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 2.56 (3H, d, J = 4.6 Hz), 4.26 (2H, d, J = 6.2 Hz), 5.90 (1H, q, J = 4.6 Hz), 6.52 (1H, t, J = 6.2 Hz), 7.49 (1H, dd, J = 8.3, 2.1 Hz), 7.60 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.66 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.94 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.53 (2H, d, J = 8.4 Hz), 13.55 (1H, br s).	438	436	
1-36		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.85 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.54 (2H, sextet, J = 7.4 Hz), 2.13 (2H, t, J = 7.4 Hz), 4.33 (2H, d, J = 6.2 Hz), 7.48 (1H, dd, J = 8.2, 2.0 Hz), 7.62 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.66 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.94 (2H, d, J = 8.2 Hz), 8.41 (1H, t, J = 6.1 Hz), 8.53 (2H, d, J = 8.2 Hz), 13.55 (1H, br s).	451	449	
1-37		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.87 (6H, d, J = 6.4 Hz), 1.96-2.06 (3H, m), 4.33 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.48 (1H, dd, J = 8.2, 2.0 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.66 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.93 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.42 (1H, t, J = 6.1 Hz), 8.53 (2H, d, J = 8.4 Hz), 13.55 (1H, br s).	465	463	
1-38		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.16 (3H, t, J = 7.1 Hz), 4.01 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.25 (2H, d, J = 6.2 Hz), 7.50 (1H, dd, J = 8.4, 2.0 Hz), 7.63 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.68 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.76 (1H, t, J = 6.3 Hz), 7.94 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.53 (2H, d, J = 8.4 Hz), 13.55 (1H, br s).	453	451	
1-39		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.17 (6H, d, J = 6.2 Hz), 4.24 (2H, d, J = 6.2 Hz), 4.73-4.80 (1H, m), 7.49 (1H, dd, J = 8.4, 2.0 Hz), 7.63 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.66-7.71 (2H, m), 7.93 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.53 (2H, d, J = 8.4 Hz), 13.55 (1H, br s).	467	465	
1-40		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 2.85 (3H, s), 3.05 (3H, s), 3.80 (2H, s), 7.47 (1H, dd, J = 8.4, 2.2 Hz), 7.59 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.65 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.94 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.54 (2H, d, J = 8.4 Hz), 13.54 (1H, br s).	437	435	

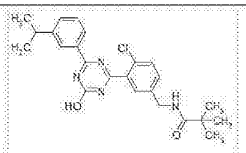
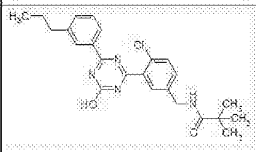
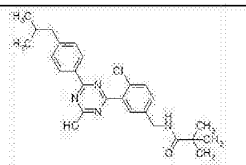
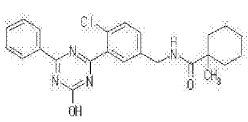
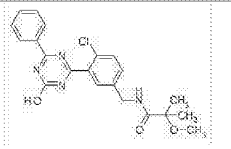
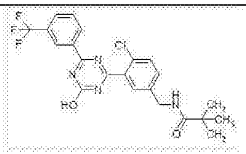
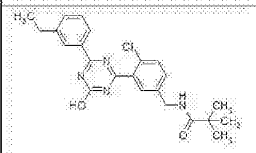
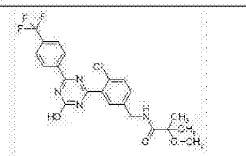
[1434]

[1435] [표 1-6]

1-41		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.25 (9H, s), 3.47 (2H, s), 7.49 (1H, dd, J = 8.5, 2.1 Hz), 7.59 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.66 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.77 (1H, s), 7.94 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.54 (2H, d, J = 8.4 Hz), 13.54 (1H, s).	465	463	
1-42		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.51-1.71 (4H, m), 1.83-1.92 (4H, m), 3.47-3.54 (1H, m), 4.26 (2H, d, J = 6.4 Hz), 7.59 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.66 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.72 (1H, t, J = 6.3 Hz), 7.77 (1H, s), 7.94 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.53 (2H, d, J = 8.3 Hz), 13.58 (1H, br s).	513	511	
1-43		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.13 (9H, s), 4.31 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.44 (1H, dd, J = 8.2, 2.0 Hz), 7.56-7.58 (3H, m), 7.64-7.69 (2H, m), 8.18 (1H, t, J = 6.0 Hz), 8.34 (2H, d, J = 7.1 Hz), 13.34 (1H, br s).	397	395	
1-44		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.91 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.13 (9H, s), 1.62-1.65 (2H, m), 2.65 (2H, t, J = 7.5 Hz), 4.31 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.38 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.43 (1H, dd, J = 8.4, 2.0 Hz), 7.59 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.64 (1H, br s), 8.17 (1H, t, J = 6.1 Hz), 8.26 (2H, d, J = 8.2 Hz), 13.25 (1H, br s).	439	437	
1-45		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 2.51 (3H, s), 4.55 (2H, d, J = 5.5 Hz), 5.29 (1H, t, J = 5.6 Hz), 7.36 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.46 (1H, dd, J = 7.8, 1.7 Hz), 7.65 (1H, br s), 7.94 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.55 (2H, d, J = 8.4 Hz), 13.22 (1H, br s).	382	380	
1-46		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.13 (9H, s), 1.24 (6H, d, J = 6.8 Hz), 2.96-3.03 (1H, m), 4.31 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.41-7.46 (3H, m), 7.58 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.64 (1H, br s), 8.17 (1H, t, J = 6.0 Hz), 8.27 (2H, d, J = 8.2 Hz), 13.26 (1H, br s).	439	437	
1-47		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.88 (3H, s), 2.50 (3H, s), 4.29 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.35 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.39 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.59 (1H, br s), 7.94 (2H, d, J = 8.2 Hz), 8.37 (1H, t, J = 6.0 Hz), 8.54 (2H, d, J = 8.2 Hz), 13.26 (1H, br s).	403	401	
1-48		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.13 (9H, s), 2.50 (3H, s), 4.30 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.34-7.35 (2H, br m), 7.57 (1H, br s), 7.93 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.09 (1H, t, J = 6.1 Hz), 8.54 (2H, d, J = 8.4 Hz), 13.24 (1H, br s).	445	443	

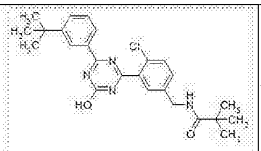
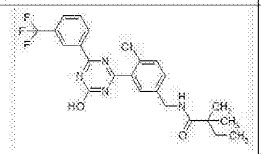
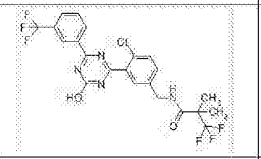
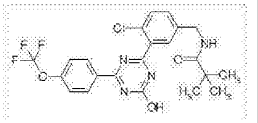
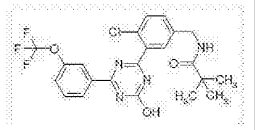
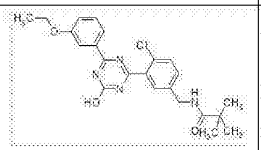
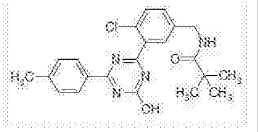
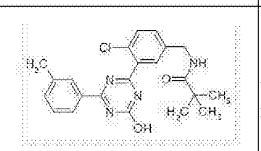
[1436]

[1437] [표 1-7]

1-49		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.13 (9H, s), 1.25 (6H, d, J = 7.0 Hz), 2.96-3.03 (1H, m), 4.32 (2H, d, J = 5.8 Hz), 7.44 (1H, dd, J = 8.1, 1.2 Hz), 7.48 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.58 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.59 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.65 (1H, br s), 8.16-8.20 (3H, m), 13.30 (1H, br s).	439	437	
1-50		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.91 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.13 (9H, s), 1.61-1.65 (2H, m), 2.65 (2H, t, J = 7.5 Hz), 4.31 (2H, d, J = 6.2 Hz), 7.43-7.50 (3H, m), 7.59 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.64 (1H, br s), 8.16-8.18 (3H, m), 13.30 (1H, s).	439	437	
1-51		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.88 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.13 (9H, s), 1.88-1.92 (1H, m), 2.55 (2H, d, J = 7.1 Hz), 4.31 (2H, d, J = 6.2 Hz), 7.35 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.43 (1H, dd, J = 8.4, 2.0 Hz), 7.58 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.64 (1H, br s), 8.17 (1H, t, J = 6.1 Hz), 8.26 (2H, d, J = 8.4 Hz), 13.25 (1H, br s).	439	437	
1-52		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.06 (3H, s), 1.14-1.49 (8H, m), 1.91-1.98 (2H, m), 4.32 (2H, d, J = 5.8 Hz), 7.43 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.52-7.59 (3H, m), 7.62-7.67 (2H, m), 8.16 (1H, t, J = 5.9 Hz), 8.32 (2H, d, J = 8.1 Hz), 13.31 (1H, br s).	437	435	
1-53		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.26 (6H, s), 3.15 (3H, s), 4.32 (2H, d, J = 6.3 Hz), 7.45 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.53-7.59 (3H, m), 7.63-7.68 (2H, m), 8.32 (2H, d, J = 7.9 Hz), 8.46 (1H, t, J = 6.3 Hz), 13.31 (1H, br s).	413	411	
1-54		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.12 (9H, s), 4.31 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.45 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.60 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.63 (1H, s), 7.81 (1H, t, J = 7.9 Hz), 8.03 (1H, d, J = 7.4 Hz), 8.16 (1H, t, J = 5.9 Hz), 8.57-8.63 (2H, m), 13.51 (1H, br s).	465	463	
1-55		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.13 (9H, s), 1.22 (3H, t, J = 7.6 Hz), 2.70 (2H, q, J = 7.6 Hz), 4.31 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.42-7.53 (3H, m), 7.59 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.64 (1H, s), 8.15-8.19 (3H, m), 13.31 (1H, br s).	425	423	
1-56		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.28 (6H, s), 3.17 (3H, s), 4.33 (2H, d, J = 6.2 Hz), 7.48 (1H, dd, J = 8.4, 2.1 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.67 (1H, s), 7.94 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.48 (1H, t, J = 6.3 Hz), 8.52 (2H, d, J = 8.3 Hz), 13.55 (1H, br s).	481	479	

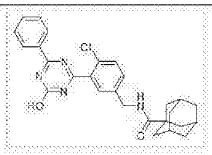
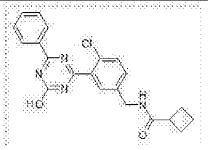
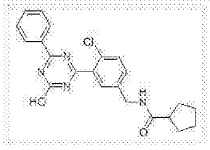
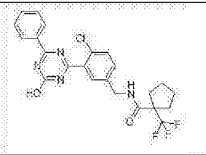
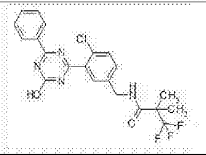
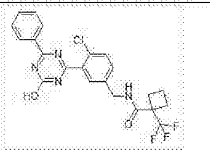
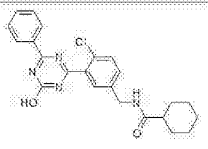
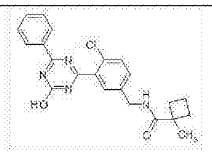
[1438]

[1439] [표 1-8]

1-57		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.13 (9H, s), 1.34 (9H, s), 4.31 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.43 (1H, dd, J = 8.2, 2.0 Hz), 7.49 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.59 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.66 (1H, s), 7.72 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.15-8.18 (2H, m), 8.36 (1H, s), 13.33 (1H, br s).	453	451	
1-58		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.72 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.08 (6H, s), 1.49 (2H, q, J = 7.4 Hz), 4.32 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 8.2, 2.0 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.65 (1H, s), 7.82 (1H, t, J = 7.8 Hz), 8.04 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.15 (1H, t, J = 6.1 Hz), 8.59-8.63 (2H, m), 13.54 (1H, s).	479	477	
1-59		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.37 (6H, s), 4.36 (2H, d, J = 5.6 Hz), 7.45 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.62 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.64 (1H, s), 7.81 (1H, t, J = 7.7 Hz), 8.03 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.58-8.66 (3H, m), 13.53 (1H, br s).	519	517	
1-60		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.13 (9H, s), 4.31 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.45 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.55 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.64 (1H, s), 8.18 (1H, t, J = 6.0 Hz), 8.46 (2H, d, J = 8.7 Hz), 13.45 (1H, br s).	481	479	
1-61		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.13 (9H, s), 4.31 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.45 (1H, dd, J = 8.4, 2.2 Hz), 7.60 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.63-7.73 (3H, m), 8.18 (1H, t, J = 6.0 Hz), 8.21 (1H, s), 8.37 (1H, dt, J = 7.4, 1.5 Hz), 13.50 (1H, br s).	481	479	
1-62		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.12 (9H, s), 1.34 (3H, t, J = 7.0 Hz), 4.09 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.30 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.20 (1H, dd, J = 8.1, 2.3 Hz), 7.41-7.46 (2H, m), 7.57 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.63 (1H, s), 7.84 (1H, s), 7.91 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.16 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.30 (1H, br s).	441	439	
1-63		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.13 (9H, s), 2.41 (3H, s), 4.31 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.37 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.43 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.59 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.64 (1H, s), 8.17 (1H, t, J = 6.0 Hz), 8.24 (2H, d, J = 8.1 Hz), 13.24 (1H, br s).	411	409	
1-64		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.14 (9H, s), 2.40 (3H, s), 4.32 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.41-7.51 (3H, m), 7.60 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.64 (1H, s), 8.11-8.20 (3H, m), 13.30 (1H, br s).	411	409	

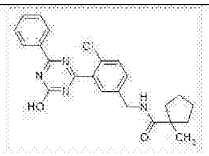
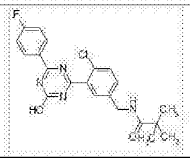
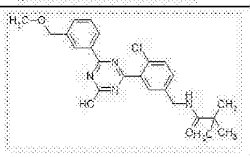
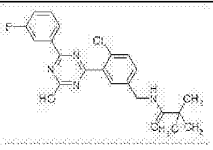
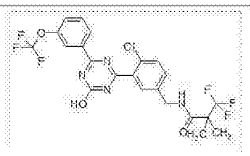
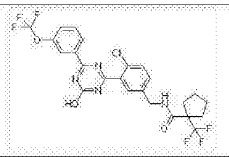
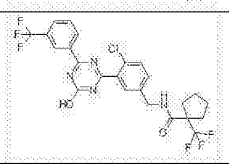
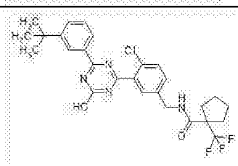
[1440]

[1441] [표 1-9]

1-65		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.60-1.71 (6H, m), 1.79-1.83 (6H, m), 1.94-1.98 (3H, m), 4.30 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.42 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.53-7.59 (3H, m), 7.63-7.68 (2H, m), 8.10 (1H, t, J = 6.1 Hz), 8.34 (2H, d, J = 7.5 Hz), 13.34 (1H, br s).	475	473	
1-66		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.72-1.94 (2H, m), 1.99-2.08 (2H, m), 2.10-2.20 (2H, m), 3.03-3.11 (1H, m), 4.31 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.45 (1H, dd, J = 8.4, 2.0 Hz), 7.54-7.69 (5H, m), 8.28 (1H, t, J = 6.0 Hz), 8.34 (2H, d, J = 7.3 Hz), 13.34 (1H, br s).	395	393	
1-67		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.46-1.81 (8H, m), 2.58-2.66 (1H, m), 4.32 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.45 (1H, dd, J = 8.4, 2.2 Hz), 7.56 (2H, t, J = 7.6 Hz), 7.60 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.64-7.69 (2H, m), 8.34 (2H, d, J = 7.5 Hz), 8.40 (1H, t, J = 6.1 Hz), 13.34 (1H, br s).	409	407	
1-68		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.50-1.68 (4H, m), 1.82-1.91 (2H, m), 2.29-2.36 (2H, m), 4.37 (2H, d, J = 5.8 Hz), 7.41 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.54 (2H, t, J = 7.7 Hz), 7.59 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.62-7.67 (2H, m), 8.32 (2H, d, J = 7.7 Hz), 8.69 (1H, t, J = 5.9 Hz), 13.33 (1H, br s).	477	475	
1-69		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.38 (6H, s), 4.37 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.44 (1H, dd, J = 8.3, 2.1 Hz), 7.56 (2H, t, J = 7.6 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.64-7.69 (2H, m), 8.34 (2H, d, J = 7.5 Hz), 8.64 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.35 (1H, br s).	451	449	
1-70		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.77-1.94 (2H, m), 2.30-2.39 (2H, m), 2.45-2.57 (2H, m), 4.39 (2H, d, J = 5.8 Hz), 7.44 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.54 (2H, t, J = 7.7 Hz), 7.60 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.63-7.68 (2H, m), 8.33 (2H, d, J = 7.7 Hz), 8.78 (1H, t, J = 5.9 Hz), 13.32 (1H, br s).	463	461	
1-71		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.08-1.42 (5H, m), 1.57-1.77 (5H, m), 2.13-2.21 (1H, m), 4.31 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.44 (1H, dd, J = 8.2, 2.2 Hz), 7.54-7.60 (3H, m), 7.65-7.69 (2H, m), 8.33-8.35 (3H, m), 13.34 (1H, br s).	423	421	
1-72		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.35 (3H, s), 1.63-1.76 (3H, m), 1.84-1.93 (1H, m), 2.30-2.37 (2H, m), 4.32 (2H, d, J = 6.2 Hz), 7.45 (1H, dd, J = 8.4, 2.0 Hz), 7.56 (2H, t, J = 7.6 Hz), 7.60 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.64-7.68 (2H, m), 8.18 (1H, t, J = 6.1 Hz), 8.34 (2H, d, J = 7.5 Hz), 13.35 (1H, br s).	409	407	

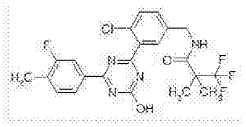
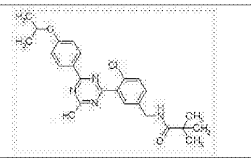
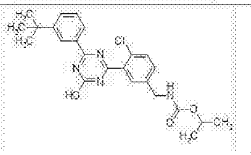
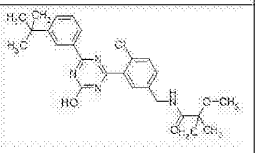
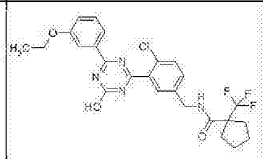
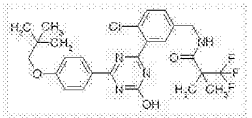
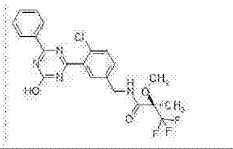
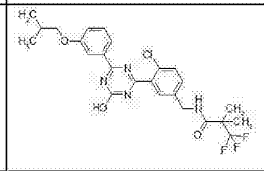
[1442]

[1443] [표 1-10]

1-73		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.19 (3H, s), 1.35-1.43 (2H, m), 1.51-1.62 (4H, m), 1.98-2.05 (2H, m), 4.32 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.44 (1H, dd, J = 8.3, 2.1 Hz), 7.54-7.60 (3H, m), 7.64-7.69 (2H, m), 8.20 (1H, t, J = 6.1 Hz), 8.34 (2H, d, J = 7.3 Hz), 13.34 (1H, br s).	423	421	
1-74		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.12 (9H, s), 4.30 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.37 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.39 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.42 (1H, dd, J = 8.5, 2.0 Hz), 7.58 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.62 (1H, s), 8.16 (1H, t, J = 5.9 Hz), 8.38 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.40 (1H, d, J = 8.8 Hz), 13.33 (1H, br s).	415	413	
1-75		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.13 (9H, s), 3.32 (3H, s), 4.31 (2H, d, J = 6.0 Hz), 4.50 (2H, s), 7.43 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.53 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.59 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.63 (1H, s), 8.18 (1H, t, J = 6.0 Hz), 8.26 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.30 (1H, s), 13.34 (1H, br s).	441	439	
1-76		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.14 (9H, s), 4.32 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.45 (1H, dd, J = 8.4, 2.1 Hz), 7.52 (1H, td, J = 8.4, 2.7 Hz), 7.59-7.63 (2H, m), 7.65 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.05 (1H, dt, J = 9.8, 2.0 Hz), 8.18-8.20 (2H, m), 13.43 (1H, br s).	415	413	
1-77		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.36 (6H, s), 4.37 (2H, d, J = 5.8 Hz), 7.41 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.58 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.61-7.65 (2H, m), 7.69 (1H, t, J = 7.8 Hz), 8.21 (1H, s), 8.36 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.63 (1H, t, J = 5.8 Hz), 13.52 (1H, br s).	535	533	
1-78		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.48-1.71 (4H, m), 1.81-1.94 (2H, m), 2.30-2.39 (2H, m), 4.39 (2H, d, J = 5.9 Hz), 7.45 (1H, dd, J = 8.3, 1.4 Hz), 7.59-7.75 (4H, m), 8.22 (1H, br s), 8.35-8.39 (1H, m), 8.72 (1H, t, J = 5.9 Hz), 13.51 (1H, br s).	561	559	
1-79		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.50-1.69 (4H, m), 1.83-1.93 (2H, m), 2.29-2.39 (2H, m), 4.39 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.44 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.60-7.66 (2H, m), 7.82 (1H, t, J = 7.7 Hz), 8.03 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.59-8.65 (2H, m), 8.71 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.54 (1H, br s).	545	543	
1-80		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.34 (9H, s), 1.49-1.69 (4H, m), 1.83-1.92 (2H, m), 2.29-2.38 (2H, m), 4.38 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.42 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.49 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.65 (1H, s), 7.71 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.15 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.38 (1H, s), 8.71 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.35 (1H, br s).	533	531	

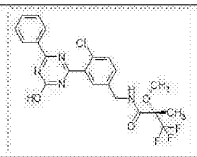
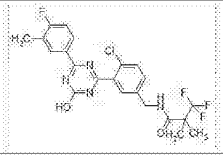
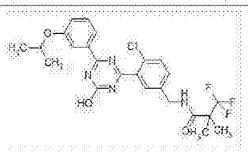
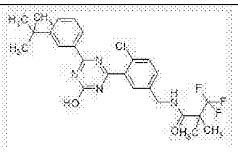
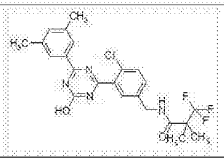
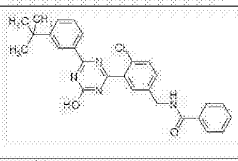
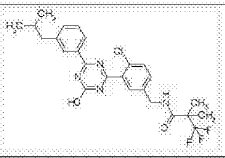
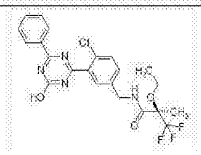
[1444]

[1445] [표 1-11]

1-81		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.37 (6H, s), 2.32 (3H, d, J = 1.2 Hz), 4.36 (2H, d, J = 5.9 Hz), 7.50-7.43 (2H, m), 7.60 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.64 (1H, br s), 7.99 (1H, d, J = 10.9 Hz), 8.08 (1H, dd, J = 7.8, 1.5 Hz), 8.63 (1H, t, J = 5.9 Hz), 13.36 (1H, s).	483	481	
1-82		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.13 (9H, s), 1.31 (6H, d, J = 6.0 Hz), 4.31 (2H, d, J = 6.0 Hz), 4.72-4.62 (1H, m), 7.06 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.42 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.58 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.63 (1H, s), 8.17 (1H, t, J = 6.0 Hz), 8.29 (2H, d, J = 8.9 Hz), 13.12 (1H, br s).	455	453	
1-83		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.17 (6H, d, J = 6.3 Hz), 1.34 (9H, s), 4.23 (2H, d, J = 6.0 Hz), 4.72-4.80 (1H, m), 7.43-7.52 (2H, m), 7.60 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.65-7.73 (3H, m), 8.15 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.38 (1H, s), 13.33 (1H, br s).	455	453	
1-84		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.27 (6H, s), 1.34 (9H, s), 3.16 (3H, s), 4.33 (2H, d, J = 6.3 Hz), 7.42-7.46 (1H, m), 7.49 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.57 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.66-7.71 (2H, m), 8.14 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.38 (1H, s), 8.47 (1H, t, J = 6.3 Hz), 13.32 (1H, br s).	469	467	
1-85		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.36 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.51-1.69 (4H, m), 1.84-1.91 (2H, m), 2.30-2.38 (2H, m), 4.10 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.38 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.20 (1H, dd, J = 8.3, 2.4 Hz), 7.39-7.43 (1H, m), 7.46 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.59 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.63 (1H, s), 7.85 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.89-7.96 (1H, m), 8.71 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.33 (1H, br s).	521	519	
1-86		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.02 (9H, s), 1.37 (6H, s), 3.73 (2H, s), 4.35 (2H, d, J = 5.8 Hz), 7.08 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.40 (1H, dd, J = 8.3, 2.2 Hz), 7.58 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.62 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.29 (2H, d, J = 9.1 Hz), 8.62 (1H, t, J = 5.8 Hz), 13.13 (1H, s).	537	535	
1-87		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.54 (3H, s), 3.36 (3H, s), 4.32-4.44 (2H, m), 7.46 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.53-7.71 (5H, m), 8.34 (2H, d, J = 7.5 Hz), 9.04 (1H, t, J = 6.3 Hz), 13.35 (1H, br s).	467	465	
1-88		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.00 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.38 (6H, s), 1.99-2.10 (1H, m), 3.83 (2H, d, J = 6.4 Hz), 4.37 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.23 (1H, dd, J = 8.2, 2.6 Hz), 7.41-7.49 (2H, m), 7.61 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.66 (1H, s), 7.84-7.88 (1H, m), 7.93 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.64 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.33 (1H, br s).	523	521	

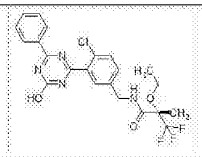
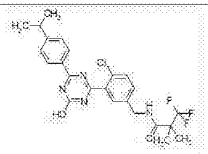
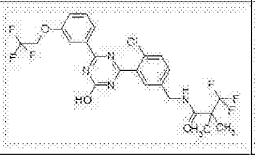
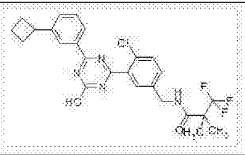
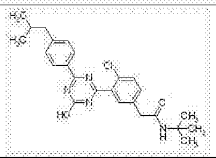
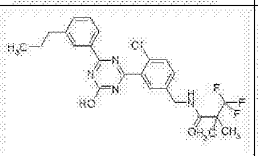
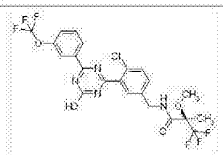
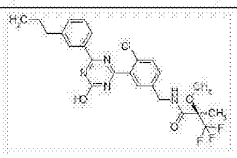
[1446]

[1447] [표 1-12]

1-89		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.54 (3H, s), 3.36 (3H, s), 4.32-4.44 (2H, m), 7.46 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.53-7.71 (5H, m), 8.34 (2H, d, J = 7.5 Hz), 9.04 (1H, t, J = 6.3 Hz), 13.35 (1H, br s).	467	465	
1-90		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.38 (6H, s), 2.31 (3H, s), 4.37 (2H, d, J = 5.8 Hz), 7.31 (1H, t, J = 9.1 Hz), 7.43 (1H, dd, J = 8.4, 2.0 Hz), 7.60 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.63 (1H, s), 8.21 (1H, s), 8.28 (1H, d, J = 7.4 Hz), 8.64 (1H, t, J = 5.8 Hz), 13.32 (1H, br s).	483	481	
1-91		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.30 (6H, d, J = 6.0 Hz), 1.38 (6H, s), 4.37 (2H, d, J = 5.8 Hz), 4.66-4.72 (1H, m), 7.20 (1H, dd, J = 8.4, 2.1 Hz), 7.42-7.47 (2H, m), 7.60 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.66 (1H, s), 7.84-7.86 (1H, m), 7.90 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.64 (1H, t, J = 5.8 Hz), 13.32 (1H, br s).	509	507	
1-92		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.34 (9H, s), 1.38 (6H, s), 4.37 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.42 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.48 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.59 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.66 (1H, s), 7.70 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.15 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.37-8.39 (1H, m), 8.63 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.33 (1H, br s).	507	505	
1-93		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.38 (6H, s), 2.35 (6H, s), 4.37 (2H, d, J = 5.8 Hz), 7.30 (1H, s), 7.44 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.60 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.63 (1H, s), 7.96 (2H, s), 8.64 (1H, t, J = 5.8 Hz), 13.27 (1H, br s).	479	477	
1-94		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.33 (9H, s), 4.55 (2H, d, J = 5.8 Hz), 7.45-7.50 (3H, m), 7.52-7.56 (2H, m), 7.61 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.71 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.78 (1H, s), 7.89-7.91 (2H, m), 8.14 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.37 (1H, s), 9.15 (1H, t, J = 5.8 Hz), 13.33 (1H, br s).	473	471	
1-95		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.88 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.38 (6H, s), 1.82-1.94 (1H, m), 2.55 (2H, d, J = 7.1 Hz), 4.37 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.42-7.50 (3H, m), 7.59-7.67 (2H, m), 8.12-8.20 (2H, m), 8.64 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.31 (1H, br s).	507	505	
1-96		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.19 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.54 (3H, s), 3.46-3.54 (1H, m), 3.57-3.66 (1H, m), 4.40 (2H, d, J = 6.2 Hz), 7.46 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.54-7.70 (5H, m), 8.34 (2H, d, J = 7.5 Hz), 8.86 (1H, t, J = 6.2 Hz), 13.35 (1H, br s).	481	479	

