



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년02월24일

(11) 등록번호 10-2367257

(24) 등록일자 2022년02월21일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 498/04 (2006.01) *A61K 31/437* (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01) *A61K 31/4985*
 (2006.01)
A61K 31/5383 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01) *C07D 519/00* (2006.01)
 (52) CPC특허분류
C07D 498/04 (2013.01)
A61K 31/437 (2013.01)
 (21) 출원번호 10-2019-7036806
 (22) 출원일자(국제) 2018년06월23일
 심사청구일자 2021년04월23일
 (85) 번역문제출일자 2019년12월12일
 (65) 공개번호 10-2020-0017411
 (43) 공개일자 2020년02월18일
 (86) 국제출원번호 PCT/US2018/039180
 (87) 국제공개번호 WO 2018/237370
 국제공개일자 2018년12월27일
 (30) 우선권주장
 201710483983.2 2017년06월23일 중국(CN)
 201810575869.7 2018년06월06일 중국(CN)
 (56) 선행기술조사문헌
 US20110028467 A1
 WO2015074081 A1
 EP02341052 A1

(73) 특허권자
 에이씨씨알오 바이오사이언스 (에이치케이) 리미
 티드
 중국 홍콩 완차이 퀸즈 로드 이스트 213 우칭 하
 우스 28/에프 룸 2808
 장 샤오후
 중국 215028 장수 수주 더 인더스트리얼 파크 난
 시 스트리트 넘버1 이둔 가든 빌딩 5-502

(72) 발명자
 장 샤오후
 중국 215028 장수 수주 더 인더스트리얼 파크 난
 시 스트리트 넘버1 이둔 가든 빌딩 5-502
 마 하이궈
 중국 215123 장수 수주 수주 인더스트리얼 파크
 룸 708 바이오베이 빌딩 비1 싱후 스트리트 218
 (뒷면에 계속)

(74) 대리인
 유미특허법인

전체 청구항 수 : 총 8 항

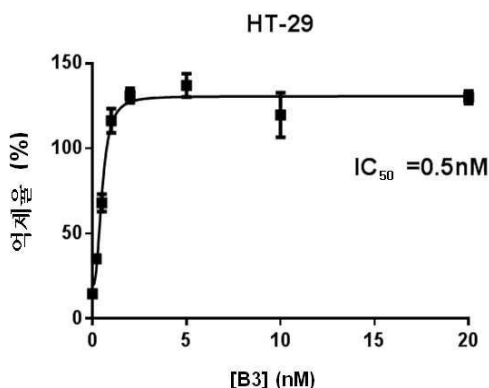
심사관 : 김병숙

(54) 발명의 명칭 괴사 억제제로서 헤테로아릴 화합물, 이의 조성물 및 이의 이용 방법

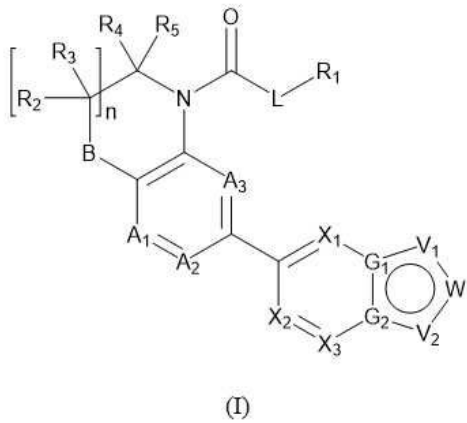
(57) 요약

본 개시내용은 식 (I)인 헤테로아릴 화합물, 이의 제조방법에 대한 공정과 이들을 포함하는 약제학적 조성물, 및 (뒷면에 계속)

대표도 - 도1



괴사로 인해 발생하거나 괴사와 관련이 있는 질병과 질환의 치료에 대한 이의 용도를 제공한다. 식 (I)은 하기와 같다:



(52) CPC특허분류

A61K 31/4375 (2013.01)

A61K 31/4985 (2013.01)

A61K 31/5383 (2013.01)

A61P 35/00 (2018.01)

C07D 471/04 (2013.01)

C07D 519/00 (2013.01)