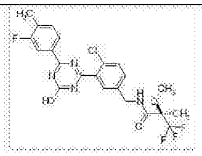
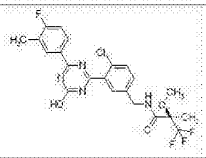
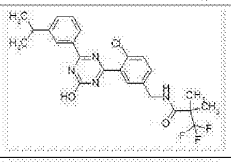
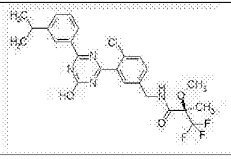
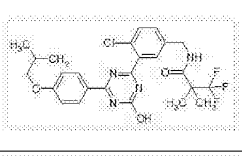
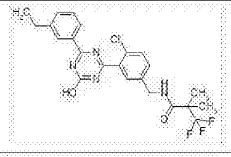
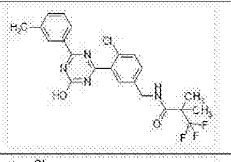
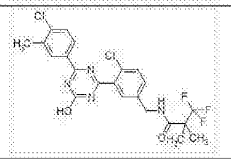
[1448]

[1449] [표 1-13]

1-97		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.19 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.54 (3H, s), 3.46-3.54 (1H, m), 3.57-3.66 (1H, m), 4.40 (2H, d, J = 6.2 Hz), 7.46 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.54-7.70 (5H, m), 8.34 (2H, d, J = 7.5 Hz), 8.86 (1H, t, J = 6.2 Hz), 13.35 (1H, br s).	481	479	
1-98		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.24 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.38 (6H, s), 4.38 (2H, d, J = 5.8 Hz), 7.35-7.40 (3H, m), 7.54 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.61 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.25 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.62 (1H, t, J = 5.8 Hz), 13.26 (1H, br s).	493	491	
1-99		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.38 (6H, s), 4.37 (2H, d, J = 5.8 Hz), 4.86 (2H, q, J = 8.8 Hz), 7.36 (1H, dd, J = 8.0, 2.4 Hz), 7.43 (1H, dd, J = 8.0, 2.4 Hz), 7.53 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.60 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.65 (1H, s), 7.93-7.95 (1H, m), 8.03 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.64 (1H, t, J = 5.8 Hz), 13.35 (1H, br s).	549	547	
1-100		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.36 (6H, s), 1.79-1.87 (1H, m), 1.93-2.05 (1H, m), 2.07-2.18 (2H, m), 2.29-2.36 (2H, m), 3.55-3.64 (1H, m), 4.35 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.37-7.48 (3H, m), 7.56 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.61 (1H, s), 8.13 (1H, d, J = 7.0 Hz), 8.18 (1H, s), 8.61 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.31 (1H, br s).	505	503	
1-101		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.88 (6H, d, J = 6.5 Hz), 1.25 (9H, s), 1.84-1.95 (1H, m), 2.55 (2H, d, J = 7.2 Hz), 3.45 (2H, s), 7.35 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.46 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.57 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.65 (1H, s), 7.76 (1H, s), 8.26 (2H, d, J = 8.1 Hz), 13.24 (1H, br s).	453	451	
1-102		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.91 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.38 (6H, s), 1.58-1.69 (2H, m), 2.64 (2H, t, J = 7.6 Hz), 4.37 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.40-7.46 (3H, m), 7.58 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.63 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.14-8.18 (2H, m), 8.63 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.32 (1H, br s).	493	491	
1-103		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.54 (3H, s), 3.36 (3H, s), 4.32-4.46 (2H, m), 7.48 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.60-7.75 (4H, m), 8.22 (1H, s), 8.37 (1H, d, J = 7.3 Hz), 9.04 (1H, t, J = 6.3 Hz), 13.52 (1H, br s).	551	549	
1-104		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.91 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.54 (3H, s), 1.58-1.69 (2H, m), 2.65 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.36 (3H, s), 4.32-4.45 (2H, m), 7.43-7.52 (3H, m), 7.61 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.67 (1H, s), 8.13-8.19 (2H, m), 9.04 (1H, t, J = 6.2 Hz), 13.31 (1H, br s).	509	507	

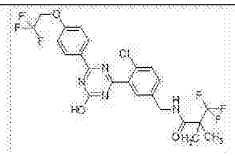
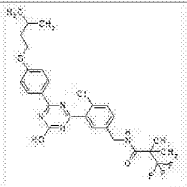
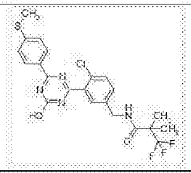
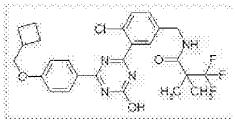
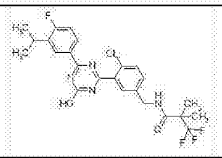
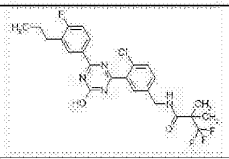
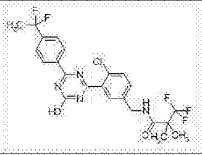
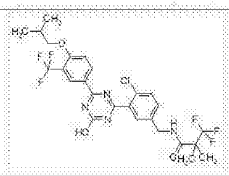
[1450]

[1451] [표 1-14]

1-105		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.54 (3H, s), 2.34 (3H, d, J = 1.1 Hz), 3.36 (3H, s), 4.33-4.45 (2H, m), 7.44-7.52 (2H, m), 7.61 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.67 (1H, s), 8.00 (1H, d, J = 11.0 Hz), 8.09 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 9.04 (1H, t, J = 6.2 Hz), 13.38 (1H, br s).	499	497	
1-106		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.54 (3H, s), 2.32 (3H, d, J = 1.3 Hz), 3.36 (3H, s), 4.32-4.44 (2H, m), 7.32 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.46 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.65 (1H, s), 8.19-8.25 (1H, m), 8.28 (1H, d, J = 7.3 Hz), 9.03 (1H, t, J = 6.3 Hz), 13.33 (1H, br s).	499	497	
1-107		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.25 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.38 (6H, s), 2.94-3.06 (1H, m), 4.37 (2H, d, J = 5.9 Hz), 7.41-7.68 (5H, m), 8.13-8.19 (1H, m), 8.22 (1H, br s), 8.64 (1H, t, J = 5.9 Hz), 13.33 (1H, br s).	493	491	
1-108		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.25 (6H, d, J = 7.3 Hz), 1.54 (3H, s), 2.94-3.07 (1H, m), 3.36 (3H, s), 4.31-4.46 (2H, m), 7.42-7.71 (5H, m), 8.16 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.22 (1H, br s), 9.04 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.32 (1H, br s).	509	507	
1-109		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.98 (6H, d, J = 6.5 Hz), 1.37 (6H, s), 2.07-2.00 (1H, m), 3.85 (2H, d, J = 6.5 Hz), 4.35 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.07 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.41 (1H, dd, J = 8.1, 2.1 Hz), 7.58 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.62 (1H, s), 8.29 (2H, d, J = 9.1 Hz), 8.63 (1H, t, J = 5.9 Hz), 13.13 (1H, br s).	523	521	
1-110		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.22 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.38 (6H, s), 2.70 (2H, q, J = 7.6 Hz), 4.37 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.42-7.54 (3H, m), 7.61 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.65 (1H, s), 8.16 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.19 (1H, s), 8.65 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.32 (1H, br s).	479	477	
1-111		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.38 (6H, s), 2.40 (3H, s), 4.37 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.41-7.50 (3H, m), 7.61 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.65 (1H, s), 8.11-8.18 (2H, m), 8.65 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.32 (1H, br s).	465	463	
1-112		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.38 (6H, s), 2.42 (3H, s), 4.37 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.44 (1H, dd, J = 8.4, 2.1 Hz), 7.61 (2H, dd, J = 8.4, 2.1 Hz), 7.64 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.17 (1H, dd, J = 8.4, 2.1 Hz), 8.30 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.65 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.39 (1H, br s).	499	497	

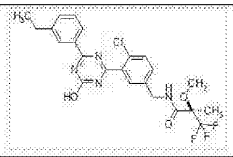
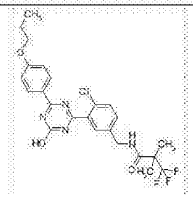
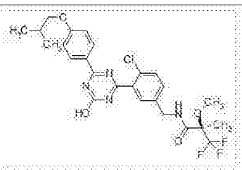
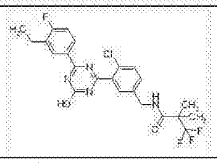
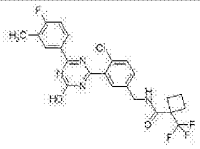
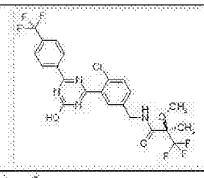
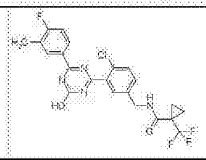
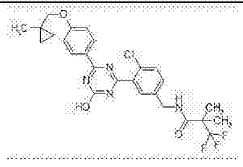
[1452]

[1453] [표 1-15]

1-113		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.38 (6H, s), 4.36 (2H, d, J = 6.0 Hz), 4.89 (2H, q, J = 8.8 Hz), 7.20 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.39 (1H, dd, J = 8.3, 2.0 Hz), 7.56 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.82 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.33 (2H, d, J = 9.1 Hz), 8.64 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.24 (1H, br s).	549	547	
1-114		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.94 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.37 (6H, s), 1.63 (2H, q, J = 6.6 Hz), 1.79 (1H, m), 4.04 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.33 (2H, d, J = 6.0 Hz), 6.95 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.23 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.42 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.50 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.22 (2H, d, J = 8.9 Hz), 8.59 (1H, t, J = 6.0 Hz).	537	535	
1-115		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.38 (6H, s), 2.55 (3H, s), 4.36 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.39 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.40 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.58 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.63 (1H, s), 8.26 (2H, d, J = 8.7 Hz), 8.64 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.26 (1H, s).	497	495	
1-116		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.37 (6H, s), 1.94-1.80 (4H, m), 2.11-2.04 (2H, m), 2.77-2.69 (1H, m), 4.05 (2H, d, J = 6.7 Hz), 4.35 (2H, d, J = 5.8 Hz), 7.07 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.40 (1H, dd, J = 8.4, 2.1 Hz), 7.57 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.62 (1H, s), 8.28 (2H, d, J = 9.1 Hz), 8.62 (1H, t, J = 5.8 Hz), 13.13 (1H, s).	535	533	
1-117		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.27 (6H, d, J = 7.1 Hz), 1.38 (6H, s), 3.19-3.28 (1H, m), 4.37 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.33 (1H, t, J = 9.5 Hz), 7.44 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.59-7.66 (2H, m), 8.21-8.26 (1H, m), 8.33 (1H, dd, J = 7.5, 2.2 Hz), 8.64 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.36 (1H, br s).	511	509	
1-118		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.92 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.38 (6H, s), 1.56-1.67 (2H, m), 2.67 (2H, t, J = 7.7 Hz), 4.37 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.33 (1H, t, J = 9.3 Hz), 7.44 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.59-7.66 (2H, m), 8.21-8.30 (2H, m), 8.65 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.34 (1H, br s).	511	509	
1-119		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.38 (6H, s), 2.01 (3H, t, J = 19.0 Hz), 4.37 (2H, d, J = 5.8 Hz), 7.44 (1H, dd, J = 8.4, 2.1 Hz), 7.61 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.65 (2H, d, J = 2.1 Hz), 7.74 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.43 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.64 (1H, t, J = 5.8 Hz), 13.46 (1H, br s).	515	513	
1-120		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.01 (6H, d, J = 6.7 Hz), 1.37 (6H, s), 2.04-2.10 (1H, m), 3.95 (2H, d, J = 6.7 Hz), 4.33 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.25 (1H, dd, J = 8.3, 2.2 Hz), 7.29 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.44 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.51 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.49-8.53 (2H, m), 8.56-8.62 (1H, m).	591	589	

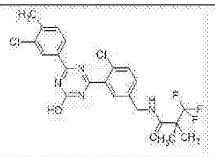
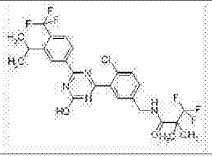
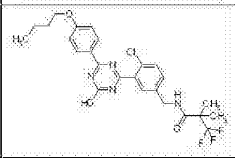
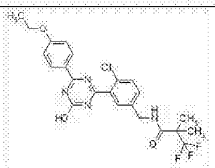
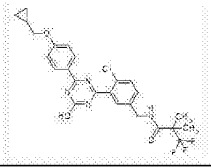
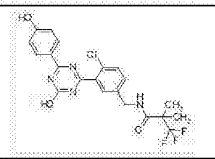
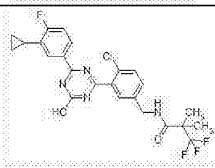
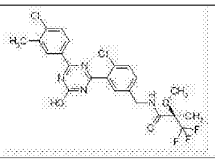
[1454]

[1455] [표 1-16]

1-121		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.23 (3H, t, J = 7.7 Hz), 1.54 (3H, s), 2.70 (2H, q, J = 7.7 Hz), 3.36 (3H, s), 4.32-4.45 (2H, m), 7.44-7.54 (3H, m), 7.61 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.67 (1H, s), 8.13-8.19 (2H, m), 9.03 (1H, t, J = 6.3 Hz), 13.31 (1H, br s).	495	493	
1-122		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.99 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.38 (6H, s), 1.76 (2H, m), 4.04 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.36 (2H, d, J = 5.8 Hz), 7.07 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.40 (1H, d, J = 6.0 Hz), 7.57 (1H, d, J = 6.0 Hz), 7.62 (1H, s), 8.29 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.83 (1H, s), 13.14 (1H, s).	509	507	
1-123		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.00 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.54 (3H, s), 1.98-2.12 (1H, m), 3.36 (3H, s), 3.86 (2H, d, J = 6.2 Hz), 4.30-4.45 (2H, m), 7.09 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.44 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.59 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.66 (1H, br s), 8.30 (2H, d, J = 8.9 Hz), 9.03 (1H, t, J = 6.2 Hz), 13.14 (1H, br s).	539	537	
1-124		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.21 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.38 (6H, s), 2.71 (2H, q, J = 7.6 Hz), 4.37 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.33 (1H, t, J = 9.3 Hz), 7.44 (1H, dd, J = 8.5, 2.1 Hz), 7.59-7.66 (2H, m), 8.21-8.26 (1H, m), 8.30 (1H, dd, J = 7.7, 2.2 Hz), 8.65 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.35 (1H, br s).	497	495	
1-125		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.75-2.00 (2H, m), 2.28-2.43 (5H, m), 2.45-2.61 (2H, m), 4.40 (2H, d, J = 5.7 Hz), 7.33 (1H, t, J = 9.1 Hz), 7.46 (1H, dd, J = 8.4, 1.8 Hz), 7.63 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.66 (1H, br s), 8.19-8.32 (2H, m), 8.81 (1H, t, J = 5.7 Hz), 13.33 (1H, br s).	495	493	
1-126		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.54 (3H, s), 3.36 (3H, s), 4.32-4.46 (2H, m), 7.48 (1H, dd, J = 8.4, 1.6 Hz), 7.63 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.68 (1H, br s), 7.94 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.53 (2H, d, J = 8.4 Hz), 9.04 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.56 (1H, br s).	535	533	
1-127		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.20-1.39 (4H, m), 2.32 (3H, s), 4.35 (2H, d, J = 5.9 Hz), 7.33 (1H, t, J = 9.1 Hz), 7.45 (1H, dd, J = 8.4, 1.8 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.64 (1H, s), 8.18-8.31 (2H, m), 8.48 (1H, t, J = 5.9 Hz), 13.32 (1H, br s).	481	479	
1-128		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.41 (2H, dd, J = 5.8, 4.0 Hz), 0.55 (2H, dd, J = 5.2, 4.0 Hz), 1.19 (3H, s), 1.38 (6H, s), 3.87 (2H, s), 4.36 (2H, d, J = 5.8 Hz), 7.07 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.41 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.58 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.63 (1H, s), 8.29 (2H, d, J = 8.9 Hz), 8.64 (1H, t, J = 5.8 Hz), 13.14 (1H, s).	535	533	

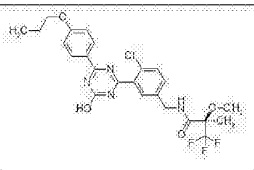
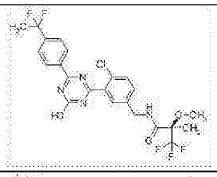
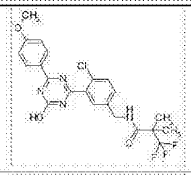
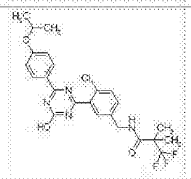
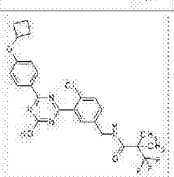
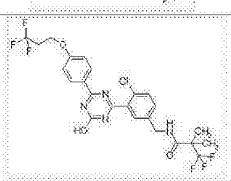
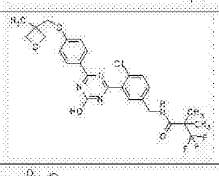
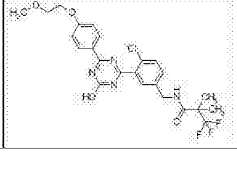
[1456]

[1457] [표 1-17]

1-129		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.39 (6H, s), 2.43 (3H, s), 4.37 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.44 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.55 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.64 (1H, s), 8.20 (1H, dd, J = 8.4, 1.5 Hz), 8.31 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.64 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.39 (1H, br s).	499	497	
1-130		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.30 (6H, d, J = 6.7 Hz), 1.38 (6H, s), 4.37 (2H, d, J = 5.8 Hz), 7.43 (1H, dd, J = 8.4, 2.0 Hz), 7.60 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.65 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.83 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.29 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.52 (1H, s), 8.63 (1H, t, J = 5.8 Hz), 13.55 (1H, br s).	561	559	
1-131		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.94 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.38 (6H, s), 1.45 (2H, m), 1.69-1.76 (2H, m), 3.17 (2H, d, J = 5.1 Hz), 4.08 (2H, m), 4.37 (2H, d, J = 5.8 Hz), 7.10 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.44 (1H, s), 7.60 (m, s), 8.31 (2H, d, J = 9.1 Hz), 8.64 (1H, s), 13.14 (1H, s).	523	521	
1-132		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.35 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.37 (6H, s), 4.13 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.35 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.07 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.42 (aH, brs), 7.60 (2H, brs), 8.29 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.62 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.13 (1H, s).	495	493	
1-133		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.34 (2H, m), 0.57 (2H, m), 1.23 (1H, m), 1.37 (6H, s), 3.92 (2H, d, J = 6.7 Hz), 4.35 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.07 (2H, s), 7.42 (1H, s), 7.59 (2H, s), 8.28 (2H, d, J = 9.1 Hz), 8.62 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.13 (1H, s).	521	519	
1-134		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.38 (6H, s), 4.36 (2H, d, J = 5.8 Hz), 6.90 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.42 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.59 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.64 (1H, s), 8.23 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.64 (1H, t, J = 5.8 Hz), 10.46 (1H, s).	467	465	
1-135		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.74-0.87 (2H, m), 1.01-1.09 (2H, m), 1.38 (6H, s), 2.07-2.15 (1H, m), 4.37 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.33 (1H, t, J = 9.3 Hz), 7.44 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.65 (1H, s), 7.98 (1H, dd, J = 7.4, 1.9 Hz), 8.15-8.21 (1H, m), 8.64 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.33 (1H, br s).	509	507	
1-136		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.54 (3H, s), 2.42 (3H, s), 3.36 (3H, s), 4.32-4.45 (2H, m), 7.46 (1H, dd, J = 8.4, 2.0 Hz), 7.58-7.68 (3H, m), 8.16 (1H, dd, J = 8.4, 2.0 Hz), 8.30 (1H, d, J = 2.0 Hz), 9.04 (1H, t, J = 6.2 Hz), 13.39 (1H, br s).	515	513	

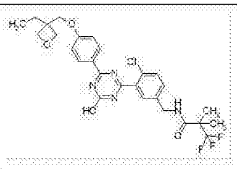
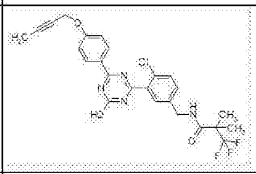
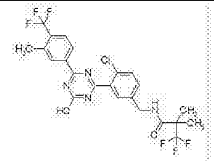
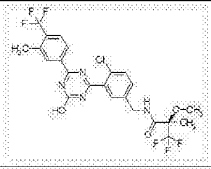
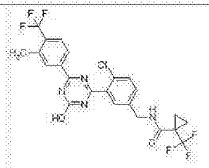
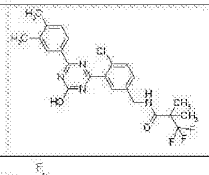
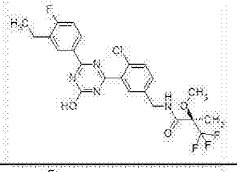
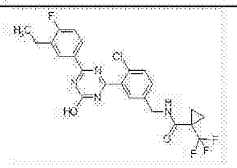
[1458]

[1459] [표 1-18]

1-137		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.99 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.54 (3H, s), 1.71-1.81 (2H, m), 3.36 (3H, s), 4.04 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.32-4.43 (2H, m), 7.07 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.42 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.58 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.65 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.29 (2H, d, J = 9.0 Hz), 9.03 (1H, t, J = 6.6 Hz), 13.15 (1H, br s).	525	523	
1-138		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.54 (3H, s), 2.01 (3H, t, J = 19.0 Hz), 3.36 (3H, s, J = 6.8 Hz), 4.38 (2H, dd, J = 6.3, 2.8 Hz), 7.44 (1H, dd, J = 8.4, 2.1 Hz), 7.60 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.66 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.73 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.42 (2H, d, J = 8.4 Hz), 9.03 (1H, t, J = 6.3 Hz), 13.47 (1H, s).	531	529	
1-139		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.38 (6H, s), 3.86 (3H, s), 4.37 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.10 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.42 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.59 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.64 (1H, s), 8.32 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.63 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.15 (1H, s).	481	479	
1-140		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.31 (6H, d, J = 6.0 Hz), 1.38 (6H, s), 4.37 (2H, d, J = 5.8 Hz), 4.77 (1H, m), 7.06 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.41 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.59 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.64 (1H, s), 8.29 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.63 (1H, t, J = 5.8 Hz), 13.13 (1H, s).	509	507	
1-141		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.38 (6H, s), 1.66 (2H, m), 1.85 (2H, m), 2.07 (2H, m), 4.36 (2H, d, J = 5.8 Hz), 4.81 (1H,m), 6.98 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.40 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.57 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.62 (1H, s), 8.28 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.63 (1H, t, J = 5.8 Hz), 13.14 (1H, s).	521	519	
1-142		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.38 (6H, s), 2.83 (2H, td, J = 11.3, 5.5 Hz), 4.33 (2H, t, J = 5.8 Hz), 4.37 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.12 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.43 (1H, s), 7.58 (1H, s), 7.64 (1H, s), 8.32 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.64 (1H, d, J = 6.0 Hz), 13.18 (1H, s).	563	561	
1-143		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.38 (3H, s), 1.39 (6H, s), 4.18 (2H, s), 4.32 (2H, d, J = 5.8 Hz), 4.37 (2H, d, J = 5.8 Hz), 4.51 (2H, d, J = 5.8 Hz), 7.15 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.43 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.60 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.64 (1H, s), 8.33 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.64 (1H, t, J = 5.8 Hz), 13.17 (1H, s).	551	549	
1-144		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.38 (6H, s), 3.32 (3H, s), 3.69 (2H, t, J = 4.4 Hz), 4.21 (2H, t, J = 4.4 Hz), 4.37 (2H, d, J = 5.8 Hz), 7.11 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.42 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.60 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.64 (1H, s), 8.31 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.63 (1H, d, J = 5.8 Hz), 13.15 (1H, s).	525	523	

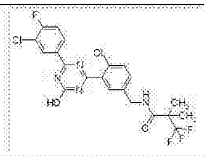
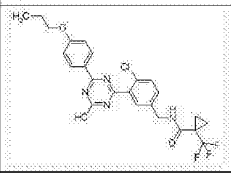
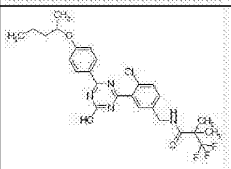
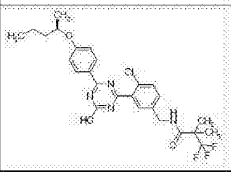
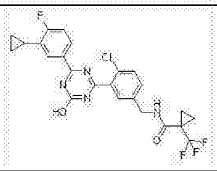
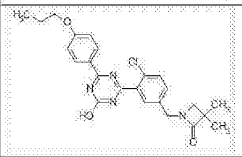
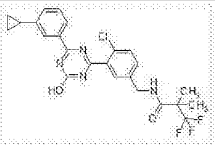
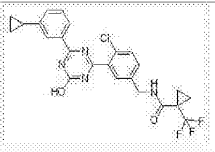
[1460]

[1461] [표 1-19]

1-145		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.91 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.38 (6H, s), 1.80 (2H, q, J = 7.6 Hz), 4.21 (2H, s), 4.35 (2H, d, J = 6.0 Hz), 4.37 (2H, d, J = 5.8 Hz), 4.46 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.15 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.42 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.59 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.64 (1H, s), 8.32 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.64 (1H, t, J =5.8 Hz), 13.17 (1H, s).	565	563	
1-146		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.38 (6H, s), 1.84 (3H, t, J = 2.2 Hz), 4.37 (2H, d, J = 5.8 Hz), 4.87 (2H, d, J = 2.2 Hz), 7.12 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.43 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.60 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.65 (1H, s), 8.32 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.64 (1H, t, J = 5.8 Hz), 13.17 (1H, s).	519	517	
1-147		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.38 (6H, s), 2.53 (3H, s), 4.37 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.42 (1H, dd, J = 8.1, 2.1 Hz), 7.59 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.63 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.64 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.30 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.34 (1H, s), 8.64 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.53 (1H, br s).	533	531	
1-148		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.54 (3H, s), 2.54 (3H, s), 3.36 (3H, s), 4.33-4.44 (2H, m), 7.47 (1H, dd, J = 8.3, 2.0 Hz), 7.62 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.66 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.86 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.31 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.35 (1H, s), 9.04 (1H, t, J = 6.4 Hz), 13.53 (1H, br s).	549	547	
1-149		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.22-1.36 (4H, m), 2.53 (3H, s), 4.34 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.40 (1H, dd, J = 8.4, 2.1 Hz), 7.57 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.61 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.82 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.30 (1H, d, J = 8.4Hz), 8.34 (1H, s), 8.47 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.53 (1H, br s).	531	529	
1-150		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.38 (6H, s), 2.31 (3H, s), 2.32 (3H, s), 4.37 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.33 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.43 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.58-7.67 (2H, m), 8.07 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.12 (1H, s), 8.65 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.23 (1H, br s).	479	477	
1-151		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.21 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.54 (3H, s), 2.71 (2H, q, J = 7.5 Hz), 3.36 (3H, s), 4.32-4.45 (2H, m), 7.33 (1H, t, J = 9.3 Hz), 7.46 (1H, dd, J = 8.4, 2.0 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.66 (1H, s), 8.20-8.26 (1H, m), 8.29 (1H, dd, J = 7.6, 2.3 Hz), 9.04 (1H, t, J = 6.3 Hz), 13.35 (1H, br s).	513	511	
1-152		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.19-1.27 (5H, m), 1.32-1.37 (2H, m), 2.71 (2H, q, J = 7.5 Hz), 4.35 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.33 (1H, t, J = 9.2 Hz), 7.45 (1H, dd, J = 8.4, 2.0 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.65 (1H, s), 8.21-8.26 (1H, m), 8.30 (1H, dd, J = 7.5, 2.0 Hz), 8.48 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.34 (1H, br s).	495	493	