(72) 발명자

정 지워

중국 215123 장수 수주 수주 인더스트리얼 파크 룸
708 바이오베이 빌딩 비1 싱후 스트리트 218

허 수단

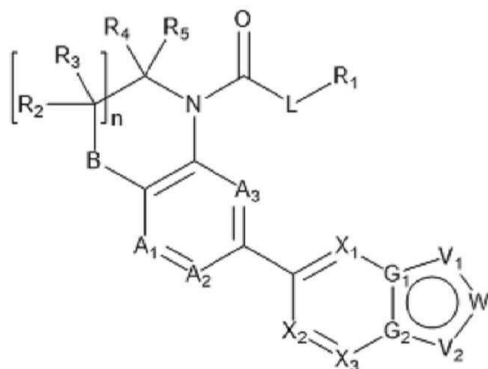
중국 215123 장수 수주 수주 인더스트리얼 파크 룸
708 바이오베이 빌딩 비1 싱후 스트리트 218

명세서

청구범위

청구항 1

식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로서,



(I)

상기 식 (I)에서,

n 은 0 또는 1이고,

A_1 는 N 이며,

A_2 및 A_3 는 독립적으로 CR_6 이고,

B는 O, NR₇ 또는 CH₂이며, R₇은 H, C₁₋₆ 알킬 또는 C₃₋₆ 사이클로알킬이고,

X_1 는 N 또는 CR_9 이고,

X_2 및 X_3 는 독립적으로 CR_9 이며,

G_1 및 G_2 는 독립적으로 N 또는 C 이고,

V_1 는 N , S , NR_{10} 또는 CR_{10} 이며,

V_2 는 N 또는 NR_{10} 이고,

W 는 V_3 이고, V_3 는 CR_{11} 이며,

L 은 결합, 0 , NR_{16} 또는 $CR_{16}R_{17}$ 이고,

R₁은, C₁₋₆ 알킬, C₃₋₈ 사이클로알킬, 또는 1-3개의 헤테로 원자를 포함하는 3-8원 헤테로사이클이며, 여기서 각각의 알킬, 사이클로알킬, 및 헤테로사이클은 1-3개의 R₁₄로 치환되거나 비치환되고, 여기서 헤테로 원자는 각각 독립적으로 N, O 또는 S이고,

각각의 R_2 및 R_3 은 H 또는 메틸이거나,

또는 R₂ 과 R₃은 함께, 카르보닐 결합(=O)을 형성하고,

각각의 R_4 및 R_5 은 H이고,

각각의 R_6 , R_9 , 및 R_{10} 은 H 이며,

$$R_{11} \text{은 } -NR_{12}R_{13} \text{이고,}$$

R_{12} 는 H 이며,

R_{13} 은 H, C(=O) R_{15} , C(=O)NR $_{15}$ R $_{18}$, 또는 C(=O)OR $_{15}$ 이고,

R₁₄은 H, 할라이드, 하이드록실, 옥소, 아미노, C₁₋₆ 알킬아미노, C₁₋₆ 알킬, 또는 C₃₋₆ 사이클로알킬이며,

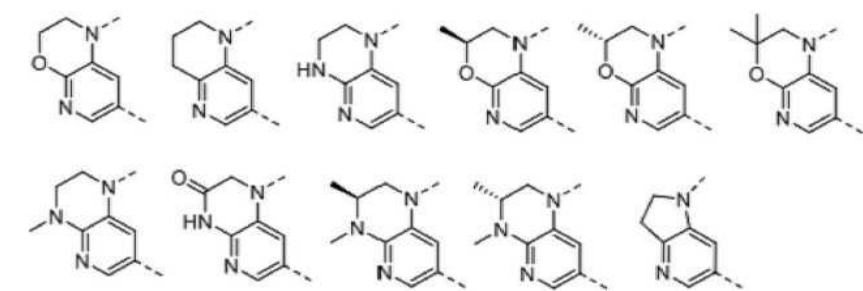
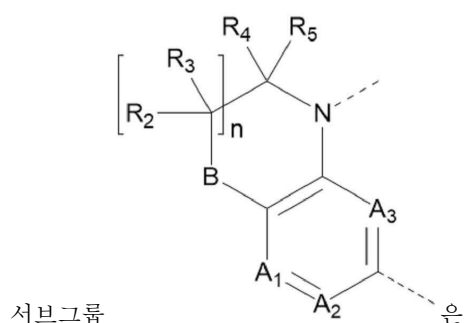
각각의 R₁₅ 와 R₁₈은 H, C₁₋₆ 알킬, 또는 C₃₋₆ 사이클로알킬이고,

또는, R_{15} 과 R_{10} 은 이들과 연결된 질소 원자와 함께, 5-6원 고리를 형성하며,

R₁₆ 과 R₁₇은 독립적으로 H인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 2

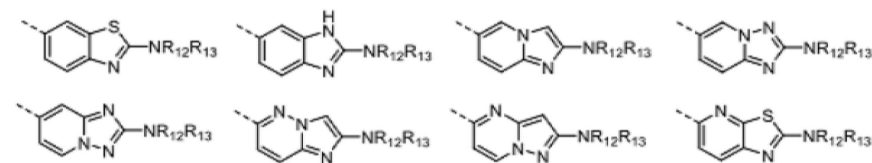
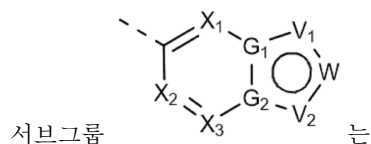
제1항에 있어서,



회합물 또는 이의 약화적으로 허용되는 업.

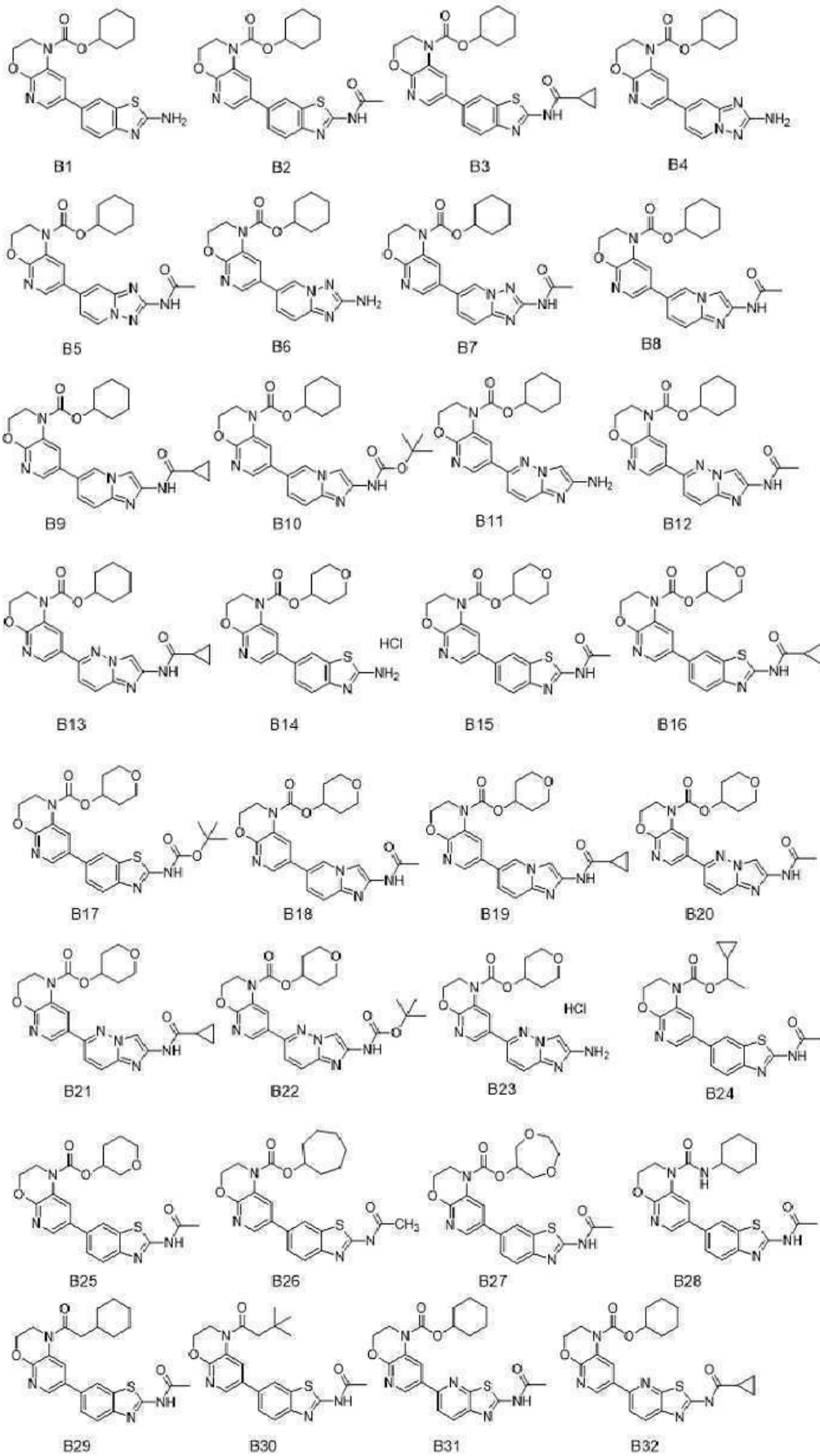
청구항 3

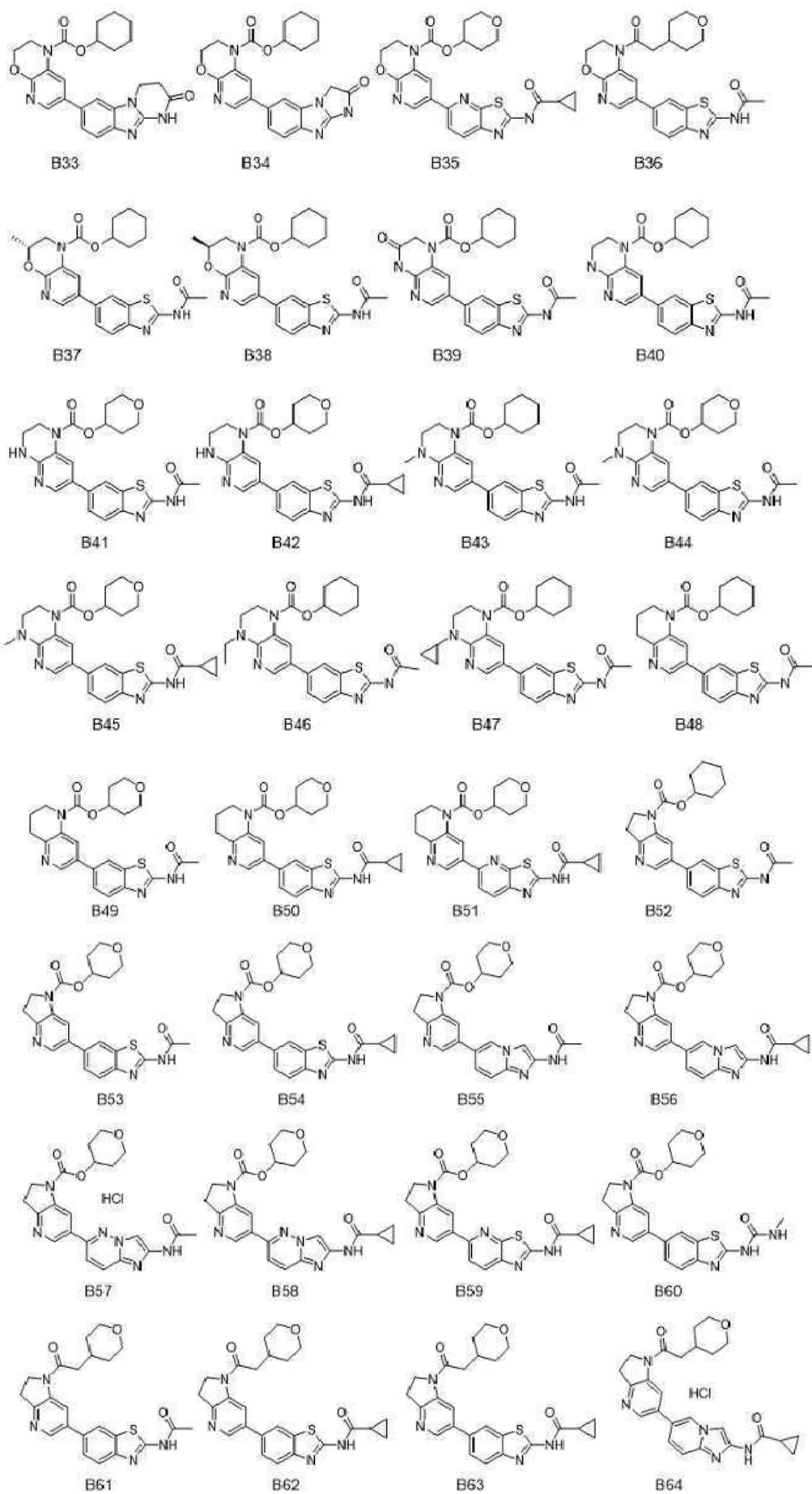
제1항에 있어서,

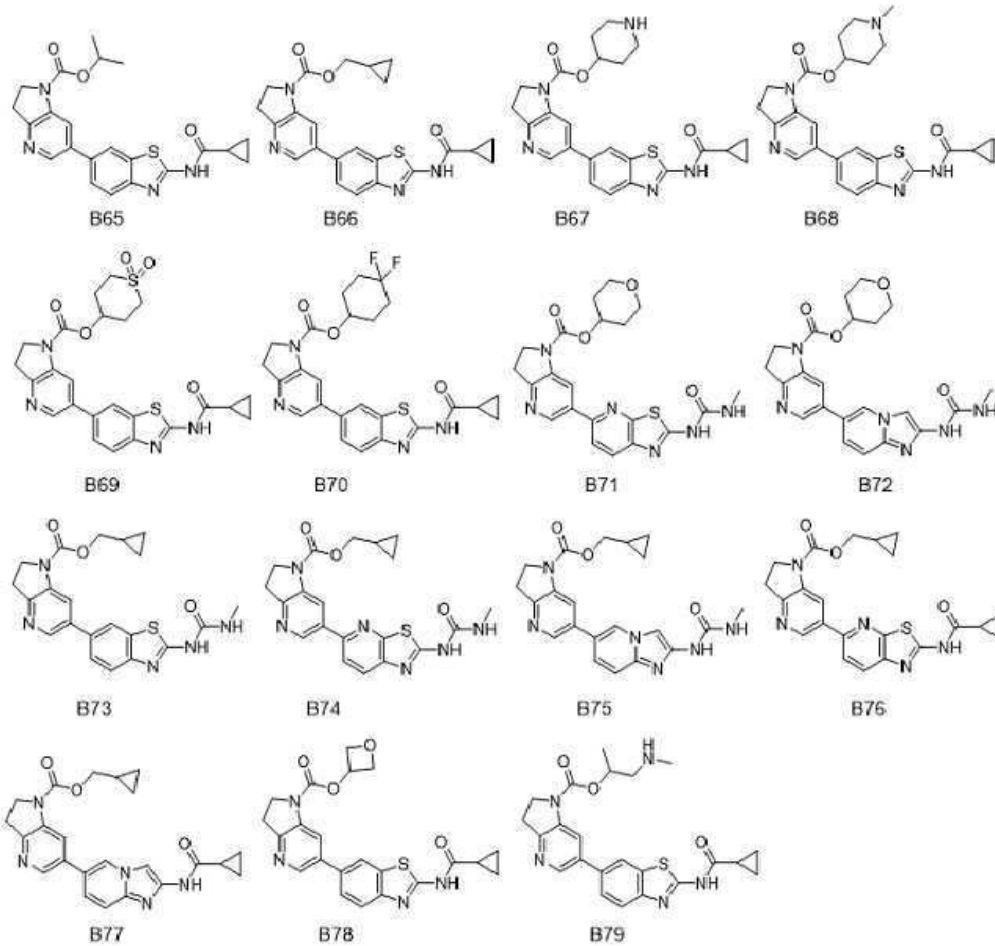


(여기서 R_{12} 및 R_{13} 은 제1항에서 정의된 바와 같음)로 구성된 군으로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

제1항에 있어서,
상기 화합물은







로 구성된 군으로

부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 8

치료학적 유효량의 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 약학적으로 허용되는 담체, 희석제, 보조제, 또는 부형제를 포함하는, 괴사 관련 질환의 치료 또는 예방용 약학적 조성물로서, 상기 괴사 관련 질환은 전신 염증 반응, 종양, 암, 당뇨병, 뇌경색 또는 뇌졸중인, 약학적 조성물.