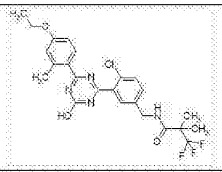
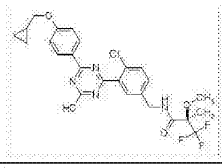
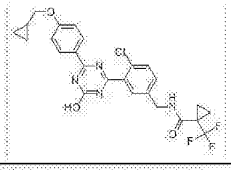
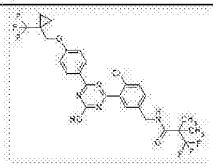
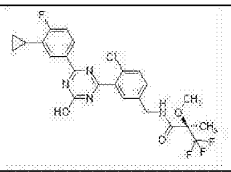
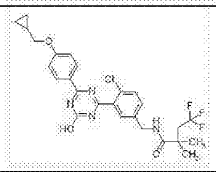
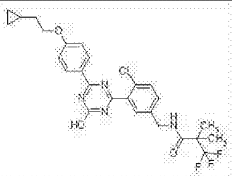
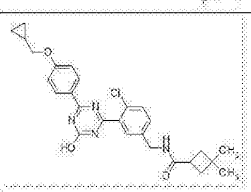
[1462]

[1463] [표 1-20]

1-153		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.39 (6H, s), 4.37 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.45 (1H, dd, J = 8.3, 2.1 Hz), 7.59-7.66 (3H, m), 8.32-8.38 (1H, m), 8.45 (1H, dd, J = 7.4, 2.1 Hz), 8.65 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.48 (0H, br s).	503	501	
1-154		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.99 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.22-1.27 (2H, m), 1.31-1.37 (2H, m), 1.71-1.81 (2H, m), 4.04 (2H, t, J = 6.5 Hz), 4.34 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.09 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.43 (1H, dd, J = 8.4, 2.0 Hz), 7.59 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.64 (1H, s), 8.31 (2H, d, J = 9.0 Hz), 8.47 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.14 (1H, br s).	507	505	
1-155		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.90 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.27 (3H, d, J = 6.0 Hz), 1.37 (6H,s), 1.43 (2H, m), 1.52-1.60 (1H, m), 1.67 (1H, m), 4.37 (2H, d, J = 5.8 Hz), 4.62 (1H, m), 7.07 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.42 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.59 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.64 (1H, s), 8.29 (2H, d, J = 9.1 Hz), 8.63 (1H, t, J = 5.8 Hz), 13.13 (1H, s).	537	535	
1-156		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.90 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.27 (3H, d, J = 6.0 Hz), 1.36 (6H, s), 1.43 (2H, m), 1.51-1.60 (1H, m), 1.65 (1H, m), 4.37 (2H, d, J = 5.8 Hz), 4.62 (1H, m), 7.06 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.41 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.59 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.64 (1H, s), 8.29 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.63 (1H, t, J = 5.8 Hz), 13.13 (1H, s).	537	535	
1-157		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.77-0.83 (2H, m), 1.02-1.08 (2H, m), 1.22-1.27 (2H, m), 1.31-1.36 (2H, m), 2.07-2.15 (1H, m), 4.34 (2H, d, J = 5.8 Hz), 7.33 (1H, t, J = 9.3 Hz), 7.44 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.60 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.65 (1H, s), 7.96 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.15-8.20 (1H, m), 8.47 (1H, t, J = 5.8 Hz), 13.31 (1H, br s).	507	505	
1-158		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.99 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.21 (6H, s), 1.76 (2H,m), 3.03 (2H, s), 4.04 (2H, t, J = 6.5 Hz), 4.40 (2H, s), 7.09 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.47 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.65 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.67 (1H, s), 8.31 (2H, d, J = 8.9 Hz), 13.14 (1H, s).	453	451	
1-159		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.72-0.77 (2H, m), 0.97-1.04 (2H, m), 1.38 (6H, s), 1.99-2.07 (1H, m), 4.37 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.34-7.45 (3H, m), 7.59 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.65 (1H, s), 8.03 (1H, s), 8.10 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.64 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.32 (1H, br s).	491	489	
1-160		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.72-0.78 (2H, m), 0.98-1.04 (2H, m), 1.21-1.27 (2H, m), 1.31-1.36 (2H, m), 2.00-2.07 (1H, m), 4.34 (2H, d, J = 5.8 Hz), 7.35-7.46 (3H, m), 7.60 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.66 (1H, s), 8.03 (1H, s), 8.10 (1H, d, J = 7.4 Hz), 8.47 (1H, t, J = 5.8 Hz), 13.30 (1H, br s).	489	487	

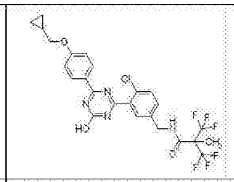
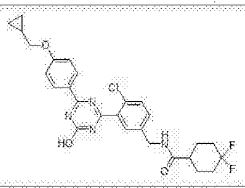
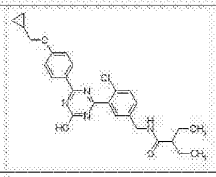
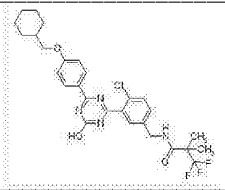
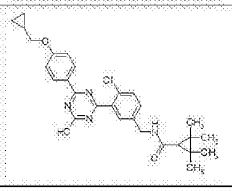
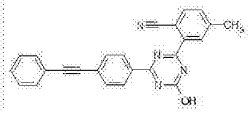
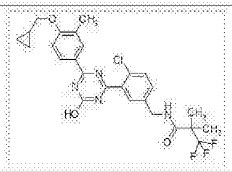
[1464]

[1465] [표 1-21]

1-161		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.32-1.38 (9H, m), 2.55 (3H, s), 4.10 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.35 (2H, d, J = 5.8 Hz), 6.86-6.92 (2H, m), 7.39 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.56 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.62 (1H, s), 7.81 (1H, br s), 8.61 (1H, t, J = 5.8 Hz), 13.08 (1H, br s).	509	507	
1-162		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.35 (2H, q, J = 5.1 Hz), 0.57-0.60 (2H, m), 1.22-1.30 (1H, m), 1.54 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.93 (2H, d, J = 7.0 Hz), 4.37 (2H, dd, J = 5.9, 2.9 Hz), 7.07 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.42 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.58 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.65 (1H, s), 8.29 (2H, d, J = 8.8 Hz), 9.02 (1H, t, J = 5.9 Hz), 13.14 (1H, br s).	537	535	
1-163		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.33-0.37 (2H, m), 0.57-0.61 (2H, m), 1.22-1.35 (5H, m), 3.92 (2H, d, J = 7.0 Hz), 4.33 (2H, d, J = 5.8 Hz), 7.05 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.39 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.55 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.61 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.28 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.46 (1H, t, J = 5.8 Hz), 13.15 (1H, br s).	519	517	
1-164		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.05 (2H, m), 1.10 (2H, m), 1.38 (6H, s), 4.20 (2H, s), 4.34 (2H, d, J = 5.6 Hz), 7.02 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.32 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.49 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.56 (1H, s), 8.26 (2H, d, J = 7.9 Hz), 8.61 (1H, t, J = 5.6 Hz), 13.18 (1H, s).	589	587	
1-165		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.77-0.82 (2H, m), 1.01-1.07 (2H, m), 1.54 (3H, s), 2.07-2.15 (1H, m), 3.35 (3H, s), 4.31-4.44 (2H, m), 7.32 (1H, t, J = 9.3 Hz), 7.44 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.60 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.67 (1H, s), 7.95 (1H, d, J = 7.2 Hz), 8.14-8.19 (1H, m), 9.02 (1H, t, J = 6.3 Hz), 13.31 (1H, br s).	525	523	
1-166		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.33-0.38 (2H, m), 0.56-0.62 (2H, m), 1.19-1.31 (7H, m), 2.59 (2H, q, J = 12.1 Hz), 3.93 (2H, d, J = 7.1 Hz), 4.33 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.07 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.42 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.58 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.63 (1H, s), 8.29 (2H, d, J = 9.0 Hz), 8.35 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.14 (1H, br s).	535	533	
1-167		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.11-0.16 (2H, m), 0.41-0.46 (2H, m), 0.79-0.90 (1H, m), 1.38 (6H, s), 1.65 (2H, q, J = 6.5 Hz), 4.14 (2H, t, J = 6.5 Hz), 4.37 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.09 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.41 (1H, dd, J = 8.4, 2.0 Hz), 7.59 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.64 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.30 (2H, d, J = 9.0 Hz), 8.64 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.15 (1H, br s).	535	533	
1-168		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.32-0.38 (2H, m), 0.56-0.62 (2H, m), 1.01 (3H, s), 1.12 (3H, s), 1.19-1.30 (1H, m), 1.78-1.85 (2H, m), 1.90-1.97 (2H, m), 2.95-3.05 (1H, m), 3.93 (2H, d, J = 7.0 Hz), 4.30 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.08 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.43 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.58 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.62 (1H, s), 8.25-8.32 (3H, m), 13.13 (1H, br s).	493	491	

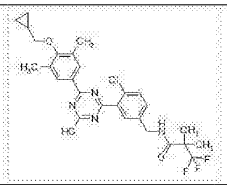
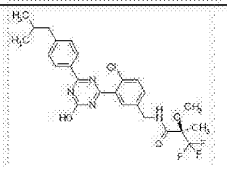
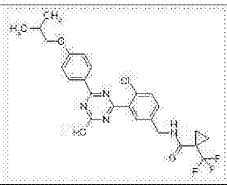
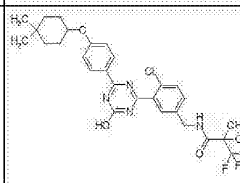
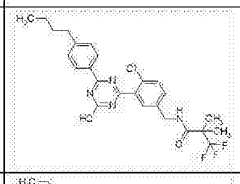
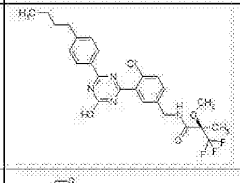
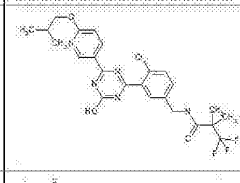
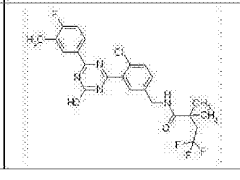
[1466]

[1467] [표 1-22]

1-169		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.32-0.36 (2H, m), 0.55-0.62 (2H, m), 1.20-1.29 (1H, m), 1.74 (3H, s), 3.93 (2H, d, J = 6.7 Hz), 4.43 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.07 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.41 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.60 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.65 (1H, s), 8.29 (2H, d, J = 8.4 Hz), 9.10 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.14 (1H, br s).	575	573	
1-170		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.33-0.38 (2H, m), 0.56-0.62 (2H, m), 1.20-1.31 (1H, m), 1.57-1.90 (6H, m), 1.97-2.09 (2H, m), 2.29-2.39 (1H, m), 3.93 (2H, d, J = 7.1 Hz), 4.31-4.33 (2H, br m), 7.08 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.44 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.58 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.64 (1H, s), 8.29 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.50 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.14 (1H, br s).	529	527	
1-171		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.33-0.38 (2H, m), 0.56-0.62 (2H, m), 0.79 (6H, t, J = 7.5 Hz), 1.20-1.54 (5H, m), 1.98-2.07 (1H, m), 3.94 (2H, d, J = 7.1 Hz), 4.34 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.08 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.46 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.60 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.66 (1H, s), 8.29 (2H, d, J = 9.0 Hz), 8.46 (1H, t, J = 5.7 Hz), 13.14 (1H, br s).	481	479	
1-172		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.99-1.33 (5H, m), 1.38 (6H, s), 1.62-1.86 (6H, m), 3.89 (2H, d, J = 6.2 Hz), 4.36 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.06 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.40 (1H, dd, J = 8.4, 2.0 Hz), 7.57 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.62 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.29 (2H, d, J = 9.0 Hz), 8.64 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.15 (1H, br s).	563	561	
1-173		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.33-0.37 (2H, m), 0.56-0.62 (2H, m), 1.11 (6H, s), 1.17 (6H, s), 1.20-1.29 (2H, m), 3.93 (2H, d, J = 7.1 Hz), 4.29 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.07 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.43 (1H, dd, J = 8.4, 2.0 Hz), 7.57 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.62 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.29 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.37 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.14 (1H, br s).	507	505	
1-174		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 2.51 (3H, s), 7.49-7.46 (3H, m), 7.63-7.60 (2H, m), 7.66 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.77 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.96 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.22 (1H, s), 8.53 (2H, d, J = 8.6 Hz), 13.46 (1H, s).	389	387	
1-175		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.36 (2H, td, J = 5.2, 3.9 Hz), 0.56-0.60 (2H, m), 1.23-1.30 (1H, m), 1.38 (6H, s), 2.21 (3H, s), 3.91 (2H, d, J = 6.7 Hz), 4.34 (2H, d, J = 5.8 Hz), 6.97 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.29 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.47 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.53 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.08-8.14 (2H, m), 8.61 (1H, t, J = 5.8 Hz).	535	533	

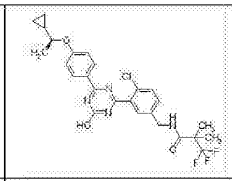
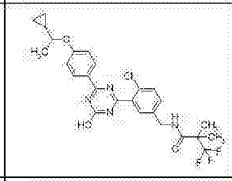
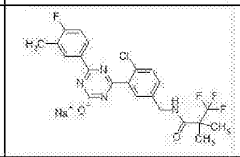
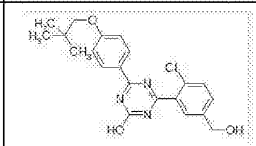
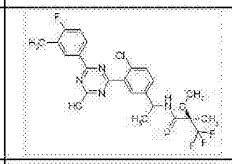
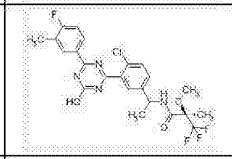
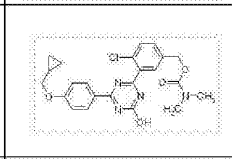
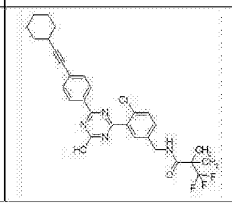
[1468]

[1469] [표 1-23]

1-176		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.30 (2H, td, J = 5.3, 4.0 Hz), 0.56 (2H, ddd, J = 9.2, 5.3, 3.1 Hz), 1.22-1.27 (1H, m), 1.38 (6H, s), 2.29 (6H, s), 3.69 (2H, d, J = 7.0 Hz), 4.36 (2H, d, J = 5.8 Hz), 7.41 (1H, dd, J = 8.4, 1.9 Hz), 7.58 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.61 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.02 (2H, s), 8.64 (1H, t, J = 5.8 Hz), 13.18 (1H, br s).	549	547	
1-177		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.88 (6H, d, J = 6.4 Hz), 1.54 (3H, s), 1.83-1.96 (1H, m), 2.55 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.36 (3H, s), 4.31-4.45 (2H, m), 7.35 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.45 (1H, dd, J = 8.1, 2.0 Hz), 7.60 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.67 (1H, br s), 8.28 (2H, d, J = 8.3 Hz), 9.03 (1H, t, J = 6.2 Hz), 13.26 (1H, br s).	523	521	
1-178		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.99 (6H, d, J = 6.4 Hz), 1.20-1.39 (4H, m), 1.98-2.13 (1H, m), 3.84 (2H, d, J = 6.4 Hz), 4.33 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.05 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.37 (1H, dd, J = 8.3, 2.0 Hz), 7.54 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.60 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.28 (2H, d, J = 9.1 Hz), 8.46 (1H, t, J = 5.8 Hz), 13.15 (1H, br s).	521	519	
1-179		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.94 (3H, s), 0.95 (3H, s), 1.27-1.36 (2H, m), 1.38 (6H, s), 1.41-1.49 (2H, m), 1.56-1.66 (2H, m), 1.80-1.89 (2H, m), 4.36 (2H, d, J = 5.7 Hz), 4.45-4.53 (1H, m), 7.07 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.40 (1H, dd, J = 8.2, 2.0 Hz), 7.58 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.63 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.28 (2H, d, J = 9.0 Hz), 8.63 (1H, t, J = 6.1 Hz), 13.13 (1H, br s).	577	575	
1-180		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.91 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.27-1.37 (2H, m), 1.38 (6H, s), 1.55-1.64 (2H, m), 2.67 (2H, t, J = 7.7 Hz), 4.37 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.38 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.42 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.59 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.64 (1H, s), 8.25 (2H, d, J = 8.2 Hz), 8.64 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.27 (1H, br s).	507	505	
1-181		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.90 (3H, t, J = 7.7 Hz), 1.26-1.37 (2H, m), 1.54 (3H, s), 1.55-1.64 (2H, m), 2.67 (2H, t, J = 7.7 Hz), 3.36 (3H, s), 4.32-4.44 (2H, m), 7.38 (2H, d, J = 7.5 Hz), 7.44 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.59 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.66 (1H, s), 8.25 (2H, d, J = 7.5 Hz), 9.03 (1H, t, J = 6.2 Hz), 13.27 (1H, br s).	523	521	
1-182		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.99 (6H, t, J = 6.0 Hz), 1.37 (6H, s), 2.00-2.10 (1H, m), 4.11 (2H, d, J = 6.5 Hz), 4.34 (2H, d, J = 6.0 Hz), 6.88 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.30 (1H, dd, J = 8.1, 2.1 Hz), 7.48 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.57 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.47 (1H, dd, J = 8.7, 2.4 Hz), 8.60 (1H, t, J = 6.0 Hz), 9.02 (1H, d, J = 2.4 Hz).	524	522	
1-183		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.24 (6H, s), 2.32 (3H, d, J = 1.3 Hz), 2.59 (2H, q, J = 12.1 Hz), 4.34 (2H, d, J = 6.2 Hz), 7.32 (1H, t, J = 9.2 Hz), 7.44 (1H, dd, J = 8.4, 2.0 Hz), 7.59 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.63 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.19-8.25 (1H, m), 8.28 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.35 (1H, t, J = 5.8 Hz), 13.33 (1H, br s).	497	495	

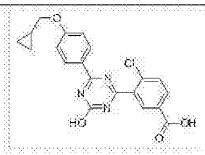
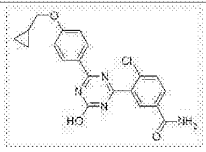
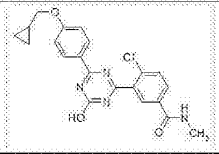
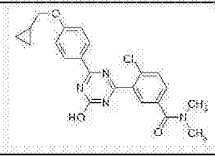
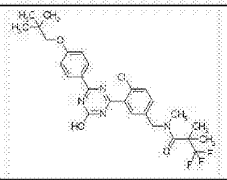
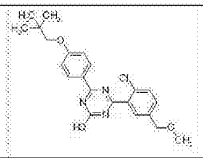
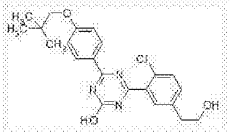
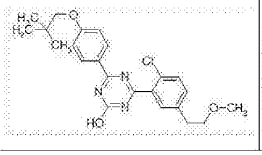
[1470]

[1471] [표 1-24]

1-184		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.29-0.39 (2H, m), 0.47-0.55 (2H, m), 1.08-1.17 (1H, m), 1.32 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.38 (6H, s), 4.10-4.18 (1H, m), 4.36 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.05 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.41 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.58 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.63 (1H, s), 8.27 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.63 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.13 (1H, br s).	535	533	
1-185		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.29-0.39 (2H, m), 0.47-0.55 (2H, m), 1.08-1.17 (1H, m), 1.32 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.38 (6H, s), 4.10-4.18 (1H, m), 4.36 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.05 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.41 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.58 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.63 (1H, s), 8.27 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.63 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.13 (1H, br s).	535	533	
1-186		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.37 (6H, s), 2.28 (3H, d, J = 1.2 Hz), 4.33 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.15 (1H, t, J = 9.1 Hz), 7.22 (1H, dd, J = 8.4, 2.3 Hz), 7.41 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.49 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.10-8.16 (1H, m), 8.19 (1H, dd, J = 8.1, 1.6 Hz), 8.59 (1H, t, J = 6.0 Hz).	505	503	
1-187		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.02 (9H, s), 3.75 (2H, s), 4.57 (2H, d, J = 5.7 Hz), 5.42 (1H, t, J = 5.7 Hz), 7.10 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.53 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.59 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.71 (1H, s), 8.31 (2H, d, J = 8.8 Hz), 13.13 (1H, br s).	400	398	
1-188		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.45 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.49 (3H, s), 2.32 (3H, s), 3.33 (3H, s), 5.02-5.10 (1H, m), 7.32 (1H, t, J = 9.3 Hz), 7.60 (2H, s), 7.76 (1H, s), 8.18-8.24 (1H, m), 8.27 (1H, d, J = 6.8 Hz), 8.81 (1H, d, J = 8.4 Hz), 13.32 (1H, s).	513	511	1
1-189		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.46 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.54 (3H, s), 2.31 (3H, s), 3.37 (3H, s), 5.02-5.11 (1H, m), 7.32 (1H, t, J = 9.2 Hz), 7.54 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.72 (1H, s), 8.19-8.25 (1H, m), 8.28 (1H, d, J = 7.3 Hz), 8.83 (1H, d, J = 8.2 Hz), 13.33 (1H, br s).	513	511	1
1-190		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.33-0.37 (2H, m), 0.56-0.62 (2H, m), 1.21-1.30 (1H, m), 2.85 (3H, br s), 2.90 (3H, br s), 3.94 (2H, d, J = 7.1 Hz), 5.13 (2H, s), 7.09 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.56-7.67 (2H, br m), 7.78 (1H, br s), 8.30 (2H, d, J = 8.6 Hz), 13.15 (1H, br s).	455	453	
1-191		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.30-1.40 (9H, m), 1.44-1.55 (3H, m), 1.64-1.74 (2H, m), 1.80-1.88 (2H, m), 2.63-2.70 (1H, m), 4.33 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.25 (1H, dd, J = 8.6, 2.1 Hz), 7.40-7.46 (3H, m), 7.52 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.25 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.59 (1H, t, J = 6.0 Hz).	557	555	

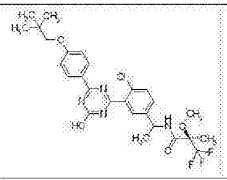
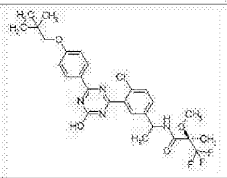
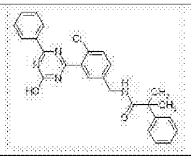
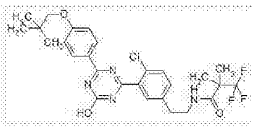
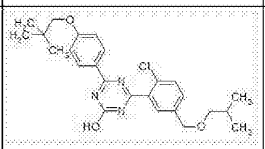
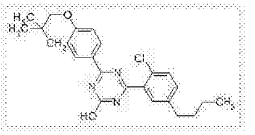
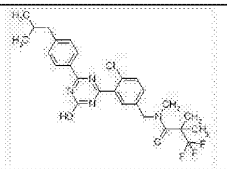
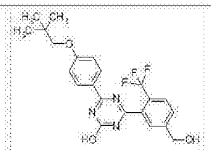
[1472]

[1473] [표 1-25]

1-192		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.35 (2H, dt, J = 7.9, 2.8 Hz), 0.57-0.61 (2H, m), 1.21-1.30 (1H, m), 3.94 (2H, d, J = 7.0 Hz), 7.09 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.77 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.09 (1H, dd, J = 8.4, 1.8 Hz), 8.30 (2H, d, J = 9.0 Hz), 8.33 (1H, s), 13.31 (1H, s).	398	396	
1-193		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.35 (2H, td, J = 5.2, 4.1 Hz), 0.56-0.62 (2H, m), 1.21-1.29 (1H, m), 3.94 (2H, d, J = 7.0 Hz), 7.08 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.58 (1H, s), 7.74 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.06 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.17 (1H, s), 8.27 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.31 (2H, d, J = 8.8 Hz), 13.14 (1H, s).	397	395	
1-194		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.35 (2H, q, J = 4.8 Hz), 0.57-0.61 (2H, m), 1.22-1.29 (1H, m), 2.81 (3H, d, J = 4.4 Hz), 3.94 (2H, d, J = 7.0 Hz), 7.09 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.75 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.02 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.24 (1H, s), 8.31 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.63-8.67 (1H, m), 13.19 (1H, s).	411	409	
1-195		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.33-0.37 (2H, m), 0.57-0.61 (2H, m), 1.20-1.30 (1H, m), 2.95 (3H, s), 3.00 (3H, s), 3.94 (2H, d, J = 7.0 Hz), 7.09 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.63 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.70 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.83 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.30 (2H, d, J = 9.1 Hz), 13.16 (1H, s).	425	423	
1-196		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.02 (9H, s), 1.51 (6H, s), 3.05 (3H, s), 3.75 (2H, s), 4.65 (2H, s), 7.10 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.41 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.61-7.66 (2H, m), 8.31 (2H, d, J = 8.8 Hz), 13.15 (1H, br s).	551	549	
1-197		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.02 (9H, s), 3.34 (3H, s), 3.75 (2H, s), 4.49 (2H, s), 7.10 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.53 (1H, dd, J = 8.2, 2.0 Hz), 7.62 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.72 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.31 (2H, d, J = 8.8 Hz), 13.14 (1H, br s).	414	412	
1-198		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.02 (9H, s), 2.79 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.65 (2H, td, J = 6.6, 5.1 Hz), 3.75 (2H, s), 4.69 (1H, t, J = 5.1 Hz), 7.10 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.47 (1H, s), 7.54 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.63 (1H, s), 8.31 (2H, d, J = 8.8 Hz), 13.10 (1H, br s).	414	412	
1-199		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.02 (9H, s), 2.89 (2H, t, J = 6.5 Hz), 3.25 (3H, s), 3.58 (2H, t, J = 6.5 Hz), 3.75 (2H, s), 7.10 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.47 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.55 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.65 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.31 (2H, d, J = 8.8 Hz), 13.10 (1H, s).	428	426	

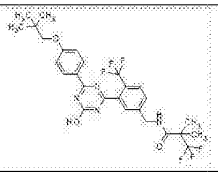
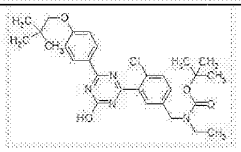
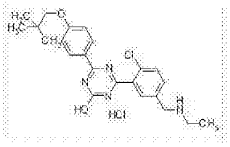
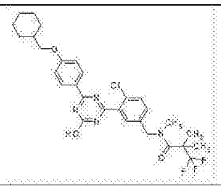
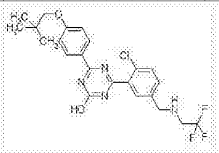
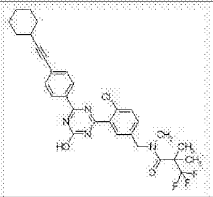
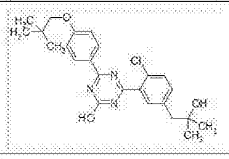
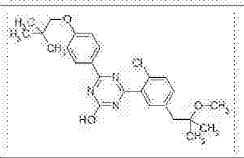
[1474]

[1475] [표 1-26]

1-200		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.02 (9H, s), 1.45 (3H, d, J = 7.1 Hz), 1.49 (3H, s), 3.33 (3H, s), 3.75 (2H, s), 5.02-5.11 (1H, m), 7.09 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.58 (2H, s), 7.76 (1H, s), 8.29 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.82 (1H, d, J = 8.2 Hz), 13.14 (1H, br s).	567	565	2
1-201		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.02 (9H, s), 1.47 (3H, d, J = 7.1 Hz), 1.54 (3H, s), 3.37 (3H, s), 3.75 (2H, s), 5.02-5.11 (1H, m), 7.09 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.51 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.59 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.72 (1H, s), 8.31 (2H, d, J = 8.2 Hz), 8.83 (1H, d, J = 8.2 Hz), 13.15 (1H, br s).	567	565	2
1-202		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.48 (6H, s), 4.29 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.08 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.21 (2H, t, J = 7.6 Hz), 7.30 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.33-7.41 (2H, m), 7.52-7.60 (3H, m), 7.68 (1H, t, J = 7.2 Hz), 8.03 (1H, t, J = 6.0 Hz), 8.34 (2H, d, J = 8.1 Hz), 13.33 (1H, br s).	459	457	
1-203		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.00 (9H, t, J = 16.5 Hz), 1.29 (6H, s), 2.80 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.30 (4H, s), 3.34 (3H, q, J = 6.7 Hz), 3.73 (2H, s), 7.07 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.37 (1H, dd, J = 8.4, 2.0 Hz), 7.51 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.57 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.00 (1H, t, J = 5.6 Hz), 8.29 (2H, d, J = 8.8 Hz), 13.10 (1H, br s).	551	549	
1-204		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.89 (6H, d, J = 6.7 Hz), 1.02 (9H, s), 1.81-1.91 (1H, m), 3.25 (2H, d, J = 6.5 Hz), 3.75 (2H, s), 4.53 (2H, s), 7.10 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.54 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.62 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.73 (1H, s), 8.31 (2H, d, J = 8.8 Hz), 13.12 (1H, s).	456	454	
1-205		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.91 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.02 (9H, s), 1.28-1.37 (2H, m), 1.55-1.62 (2H, m), 2.65 (2H, t, J = 7.7 Hz), 3.75 (2H, s), 7.10 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.43 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.53 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.61 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.31 (2H, d, J = 9.1 Hz), 13.09 (1H, s).	426	424	
1-206		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.88 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.51 (6H, s), 1.84-1.95 (1H, m), 2.55 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.05 (3H, s), 4.65 (2H, s), 7.35 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.41 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.62-7.66 (2H, m), 8.26 (2H, d, J = 8.4 Hz), 13.26 (1H, br s).	521	519	
1-207		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.01 (9H, s), 3.75 (2H, s), 4.67 (2H, d, J = 5.5 Hz), 5.55 (1H, t, J = 5.5 Hz), 7.10 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.73 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.78 (1H, s), 7.90 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.29 (2H, d, J = 8.8 Hz), 13.21 (1H, br s).	434	432	

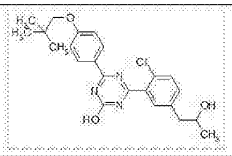
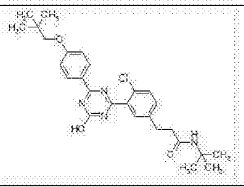
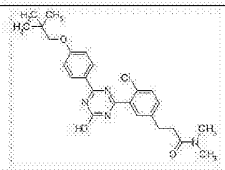
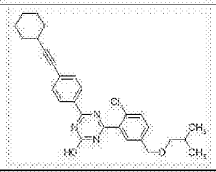
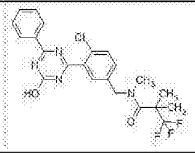
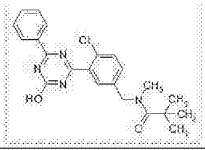
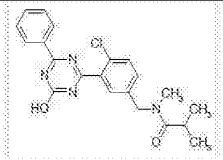
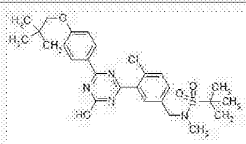
[1476]

[1477] [표 1-27]

1-208		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.01 (9H, s), 1.39 (6H, s), 3.74 (2H, s), 4.44 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.08 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.57 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.68 (1H, s), 7.88 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.28 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.69 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.23 (1H, br s).	571	569	
1-209		1H-NMR (CDCl3) δ: 1.07 (9H, s), 1.12 (3H, t, J = 5.8 Hz), 1.48 (9H, br s), 3.27 (2H, br s), 3.70 (2H, s), 4.48 (2H, s), 7.02 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.41 (1H, br s), 7.50 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.89 (1H, s), 8.50 (2H, d, J = 8.4 Hz).	527	525	
1-210		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.02 (9H, s), 1.23 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.99 (2H, dt, J = 19.7, 7.2 Hz), 3.76 (2H, s), 4.23 (2H, t, J = 6.0 Hz), 7.13 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.74 (2H, s), 7.97 (1H, s), 8.33 (2H, d, J = 9.1 Hz), 9.05 (2H, s).	427	425	
1-211		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.00-1.32 (6H, m), 1.51 (6H, s), 1.61-1.85 (6H, m), 3.05 (3H, s), 3.89 (2H, d, J = 6.2 Hz), 4.65 (2H, s), 7.08 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.40 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.61-7.65 (2H, m), 8.30 (2H, d, J = 9.0 Hz), 13.14 (1H, br s).	577	575	
1-212		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.02 (9H, s), 3.24 (2H, q, J = 9.5 Hz), 3.75 (2H, s), 3.86 (2H, s), 7.10 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.54-7.63 (2H, m), 7.74 (1H, s), 8.32 (2H, d, J = 8.6 Hz), 13.11 (1H, s).	481	479	
1-213		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.30-1.41 (3H, m), 1.44-1.56 (9H, m), 1.65-1.73 (2H, m), 1.81-1.88 (2H, m), 2.66-2.73 (1H, m), 3.05 (3H, s), 4.65 (2H, s), 7.42 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.54 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.62-7.68 (2H, m), 8.30 (2H, d, J = 8.4 Hz), 13.36 (1H, br s).	571	569	
1-214		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.02 (9H, s), 1.09 (6H, s), 2.72 (2H, s), 3.75 (2H, s), 4.40 (1H, s), 7.10 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.44 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.53 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.61 (1H, s), 8.31 (2H, d, J = 8.8 Hz), 13.10 (1H, br s).	442	440	
1-215		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.02 (9H, s), 1.10 (6H, s), 2.81 (2H, s), 3.17 (3H, s), 3.75 (2H, s), 7.10 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.41 (1H, dd, J = 8.5, 1.7 Hz), 7.53 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.58 (1H, d, J = 1.7 Hz), 8.31 (2H, d, J = 8.8 Hz), 13.10 (1H, s).	456	454	

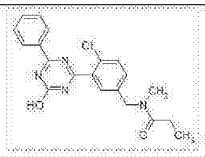
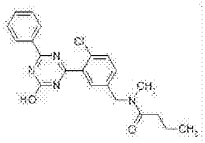
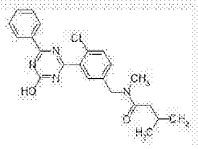
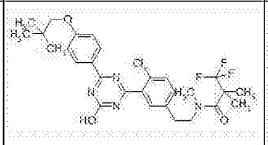
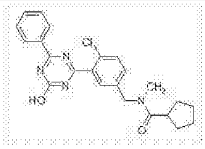
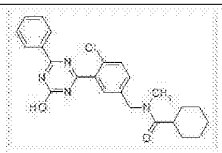
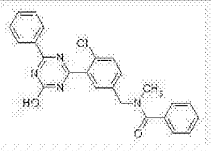
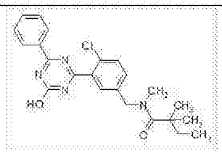
[1478]

[1479] [표 1-28]

1-216		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.00 (9H, s), 1.06 (3H, d, J = 6.3 Hz), 2.68 (2H, d, J = 6.0 Hz), 3.73 (2H, s), 3.82-3.88 (1H, m), 4.60 (1H, d, J = 4.9 Hz), 7.09 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.42 (1H, d, J = 9.3 Hz), 7.51 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.59 (1H, s), 8.30 (2H, d, J = 9.1 Hz), 13.08 (1H, s).	428	426	
1-217		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.02 (9H, s), 1.20 (9H, s), 2.36 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.88 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.75 (2H, s), 7.10 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.40-7.46 (2H, m), 7.53 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.61 (1H, s), 8.31 (2H, d, J = 8.8 Hz), 13.11 (1H, br s).	497	495	
1-218		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.02 (9H, s), 2.66 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.81 (3H, s), 2.87 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.95 (3H, s), 3.75 (2H, s), 7.10 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.46-7.56 (2H, m), 7.66 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.31 (2H, d, J = 9.0 Hz), 13.11 (1H, br s).	469	467	
1-219		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.89 (6H, d, J = 6.5 Hz), 1.30-1.40 (3H, m), 1.46-1.55 (3H, m), 1.65-1.73 (2H, m), 1.80-1.90 (3H, m), 2.67-2.72 (1H, m), 3.25 (2H, d, J = 6.5 Hz), 4.53 (2H, s), 7.54 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.57 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.64 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.73 (1H, s), 8.31 (2H, d, J = 8.4 Hz), 13.33 (1H, br s).	476	474	
1-220		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.51 (6H, s), 3.06 (3H, s), 4.65 (2H, s), 7.42 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.56 (2H, t, J = 7.7 Hz), 7.62-7.69 (3H, m), 8.34 (2H, d, J = 7.7 Hz), 13.34 (1H, br s).	465	463	
1-221		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.24 (9H, s), 3.02 (3H, s), 4.62 (2H, s), 7.40 (1H, dd, J = 8.4, 1.8 Hz), 7.56 (2H, t, J = 7.6 Hz), 7.61-7.69 (3H, m), 8.34 (2H, d, J = 7.6 Hz), 13.34 (1H, br s).	465	463	
1-222		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.01 (1.8H, d, J = 6.7 Hz), 1.04 (4.2H, d, J = 6.7 Hz), 2.84 (0.9H, s), 2.84-2.88 (0.3H, m), 2.90-2.97 (0.7H, m), 3.01 (2.1H, s), 4.57 (1.4H, s), 4.71 (0.6H, s), 7.42 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.57 (2H, t, J = 7.6 Hz), 7.60-7.69 (3H, m), 8.34 (2H, d, J = 7.6 Hz), 13.34 (1H, br s).	397	395	
1-223		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.02 (9H, s), 1.37 (9H, s), 2.79 (3H, s), 3.75 (2H, s), 4.50 (2H, s), 7.11 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.55 (1H, dd, J = 8.1, 1.6 Hz), 7.68 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.72 (1H, s), 8.31 (2H, d, J = 8.9 Hz), 13.17 (1H, br s).	533	531	

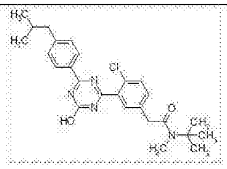
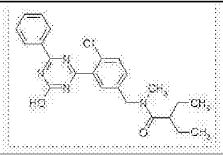
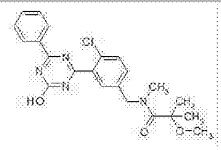
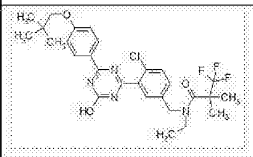
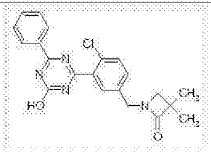
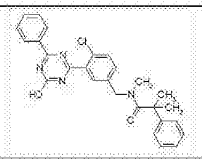
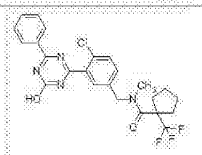
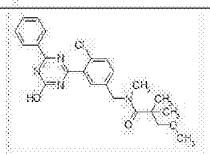
[1480]

[1481] [표 1-29]

1-224		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.97-1.05 (3H, m), 2.34-2.43 (2H, m), 2.85 (0.9H, s), 2.96 (2.1H, s), 4.57 (1.4H, s), 4.65 (0.6H, s), 7.44 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.54-7.69 (5H, m), 8.34 (2H, d, J = 8.4 Hz), 13.35 (1H, br s).	383	381	
1-225		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.84-0.93 (3H, m), 1.50-1.60 (2H, m), 2.31-2.38 (2H, m), 2.84 (0.9H, s), 2.96 (2.1H, s), 4.57 (1.4H, s), 4.66 (0.6H, s), 7.41-7.46 (1H, m), 7.54-7.69 (5H, m), 8.34 (2H, d, J = 7.6 Hz), 13.34 (1H, br s).	397	395	
1-226		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.87-0.93 (6H, m), 1.99-2.10 (1H, m), 2.22-2.28 (2H, m), 2.84 (0.9H, s), 2.97 (2.1H, s), 4.58 (1.4H, s), 4.66 (0.6H, s), 7.40-7.46 (1H, m), 7.56 (2H, t, J = 7.6 Hz), 7.60-7.70 (3H, m), 8.34 (2H, d, J = 7.6 Hz), 13.34 (1H, br s).	411	409	
1-227		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.02 (9H, s), 1.43 (6H, s), 2.88 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.03 (3H, s), 3.55 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.74 (2H, s), 7.09 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.45 (1H, dd, J = 8.0, 2.0 Hz), 7.55 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.64 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.30 (2H, d, J = 9.0 Hz), 13.11 (1H, br s).	565	563	
1-228		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.46-1.86 (8H, m), 2.83 (0.9H, s), 2.96-3.10 (1H, m), 3.01 (2.1H, s), 4.57 (1.4H, s), 4.72 (0.6H, s), 7.42 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.56 (2H, t, J = 7.6 Hz), 7.60-7.69 (3H, m), 8.34 (2H, d, J = 7.6 Hz), 13.33 (1H, br s).	423	421	
1-229		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.10-1.43 (5H, m), 1.58-1.77 (5H, m), 2.56-2.66 (1H, m), 2.81 (0.9H, s), 3.01 (2.1H, s), 4.56 (1.4H, s), 4.70 (0.6H, s), 7.38-7.43 (1H, m), 7.56 (2H, t, J = 7.6 Hz), 7.59-7.69 (3H, m), 8.34 (2H, d, J = 7.6 Hz), 13.34 (1H, br s)	437	435	
1-230		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 2.87-2.97 (3H, m), 4.54 (0.8H, s), 4.75 (1.2H, s), 7.39-7.51 (5.4H, m), 7.54-7.61 (2.6H, m), 7.62-7.70 (2.4H, m), 7.74-7.83 (0.6H, m), 8.35 (2H, d, J = 7.6 Hz), 13.35 (1H, br s).	431	429	
1-231		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.79 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.19 (6H, s), 1.64 (2H, q, J = 7.4 Hz), 3.02 (3H, s), 4.61 (2H, s), 7.43 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.56 (2H, t, J = 7.6 Hz), 7.61-7.69 (3H, m), 8.34 (2H, d, J = 7.6 Hz), 13.33 (1H, br s).	425	423	

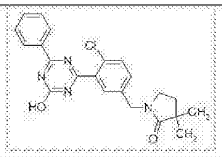
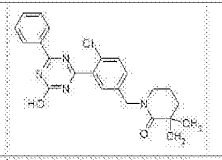
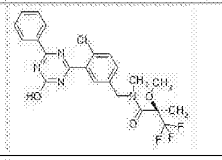
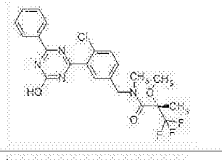
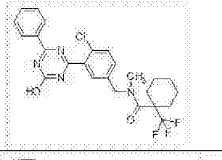
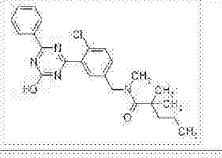
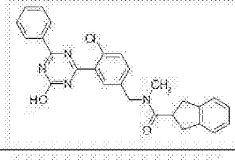
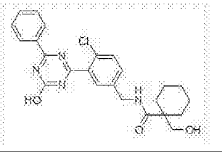
[1482]

[1483] [표 1-30]

1-232		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.88 (6H, d, J = 6.7 Hz), 1.35 (9H, s), 1.84-1.95 (1H, m), 2.55 (2H, d, J = 7.4 Hz), 2.90 (3H, s), 3.77 (2H, s), 7.35 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.41 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.57 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.62 (1H, s), 8.26 (2H, d, J = 8.1 Hz), 13.24 (1H, br s).	467	465	
1-233		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.75-0.84 (6H, m), 1.33-1.46 (2H, m), 1.47-1.60 (2H, m), 2.62-2.71 (1H, m), 2.88 (0.9H, s), 3.03 (2.1H, s), 4.61 (1.4H, s), 4.72 (0.6H, s), 7.41-7.47 (1H, m), 7.56 (2H, t, J = 7.6 Hz), 7.61-7.69 (3H, m), 8.33 (2H, d, J = 7.6 Hz), 13.35 (1H, br s).	425	423	
1-234		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.37 (6H, s), 2.78 (0.6H, br s), 3.14 (3H, s), 3.23 (2.4H, br s), 4.59 (1.6H, s), 5.09 (0.4H, br s), 7.45 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.56 (2H, t, J = 7.9 Hz), 7.61-7.69 (3H, m), 8.33 (2H, d, J = 7.9 Hz), 13.33 (1H, br s).	427	425	
1-235		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.02 (9H, s), 1.12 (3H, t, J = 6.8 Hz), 1.50 (6H, s), 3.42 (2H, br s), 3.75 (2H, s), 4.66 (2H, s), 7.09 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.40 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.62 (1H, s), 8.30 (2H, d, J = 8.8 Hz), 13.14 (1H, s).	565	563	
1-236		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.21 (6H, s), 3.04 (2H, s), 4.41 (2H, s), 7.48 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.57 (2H, t, J = 7.6 Hz), 7.64-7.71 (3H, m), 8.35 (2H, d, J = 7.6 Hz), 13.34 (1H, br s).	395	393	
1-237		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.48 (6H, s), 2.45 (3H, br s), 4.55 (2H, br s), 7.18 (1H, t, J = 7.2 Hz), 7.22-7.26 (2H, m), 7.28-7.34 (2H, m), 7.41 (1H, br s), 7.53-7.68 (5H, m), 8.35 (2H, d, J = 8.1 Hz), 13.34 (1H, br s).	473	471	
1-238		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.56-1.67 (4H, m), 2.08-2.17 (2H, m), 2.37-2.46 (2H, m), 3.02 (3H, s), 4.65 (2H, s), 7.39 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.55 (2H, t, J = 8.0 Hz), 7.60-7.68 (3H, m), 8.34 (2H, d, J = 8.0 Hz), 13.34 (1H, br s).	491	489	
1-239		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.23 (6H, s), 3.02 (3H, s), 3.20 (3H, s), 3.43 (2H, s), 4.63 (2H, s), 7.42 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.54-7.70 (5H, m), 8.34 (2H, d, J = 7.6 Hz), 13.36 (1H, br s).	441	439	

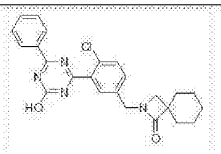
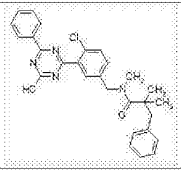
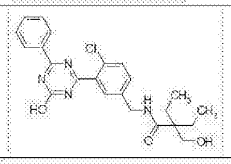
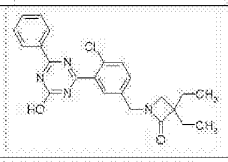
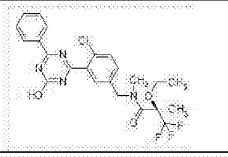
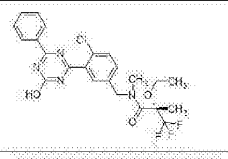
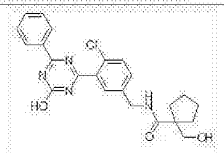
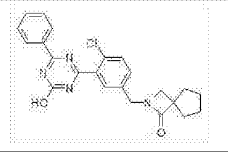
[1484]

[1485] [표 1-31]

1-240		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.07 (6H, s), 1.83 (2H, t, J = 6.9 Hz), 3.21 (2H, t, J = 6.9 Hz), 4.44 (2H, s), 7.42 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.57 (2H, t, J = 7.6 Hz), 7.62-7.69 (3H, m), 8.34 (2H, d, J = 7.6 Hz), 13.34 (1H, br s).	409	407	
1-241		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.15 (6H, s), 1.64-1.69 (2H, m), 1.74-1.81 (2H, m), 3.26 (2H, t, J = 6.0 Hz), 4.53 (2H, s), 7.42 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.56 (2H, t, J = 7.4 Hz), 7.60-7.69 (3H, m), 8.35 (2H, d, J = 7.4 Hz), 13.33 (1H, br s).	423	421	
1-242		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.61 (3H, s), 2.82 (0.6H, br s), 3.23 (2.4H, s), 3.37 (3H, s), 4.64 (1.6H, s), 4.87-5.12 (0.4H, m), 7.46 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.56 (2H, t, J = 7.6 Hz), 7.63-7.71 (3H, m), 8.34 (2H, d, J = 7.6 Hz), 13.34 (1H, br s).	481	479	
1-243		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.61 (3H, s), 2.82 (0.6H, br s), 3.23 (2.4H, s), 3.37 (3H, s), 4.64 (1.6H, s), 4.87-5.12 (0.4H, m), 7.46 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.56 (2H, t, J = 7.6 Hz), 7.63-7.71 (3H, m), 8.34 (2H, d, J = 7.6 Hz), 13.34 (1H, br s).	481	479	
1-244		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.18-1.31 (3H, m), 1.46-1.59 (3H, m), 1.63-1.72 (2H, m), 2.51-2.56 (2H, m), 3.15 (3H, s), 4.71 (2H, s), 7.43 (1H, dd, J = 8.1, 1.8 Hz), 7.56 (2H, t, J = 7.5 Hz), 7.63-7.69 (3H, m), 8.34 (2H, d, J = 7.5 Hz), 13.36 (1H, br s).	505	503	
1-245		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.81 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.15-1.25 (8H, m), 1.54-1.60 (2H, m), 3.02 (3H, s), 4.61 (2H, s), 7.42 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.56 (2H, t, J = 7.4 Hz), 7.60-7.69 (3H, m), 8.34 (2H, d, J = 7.4 Hz), 13.34 (1H, br s).	439	437	
1-246		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 2.88 (0.9H, s), 3.04-3.22 (6.1H, m), 3.63-3.77 (1H, m), 4.62 (1.4H, s), 4.80 (0.6H, s), 7.42-7.48 (1H, m), 7.52-7.56 (2H, m), 7.60-7.69 (3H, m), 8.34 (2H, d, J = 7.9 Hz), 13.35 (1H, br s).	471	469	
1-247		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.14-1.36 (5H, m), 1.38-1.50 (3H, m), 1.89-1.97 (2H, m), 3.37 (2H, s), 4.36 (2H, d, J = 6.0 Hz), 4.75 (1H, br s), 7.49 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.53-7.59 (3H, m), 7.64-7.70 (2H, m), 8.09 (1H, t, J = 6.0 Hz), 8.34 (2H, d, J = 7.4 Hz), 13.32 (1H, br s).	453	451	

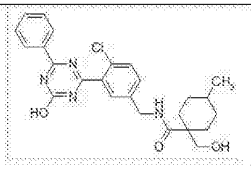
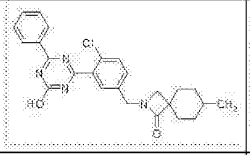
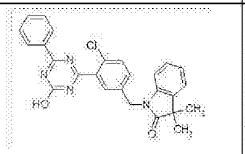
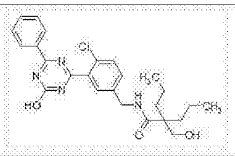
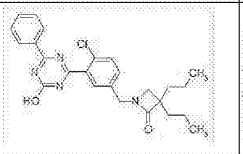
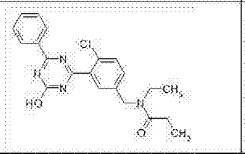
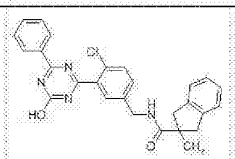
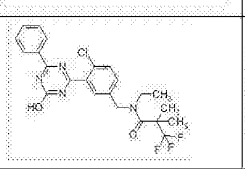
[1486]

[1487] [표 1-32]

1-248		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.26-1.37 (3H, m), 1.42-1.50 (1H, m), 1.59-1.71 (6H, m), 3.02 (2H, s), 4.40 (2H, s), 7.47 (1H, dd, J = 8.1, 2.1 Hz), 7.56 (2H, t, J = 7.9 Hz), 7.63-7.69 (3H, m), 8.34 (2H, d, J = 7.9 Hz), 13.33 (1H, br s).	435	433	
1-249		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.21 (6H, s), 2.94 (2H, s), 3.11 (3H, s), 4.63 (2H, s), 7.06-7.10 (2H, m), 7.11-7.16 (1H, m), 7.16-7.22 (2H, m), 7.39 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.55 (2H, t, J = 7.4 Hz), 7.59-7.67 (3H, m), 8.34 (2H, d, J = 7.4 Hz), 13.35 (1H, br s).	453	451	
1-250		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.71 (6H, t, J = 7.4 Hz), 1.51 (4H, q, J = 7.4 Hz), 3.47 (2H, d, J = 4.0 Hz), 4.34 (2H, d, J = 5.7 Hz), 4.62 (1H, br s), 7.48 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.53-7.61 (3H, m), 7.64-7.71 (2H, m), 8.11 (1H, t, J = 5.7 Hz), 8.34 (2H, d, J = 7.3 Hz), 13.34 (1H, br s).	441	439	
1-251		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.87 (6H, t, J = 7.4 Hz), 1.52-1.63 (4H, m), 3.01 (2H, s), 4.40 (2H, s), 7.49 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.57 (2H, t, J = 7.9 Hz), 7.64-7.72 (3H, m), 8.34 (2H, d, J = 7.9 Hz), 13.35 (1H, br s).	423	421	
1-252		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.02 (0.6H, br s), 1.17 (2.4H, t, J = 6.9 Hz), 1.62 (3H, s), 2.81 (0.6H, s), 3.25 (2.4H, s), 3.54-3.67 (2H, m), 4.63 (1.6H, s), 4.90-5.17 (0.4H, m), 7.45 (1H, dd, J = 8.2, 1.8 Hz), 7.56 (2H, t, J = 7.6 Hz), 7.63-7.69 (3H, m), 8.34 (2H, d, J = 7.6 Hz), 13.34 (1H, br s).	495	493	
1-253		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.02 (0.6H, br s), 1.17 (2.4H, t, J = 6.9 Hz), 1.62 (3H, s), 2.81 (0.6H, s), 3.25 (2.4H, s), 3.54-3.67 (2H, m), 4.63 (1.6H, s), 4.90-5.17 (0.4H, m), 7.45 (1H, dd, J = 8.2, 1.8 Hz), 7.56 (2H, t, J = 7.6 Hz), 7.63-7.69 (3H, m), 8.34 (2H, d, J = 7.6 Hz), 13.34 (1H, br s).	495	493	
1-254		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.51-1.55 (6H, m), 1.86-1.95 (2H, m), 3.46 (2H, s), 4.35 (2H, d, J = 6.0 Hz), 4.99 (1H, br s), 7.47 (1H, dd, J = 8.4, 2.0 Hz), 7.54-7.60 (3H, m), 7.64-7.69 (2H, m), 8.12 (1H, t, J = 6.0 Hz), 8.34 (2H, d, J = 7.7 Hz), 13.34 (1H, br s).	439	437	
1-255		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.53-1.68 (4H, m), 1.77-1.89 (4H, m), 3.17 (2H, s), 4.42 (2H, s), 7.47 (1H, dd, J = 8.3, 2.1 Hz), 7.56 (2H, t, J = 7.6 Hz), 7.64-7.69 (3H, m), 8.35 (2H, d, J = 7.6 Hz).	421	419	

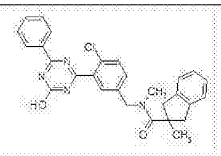
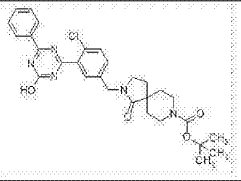
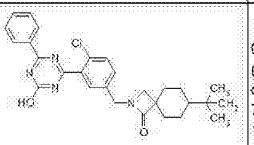
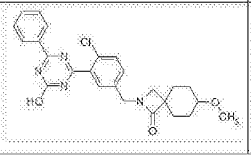
[1488]

[1489] [표 1-33]