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] **관련 출원에 대한 상호 참조**

[0002] 본 출원은 2017년 6월 23일자로 출원된 중국 특허 출원 제 201710483983.2 및 2018년 6월 6일자로 출원된 201810575869.7에 우선권을 주장하며 이들 전체는 원용에 의해 본 명세서에 포함된다.

[0003] **기술분야**

[0004] 본 발명은 일반적으로 헤테로아릴 화합물에 관한 것으로, 보다 특히, 포유동물의 염증성 질환, 종양, 대사성 질환 및 뇌경색, 뇌졸중과 같은 신경 퇴행성 질환을 포함하는 괴사 매개 질환을 대상으로 하는, 치료법에 유용한 신규의 헤테로아릴 화합물에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] 여러 유형의 세포 사멸은 형태학적 기준에 의해 종종 정의되며, 아포토시스(apoptosis) 및 괴사(necrosis)라는 두 가지의 기본 유형으로 분류된다. 아포토시스는 세포 수축, 염색질 응축, 시스테인일 아스파르트산-특이적 프로테아제 또는 카스파제의 증가된 활성 및 세포의 통제된 분해로 인한 아포토시스성 사체를 특징으로 한다. 아포토시스는 대개 생리적인 이상이기 때문에 염증이 존재하지 않는다. 괴사는 항상성을 유지하는 세포 능력의 손상으로 시작된다고 여겨지며, 이는 원형질 막의 보전성 손상을 계속해서 야기하고, 세포질 및 세포소기관의 팽창 및 세포의 최종적인 용해로 이어진다. 주변 세포 밖 공간으로의 세포질 내용물의 방출로 인해, 괴사는 대개 염증 반응을 일으킨다.

[0006] 초기 연구에서는 괴사가 우발적이고 통제되지 않는 형태의, 신호 전달 기작이 부족한 세포 사멸로 간주되었다. 그러나 최근 연구에, 종양 괴사 인자- α (TNF- α)와 같은 전-염증성 사이토카인에 의해 자극을 받으면, 일부 세포는 아포토시스성 경로 대신 괴사 경로를 선택한다는 연구 결과가 있다. 이러한 세포 유형은 L929 쥐과의 섬유아세포 및 NIH 3T3N 쥐과의 섬유아세포를 포함한다. TNF- α 촉진 괴사 경로에서 RIP1/RIP3의 기능에 대한 최근 연구는 괴사의 기전을 명백히 밝히기 위한 기반을 마련했다. Cho Y.S. et al., *Cell* 2009; 137(6): 1112-23; Zhang D. W. et al., *Science* 2009, 325(5938): 332-6; He, S. et al., *Nat. Immunol. Cell* 2009; 137(6): 1100-11 참조.

[0007] 예를 들어, 일부 치명적인 자극은 세포 유형 및/또는 실험 환경에 따라 아포토시스 또는 괴사를 유도할 수 있다. 이 현상의 분자 베이스와 관련하여, 수용체 상호 작용 단백질 키나아제(receptor-interacting protein kinase)(RIP)과의 두 구성원인 RIP1 및 RIP3가 아포토시스성 세포 사멸과 괴사성 세포 사멸 사이의 전환을 통제하는 것으로 나타났다. 아포토시스 경로가 오작동하거나 억제되면, 괴사 경로가 활성화될 수 있다. 이 조절된 괴사성 세포 사멸 또는 네크로토시스(necroptosis)는 활성화된 RIP3 및 혼합 직계 유사 키나아제(Mixed lineage kinase like, MLKL)의 상호작용에 의해 매개될 수 있다. RIP1은, RIP3의 기능을 유도하여 네크로토시스(necroptosis)를 촉진시킬 수 있으나, RIP1에 의해 형성된 리프토솜(riptosome) 복합체, 파스 관련 사멸 도메인(fas-associated death domain, FADD) 및 카스파아제-8(caspase-8)의 단백질 가수 분해 활성은, RIP3의 괴사 증진 활성을 길항할 수 있다. MLKL의 Thr357 및 Ser358의 RIP3 인산화 시, 인간 MLKL은 단량체 상태에서 활성 올리고머 상태로 바뀐다. 상기 올리고머 MLKL가 포스포이노시톨(phosphoinositol)과 심근의 인지질에 결합함으로써, 상기 네크로솜 복합체가 세포질에서 세포막 또는 세포소기관 막으로 이동할 수 있고, 막 구조에서 투과성 채널을 형성하고, 막 보전성을 파괴하고 세포 사멸을 유도할 수 있다.