1-256		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.69 (3H, d, J = 6.2 Hz), 0.85-0.98 (2H, m), 1.06-1.28 (3H, m), 1.42-1.50 (2H, m), 2.05-2.12 (2H, m), 3.28 (2H, s), 4.38 (2H, d, J = 6.0 Hz), 4.73 (1H, br s), 7.49 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.53-7.59 (3H, m), 7.63-7.69 (2H, m), 8.10 (1H, t, J = 6.0 Hz), 8.34 (2H, d, J = 7.9 Hz), 13.34 (1H, br s).	467	465	3
1-257		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.89 (3H, d, J = 5.5 Hz), 1.33-1.46 (3H, m), 1.51-1.62 (4H, m), 1.87-1.94 (2H, m), 2.94 (2H, s), 4.39 (2H, s), 7.47 (1H, dd, J = 8.3, 2.3 Hz), 7.56 (2H, t, J = 7.9 Hz), 7.63-7.69 (3H, m), 8.34 (2H, d, J = 7.9 Hz), 13.33 (1H, br s).	449	447	3
1-258		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.34 (6H, s), 4.99 (2H, s), 6.97 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.05 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.20 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.39 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.48 (1H, dd, J = 8.3, 1.6 Hz), 7.55 (2H, t, J = 7.6 Hz), 7.59-7.68 (2H, m), 7.75 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.29 (2H, d, J = 7.6 Hz), 13.32 (1H, br s).	457	455	
1-259		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.77 (6H, t, J = 7.3 Hz), 1.03-1.19 (4H, m), 1.36-1.50 (4H, m), 3.46 (2H, s), 4.33 (2H, d, J = 6.0 Hz), 4.62 (1H, br s), 7.47 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.53-7.60 (3H, m), 7.61-7.69 (2H, m), 8.12 (1H, t, J = 6.0 Hz), 8.34 (2H, d, J = 7.6 Hz), 13.35 (1H, br s).	469	467	
1-260		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.84 (6H, t, J = 7.2 Hz), 1.14-1.29 (2H, m), 1.30-1.58 (6H, m), 3.02 (2H, s), 4.39 (2H, s), 7.48 (1H, dd, J = 8.3, 2.1 Hz), 7.57 (2H, t, J = 7.9 Hz), 7.64-7.70 (3H, m), 8.34 (2H, d, J = 7.9 Hz), 13.36 (1H, br s).	451	449	
1-261		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.96-1.06 (3.9H, m), 1.10 (2.1H, t, J = 7.2 Hz), 2.31 (0.6H, q, J = 7.2 Hz), 2.42 (1.4H, q, J = 7.2 Hz), 3.29-3.35 (2H, m), 4.56 (1.4H, s), 4.63 (0.6H, s), 7.45 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.54-7.69 (5H, m), 8.34 (2H, d, J = 7.9 Hz), 13.33 (1H, br s).	397	395	
1-262		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.28 (3H, s), 2.75 (2H, d, J = 15.7 Hz), 3.36 (2H, d, J = 15.7 Hz), 4.37 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.06-7.11 (2H, m), 7.14-7.18 (2H, m), 7.44 (1H, dd, J = 8.3, 2.1 Hz), 7.52-7.62 (4H, m), 7.66 (1H, t, J = 7.4 Hz), 8.34 (2H, d, J = 7.4 Hz), 8.41 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.32 (1H, br s).	471	469	
1-263		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.13 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.50 (6H, s), 3.42 (2H, br s), 4.66 (2H, s), 7.41 (1H, dd, J = 8.3, 1.8 Hz), 7.56 (2H, t, J = 7.9 Hz), 7.61-7.69 (3H, m), 8.34 (2H, d, J = 7.9 Hz), 13.33 (1H, br s).	479	477	

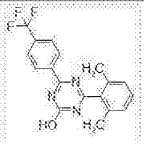
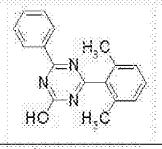
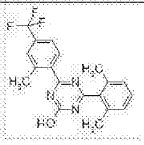
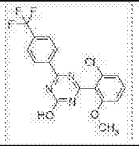
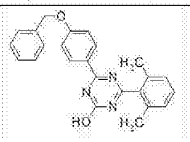
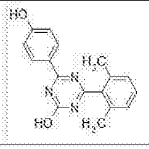
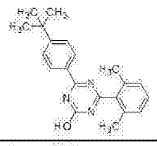
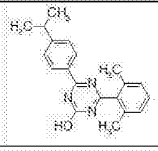
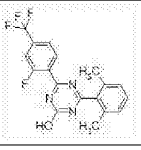
[1490]

[1491] [표 1-34]

1-264		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.31 (3H, s), 2.91 (2H, d, J = 16.0 Hz), 3.04 (3H, br s), 3.51 (2H, d, J = 16.0 Hz), 4.66 (2H, br s), 7.11-7.15 (2H, m), 7.17-7.21 (2H, m), 7.45 (1H, dd, J = 8.3, 2.1 Hz), 7.54 (2H, t, J = 7.9 Hz), 7.61-7.67 (3H, m), 8.33 (2H, d, J = 7.9 Hz), 13.33 (1H, br s).	485	483	
1-265		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.34-1.42 (2H, m), 1.40 (9H, s), 1.53-1.63 (2H, m), 1.96 (2H, t, J = 6.8 Hz), 2.86-3.00 (2H, m), 3.25 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.78-3.87 (2H, m), 4.46 (2H, s), 7.42 (1H, dd, J = 8.3, 2.1 Hz), 7.54-7.59 (2H, m), 7.60-7.69 (3H, m), 8.34 (2H, d, J = 7.7 Hz), 13.34 (1H, br s).	550	548	
1-266		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.83 (9H, s), 0.90-0.99 (1H, m), 1.41-1.67 (6H, m), 1.96-2.03 (2H, m), 2.92 (2H, s), 4.38 (2H, s), 7.47 (1H, dd, J = 8.3, 1.8 Hz), 7.56 (2H, t, J = 7.6 Hz), 7.63-7.69 (3H, m), 8.34 (2H, d, J = 7.6 Hz), 13.34 (1H, br s).	491	489	4
1-267		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.48-1.65 (4H, m), 1.67-1.77 (2H, m), 1.82-1.91 (2H, m), 3.03 (2H, s), 3.21 (3H, s), 3.23-3.29 (1H, m), 4.40 (2H, s), 7.48 (1H, dd, J = 8.1, 1.8 Hz), 7.56 (2H, t, J = 7.6 Hz), 7.63-7.70 (3H, m), 8.34 (2H, d, J = 7.6 Hz), 13.34 (1H, br s).	465	463	5

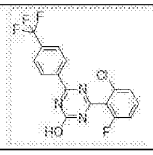
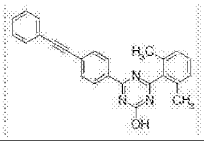
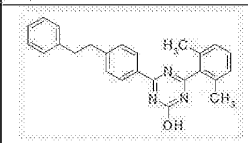
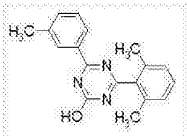
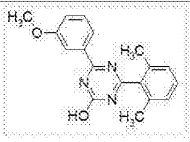
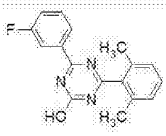
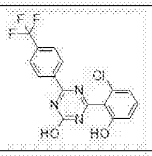
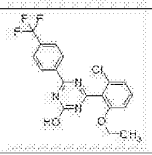
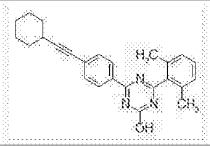
[1492]

[1493] [표 2-1]

실시예 번호	구조식	NMR	MS(M+H)	MS(M-H)	주석
2-1		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 2.24 (6H, s), 7.21 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.37 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.91 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.53 (2H, d, J = 8.4 Hz), 13.35 (1H, br s).	346	344	
2-2		1H-NMR (CDCl3) δ: 2.34 (6H, s), 7.17 (2H, d, J = 7.7 Hz), 7.33 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.49 (2H, t, J = 7.7 Hz), 7.60 (1H, t, J = 7.7 Hz), 8.52 (2H, dd, J = 7.7, 1.2 Hz), 11.87 (1H, s).	278	276	
2-3		1H-NMR (CDCl3) δ: 2.32 (6H, s), 2.72 (3H, s), 7.17 (2H, d, J = 7.7 Hz), 7.34 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.53-7.56 (2H, m), 8.12-8.16 (1H, m), 11.29 (1H, s).	360	358	
2-4		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 3.84 (3H, s), 7.25 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.59 (1H, t, J = 8.3 Hz), 7.92 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.51 (2H, d, J = 8.3 Hz), 13.59 (1H, br s).	382	380	
2-5		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 2.22 (6H, s), 5.22 (2H, s), 7.13-7.21 (2H, m), 7.32-7.37 (2H, m), 7.38-7.43 (2H, m), 7.46-7.48 (2H, m), 8.28-8.32 (2H, m), 12.98 (1H, br s).	384	382	
2-6		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 2.20 (6H, s), 6.86 (2H, dt, J = 9.4, 2.4 Hz), 7.17 (2H, d, J = 7.7 Hz), 7.32 (1H, t, J = 7.6 Hz), 8.19 (2H, dt, J = 9.5, 2.3 Hz), 10.32 (1H, br s), 12.87 (1H, br s).	294	292	
2-7		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.32 (9H, s), 2.22 (6H, s), 7.20 (2H, d, J = 7.7 Hz), 7.35 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.56 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.28 (2H, d, J = 8.5 Hz), 13.08 (1H, br s).	334	332	
2-8		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.23 (6H, d, J = 7.3 Hz), 2.22 (6H, s), 2.90-3.05 (1H, m), 7.20 (2H, d, J = 7.7 Hz), 7.35 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.41 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.27 (2H, d, J = 8.3 Hz), 13.09 (1H, br s).	320	318	
2-9		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 2.24 (6H, s), 7.19 (2H, d, J = 7.7 Hz), 7.34 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.73 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.85 (1H, d, J = 10.7 Hz), 8.24 (1H, t, J = 7.9 Hz), 13.42 (1H, br s).	364	362	

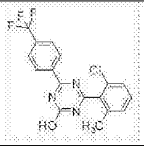
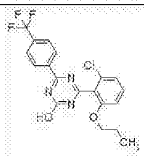
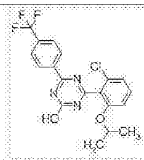
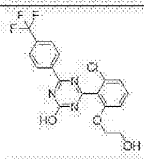
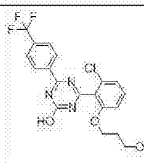
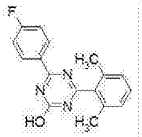
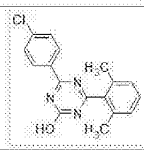
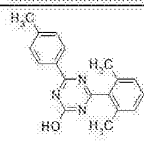
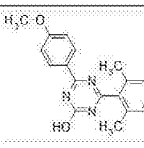
[1494]

[1495] [표 2-2]

2-10		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.50 (1H, t, J = 8.8 Hz), 7.57 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.67-7.73 (1H, m), 7.94 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.51 (2H, d, J = 8.1 Hz), 13.90 (1H, br s).	370	368	
2-11		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 2.24 (6H, s), 7.20 (2H, d, J = 7.7 Hz), 7.35 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.45-7.47 (3H, m), 7.59-7.63 (2H, m), 7.71 (2H, dd, J = 6.9, 2.0 Hz), 8.37 (2H, dd, J = 6.9, 2.0 Hz), 13.20 (1H, br s).	378	376	
2-12		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 2.22 (6H, s), 2.89-3.00 (4H, m), 7.16-7.29 (7H, m), 7.33 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.38 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.24 (2H, d, J = 8.4 Hz), 13.09 (1H, br s).	382	380	
2-13		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 2.23 (6H, s), 2.39 (3H, s), 7.20 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.35 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.40-7.48 (2H, m), 8.11-8.18 (2H, m), 13.14 (1H, br s).	292	290	
2-14		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 2.23 (6H, s), 3.83 (3H, s), 7.18-7.24 (3H, m), 7.36 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.45 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.83-7.86 (1H, m), 7.94 (1H, d, J = 7.8 Hz), 13.17 (1H, br s).	308	306	
2-15		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 2.23 (6H, s), 7.21 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.36 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.47-7.53 (1H, m), 7.57-7.63 (1H, m), 8.00-8.05 (1H, m), 8.19 (1H, dt, J = 7.9, 1.3 Hz), 13.27 (1H, br s).	296	294	
2-16		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 6.97 (1H, dd, J = 8.1, 0.7 Hz), 7.05 (1H, dd, J = 8.1, 0.7 Hz), 7.39 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.90 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.50 (2H, d, J = 8.4 Hz), 10.74 (1H, br s), 13.38 (1H, br s).	368	366	
2-17		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.20 (3H, t, J = 7.0 Hz), 4.12 (2H, q, J = 7.0 Hz), 7.21 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.55 (1H, t, J = 8.3 Hz), 7.91 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.50 (2H, d, J = 8.3 Hz), 13.53 (1H, br s).	396	394	
2-18		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.31-1.40 (3H, m), 1.45-1.54 (3H, m), 1.65-1.72 (2H, m), 1.81-1.88 (2H, m), 2.22 (6H, s), 2.67-2.71 (1H, m), 7.20 (2H, d, J = 7.7 Hz), 7.35 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.51 (2H, dd, J = 6.7, 1.9 Hz), 8.29 (2H, dd, J = 6.7, 1.9 Hz), 13.16 (1H, br s).	384	382	

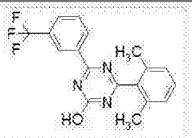
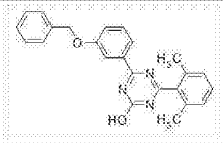
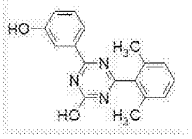
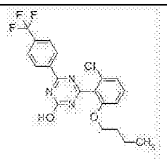
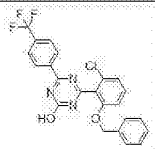
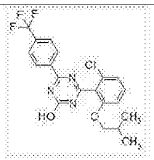
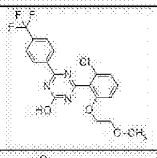
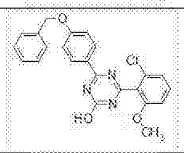
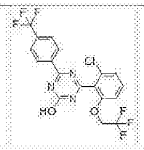
[1496]

[1497] [표 2-3]

2-19		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 2.29 (3H, s), 7.38-7.41 (1H, m), 7.47-7.52 (2H, m), 7.92 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.52 (2H, d, J = 8.1 Hz), 13.61 (1H, br s).	366	364	
2-20		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.80 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.55-1.63 (2H, m), 4.02 (2H, t, J = 6.3 Hz), 7.22 (2H, t, J = 8.3 Hz), 7.55 (1H, t, J = 8.3 Hz), 7.90 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.50 (2H, d, J = 8.3 Hz), 13.54 (1H, br s).	410	408	
2-21		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.18 (6H, d, J = 6.0 Hz), 4.65-4.71 (1H, m), 7.20 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.25 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.54 (1H, t, J = 8.4 Hz), 7.91 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.50 (2H, d, J = 8.4 Hz), 13.49 (1H, br s).	410	408	
2-22		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 3.59-3.62 (2H, br m), 4.09 (2H, t, J = 5.0 Hz), 4.81 (1H, br s), 7.24 (2H, t, J = 8.3 Hz), 7.56 (1H, t, J = 8.3 Hz), 7.92 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.52 (2H, d, J = 8.4 Hz), 13.49 (1H, s).	412	410	
2-23		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.71-1.77 (2H, m), 3.39 (2H, t, J = 6.2 Hz), 4.14 (2H, t, J = 6.2 Hz), 4.45 (1H, br s), 7.23 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.24 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.56 (1H, t, J = 8.3 Hz), 7.92 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.52 (2H, d, J = 8.4 Hz), 13.56 (1H, br s).	426	424	
2-24		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 2.23 (6H, s), 7.20 (2H, d, J = 7.7 Hz), 7.35 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.60 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.34 (2H, d, J = 8.6 Hz), 13.21 (1H, br s).	296	294	
2-25		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 2.23 (6H, s), 7.20 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.35 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.60 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.34 (2H, d, J = 8.6 Hz), 13.21 (1H, br s).	312	310	
2-26		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 2.22 (6H, s), 2.40 (3H, s), 7.20 (2H, d, J = 7.5 Hz), 7.32-7.37 (3H, m), 8.23 (2H, d, J = 8.2 Hz), 13.08 (1H, br s).	292	290	
2-27		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 2.22 (6H, s), 3.85 (3H, s), 7.07 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.19 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.34 (1H, t, J = 7.6 Hz), 8.31 (2H, d, J = 9.0 Hz), 12.98 (1H, s).	308	306	

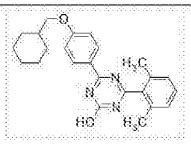
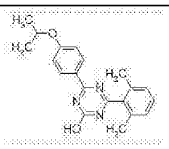
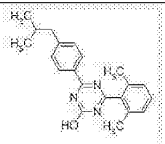
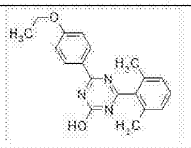
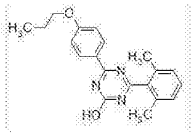
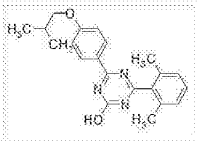
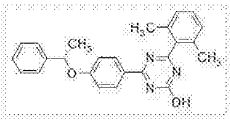
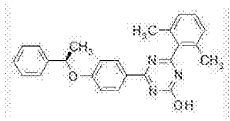
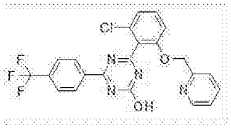
[1498]

[1499] [표 2-4]

2-28		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 2.24 (6H, s), 7.21 (2H, d, J = 7.7 Hz), 7.37 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.80 (1H, t, J = 7.9 Hz), 8.03 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.57 (1H, s), 8.62 (1H, d, J = 7.9 Hz), 13.33 (1H, br s).	346	344	
2-29		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 2.22 (6H, s), 5.19 (2H, s), 7.20 (2H, d, J = 7.5 Hz), 7.27-7.42 (5H, m), 7.43-7.49 (3H, m), 7.92-7.96 (2H, m), 13.17 (1H, br s).	384	382	
2-30		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 2.22 (6H, s), 6.99-7.03 (1H, m), 7.20 (2H, d, J = 7.7 Hz), 7.30-7.37 (2H, m), 7.76-7.80 (2H, m), 9.69 (1H, s), 13.12 (1H, br s).	294	292	
2-31		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.76 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.22-1.31 (2H, m), 1.53-1.60 (2H, m), 4.07 (2H, t, J = 6.2 Hz), 7.23 (2H, dd, J = 8.4, 2.2 Hz), 7.56 (1H, t, J = 8.4 Hz), 7.92 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.51 (2H, d, J = 8.4 Hz), 13.56 (1H, br s).	424	422	
2-32		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 5.24 (2H, s), 7.35-7.24 (7H, m), 7.57 (1H, t, J = 8.3 Hz), 7.93 (2H, d, J = 8.2 Hz), 8.52 (2H, d, J = 8.2 Hz), 13.66 (1H, br s).	458	456	
2-33		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.80 (6H, d, J = 6.7 Hz), 1.82-1.92 (1H, m), 3.83 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.20 (2H, dd, J = 8.3, 3.5 Hz), 7.54 (1H, t, J = 8.3 Hz), 7.90 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.50 (2H, d, J = 8.4 Hz), 13.56 (1H, br s).	424	422	
2-34		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 3.12 (3H, s), 3.53 (2H, t, J = 4.5 Hz), 4.18 (2H, t, J = 4.5 Hz), 7.24 (2H, dd, J = 8.3, 3.8 Hz), 7.55 (1H, t, J = 8.3 Hz), 7.90 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.50 (2H, d, J = 8.4 Hz), 13.54 (1H, br s).	426	424	
2-35		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 3.83 (3H, s), 5.22 (2H, s), 7.16 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.22 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.37-7.32 (1H, m), 7.43-7.38 (2H, m), 7.50-7.45 (2H, m), 7.61-7.53 (1H, m), 8.28 (2H, d, J = 8.8 Hz), 13.17 (1H, s).	420	418	
2-36		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 4.90 (2H, q, J = 8.7 Hz), 7.38 (2H, dd, J = 8.4, 2.4 Hz), 7.64 (1H, t, J = 8.4 Hz), 7.93 (2H, d, J = 8.2 Hz), 8.51 (2H, d, J = 8.2 Hz), 13.68 (1H, br s).	450	448	

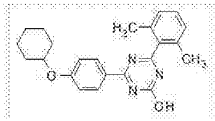
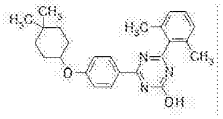
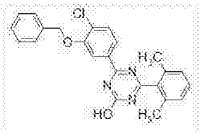
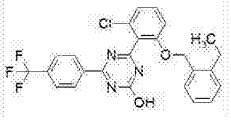
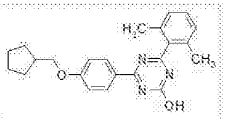
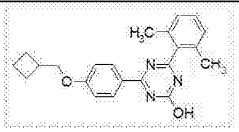
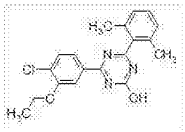
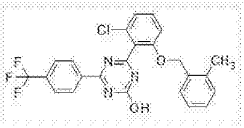
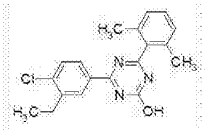
[1500]

[1501] [표 2-5]

2-37		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.99-1.10 (2H, m), 1.13-1.30 (3H, m), 1.61-1.83 (6H, m), 2.20 (6H, s), 3.86 (2H, d, J = 6.3 Hz), 7.04 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.17 (2H, d, J = 7.7 Hz), 7.32 (1H, t, J = 7.7 Hz), 8.26 (2H, d, J = 9.1 Hz), 12.95 (1H, br s).	390	388	
2-38		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.28 (6H, d, J = 6.0 Hz), 2.20 (6H, s), 4.70-4.76 (1H, m), 7.02 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.18 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.32 (1H, t, J = 7.6 Hz), 8.26 (2H, d, J = 8.8 Hz), 12.94 (1H, br s)	336	334	
2-39		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.88 (6H, d, J = 6.4 Hz), 1.84-1.94 (1H, m), 2.23 (6H, s), 2.54 (2H, d, J = 6.9 Hz), 7.20 (2H, d, J = 7.7 Hz), 7.30-7.38 (3H, m), 8.26 (2H, d, J = 8.5 Hz), 13.09 (1H, br s).	334	332	
2-40		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.35 (3H, t, J = 6.9 Hz), 2.22 (6H, s), 4.13 (2H, q, J = 6.9 Hz), 7.05 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.20 (2H, d, J = 7.5 Hz), 7.34 (1H, t, J = 7.5 Hz), 8.29 (2H, d, J = 8.8 Hz), 12.97 (1H, br s).	322	320	
2-41		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.99 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.71-1.80 (2H, m), 2.22 (6H, s), 4.03 (2H, t, J = 6.6 Hz), 7.06 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.20 (2H, d, J = 7.5 Hz), 7.34 (1H, t, J = 7.5 Hz), 8.29 (2H, d, J = 9.0 Hz), 12.96 (1H, br s).	336	334	
2-42		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.99 (6H, d, J = 6.8 Hz), 2.01-2.08 (1H, m), 2.22 (6H, s), 3.85 (2H, d, J = 6.6 Hz), 7.06 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.20 (2H, d, J = 7.5 Hz), 7.35 (1H, t, J = 7.5 Hz), 8.29 (2H, d, J = 8.8 Hz), 12.97 (1H, br s).	350	348	
2-43		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.58 (3H, d, J = 6.4 Hz), 2.19 (6H, s), 5.66 (1H, q, J = 6.4 Hz), 7.04 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.17 (2H, d, J = 7.7 Hz), 7.23-7.28 (1H, m), 7.30-7.37 (3H, m), 7.41-7.43 (2H, m), 8.20 (2H, d, J = 9.0 Hz), 12.96 (1H, br s).	398	396	
2-44		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.58 (3H, d, J = 6.4 Hz), 2.19 (6H, s), 5.66 (1H, q, J = 6.4 Hz), 7.04 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.18 (2H, d, J = 7.7 Hz), 7.24-7.28 (1H, m), 7.30-7.37 (3H, m), 7.41-7.43 (2H, m), 8.20 (2H, d, J = 9.0 Hz), 12.96 (1H, br s).	398	396	
2-45		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 5.32 (2H, s), 7.34-7.27 (4H, m), 7.57 (1H, t, J = 8.2 Hz), 7.71 (1H, td, J = 7.7, 1.7 Hz), 7.93 (2H, d, J = 8.2 Hz), 8.55-8.51 (3H, m), 13.74 (1H, s).	459	457	

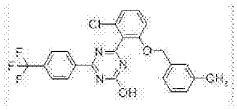
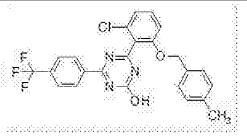
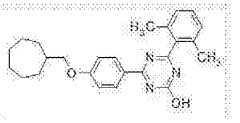
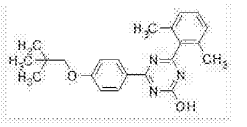
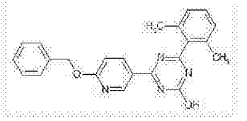
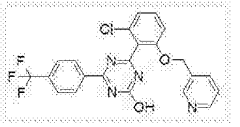
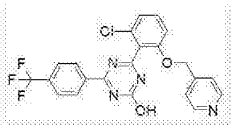
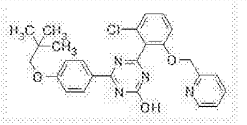
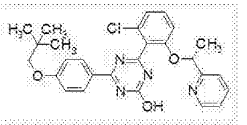
[1502]

[1503] [표 2-6]

2-46		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.23-1.32 (1H, m), 1.35-1.57 (5H, m), 1.68-1.75 (2H, m), 1.92-1.98 (2H, m), 2.22 (6H, s), 4.47-4.51 (1H, m), 7.06 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.19 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.34 (1H, t, J = 7.6 Hz), 8.27 (2H, d, J = 8.8 Hz), 12.96 (1H, br s).	376	374	
2-47		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.94 (6H, d, J = 4.2 Hz), 1.26-1.35 (2H, m), 1.41-1.46 (2H, m), 1.56-1.65 (2H, m), 1.81-1.87 (2H, m), 2.22 (6H, s), 4.46-4.50 (1H, m), 7.06 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.19 (2H, d, J = 7.5 Hz), 7.34 (1H, t, J = 7.5 Hz), 8.27 (2H, d, J = 8.8 Hz), 12.96 (1H, br s).	404	402	
2-48		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 2.23 (6H, s), 5.31 (2H, s), 7.19-7.23 (2H, m), 7.32-7.43 (4H, m), 7.48-7.53 (2H, m), 7.63 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.97 (1H, dd, J = 8.4, 1.7 Hz), 8.10 (1H, d, J = 1.7 Hz), 13.22 (1H, br s).	418	416	
2-49		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.99 (3H, t, J = 7.5 Hz), 2.55 (2H, q, J = 7.5 Hz), 5.22 (2H, s), 7.07 (1H, t, J = 6.8 Hz), 7.16 (1H, d, J = 6.8 Hz), 7.22 (1H, t, J = 6.8 Hz), 7.27 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.31 (1H, d, J = 6.8 Hz), 7.42 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.60 (1H, t, J = 8.2 Hz), 7.91 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.48 (2H, d, J = 8.6 Hz), 13.63 (1H, s).	486	484	
2-50		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.30-1.38 (2H, m), 1.50-1.65 (4H, m), 1.74-1.82 (2H, m), 2.22 (6H, s), 2.29-2.36 (1H, m), 3.95 (2H, d, J = 7.1 Hz), 7.06 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.20 (2H, d, J = 7.7 Hz), 7.34 (1H, t, J = 7.7 Hz), 8.28 (2H, d, J = 8.8 Hz), 12.97 (1H, br s).	376	374	
2-51		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.81-1.94 (4H, m), 2.05-2.12 (2H, m), 2.22 (6H, s), 2.70-2.78 (1H, m), 4.05 (2H, d, J = 6.6 Hz), 7.06 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.20 (2H, d, J = 7.5 Hz), 7.34 (1H, t, J = 7.5 Hz), 8.29 (2H, d, J = 8.8 Hz), 12.97 (1H, br s).	362	360	
2-52		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.38 (3H, t, J = 6.9 Hz), 2.22 (6H, s), 4.19 (2H, q, J = 6.9 Hz), 7.19 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.34 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.56 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.92 (1H, dd, J = 8.3, 1.7 Hz), 7.96 (1H, d, J = 1.7 Hz), 13.19 (1H, br s).	356	354	
2-53		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 2.18 (3H, s), 5.18 (2H, s), 7.04 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.18-7.09 (2H, m), 7.21 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.28 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.34 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.57-7.49 (1H, m), 7.88 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.47 (2H, d, J = 8.4 Hz), 13.63 (1H, s).	472	470	
2-54		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.20 (3H, t, J = 7.5 Hz), 2.23 (6H, s), 2.80 (2H, q, J = 7.5 Hz), 7.21 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.36 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.58 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.17 (1H, dd, J = 8.4, 2.0 Hz), 8.29 (1H, d, J = 2.0 Hz), 13.20 (1H, br s).	340	338	

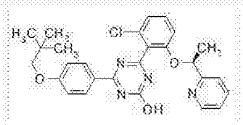
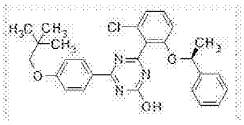
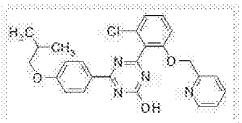
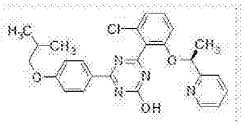
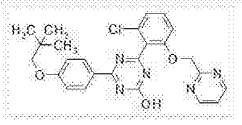
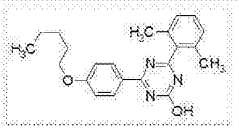
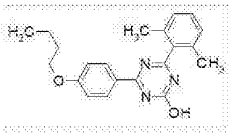
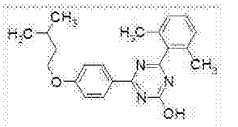
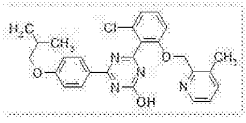
[1504]

[1505] [표 2-7]

2-55		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 2.11 (3H, s), 5.17 (2H, s), 7.04 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.17-7.06 (3H, m), 7.25 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.29 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.57 (1H, t, J = 8.3 Hz), 7.91 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.52 (2H, d, J = 8.1 Hz), 13.64 (1H, br s).	472	470	
2-56		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 2.22 (3H, s), 5.16 (2H, s), 7.06 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.20 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.23 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.28 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.55 (1H, t, J = 8.4 Hz), 7.92 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.49 (2H, d, J = 8.4 Hz), 13.62 (1H, br s).	472	470	
2-57		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.34-1.23 (2H, m), 1.62-1.38 (6H, m), 1.72-1.63 (2H, m), 1.86-1.77 (2H, m), 2.00-1.88 (1H, m), 2.22 (6H, s), 3.86 (2H, d, J = 6.8 Hz), 7.06 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.20 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.34 (1H, t, J = 7.6 Hz), 8.28 (2H, d, J = 8.8 Hz), 12.97 (1H, br s).	404	402	
2-58		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.01 (9H, s), 2.22 (6H, s), 3.74 (2H, s), 7.07 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.20 (2H, d, J = 7.7 Hz), 7.35 (1H, t, J = 7.7 Hz), 8.29 (2H, d, J = 8.8 Hz), 12.97 (1H, br s).	364	362	
2-59		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 2.24 (6H, s), 5.46 (2H, s), 7.02 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.20 (2H, d, J = 7.7 Hz), 7.31-7.41 (4H, m), 7.46-7.49 (2H, m), 8.53 (1H, dd, J = 8.8, 2.0 Hz), 9.10 (1H, d, J = 2.0 Hz), 13.13 (1H, br s).	385	383	
2-60		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 5.30 (2H, s), 7.28 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.30-7.35 (2H, m), 7.59 (1H, t, J = 8.4 Hz), 7.73 (1H, dt, J = 7.9, 1.5 Hz), 7.93 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.48 (1H, dd, J = 4.9, 1.5 Hz), 8.51 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.56 (1H, d, J = 1.5 Hz), 13.67 (1H, br s).	459	457	
2-61		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 5.33 (2H, s), 7.23-7.32 (4H, m), 7.57 (1H, t, J = 8.4 Hz), 7.94 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.48 (2H, d, J = 5.3 Hz), 8.54 (2H, d, J = 8.4 Hz), 13.72 (1H, br s).	459	457	
2-62		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.00 (9H, s), 3.73 (2H, s), 5.30 (2H, s), 7.08 (2H, t, J = 4.5 Hz), 7.30-7.20 (3H, m), 7.33 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.52 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.69 (1H, td, J = 7.7, 1.7 Hz), 8.28 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.53-8.49 (1H, m), 13.27 (1H, br s).	477	475	
2-63		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.01 (9H, s), 1.46 (3H, d, J = 6.2 Hz), 3.74 (2H, s), 5.60 (1H, q, J = 6.2 Hz), 7.04-7.11 (3H, m), 7.17 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.27 (1H, dd, J = 7.0, 5.1 Hz), 7.37-7.44 (2H, m), 7.72 (1H, t, J = 7.0 Hz), 8.30 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.51 (1H, d, J = 4.2 Hz), 13.32 (1H, br s).	491	489	

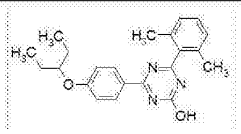
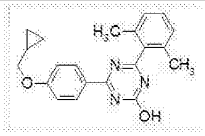
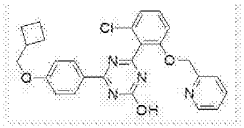
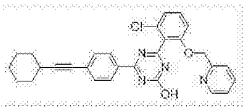
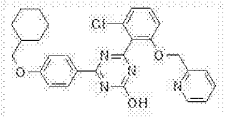
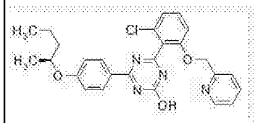
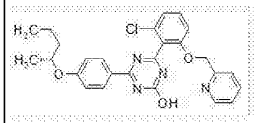
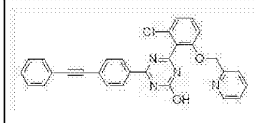
[1506]

[1507] [표 2-8]

2-64		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.01 (9H, s), 1.47 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.74 (2H, s), 5.60 (1H, q, J = 6.3 Hz), 7.13-7.02 (3H, m), 7.18 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.27 (1H, dd, J = 7.1, 5.2 Hz), 7.48-7.36 (2H, m), 7.72 (1H, t, J = 7.1 Hz), 8.31 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.51 (1H, d, J = 4.2 Hz), 13.32 (1H, br s).	491	489	
2-65		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.01 (9H, s), 1.40 (3H, d, J = 6.2 Hz), 3.74 (2H, s), 5.82 (1H, q, J = 6.2 Hz), 7.05-7.15 (4H, m), 7.21-7.41 (6H, m), 8.31 (2H, d, J = 8.8 Hz), 13.21 (1H, br s).	490	488	
2-66		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.99 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.04 (1H, td, J = 13.3, 6.6 Hz), 3.86 (2H, d, J = 6.6 Hz), 5.31 (2H, s), 7.08 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.31-7.21 (3H, m), 7.34 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.57-7.48 (1H, m), 7.70 (1H, td, J = 7.7, 1.6 Hz), 8.30 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.53 (1H, d, J = 4.9 Hz), 13.29 (1H, br s).	463	461	
2-67		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.00 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.48 (3H, d, J = 6.6 Hz), 2.09-2.02 (1H, m), 3.87 (2H, d, J = 6.6 Hz), 5.61 (1H, q, J = 6.2 Hz), 7.14-7.04 (3H, m), 7.19 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.31-7.25 (1H, m), 7.48-7.37 (2H, m), 7.73 (1H, td, J = 7.9, 1.6 Hz), 8.32 (2H, d, J = 9.0 Hz), 8.53 (1H, d, J = 4.9 Hz), 13.33 (1H, br s).	477	475	
2-68		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.02 (9H, s), 3.74 (2H, s), 5.40 (2H, s), 7.08 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.24 (2H, d, J = 7.7 Hz), 7.44 (1H, t, J = 4.9 Hz), 7.51 (1H, br s), 8.27 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.78 (2H, d, J = 4.9 Hz), 13.19 (1H, br s).	478	476	
2-69		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.88 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.31-1.42 (4H, m), 1.69-1.76 (2H, m), 2.21 (6H, s), 4.05 (2H, t, J = 6.5 Hz), 7.04 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.18 (2H, d, J = 7.4 Hz), 7.33 (1H, t, J = 7.4 Hz), 8.27 (2H, d, J = 8.8 Hz), 12.96 (1H, br s).	364	362	
2-70		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.92 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.38-1.48 (2H, m), 1.67-1.74 (2H, m), 2.21 (6H, s), 4.06 (2H, t, J = 6.5 Hz), 7.05 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.18 (2H, d, J = 7.7 Hz), 7.33 (1H, t, J = 7.7 Hz), 8.27 (2H, d, J = 8.8 Hz), 12.96 (1H, br s)	350	348	
2-71		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.92 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.63 (2H, q, J = 6.6 Hz), 1.72-1.82 (1H, m), 2.21 (6H, s), 4.08 (2H, t, J = 6.6 Hz), 7.05 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.18 (2H, d, J = 7.4 Hz), 7.33 (1H, t, J = 7.4 Hz), 8.27 (2H, d, J = 8.8 Hz), 12.96 (1H, br s).	364	362	
2-72		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.98 (6H, d, J = 6.5 Hz), 2.00-2.07 (1H, m), 2.19 (3H, s), 3.84 (2H, d, J = 6.5 Hz), 5.31 (2H, s), 7.05 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.20-7.26 (2H, m), 7.40 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.50-7.57 (2H, m), 8.23 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.33 (1H, d, J = 3.7 Hz), 13.25 (1H, br s).	477	475	

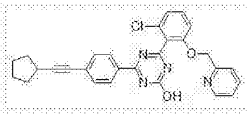
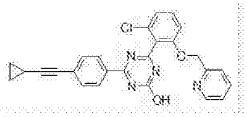
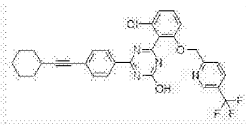
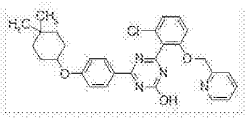
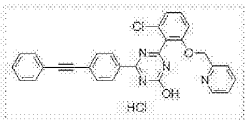
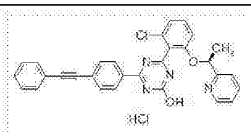
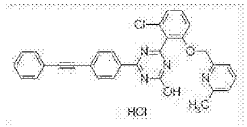
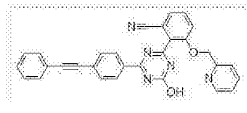
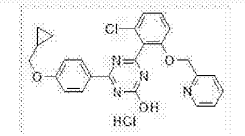
[1508]

[1509] [표 2-9]

2-73		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.90 (6H, t, J = 7.4 Hz), 1.60-1.69 (4H, m), 2.22 (6H, s), 4.36-4.42 (1H, m), 7.06 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.20 (2H, d, J = 7.5 Hz), 7.35 (1H, t, J = 7.5 Hz), 8.28 (2H, d, J = 8.8 Hz), 12.97 (1H, br s).	364	362	
2-74		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.31-0.35 (2H, m), 0.55-0.59 (2H, m), 1.20-1.27 (1H, m), 2.21 (6H, s), 3.91 (2H, d, J = 7.0 Hz), 7.04 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.18 (2H, d, J = 7.4 Hz), 7.33 (1H, t, J = 7.4 Hz), 8.27 (2H, d, J = 8.8 Hz), 12.95 (1H, br s).	348	346	
2-75		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.94-1.80 (4H, m), 2.11-2.03 (2H, m), 2.76-2.69 (1H, m), 4.05 (2H, d, J = 6.7 Hz), 5.29 (2H, s), 7.07 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.29-7.23 (3H, m), 7.32 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.56-7.48 (1H, m), 7.71-7.66 (1H, m), 8.28 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.52-8.50 (1H, m), 13.28 (1H, br s).	475	473	
2-76		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.40-1.31 (3H, m), 1.54-1.45 (3H, m), 1.73-1.65 (2H, m), 1.88-1.80 (2H, m), 2.73-2.66 (1H, m), 5.31 (2H, s), 7.31-7.25 (3H, m), 7.33 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.57-7.51 (3H, m), 7.70 (1H, td, J = 7.7, 1.7 Hz), 8.30 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.52 (1H, d, J = 4.6 Hz), 13.53 (1H, br s).	497	495	
2-77		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.30-0.99 (5H, m), 1.83-1.60 (6H, m), 3.87 (2H, d, J = 6.3 Hz), 5.29 (2H, s), 7.06 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.29-7.23 (3H, m), 7.32 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.55-7.49 (1H, m), 7.68 (1H, t, J = 7.7 Hz), 8.27 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.51 (1H, d, J = 4.9 Hz), 13.27 (1H, br s).	503	501	
2-78		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.90 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.27 (3H, d, J = 6.0 Hz), 1.47-1.31 (2H, m), 1.60-1.51 (1H, m), 1.72-1.63 (1H, m), 4.65-4.59 (1H, m), 5.31 (2H, s), 7.06 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.31-7.24 (3H, m), 7.34 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.53 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.70 (1H, td, J = 7.7, 1.5 Hz), 8.28 (2H, d, J = 9.0 Hz), 8.53 (1H, d, J = 4.2 Hz), 13.28 (1H, br s).	477	475	
2-79		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.90 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.27 (3H, d, J = 6.0 Hz), 1.47-1.33 (2H, m), 1.61-1.51 (1H, m), 1.72-1.62 (1H, m), 4.65-4.59 (1H, m), 5.31 (2H, s), 7.06 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.31-7.24 (3H, m), 7.34 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.53 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.72-7.68 (1H, m), 8.28 (2H, d, J = 9.0 Hz), 8.53 (1H, d, J = 4.0 Hz), 13.28 (1H, br s).	477	475	
2-80		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 5.31 (2H, s), 7.30-7.25 (3H, m), 7.33 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.47-7.43 (3H, m), 7.54 (1H, t, J = 8.5 Hz), 7.62-7.57 (2H, m), 7.73-7.67 (3H, m), 8.36 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.52 (1H, d, J = 4.0 Hz), 13.56 (1H, br s).	491	489	

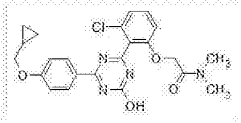
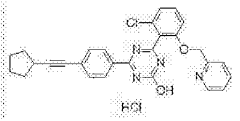
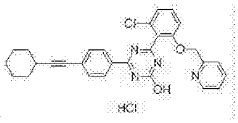
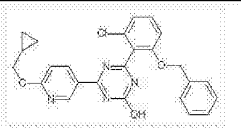
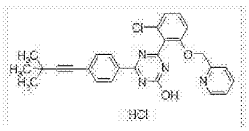
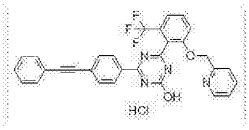
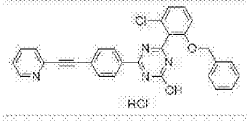
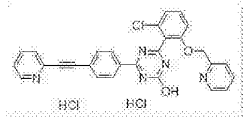
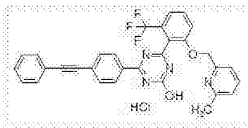
[1510]

[1511] [표 2-10]

2-81		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.76-1.54 (6H, m), 2.04-1.95 (2H, m), 2.95-2.88 (1H, m), 5.31 (2H, s), 7.34-7.25 (4H, m), 7.58-7.51 (3H, m), 7.70 (1H, td, J = 7.7, 1.8 Hz), 8.29 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.54-8.52 (1H, m), 13.53 (1H, br s).	483	481	
2-82		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.81-0.76 (2H, m), 0.96-0.90 (2H, m), 1.64-1.55 (1H, m), 5.31 (2H, s), 7.33-7.25 (4H, m), 7.58-7.50 (3H, m), 7.70 (1H, td, J = 7.7, 1.7 Hz), 8.28 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.53 (1H, d, J = 4.0 Hz), 13.52 (1H, br s).	455	453	
2-83		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.31-1.40 (3H, m), 1.45-1.54 (3H, m), 1.65-1.72 (2H, m), 1.81-1.87 (2H, m), 2.67-2.72 (1H, m), 5.44 (2H, s), 7.25-7.30 (2H, m), 7.51-7.56 (4H, m), 8.14 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.29 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.94 (1H, s), 13.52 (1H, br s).	565	563	
2-84		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.94 (6H, d, J = 4.2 Hz), 1.35-1.25 (2H, m), 1.49-1.40 (2H, m), 1.66-1.55 (2H, m), 1.89-1.79 (2H, m), 4.53-4.44 (1H, m), 5.30 (2H, s), 7.07 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.31-7.21 (3H, m), 7.34 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.56-7.48 (1H, m), 7.70 (1H, t, J = 7.1 Hz), 8.27 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.53 (1H, d, J = 4.6 Hz), 13.26 (1H, s).	517	515	
2-85		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 5.38 (2H, s), 7.28 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.31 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.47-7.40 (5H, m), 7.55 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.61-7.57 (2H, m), 7.72 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.88-7.84 (1H, m), 8.36 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.58 (1H, d, J = 4.4 Hz)	491	489	
2-86		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.51 (3H, d, J = 6.4 Hz), 5.65 (1H, q, J = 6.4 Hz), 7.11 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.22 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.32 (1H, dd, J = 6.9, 5.4 Hz), 7.50-7.41 (5H, m), 7.63-7.59 (2H, m), 7.81-7.73 (3H, m), 8.40 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.55 (1H, d, J = 4.2 Hz).	505	503	
2-87		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 2.53 (3H, s), 5.40 (2H, s), 7.30 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.33 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.42-7.35 (2H, m), 7.49-7.44 (3H, m), 7.64-7.56 (3H, m), 7.73 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.91-7.88 (1H, m), 8.37 (2H, d, J = 8.8 Hz).	505	503	
2-88		1H-NMR (CDCl3) δ: 5.50 (0.90H, s), 5.60 (1.10H, s), 7.43-7.30 (5.45H, m), 7.69-7.54 (5.00H, m), 7.90-7.78 (2.00H, m), 8.05 (0.45H, d, J = 7.9 Hz), 8.71-8.60 (2.55H, m), 8.88 (0.55H, d, J = 4.2 Hz), 11.44 (0.45H, s), 14.69 (0.55H, br s).	482	480	
2-89		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.38-0.32 (2H, m), 0.62-0.56 (2H, m), 1.30-1.20 (1H, m), 3.93 (2H, d, J = 6.8 Hz), 5.32 (2H, s), 7.08 (2H, d, J = 7.5 Hz), 7.36-7.24 (4H, m), 7.54 (1H, t, J = 8.4 Hz), 7.71 (1H, t, J = 7.6 Hz), 8.29 (2H, d, J = 7.5 Hz), 8.53 (1H, d, J = 4.6 Hz).	461	459	

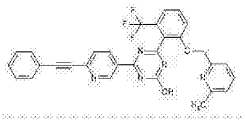
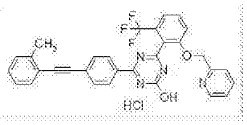
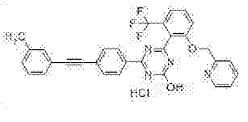
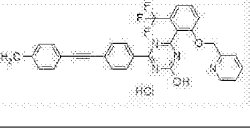
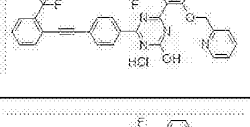
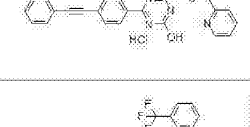
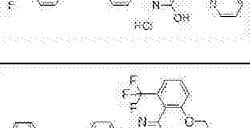
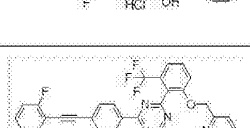
[1512]

[1513] [표 2-11]

2-90		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.32-0.35 (2H, m), 0.55-0.59 (2H, m), 1.20-1.25 (1H, m), 2.79 (3H, s), 2.91 (3H, s), 3.91 (2H, d, J = 7.0 Hz), 4.98 (2H, s), 7.05 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.16 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.23 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.51 (1H, t, J = 8.4 Hz), 8.26 (2H, d, J = 8.8 Hz), 13.15 (1H, br s).	455	453	
2-91		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.76-1.53 (6H, m), 2.05-1.93 (2H, m), 2.95-2.88 (1H, m), 5.36 (2H, s), 7.28 (1H, dd, J = 7.9, 0.7 Hz), 7.30 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.43-7.36 (2H, m), 7.59-7.50 (3H, m), 7.81 (1H, td, J = 7.7, 1.8 Hz), 8.29 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.57 (1H, dq, J = 5.0, 0.8 Hz).	483	481	
2-92		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.41-1.30 (3H, m), 1.56-1.45 (3H, m), 1.74-1.64 (2H, m), 1.89-1.80 (2H, m), 2.74-2.65 (1H, m), 5.37 (2H, s), 7.28 (1H, dd, J = 8.0, 0.8 Hz), 7.31 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.46-7.40 (2H, m), 7.59-7.52 (3H, m), 7.85 (1H, td, J = 7.8, 1.6 Hz), 8.29 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.59-8.58 (1H, m).	497	495	
2-93		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.33-0.37 (2H, m), 0.54-0.59 (2H, m), 1.23-1.30 (1H, m), 4.21 (2H, d, J = 7.3 Hz), 5.23 (2H, s), 6.97 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.23-7.35 (7H, m), 7.55 (1H, t, J = 8.0 Hz), 8.48 (1H, dd, J = 8.8, 2.2 Hz), 9.05 (1H, d, J = 2.2 Hz), 13.41 (1H, br s).	461	459	
2-94		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.31 (9H, s), 5.38 (2H, s), 7.28 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.31 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.47-7.41 (2H, m), 7.52 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.56 (1H, t, J = 8.4 Hz), 7.86 (1H, td, J = 7.7, 1.5 Hz), 8.29 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.59 (1H, dd, J = 5.0, 0.8 Hz).	471	469	
2-95		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 5.38 (2H, s), 7.39-7.34 (2H, m), 7.46-7.43 (3H, m), 7.54 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.61-7.57 (2H, m), 7.86 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.72 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.82-7.76 (2H, m), 8.34 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.56 (1H, d, J = 4.9 Hz).	525	523	
2-96		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 5.25 (2H, s), 7.36-7.24 (8H, m), 7.46 (1H, ddd, J = 7.8, 4.9, 1.0 Hz), 7.57 (1H, t, J = 8.3 Hz), 7.72 (1H, dt, J = 7.8, 1.0 Hz), 7.79 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.90 (1H, td, J = 7.8, 1.8 Hz), 8.40 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.65 (1H, dq, J = 4.9, 0.9 Hz).	491	489	
2-97		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 5.40 (2H, s), 7.30 (1H, dd, J = 8.2, 0.7 Hz), 7.33 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.51-7.43 (3H, m), 7.58 (1H, t, J = 8.2 Hz), 7.75 (1H, dt, J = 7.8, 1.0 Hz), 7.80 (2H, dd, J = 6.7, 1.9 Hz), 7.95-7.87 (2H, m), 8.40 (2H, dd, J = 6.7, 1.9 Hz), 8.61 (1H, d, J = 5.0 Hz), 8.66 (1H, dq, J = 5.0, 0.9 Hz).	492	490	
2-98		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 2.48 (3H, s), 5.37 (2H, s), 7.23 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.28 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.48-7.45 (3H, m), 7.56 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.64-7.59 (2H, m), 7.67 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.82-7.72 (4H, m), 8.35 (2H, dd, J = 6.8, 2.0 Hz).	539	537	

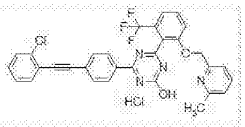
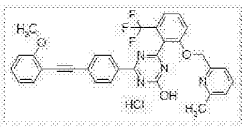
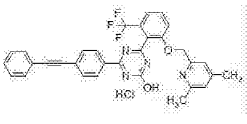
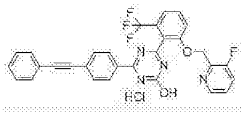
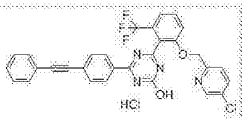
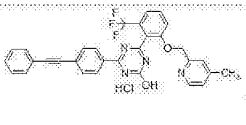
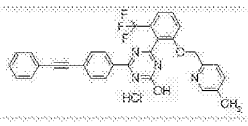
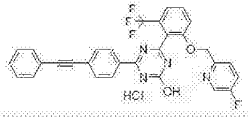
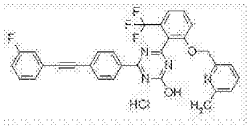
[1514]

[1515] [표 2-12]

2-99		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 2.41 (3H, s), 5.30 (2H, s), 7.09 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.14 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.51-7.45 (3H, m), 7.54 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.60 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.66-7.64 (3H, m), 7.78 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.81 (1H, dd, J = 8.2, 0.8 Hz), 8.61 (1H, dd, J = 8.2, 0.8 Hz), 9.40-9.39 (1H, m), 13.78 (1H, br s).	540	538	
2-100		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 2.50 (3H, s), 5.41 (2H, s), 7.29-7.24 (1H, m), 7.35 (2H, dd, J = 4.9, 1.1 Hz), 7.43-7.39 (2H, m), 7.56 (2H, dd, J = 7.7, 4.2 Hz), 7.67 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.73 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.86-7.78 (2H, m), 8.36 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.59-8.57 (1H, m).	539	537	
2-101		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 2.34 (3H, s), 5.41 (2H, s), 7.27 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.34 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.43-7.39 (4H, m), 7.56 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.66 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.72 (2H, dd, J = 6.7, 1.9 Hz), 7.87-7.78 (2H, m), 8.35 (2H, dd, J = 6.7, 1.9 Hz), 8.59 (1H, d, J = 4.4 Hz).	539	537	
2-102		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 2.35 (3H, s), 5.40 (2H, s), 7.27 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.42-7.37 (2H, m), 7.49 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.56 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.67 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.71 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.85-7.77 (2H, m), 8.34 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.58 (1H, dq, J = 4.9, 0.9 Hz).	539	537	
2-103		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 5.39 (2H, s), 7.39-7.35 (2H, m), 7.56 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.69-7.64 (2H, m), 7.72 (2H, dd, J = 6.7, 1.9 Hz), 7.83-7.75 (3H, m), 7.89-7.85 (2H, m), 8.39 (2H, dd, J = 6.7, 1.9 Hz), 8.57 (1H, d, J = 4.9 Hz).	593	591	
2-104		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 5.40 (2H, s), 7.40-7.36 (2H, m), 7.56 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.67 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.72 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.84-7.76 (5H, m), 7.92 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.99 (1H, br s), 8.37 (2H, dd, J = 6.8, 2.0 Hz), 8.57 (1H, dq, J = 4.9, 0.9 Hz).	593	591	
2-105		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 5.40 (2H, s), 7.41-7.36 (2H, m), 7.56 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.68 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.84-7.77 (8H, m), 8.37 (2H, dd, J = 6.7, 1.9 Hz), 8.57 (1H, d, J = 4.9 Hz).	593	591	
2-106		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 5.40 (2H, s), 7.41-7.36 (2H, m), 7.51-7.45 (3H, m), 7.57 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.84-7.80 (2H, m), 7.68 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.84-7.79 (3H, m), 8.10 (1H, dd, J = 10.5, 1.4 Hz), 8.19 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 8.57 (1H, dq, J = 4.9, 0.9 Hz).	543	541	
2-107		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 2.54 (3H, s), 5.45 (2H, s), 7.30 (1H, td, J = 7.6, 1.1 Hz), 7.44-7.35 (3H, m), 7.56-7.50 (1H, m), 7.58 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.71-7.67 (2H, m), 7.75 (2H, dd, J = 6.7, 1.9 Hz), 7.81 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.92 (1H, br s), 8.36 (2H, dd, J = 6.7, 1.9 Hz).	557	555	

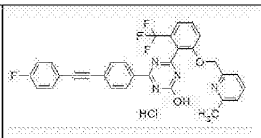
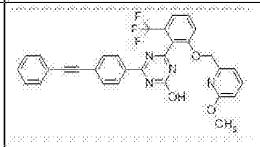
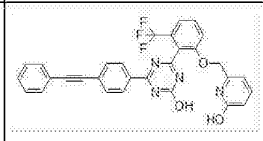
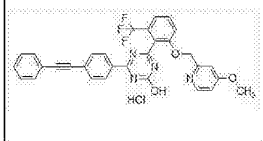
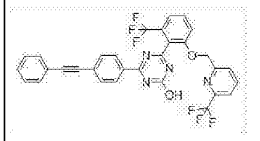
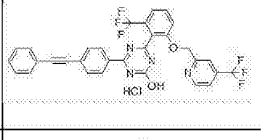
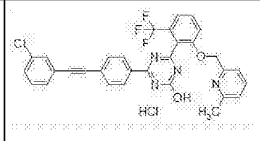
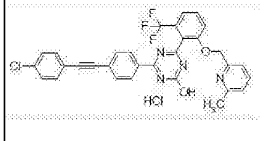
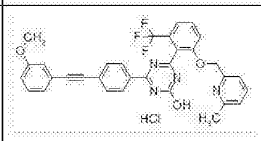
[1516]

[1517] [표 2-13]