[0008] 또한, 인산화된 RIP3는 글리코젠 포스포릴라아제(PYGL), 글루타메이트-암모니아 리가아제(GLUL) 및 글루타메이트 탈수소효소1(GLUD1)을 포함하는 하류부(downstream) 생물 에너지 효소와 반응할 수 있고, 이를 통해 그들의 촉매 활성을 향상시킬 수 있다. 향상된 글리코젠 분해 및 글루타민 분해는 인산화된 글루코오스 및 케토글루타레이트와 같은 추가 호흡 기질을 제공하여 미토콘드리아 시트르산 회로를 가속화하고, 궁극적으로 활성산소종(ROS, reactive oxygen species)의 과다 생성을 초래할 수 있다. 과다 활성산소종은 차례로 미토콘드리아 막 투과화(MMP, mitochondrial membrane permeabilization)를 유발하여, 이로써 TNF 유도성 프로그래밍된 괴사를 매개할 수 있다. 따라서, 괴사의 억제는 당뇨병과 같은 대사성 질환 치료의 잠재적 대상이 될 수 있다.

[0009] 프로그래밍된 괴사는 중추신경계의 가장 중요한 구성요소인 뉴런 및 신경아교세포의 병변과 관련된 세포사에 관련될 수 있다. 많은 연구 프로젝트는 프로그래밍된 괴사의 억제가 신경계를 보호할 수 있음을 나타낸다. 일부 연구 프로그램은 괴사를 방지시키고 조직 손상을 완화하여 신경계에 피해를 줄이려고 노력한다. 따라서, 괴사의 억제는 종종 신경계의 상해 치료의 대상이 된다. 예를 들어, 허혈성 뇌졸중에서 뇌 순환 장애는 국소 또는 전체 뇌경색 및 저산소증을 초래할 수 있다. 많은 수의 뉴런의 뒤이은 죽음은 해당 신경 운동 기능에 영향을 줄 수

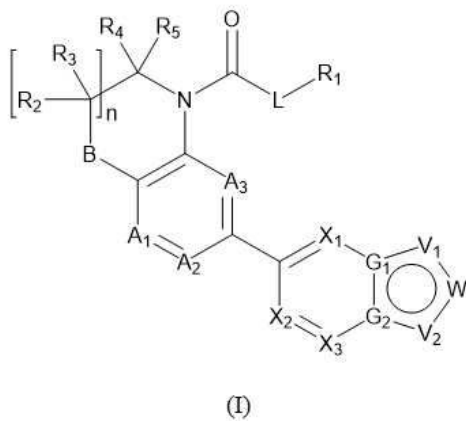
있다. 결과적으로 뉴런의 죽음을 감소시키는 것이 허혈성 뇌졸중의 치료 목적이 될 수 있다.

[0010] 따라서, 상기 피사에 의한 질환을 개선하기 위해서는, 효과적인 피사 억제제가 필요하다.

발명의 내용

[0011] 본 개시내용은 피사의 억제제로서의 헤테로아릴 화합물 및 그의 조성물 및 용도를 제공한다. 개시된 헤테로아릴 화합물 및 그의 조성물 및 그의 용도는 효과적으로 피사를 억제하여, 예를 들어 염증, 종양, 대사성 질환 및 뇌 경색 및 뇌졸중과 같은 신경 퇴행성 질환을 포함하는, 피사 경로와 관련된 질환 및 장애의 치료에 응용할 수 있다.