2-108		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 2.52 (3H, s), 5.43 (2H, s), 7.33 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.38 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.43 (1H, td, J = 7.7, 1.4 Hz), 7.48 (1H, td, J = 7.7, 1.9 Hz), 7.57 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.63 (1H, dd, J = 8.0, 1.2 Hz), 7.68 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.76-7.72 (3H, m), 7.81 (1H, t, J = 8.3 Hz), 7.90-7.84 (1H, m), 8.37 (2H, dd, J = 6.7, 1.9 Hz).	573	571	
2-109		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 2.51 (3H, s), 3.88 (3H, s), 5.41 (2H, s), 7.00 (1H, td, J = 7.5, 0.9 Hz), 7.12 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.29 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.34 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.43 (1H, ddd, J = 8.8, 7.1, 1.3 Hz), 7.52 (1H, dd, J = 7.5, 1.7 Hz), 7.57 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.69-7.66 (3H, m), 7.85-7.78 (2H, m), 8.34 (2H, dd, J = 6.8, 2.0 Hz).	569	567	
2-110		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 2.24 (3H, s), 2.49 (3H, s), 5.41 (2H, s), 7.22 (1H, br s), 7.31 (1H, br s), 7.46-7.43 (3H, m), 7.60-7.57 (3H, m), 7.72-7.68 (3H, m), 7.82 (1H, t, J = 8.3 Hz), 8.33 (2H, dd, J = 6.7, 1.8 Hz).	553	551	
2-111		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 5.42 (2H, d, J = 1.6 Hz), 7.42-7.48 (4H, m), 7.54 (1H, t, J = 4.2 Hz), 7.59-7.63 (2H, m), 7.84-7.73 (3H, m), 7.81 (2H, d, J = 4.2 Hz), 8.29 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.35-8.37 (1H, m).	543	541	
2-112		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 5.37 (2H, s), 7.37 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.44-7.48 (3H, m), 7.55 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.58-7.66 (3H, m), 7.73 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.79 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.88 (1H, dd, J = 8.6, 2.3 Hz), 8.34 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.59 (1H, d, J = 2.3 Hz).	559	557	
2-113		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 2.27 (3H, s), 5.43 (2H, s), 7.35 (1H, s), 7.39 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.44-7.48 (3H, m), 7.57-7.63 (3H, m), 7.69-7.75 (3H, m), 7.83 (1H, t, J = 8.1 Hz), 8.35 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.51 (1H, d, J = 5.3 Hz).	539	537	
2-114		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.36 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.44-7.48 (3H, m), 7.56 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.59-7.63 (2H, m), 7.66-7.75 (4H, m), 7.79 (1H, t, J = 8.1 Hz), 8.34 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.44 (1H, s).	539	537	
2-115		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 5.36 (2H, s), 7.41 (1H, dd, J = 8.8, 4.4 Hz), 7.44-7.48 (3H, m), 7.55 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.58-7.63 (2H, m), 7.65-7.75 (4H, m), 7.79 (1H, t, J = 8.1 Hz), 8.34 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.53 (1H, d, J = 3.0 Hz).	543	541	
2-116		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 2.53 (3H, s), 5.44 (2H, s), 7.54-7.30 (6H, m), 7.58 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.69 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.74 (2H, dd, J = 8.8, 1.8 Hz), 7.81 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.90 (1H, br s), 8.35 (2H, dd, J = 6.8, 1.8 Hz).	557	555	

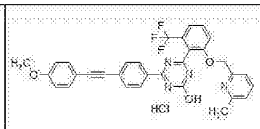
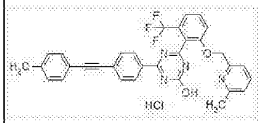
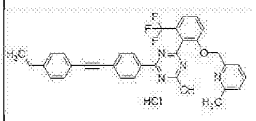
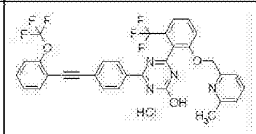
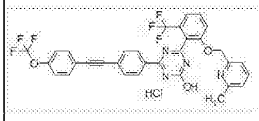
[1518]

[1519] [표 2-14]

2-117		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 2.51 (3H, s), 5.42 (2H, s), 7.33-7.29 (3H, m), 7.37 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.57 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.69-7.65 (3H, m), 7.72 (2H, dd, J = 6.8, 1.8 Hz), 7.89-7.78 (2H, m), 8.34 (2H, dd, J = 6.8, 1.8 Hz).	557	555	
2-118		1H-NMR (CDCl3) δ: 3.87 (3H, s), 5.27 (2H, s), 6.51 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.86 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.31 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.35-7.39 (3H, m), 7.43-7.51 (2H, m), 7.53-7.60 (3H, m), 7.64 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.50 (2H, d, J = 8.4 Hz).	555	553	
2-119		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 5.10 (2H, s), 6.16-6.32 (2H, m), 7.32-7.38 (1H, m), 7.44-7.48 (3H, m), 7.54-7.63 (4H, m), 7.70-7.75 (2H, m), 7.77-7.84 (1H, m), 8.34 (2H, d, J = 8.6 Hz).	541	539	
2-120		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 3.89 (3H, s), 5.48 (2H, s), 7.20-7.26 (2H, m), 7.44-7.49 (3H, m), 7.56-7.64 (3H, m), 7.69-7.75 (3H, m), 7.84 (1H, t, J = 8.2 Hz), 8.33 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.56 (1H, d, J = 6.0 Hz).	555	553	
2-121		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 5.47 (2H, s), 7.44-7.48 (3H, m), 7.55-7.63 (4H, m), 7.68 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.73 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.78-7.84 (2H, m), 8.03 (1H, t, J = 8.1 Hz), 8.35 (2H, d, J = 8.6 Hz), 13.58 (1H, br s).	593	591	
2-122		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 5.47 (2H, s), 7.44-7.51 (4H, m), 7.56-7.63 (3H, m), 7.67-7.74 (4H, m), 7.82 (1H, t, J = 8.1 Hz), 8.34 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.83 (1H, d, J = 5.1 Hz).	593	591	
2-123		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 2.50 (3H, s), 5.40 (2H, s), 7.29 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.33 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.59-7.46 (4H, m), 7.68 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.71-7.69 (1H, m), 7.75 (2H, dd, J = 6.7, 1.9 Hz), 7.84-7.78 (2H, m), 8.38 (2H, dd, J = 6.7, 1.9 Hz).	573	571	
2-124		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 2.49 (3H, s), 5.39 (2H, s), 7.26 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.31 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.53 (2H, dt, J = 8.7, 2.2 Hz), 7.56 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.63 (2H, dt, J = 8.7, 2.2 Hz), 7.67 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.74 (2H, dd, J = 6.7, 1.9 Hz), 7.83-7.76 (2H, m), 8.35 (2H, dd, J = 6.7, 1.9 Hz).	573	571	
2-125		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 2.50 (3H, s), 3.80 (3H, s), 5.40 (2H, s), 7.03 (1H, dq, J = 8.6, 1.2 Hz), 7.19-7.14 (2H, m), 7.29 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.39-7.32 (2H, m), 7.57 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.67 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.73 (2H, dd, J = 6.7, 1.9 Hz), 7.85-7.77 (2H, m), 8.34 (2H, dd, J = 6.7, 1.9 Hz).	569	567	

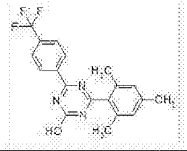
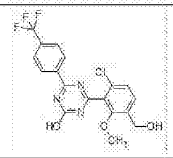
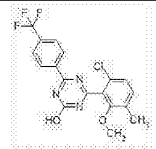
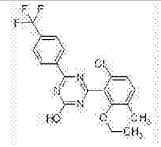
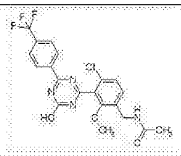
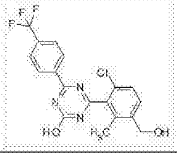
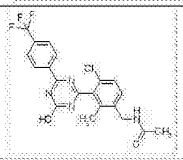
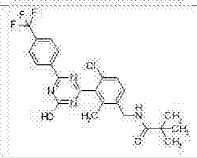
[1520]

[1521] [표 2-15]

2-126		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 2.49 (3H, s), 3.81 (3H, s), 5.40 (2H, s), 7.01 (2H, dt, J = 9.5, 2.4 Hz), 7.28 (1H, d, J = 6.8 Hz), 7.32 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.57-7.53 (3H, m), 7.76-7.66 (3H, m), 7.80 (2H, t, J = 7.9 Hz), 8.33 (2H, dd, J = 6.8, 2.0 Hz).	569	567	
2-127		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 2.35 (3H, s), 2.51 (3H, s), 5.42 (2H, s), 7.27 (2H, d, J = 7.7 Hz), 7.32 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.36 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.49 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.57 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.72-7.66 (3H, m), 7.86-7.77 (2H, m), 8.33 (2H, dd, J = 6.7, 1.9 Hz).	553	551	
2-128		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.19 (3H, t, J = 7.5 Hz), 2.52 (3H, s), 2.65 (2H, q, J = 7.6 Hz), 5.43 (2H, s), 7.30 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.34 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.39 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.52 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.57 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.72-7.67 (3H, m), 7.81 (1H, t, J = 8.3 Hz), 7.87 (1H, br s), 8.33 (2H, dd, J = 6.7, 1.9 Hz).	567	565	
2-129		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 2.51 (3H, s), 5.42 (2H, s), 7.32 (1H, d, J = 7.1 Hz), 7.37 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.63-7.48 (4H, m), 7.72-7.67 (3H, m), 7.89-7.77 (3H, m), 8.37 (2H, dd, J = 6.8, 2.0 Hz).	623	621	
2-130		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 2.55 (3H, s), 5.47 (2H, s), 7.40 (1H, d, J = 7.1 Hz), 7.48-7.43 (3H, m), 7.58 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.69 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.77-7.72 (4H, m), 7.82 (1H, t, J = 8.5 Hz), 7.95 (1H, br s), 8.35 (2H, dd, J = 6.7, 1.9 Hz).	623	621	

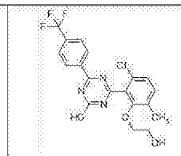
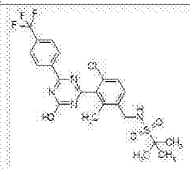
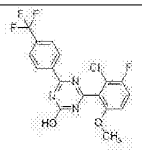
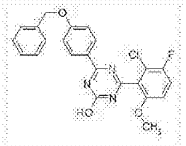
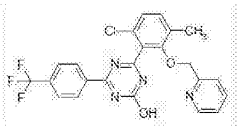
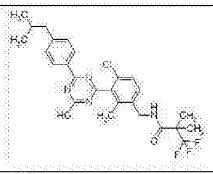
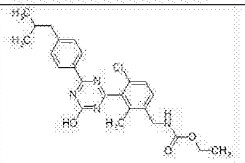
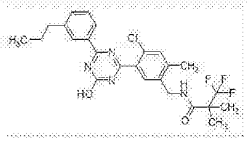
[1522]

[1523] [표 3-1]

실시예 번호	구조식	NMR	MS(M+H)	MS(M-H)	주석
3-1		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 2.19 (6H, s), 2.30 (3H, s), 7.01 (2H, s), 7.90 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.51 (2H, d, J = 8.4 Hz), 13.26 (1H, br s).	360	358	
3-2		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 3.72 (3H, s), 4.59 (2H, d, J = 5.5 Hz), 5.41 (1H, t, J = 5.5 Hz), 7.45 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.67 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.92 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.53 (2H, d, J = 8.4 Hz), 13.70 (1H, br s).	412	410	
3-3		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 2.31 (3H, s), 3.71 (3H, s), 7.36 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.49 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.93 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.53 (2H, d, J = 8.3 Hz), 13.67 (1H, br s).	398	394	
3-4		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.09 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.30 (3H, s), 3.94 (2H, q, J = 7.0 Hz), 7.34 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.48 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.93 (2H, d, J = 8.2 Hz), 8.53 (2H, d, J = 8.2 Hz), 13.66 (1H, br s).	410	408	
3-5		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.91 (3H, s), 3.74 (3H, s), 4.32 (2H, d, J = 5.8 Hz), 7.43 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.49 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.92 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.42 (1H, t, J = 5.8 Hz), 8.53 (2H, d, J = 8.4 Hz), 13.73 (1H, br s).	453	451	
3-6		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 2.17 (3H, s), 4.55 (2H, d, J = 5.1 Hz), 5.35 (1H, t, J = 5.2 Hz), 7.48 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.60 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.91 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.51 (2H, d, J = 8.6 Hz), 13.61 (1H, br s).	396	394	
3-7		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.90 (3H, s), 2.21 (3H, s), 4.28 (2H, d, J = 5.7 Hz), 7.41 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.47 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.91 (2H, d, J = 8.2 Hz), 8.37 (1H, t, J = 5.8 Hz), 8.51 (2H, d, J = 8.2 Hz), 13.62 (1H, br s).	437	435	
3-8		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.16 (9H, s), 2.21 (3H, s), 4.27 (2H, d, J = 5.7 Hz), 7.34 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.46 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.91 (2H, d, J = 8.2 Hz), 8.09 (1H, t, J = 5.6 Hz), 8.51 (2H, d, J = 8.2 Hz), 13.64 (1H, br s).	479	477	

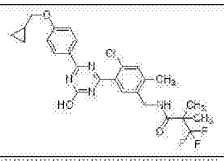
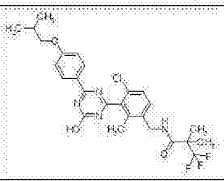
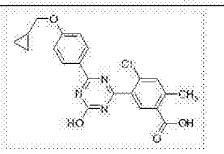
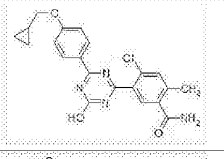
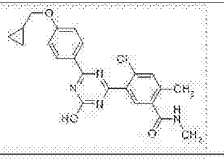
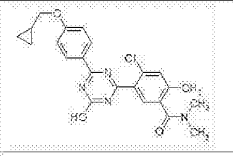
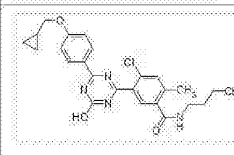
[1524]

[1525] [표 3-2]

3-9		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 2.32 (3H, s), 3.47 (2H, t, J = 4.9 Hz), 3.88 (2H, t, J = 4.8 Hz), 4.70 (1H, br s), 7.34 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.47 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.92 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.51 (2H, d, J = 8.4 Hz), 13.56 (1H, br s).	426	424	
3-10		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.33 (9H, s), 2.22 (3H, s), 4.30 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.52-7.54 (2H, m), 7.60 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.91 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.51 (2H, d, J = 8.4 Hz), 13.65 (1H, br s).	515	513	
3-11		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 3.79-3.87 (3H, m), 7.28 (1H, dd, J = 9.3, 3.7 Hz), 7.67 (1H, t, J = 9.2 Hz), 7.93 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.51 (2H, d, J = 8.6 Hz), 13.68 (1H, br s).	400	398	
3-12		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 3.82 (3H, s), 5.22 (2H, s), 7.17 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.24-7.27 (1H, br m), 7.35 (1H, t, J = 7.2 Hz), 7.41 (2H, t, J = 7.3 Hz), 7.47 (2H, d, J = 7.1 Hz), 7.63-7.66 (1H, br m), 8.28 (2H, d, J = 9.0 Hz), 13.26 (1H, br s).	435	436	
3-13		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 2.36 (3H, s), 5.01 (2H, s), 7.11-7.15 (1H, m), 7.22 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.39 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.52 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.60 (1H, td, J = 7.7, 1.7 Hz), 7.86 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.31 (1H, d, J = 4.0 Hz), 8.41 (2H, d, J = 8.4 Hz), 13.61 (1H, br s).	473	471	
3-14		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.88 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.41 (6H, s), 1.83-1.95 (1H, m), 2.19 (3H, s), 2.54 (2H, d, J = 7.3 Hz), 4.33 (2H, d, J = 5.5 Hz), 7.28-7.38 (3H, m), 7.46 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.24 (2H, d, J = 8.2 Hz), 8.52-8.60 (1H, m), 13.35 (1H, br s).	521	519	
3-15		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.88 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.18 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.83-1.94 (1H, m), 2.19 (3H, s), 2.54 (2H, d, J = 7.1 Hz), 4.02 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.21 (2H, d, J = 5.7 Hz), 7.33 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.39 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.46 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.69-7.75 (1H, m), 8.24 (2H, d, J = 8.4 Hz), 13.33 (1H, br s).	455	453	
3-16		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.91 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.37 (6H, s), 1.60-1.67 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.62 (2H, t, J = 7.6 Hz), 4.31 (2H, d, J = 5.7 Hz), 7.30-7.38 (3H, m), 7.52 (1H, s), 8.10-8.15 (2H, m), 8.48 (1H, t, J = 5.7 Hz).	507	505	

[1526]

[1527] [표 3-3]

3-17		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.35 (2H, dt, J = 8.0, 2.9 Hz), 0.59 (2H, ddd, J = 9.1, 5.0, 2.9 Hz), 1.20-1.29 (1H, m), 1.38 (6H, s), 2.35 (3H, s), 3.93 (2H, d, J = 7.0 Hz), 4.32 (2H, d, J = 5.6 Hz), 7.05 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.44 (1H, s), 7.56 (1H, s), 8.29 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.49 (1H, t, J = 5.6 Hz), 13.08 (1H, br s).	535	533	
3-18		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.99 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.41 (6H, s), 1.98-2.10 (1H, m), 2.18 (3H, s), 3.85 (2H, d, J = 6.6 Hz), 4.32 (2H, d, J = 5.7 Hz), 7.06 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.30 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.44 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.27 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.52-8.59 (1H, m), 13.23 (1H, br s).	537	535	
3-19		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.35 (2H, td, J = 5.2, 4.1 Hz), 0.57-0.62 (2H, m), 1.24-1.27 (1H, m), 2.61 (3H, s), 3.94 (2H, d, J = 7.2 Hz), 7.09 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.64 (1H, s), 8.27 (1H, s), 8.30 (2H, d, J = 8.8 Hz), 13.20 (2H, br s).	412	410	
3-20		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.35 (2H, td, J = 5.1, 4.1 Hz), 0.58-0.60 (2H, m), 1.22-1.30 (1H, m), 2.45 (3H, s), 3.94 (2H, d, J = 7.2 Hz), 7.09 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.56 (2H, s), 7.81 (1H, s), 7.85 (1H, s), 8.32 (2H, d, J = 8.8 Hz), 13.06 (1H, br s).	411	409	
3-21		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.35 (2H, td, J = 5.2, 4.0 Hz), 0.57-0.62 (2H, m), 1.22-1.27 (1H, m), 2.42 (3H, s), 2.77 (3H, d, J = 4.7 Hz), 3.94 (2H, d, J = 7.0 Hz), 7.09 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.56 (1H, s), 7.77 (1H, s), 8.31 (2H, d, J = 9.1 Hz), 8.32 (1H, s), 13.09 (1H, br s).	425	423	
3-22		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.35 (2H, td, J = 5.6, 4.4 Hz), 0.57-0.61 (2H, m), 1.21-1.29 (1H, m), 2.28 (3H, s), 2.81 (3H, s), 3.02 (3H, s), 3.93 (2H, d, J = 7.2 Hz), 7.08 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.59 (1H, s), 7.62 (1H, s), 8.30 (2H, d, J = 9.1 Hz), 13.10 (1H, br s).	439	437	
3-23		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.35 (2H, td, J = 5.3, 4.0 Hz), 0.57-0.61 (2H, m), 0.90 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.20-1.30 (2H, m), 1.30-1.40 (2H, m), 1.46-1.53 (2H, m), 2.41 (3H, s), 3.24 (2H, q, J = 6.9 Hz), 3.94 (2H, d, J = 7.2 Hz), 7.09 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.56 (1H, s), 7.74 (1H, s), 8.31 (2H, d, J = 9.1 Hz), 8.37 (1H, t, J = 5.5 Hz), 13.09 (1H, br s).	467	465	

[1528]

[1529] 시험예 1: 인간 mPGES-1 효소 저해 활성의 평가

[1530] 피검 물질의 인간 mPGES-1 효소 저해 활성은, 수(Xu) 등의 보고에 준하여 평가했다(XU, D et al. MF63 [2-(6-chloro-1H-phenanthro [9, 10-d]imidazol-2-yl)-isophthalonitrile], a selective microsomal prostaglandin E synthase-1 inhibitor, relieves pyresis and pain in preclinical models of inflammation. J Pharmacol Exp Ther. Sep2008, Vol. 326, No. 3, pages754-763.). 즉, 피검 물질 존재 하에서 인간 mPGES-1에 의해 산생되는 PGE2양을, HTRF(homogeneous time resolved fluorescence)법으로 측정함으로써, 피검 물질의 인간 mPGES-1 효소 저해 활성을 구하였다.

[1531] 1) 인간 mPGES-1 발현 세포의 마이크로솜 분획의 제조

[1532] PCR(Polymerase Chain Reaction)법에 의해, 자사에서 제조한 인간 mPGES-1 발현 플라스미드 DNA(pME-18S/iPGES-1)를 주형으로 하여, 번역 개시 코돈의 직전에 BamHI 인식 절단 서열을, 번역 종지 코돈의 바로 아래에 EcoRI 인식 절단 서열을 부가한 인간 mPGES-1을 포함하는 DNA 단편을 증폭하였다. 정제한 DNA 단편을 BamHI 및 EcoRI에서 소화하고, 마찬가지로 BamHI 및 EcoRI에서 소화한 pcDNA3.1(+)(Invitrogen, 형식 번호 V790-20)에 DNA Ligation kit ver. 2.1(다카라 바이오, 형식 번호 6022)을 사용하여 연결하였다. 얻어진 라이게이션(Ligation) 산물로 형질 전환한 대장균 DH5α(TOYOBO, 형식 번호 DNA-903)로부터, 인간 mPGES-1 발현 플라스미드 DNA를 단리하였다. 벡터에 클로닝한 인간 mPGES-1의 염기 서열을, BigDye Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit(Applied Biosystems, 제품 번호 4337455)를 사용한 Dye Terminator법에 의해 결정하였다. 결정한 서열은 NCBI Reference Database에 등록되어 있는 인간 mPGES-1(Accession number NM_004878)의 단백질

번역 영역의 서열과 동일하였다.

[1533] 인간 mPGES-1 발현 플라스미드 DNA를, 유전자 도입 시약(FreeStyle MAX Reagent(Invitrogen, 제품 번호 16447-100))을 사용하여 차이니즈 햄스터 난소 유래 세포(FreeStyle CHO-S Cell, Invitrogen, 제품 번호 R800-07)에 형질감염하고, 8mmol/L L-글루타민을 포함하는 배지(GIBCO FreeStyle CHO Expression Medium, Invitrogen, 제품 번호 12651-022)에서 48시간 진탕 배양했다(8% CO_2, 37℃).

[1534] CHO-S 세포를 Homogenate Buffer(100mmol/L 인산칼륨(pH 7.4), 250mmol/L 수크로오스(Sucrose), 100mmol/L EDTA, 컴플리트 EDTA free(Roche, 제품 번호 1873580))에 현탁하였다. Ultrasonic disruptor UD-201(토미 세이코)을 사용하여, output: 3, duty cycle: 50으로 30초간, 현탁한 세포를 파쇄하였다. 원심 분리(1,000×g, 5분, 4℃)로 침전을 제거한 후, 상청을 원심 분리(5,000×g, 10분, 4℃)하였다. 그 상청에 대하여 추가로 원심 분리(105,000×g, 60분, 4℃)를 행하였다. 얻어진 침전을 Resuspension Buffer(100mmol/L 인산칼륨(pH 7.4), 250mmol/L 수크로오스, 100mmol/L EDTA, 10% 글리세롤)로 현탁하고, 마이크로솜 분획으로 하였다.

[1535] 마이크로솜 분획의 단백질 농도는, 브래드포드(Bradford)법(Protein Assay Kit, Bio-Rad)으로 측정하였다. 마이크로솜 분획은 액체 질소를 사용하여 급속동결한 후, -80℃에서 보존하였다. 래빗 항mPGES-1 폴리클로날 항체(ThermoFisher Scientific, 제품 번호 PA1-10264)을 사용한 웨스턴 블롯(Western Blot)에 의해, 마이크로솜 분획의 인간 mPGES-1을 검출하였다.

[1536] 2) 인간 mPGES-1 효소 저해 활성의 평가

[1537] 96웰 V자-바닥 플레이트(Corning, 제품 번호 3363)에, 0.1 mol/L 인산칼륨, pH 7.4(이하 KPB라고 기재한다)로 희석한 피검 물질 용액 또는 DMSO(나카라이테스크, 제품 번호 13407-45)을 5μL/well씩 첨가하였다. 반응 시에 있어서의 최종DMSO 농도는 2%(v/v)로 하였다. 또한, 환원형 GSH(12.5mmol/L KPB 용액, SIGMA, 제품 번호 G6529-25G)로, 단백 농도가 5μg/mL가 되도록 희석한, 인간 mPGES-1을 발현시킨 CHO-S 세포의 마이크로솜 분획을 20μL/well씩 첨가하였다. 사용한 마이크로솜 분획량은, 이하에 나타내는 반응 조건 하에서 산생되는 PGE2양과 사용하는 마이크로솜 분획량이 직선성을 나타내는 범위 내의 마이크로솜 분획량이다. 블랭크에는, 환원형 GSH(12.5mmol/L KPB 용액)을 20μL/well씩 첨가하였다. 실온에서 10분간 정치한 후, PGH2(냉각한 아세톤으로 100μg/mL로 용해한 PGH2를, 10μg/mL이 되도록 D-PBS(-)(니켄 세이부츠 이가쿠 겐큐쇼, 제품 번호 CM6201)로 희석한 것, Cayman Chemical, 제품 번호 17020)을 25μL/well씩 첨가하고, 실온에서 45초간 정치하였다. 염화주석(II) 2수화물(2mg/mL 10mmol/L 시트르산 용액, 와코 쥰야꾸 고교, 제품 번호 204-01562)을 50μL/well씩 첨가하고, 플레이트를 가볍게 진탕하고, 효소 반응을 정지시켰다.

[1538] 상기 효소 반응액 내의 PGE2 농도를, Prostaglandin E2 assay(CISbio Bioassays, 제품 번호 62P2APEC)을 사용하여, 취급 설명서에 따라 측정하였다. 검량선용 표품은, PGE2(Cayman Chemical, 제품 번호 14010)을 사용하였다. RUBYstar(BMG Labtech)을 사용하여, 337nm의 여기광에 대한 620nm와 665nm의 시간 분해 형광을 측정하였다. PGE2 농도는 PGE2 검량선으로부터 외삽하였다. 각 처치를 한 웰의 PGE2 농도의 평균값을 데이터로 하였다.

[1539] 피검 물질의 mPGES-1 효소 저해 활성(%)은 하기 식 1에 따라, 산출하였다.

[1540] [식 1]

[1541] mPGES-1 효소 저해 활성(%)=$(PGE2_A-PGE2_X)/(PGE2_A-PGE2_B)\times100$

[1542] $PGE2_A$: 매체 용액 처치 웰의 PGE2 농도

[1543] $PGE2_B$: 블랭크 웰의 PGE2 농도

[1544] $PGE2_X$: 피검 물질 처치 웰의 PGE2 농도

[1545] 피검 물질의 IC_{50}값(50% 저해 농도)은 하기 식 2에 따라 산출하였다.

[1546] [식 2]

[1547] $IC_{50}값=10^{\{\log10(D/E)\times(50-G)/(F-G)+\log10(E)\}}$

[1548] D: 50% 저해를 사이에 둔 2점 중, 50% 이상의 저해 활성을 나타낸 피검 물질 농도

[1549] E: 50% 저해를 사이에 둔 2점 중, 50% 이하의 저해 활성을 나타낸 피검 물질 농도

[1550] F: 피검 물질 농도가 D인 때의 mPGES-1 효소 저해 활성(%)

[1551] G: 피검 물질 농도가 E인 때의 mPGES-1 효소 저해 활성(%)

[1552] 결과를 표 4-1부터 4-9에 나타냈다.

[1553] [표 4-1]

실시예 번호	인간 mPGES-1 효소 저해 활성(μM)	실시예 번호	인간 mPGES-1 효소 저해 활성(μM)	실시예 번호	인간 mPGES-1 효소 저해 활성(μM)
1-1	0.813	1-18	0.114	1-35	0.022
1-2	0.138	1-19	0.411	1-36	0.0007
1-3	0.164	1-20	0.0016	1-37	0.0008
1-4	0.025	1-21	0.988	1-38	0.0015
1-5	0.672	1-22	0.0027	1-39	0.0019
1-6	0.163	1-23	0.134	1-40	2.231
1-7	0.652	1-24	0.0006	1-41	0.0023
1-8	27.0	1-25	0.108	1-42	0.0010
1-9	0.601	1-26	0.018	1-43	0.0020
1-10	5% 저해 (30 μM 에서)	1-27	0.0010	1-44	0.0006
1-11	42% 저해 (30 μM 에서)	1-28	0.0006	1-45	0.138
1-12	0.015	1-29	0.0011	1-46	0.0007
1-13	0.397	1-30	0.0006	1-47	0.043
1-14	1.413	1-31	0.0010	1-48	0.0009
1-15	0.0074	1-32	0.0007	1-49	0.0009
1-16	0.010	1-33	0.0008	1-50	0.0009
1-17	0.735	1-34	0.0059	1-51	0.0010

[1554]

[1555] [표 4-2]

실시예 번호	인간 mPGES-1 효소 저해 활성(μM)	실시예 번호	인간 mPGES-1 효소 저해 활성(μM)	실시예 번호	인간 mPGES-1 효소 저해 활성(μM)
1-52	0.0006	1-69	0.0003	1-86	0.0058
1-53	0.0045	1-70	0.0007	1-87	0.0008
1-54	0.0009	1-71	0.0025	1-88	0.0012
1-55	0.0011	1-72	0.0013	1-89	0.0009
1-56	0.0006	1-73	0.0006	1-90	0.0004
1-57	0.0005	1-74	0.0006	1-91	0.0004
1-58	0.0005	1-75	0.0067	1-92	0.0005
1-59	0.0006	1-76	0.0017	1-93	0.0007
1-60	0.0004	1-77	0.0009	1-94	0.0046
1-61	0.0007	1-78	0.0022	1-95	0.0021
1-62	0.0010	1-79	0.0012	1-96	0.081
1-63	0.0005	1-80	0.0031	1-97	0.0091
1-64	0.0019	1-81	0.0006	1-98	0.0009
1-65	0.0086	1-82	0.0008	1-99	0.0007
1-66	0.0041	1-83	0.011	1-100	0.0009
1-67	0.0010	1-84	0.0006	1-101	0.0058
1-68	0.0003	1-85	0.0005	1-102	0.0009

[1556]

[1557] [표 4-3]

실시예 번호	인간mPGES-1 효소 저해 활성(μM)	실시예 번호	인간mPGES-1 효소 저해 활성(μM)	실시예 번호	인간mPGES-1 효소 저해 활성(μM)
1-103	0.0013	1-120	0.048	1-137	0.0005
1-104	0.0015	1-121	0.0012	1-138	0.0005
1-105	0.0007	1-122	0.0013	1-139	0.0006
1-106	0.0007	1-123	0.0023	1-140	0.0005
1-107	0.0012	1-124	0.0009	1-141	0.0011
1-108	0.0006	1-125	0.0008	1-142	0.0005
1-109	0.0025	1-126	0.0008	1-143	0.0010
1-110	0.0009	1-127	0.0008	1-144	0.0009
1-111	0.0012	1-128	0.0013	1-145	0.0005
1-112	0.0009	1-129	0.0006	1-146	0.0004
1-113	0.0009	1-130	0.009	1-147	0.0008
1-114	0.0059	1-131	0.0009	1-148	0.0017
1-115	0.0006	1-132	0.0003	1-149	0.0008
1-116	0.0020	1-133	0.0005	1-150	0.0004
1-117	0.0016	1-134	0.004	1-151	0.0004
1-118	0.0019	1-135	0.0005	1-152	0.0004
1-119	0.0010	1-136	0.0005	1-153	0.0005

[1558]

[1559] [표 4-4]

실시예 번호	인간mPGES-1 효소 저해 활성(μM)	실시예 번호	인간mPGES-1 효소 저해 활성(μM)	실시예 번호	인간mPGES-1 효소 저해 활성(μM)
1-154	0.0005	1-171	0.0005	1-188	0.0016
1-155	0.0035	1-172	0.017	1-189	1.1
1-156	0.0041	1-173	0.0054	1-190	0.047
1-157	0.0007	1-174	0.0031	1-191	0.015
1-158	0.012	1-175	0.0013	1-192	41% 저해 (30 μM 에서)
1-159	0.0007	1-176	0.0018	1-193	8.7
1-160	0.0014	1-177	0.0013	1-194	10.5
1-161	0.0013	1-178	0.0014	1-195	6.0
1-162	0.0012	1-179	0.016	1-196	0.042
1-163	0.0010	1-180	0.0041	1-197	0.289
1-164	0.0037	1-181	0.0024	1-198	0.014
1-165	0.0009	1-182	0.0016	1-199	0.031
1-166	0.0011	1-183	0.0013	1-200	0.010
1-167	0.0019	1-184	0.0019	1-201	0.306
1-168	0.0021	1-185	0.0017	1-202	0.0082
1-169	0.0020	1-186	0.0014	1-203	0.020
1-170	0.0015	1-187	0.0053	1-204	0.034

[1560]

[1561] [표 4-5]

실시예 번호	인간mPGES-1 효소 저해 활성(μM)	실시예 번호	인간mPGES-1 효소 저해 활성(μM)	실시예 번호	인간mPGES-1 효소 저해 활성(μM)
1-205	0.367	1-222	0.165	1-239	0.428
1-206	0.014	1-223	0.007	1-240	0.428
1-207	0.0043	1-224	5.8	1-241	0.278
1-208	0.016	1-225	4.2	1-242	0.082
1-209	0.059	1-226	2.2	1-243	0.120
1-210	0.288	1-227	0.050	1-244	0.021
1-211	0.063	1-228	0.672	1-245	0.108
1-212	0.032	1-229	0.532	1-246	0.307
1-213	0.088	1-230	0.750	1-247	0.011
1-214	0.024	1-231	0.045	1-248	0.016
1-215	0.452	1-232	0.521	1-249	0.226
1-216	0.039	1-233	0.848	1-250	0.012
1-217	0.126	1-234	1.0	1-251	0.018
1-218	0.070	1-235	0.070	1-252	0.511
1-219	0.041	1-236	0.263	1-253	0.791
1-220	0.016	1-237	1.3	1-254	0.030
1-221	0.079	1-238	0.0074	1-255	0.045

[1562]

[1563] [표 4-6]

실시예 번호	인간mPGES-1 효소 저해 활성(μM)	실시예 번호	인간mPGES-1 효소 저해 활성(μM)	실시예 번호	인간mPGES-1 효소 저해 활성(μM)
1-256	0.098	2-6	28% 저해 (30 μM 에서)	2-23	0.155
1-257	0.017	2-7	3.5	2-24	2.4
1-258	1.9	2-8	1.9	2-25	0.249
1-259	0.176	2-9	6.4	2-26	2.7
1-260	0.147	2-10	0.073	2-27	7.7
1-261	44% 저해 (30 μM 에서)	2-11	0.0060	2-28	3.7
1-262	0.007	2-12	0.141	2-29	0.503
1-263	0.702	2-13	23.1	2-30	43% 저해 (30 μM 에서)
1-264	0.163	2-14	14.3	2-31	0.031
1-265	0.056	2-15	16.4	2-32	0.014
1-266	0.011	2-16	0.412	2-33	0.102
1-267	0.150	2-17	0.039	2-34	0.163
2-1	0.283	2-18	0.0080	2-35	0.017
2-2	21.3	2-19	0.211	2-36	0.053
2-3	14.7	2-20	0.052	2-37	0.041
2-4	0.066	2-21	0.341	2-38	1.0
2-5	0.101	2-22	0.219	2-39	0.450

[1564]

[1565] [표 4-7]

실시예 번호	인간mPGES-1 효소 저해 활성(μM)	실시예 번호	인간mPGES-1 효소 저해 활성(μM)	실시예 번호	인간mPGES-1 효소 저해 활성(μM)
2-40	1.3	2-57	0.025	2-74	0.424
2-41	0.429	2-58	0.145	2-75	0.0037
2-42	0.239	2-59	0.095	2-76	0.0058
2-43	0.570	2-60	0.121	2-77	0.0037
2-44	0.563	2-61	0.092	2-78	0.0068
2-45	0.012	2-62	0.0093	2-79	0.0037
2-46	0.494	2-63	0.259	2-80	0.0016
2-47	0.295	2-64	0.012	2-81	0.0027
2-48	0.019	2-65	0.151	2-82	0.0017
2-49	0.014	2-66	0.016	2-83	0.051
2-50	0.061	2-67	0.027	2-84	0.017
2-51	0.090	2-68	0.672	2-85	0.0016
2-52	0.100	2-69	0.084	2-86	0.0022
2-53	0.011	2-70	0.158	2-87	0.0018
2-54	0.170	2-71	0.172	2-88	0.0020
2-55	0.010	2-72	0.283	2-89	0.018
2-56	0.018	2-73	0.402	2-90	2.1

[1566]

[1567] [표 4-8]

실시예 번호	인간mPGES-1 효소 저해 활성(μM)	실시예 번호	인간mPGES-1 효소 저해 활성(μM)	실시예 번호	인간mPGES-1 효소 저해 활성(μM)
2-91	0.0016	2-108	0.0064	2-125	0.0043
2-92	0.0044	2-109	0.0028	2-126	0.0046
2-93	0.038	2-110	0.0074	2-127	0.0062
2-94	0.0041	2-111	0.0044	2-128	0.013
2-95	0.0050	2-112	0.0059	2-129	0.032
2-96	0.021	2-113	0.0051	2-130	0.035
2-97	0.0089	2-114	0.0049	3-1	0.484
2-98	0.0037	2-115	0.0030	3-2	0.148
2-99	0.0017	2-116	0.0055	3-3	0.141
2-100	0.0056	2-117	0.0047	3-4	0.202
2-101	0.0065	2-118	0.0071	3-5	0.341
2-102	0.0059	2-119	0.0018	3-6	0.056
2-103	0.010	2-120	0.0041	3-7	0.019
2-104	0.018	2-121	0.014	3-8	0.0010
2-105	0.018	2-122	0.015	3-9	0.776
2-106	0.0050	2-123	0.012	3-10	0.016
2-107	0.0038	2-124	0.012	3-11	0.093

[1568]

[1569] [표 4-9]

실시예 번호	인간mPGES-1 효소 저해 활성(μM)	실시예 번호	인간mPGES-1 효소 저해 활성(μM)	실시예 번호	인간mPGES-1 효소 저해 활성(μM)
3-12	0.028	3-16	0.0021	3-20	1.1
3-13	0.034	3-17	0.0008	3-21	0.611
3-14	0.002	3-18	0.0012	3-22	6.9
3-15	0.0051	3-19	24.6	3-23	0.041

[1570]

[1571] 시험예 2: mPGES-1 저해제의 게잡이 원숭이의 정상 안압에 대한 작용 평가

[1572] 본 시험은 웅성 게잡이 원숭이를 사용해서 행하였다. 개체간 차 및 투여일간 차의 영향을 배제하기 위해서, 표 5에 나타낸 바와 같이, 크로스오버 시험에서 평가하였다.

[1573] [표 5]

동물 번호	제1 코스	제2 코스	제3 코스
SX1M01	피검 물질 10 mg/kg	양성 대조 물질	대조 물질
SX1M02	양성 대조 물질	대조 물질	피검 물질 30 mg/kg
SX1M03	양성 대조 물질	대조 물질	피검 물질 30 mg/kg
SX1M04	대조 물질	피검 물질 30 mg/kg	양성 대조 물질
SX1M05	대조 물질	피검 물질 30 mg/kg	양성 대조 물질

[1574]

[1575] 잔류한 피검 물질의 영향을 배제하기 위해서, 각 시험 사이에 1주일의 워시아웃(washout) 기간을 설정하였다. 시험일의 사료 공급은 최종 측정 후에 행하였다.

[1576] 피검 물질(실시예 2-98의 화합물)은 0.5% 메틸셀룰로오스(와코 쥰야꾸 고교)에 현탁하고, 폴리프로필렌제 주사통(멸균 완료 일회용 제품, 니푸로 가부시키가이샤) 및 위 카테터(넬라톤 A형 9호, 가부시키가이샤 이즈모 헬스)을 사용하고, 강제 경구 투여하였다. 투여량은 개체마다 투여 전날의 체중을 기준으로 하여, 10mg/kg/5mL(N=1) 또는 30mg/kg/5mL(N=4)로 하였다. 대조 물질군에는, 피검 물질과 동일한 방법으로 매체(0.5 % 메틸셀룰로오스(MC))를 투여하였다. 양성 대조 물질로서 잘라탄(등록 상표) 점안액 0.005%(Pfizer사, 일반명: 라타노프로스트)을 사용하였다. 양성 대조 물질은, 마이크로 피펫을 사용하여 1안당 20 μL를 점안 투여하였다. 점안 후, 약 15초간 하안검을 가볍게 눌러서 누낭부(涙嚢部)를 가볍게 고정하였다. 반대쪽 눈도 마찬가지로 처리하였다. 안압 측정은 투여 직전, 투여 2, 4, 8, 12 및 24시간 후에 실시하였다. 안압 측정 전에는, 동물을 몽키 체어(monkey chair)에 고정하고, 안과용 표면 마취제(베녹실(등록 상표) 점안액 0.4%, 산텐 세이야쿠 가부시키가이샤, 일반명: 옥시부프로카인염산염)를 점안 투여하여 국소마취하였다. 개검기(가부시키가이샤 한다야)를 장착 후, 공압 압평식 안압계(Model30 Classic, 라이케르트사)를 사용하여 양 눈의 안압을 측정하였다.

[1577] 피검 물질의 소실을 확인하기 위해서, 제3 코스 투여 24 시간 후의 안압 측정 후, 무마취로 헤파린 나트륨으로 처리한 폴리프로필렌제 주사통 및 23 게이지의 주사 바늘(모두 멸균 완료 일회용 제품)을 사용하여 대퇴정맥으로부터 1mL의 채혈을 행하고, 피검 물질의 혈장 중 미변화체 농도를 측정하였다.

[1578] 측정 안(眼)마다, 각 측정 시점에 있어서의 투여 직전값으로부터의 안압차(ΔmmHg; 소수점 첫째자리까지)를 구한 후, 좌우안의 평균값을 산출하여 그 개체의 평가 데이터로 하였다. 군마다 안압차의 평균값 및 표준 편차(소수점 둘째자리까지)를 산출하고, 대조 물질군과, 피검 물질 투여군 또는 양성 대조 물질 투여군에 대해서, F 검정에 의한 등분산성의 검정(유의 수준 5%)을 행하고, 분산이 동등한 경우에는 스튜던트(Student)의 t 검정을, 분산이 동등하지 않은 경우에는 아스핀-웰치(Aspin-Welch의 t 검정을 행하였다. 또한, 각 군에서 최대 안압 하강폭(ΔmmHg; 투여 직전값으로부터의 최대 하강값, 소수점 첫째자리까지)을 구하고, 마찬가지로 군 간에 비교하였다. 검정은 모두 양측에서, 유의 수준 5%로 대조 물질군과의 차가 확인된 경우에 유의한 변동으로 하고, 도 1 중에는 5%와 1%로 구별하여 나타냈다. 또한, 피검 물질 10mg/kg 투여군은 1마리이기 때문에, 통계학적 해석으로부터 제외하였다.

[1579] 본 시험에 사용한 게잡이 원숭이의 피검 물질 투여 전에 있어서의 안압은 19.6±1.7mmHg였다. 제3 코스 투여 24 시간 후의 안압 측정 후에 있어서, 대조 물질군 및 양성 대조 물질 투여군의 혈장 중 피검 물질의 미변화체 농도는 검출 하한 미만이었다. 결과를 도 1에 도시하였다.

[1580] 시험예 3: 모르모트 방수 중 프로스타글란딘 조성에 대한 작용 평가

[1581] 피검 물질을 0.5% 폴리소르베이트80(플루카)을 함유한 생리 식염수에 용해하여, 0.003% 점안 용액(pH 7.0 내지 8.0)을 제조하였다. 마이크로 피펫을 사용하여 하틀리(Hartley)계 웅성 모르모트에 일안당 20 μL를 점안

투여하였다. 점안 후, 약 15초간 하안검을 가볍게 눌러서 누낭부를 가볍게 고정하였다. 반대쪽 눈도 마찬가지로 처리하였다. 대조 물질군에는, 피검 물질과 동일한 방법으로 매체(0.5% 폴리소르베이트 함유 생리 식염수)를 투여하였다. 점안 23 시간 후에 모르모트의 양안에 미드린 P(등록 상표) 0.5% 점안액(산텐 세이야쿠 가부시키가이샤, 일반명: 트로피카미드/페닐레프린염산염)을 한방울씩 적하하여, 산동시켰다. 모르모트를 에스카인(등록 상표) 흡입 마취약(Pfizer사, 일반명: 이소플루란)으로 마취하고, 양안의 각막을 30G의 주사 바늘로 천자하고, 누출된 방수(1차 방수)를 채취하였다. 또한 1시간 후(점안 투여 24시간 후)에 다시 모르모트를 이소플루란으로 마취하고, 마찬가지로 하여 2차 방수를 채취하였다. 각 군 4마리 8개의 눈으로부터 얻은 2차 방수 중의 프로스타글란딘류의 농도를 LC/MS/MS 시스템(초고속 액체 크로마토그래프: 가부시키가이샤 시마즈 세이사꾸쇼사 제조의 Nexera(등록 상표), 질량분석계: AB SCIEX사 제조의 QTRAP(등록 상표)5500)로 측정하고, 전체 프로스타글란딘의 농도의 합에 대한 각 프로스타글란딘의 농도비를 산출하였다. 결과를 표 6에 나타냈다.

[1582] [표 6]

실시예 번호	PGE2 (%)	PGF2α (%)	6-케토-PGF1α (%)	PGD2 (%)	TXB2 (%)
매체	80.8	7	6.8	4.7	0.7
1-51	50.7	14	21.7	13.2	0.4
1-81	60	9.8	15.7	13.2	1.3
1-98	38	14.2	31.2	16.3	0.3
1-109	29.5	14.1	37.5	18.9	0.1
1-122	37.3	11.7	27.7	23	0.2
1-128	36.2	13.9	29.7	19.3	0.8
1-129	62.5	10.2	18.1	9.2	0
1-130	73.6	8	11.2	6.2	1
1-131	42.9	9.8	27.9	18.8	0.6
1-135	56.1	12.7	19.4	10.9	0.9
1-136	66.7	7.9	17.3	7.4	0.7
1-137	49.5	11.3	24.8	14.1	0.3
1-150	69	8.9	14	8	0.2
1-169	28.7	13.5	40.3	17	0.5
1-178	30	13	36.6	20.1	0.3
1-184	57	10.3	21.2	10.7	0.8
1-185	50	11	25.4	12.1	1.6
2-98	37.8	14.8	27.3	20.1	0

[1583]

[1584] 시험예 4: mPGES-1 저해제의 게잡이 원숭이의 정상 안압에 대한 작용 평가

[1585] 본 시험은 웅성 게잡이 원숭이를 사용하여 행한다. 개체간 차 및 투여일간차의 영향을 배제하기 위해서, 표 7에 도시한 바와 같이, 크로스오버 시험으로 평가한다.

[1586] [표 7]

동물 번호	제1 코스	제2 코스	제3 코스	제4 코스
SX1M01	대조 물질	피검 물질	피검 물질+양성 대조 물질	양성 대조 물질
SX1M02	피검 물질	대조 물질	양성 대조 물질	피검 물질+양성 대조 물질
SX1M03	양성 대조 물질	피검 물질+양성 대조 물질	피검 물질	대조 물질
SX1M04	피검 물질+양성 대조 물질	피검 물질	대조 물질	양성 대조 물질
SX1M05	대조 물질	양성 대조 물질	피검 물질+양성 대조 물질	피검 물질
SX1M06	피검 물질	대조 물질	양성 대조 물질	피검 물질+양성 대조 물질

[1587]

[1588] 잔류한 피검 물질의 영향을 배제하기 위해서, 각 시험 사이에 1주일의 워시아웃 기간을 설정한다. 시험일의 사

료 공급은 최종 측정 후에 행한다.

[1589] 피검 물질은 0.5% 폴리소르베이트80(플루카)을 함유한 생리 식염수에 용해하여, 0.1% 점안 용액(pH 7.9 내지 8.1)을 제조한다. 대조 물질군에는, 피검 물질과 동일한 방법으로 매체(0.5% 폴리소르베이트 함유 생리 식염수)를 투여한다. 양성 대조 물질로서 잘라탄(등록 상표) 점안액 0.005%(Pfizer사, 일반명: 라타노프로스트)을 사용한다. 피검 물질은 마이크로 피펫을 사용하여 일안당 30μL를 5분 간격으로 5회 점안 투여한 후에 매체를 1회 투여한다(일안당 계6회 점안). 매체군 및 양성 대조 물질군은 각각을 1회 투여 후에, 매체를 5회 투여한다(일안당 계6회 점안). 피검 물질과 양성 대조 물질의 병용군은 양성 대조 물질을 점안 후에 피검 물질을 5회 점안한다(일안당 계6회 점안). 각 회의 점안 후, 약 15초간 하안검을 가볍게 눌러서 누낭부를 가볍게 고정한다. 반대쪽 눈도 마찬가지로 처리한다. 안압 측정은 투여 직전, 투여 2, 4, 8, 12 및 24시간 후에 실시한다. 안압 측정 전에는, 동물을 몽키 체어에 고정하고, 안과용 표면 마취제(베녹실(등록 상표) 점안액 0.4%, 산텐 세이야쿠 가부시키가이샤, 일반명: 옥시부프로카인염산염)를 점안 투여하여 국소마취한다. 개검기(가부시키가이샤 한다야)를 장착 후, 공압 압평식 안압계(Model30 Classic, 라이케르트사)를 사용하여 양 눈의 안압을 측정한다.

[1590] 측정 안마다, 각 측정 시점에 있어서의 투여 직전값으로부터의 안압차(ΔmmHg; 소수점 첫째자리까지)를 구한 후, 좌우안의 평균값을 산출하여 그 개체의 평가 데이터로 한다. 군마다 안압차의 평균값 및 표준 편차(소수점 둘째자리까지)를 산출하고, 대조 물질군과, 피검 물질 투여군 또는 양성 대조 물질 투여군에 대해서, F 검정에 의한 등분산성의 검정(유의 수준 5%)을 행하고, 분산이 동등한 경우에는 Student의 t 검정을, 분산이 동등하지 않은 경우에는 Aspin-Welch의 t 검정을 행한다. 또한, 각 군에서 최대 안압 하강폭(ΔmmHg; 투여 직전값으로부터의 최대 하강값, 소수점 첫째자리까지)을 구하고, 마찬가지로 군 간에 비교한다. 검정은 모두 양측에서, 유의 수준 5%로 대조 물질군과의 차가 확인된 경우에 유의한 변동으로 한다.

[1591] 본 발명의 제제예로서는, 예를 들어 다음의 제제를 들 수 있다. 그러나, 본 발명은 이들 제제예에 의해 한정되는 것은 아니다.

[1592] 제제예 1(캡슐의 제조)

[1593] 1) 실시예 1-86의 화합물 30mg

[1594] 2) 미결정 셀룰로오스 10mg

[1595] 3) 유당 19mg

[1596] 4) 스테아르산마그네슘 1mg

[1597] 1), 2), 3) 및 4)를 혼합하고, 젤라틴 캡슐에 충전한다.

[1598] 제제예 2(정제의 제조)

[1599] 1) 실시예 1-86의 화합물 10g

[1600] 2) 유당 50g

[1601] 3) 옥수수 전분 15g

[1602] 4) 카르멜로오스칼슘 44g

[1603] 5) 스테아르산마그네슘 1g

[1604] 1), 2), 3)의 전량 및 30g의 4)를 물로 반죽하고, 진공 건조 후, 정립(整粒)을 행한다. 이 정립 분말에 14g의 4) 및 1g의 5)를 혼합하고, 타정기에 의해 타정한다. 이와 같이 하여, 1정당 실시예 1-86의 화합물 10mg를 함유하는 정제 1000정을 얻는다.

[1605] 제제예 3(점안제의 제조)

[1606] 점안제 100mL 중

[1607] 1) 실시예 1-86의 화합물 100mg

[1608] 2) 폴리소르베이트80 500mg

[1609] 3) 염화나트륨 900mg

[1610] 4) 수산화나트륨 적당량

[1611] 5) 멸균 정제수 적당량

[1612] 이상의 성분을 무균적으로 혼화하여 pH 7.9 내지 8.1로 하고, 점안제로 한다.

[1613] 제제예 4(점안제의 제조)

[1614] 점안제 100mL 중

[1615] 1) 실시예 1-86의 화합물 100mg

[1616] 2) 폴리소르베이트80 100mg

[1617] 3) 인산2수소나트륨 2수화물 100mg

[1618] 4) 염화나트륨 900mg

[1619] 5) 염화벤잘코늄 5mg

[1620] 6) 수산화나트륨 적당량

[1621] 7) 멸균 정제수 적당량

[1622] 이상의 성분을 무균적으로 혼화하여 pH 7.9 내지 8.1로 하고, 점안제로 한다.

[1623] 제제예 5(점안제의 제조)

[1624] 점안제 100mL 중

[1625] 1) 실시예 1-86의 화합물 100mg

[1626] 2) 붕산 700mg

[1627] 3) 붕사 적당량

[1628] 4) 염화나트륨 500mg

[1629] 5) 에데트산나트륨 0.05mg

[1630] 6) 염화벤잘코늄 0.0005mg

[1631] 7) 멸균 정제수 적당량

[1632] 이상의 성분을 무균적으로 혼화하여 pH 7.9 내지 8.1로 하고, 점안제로 한다.

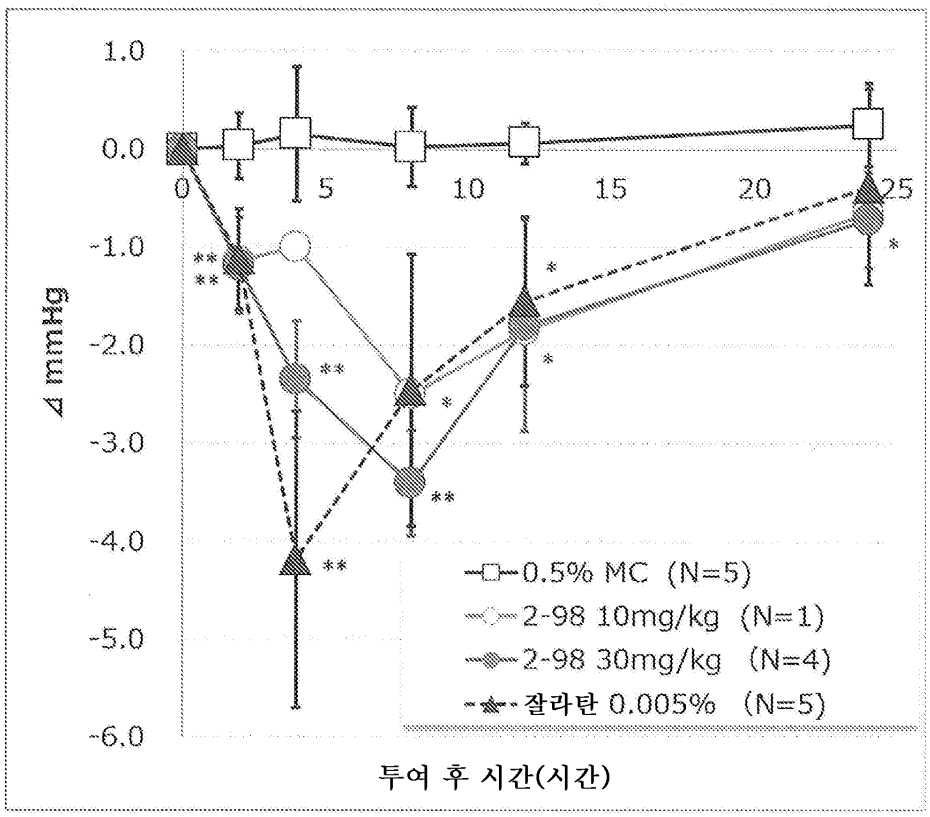
산업상 이용가능성

[1633] 본 발명 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염은 mPGES-1 저해 활성을 갖기 때문에, 동통, 류머티즘, 변형성 관절증, 발열, 알츠하이머병, 다발성 경화증, 동맥경화, 녹내장, 고안압증, 허혈성 망막 질환, 전신성 강피증, 대장암을 비롯한 악성 종양 및 PGE2 산생 억제가 유효성을 나타내는 질환의 예방 또는 치료를 위하여 유효한 약제가 될 수 있다.

[1634] 본 출원은 일본에서 2014년 2월 20일에 출원된 일본 특허 출원 제2014-031035호를 기초로 하고 있고, 그 내용은 본 명세서에 모두 포함되는 것이다.

도면

도면1



평균값±표준편차 : *:P <0.05, **:P <0.01