[0012] 본 개시내용의 일 측면은 하기 식 (I)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 대사산물, 수화물, 용매화물, 입체이성질체 또는 호변이성질체(tautomer)를 제공한다.



[0013]

[0014] 상기 식 (I)에서,

[0015] n은 0, 1, 또는 2이고,

[0016] A₁, A₂ 및 A₃는 독립적으로 N 또는 CR₆이며,

[0017] B는 O, S, S=O, S(=O)₂, NR₇ 또는 CR₇R₈이고,

[0018] X₁, X₂ 및 X₃는 독립적으로 N 또는 CR₉이며,

[0019] G₁ 및 G₂는 독립적으로 N 또는 C이고,

[0020] V₁ 및 V₂는 독립적으로 N, O, S, NR₁₀ 또는 CR₁₀이며,

[0021] W는 V₃, V₄-V₅, 또는 V₄=V₅이고, 여기서 W가 V₄-V₅ 또는 V₄=V₅일 경우에 V₄는 V₁와 결합되고, V₅는 V₂와 결합되며,

[0022] V₃, V₄ 및 V₅는 독립적으로 N, O, S, 또는 CR₁₁이고,

[0023] L은 결합, O, S, NR₁₆ 또는 CR₁₆R₁₇이며,

[0024] R₁은, C₁₋₆ 알킬, C₃₋₈ 사이클로알킬, C₆₋₁₂ 스피로사이클, 페닐, 1-3개의 헤테로원자를 포함하는 5-6원 헤테로아릴, 1-3개의 헤테로원자를 포함하는 3-8원 헤테로사이클, 또는 1-3개의 헤테로원자를 포함하는 6-12원 헤테로스피로사이클이고, 이들 모두는 1-3개의 R₁₄로 치환되거나 비치환되고, 여기서 헤테로원자는 각각 독립적으로 N, O 또는 S이며,

[0025] R₂, R₃, R₄, R₅, R₇, 및 R₈ 각각은 H, 중수소, 할라이드, -CN, -OH, 아미노, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 알킬아미노, C₃₋₆ 사이클로알킬, -C(=O)C₁₋₆ 알킬, -C(=O)OC₁₋₆ 알킬, 페닐, 1-3개의 헤테로원자를 포함하는 5-6원 헤테로아릴, 및 1-3개의 헤테로원자를 포함하는 3-8원 헤테로사이클로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 헤테로원자는 각각 독립적으로 N, O 또는 S이고, 여기서 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 알킬아미노, C₃₋₆ 사이클

로알킬, $-C(=O)C_{1-6}$ 알킬, $-C(=O)OC_{1-6}$ 알킬, 페닐, 5-6원 헤테로아릴, 및 3-8원 헤테로사이클 각각은 중수소, 할라이드, C_{1-3} 알킬 및 C_{1-3} 알콕시로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되는 1-3개의 기로 치환되거나 비치환되며,

[0026] 또는, R_2 와 R_3 는 함께, 카르보닐결합 ($=O$)을 형성하고,

[0027] 또는, R_2 와 R_3 는 함께, 연결되는 원자(들)와, C_{3-6} 사이클로알킬 또는 1-2개의 헤테로원자를 포함하는 3-6원 헤테로사이클을 형성하며, 여기서 헤테로원자는 각각 독립적으로 N, O 또는 S이고,

[0028] 또는, R_4 와 R_5 는 함께, 카르보닐결합 ($=O$)을 형성하며,

[0029] 또는, R_4 와 R_5 는 함께, 연결되는 원자(들)와, C_{3-6} 사이클로알킬 또는 1-2개의 헤테로원자를 포함하는 3-6원 헤테로사이클을 형성하고, 여기서 헤테로원자는 각각 독립적으로 N, O 또는 S이며,

[0030] 또는, R_7 과 R_8 은 함께, 카르보닐결합 ($=O$)을 형성하고,

[0031] 또는, R_7 과 R_8 은 함께, 연결되는 원자(들)와, C_{3-6} 사이클로알킬 또는 1-2개의 헤테로원자를 포함하는 3-6원 헤테로사이클을 형성하며, 여기서 헤테로원자는 각각 독립적으로 N, O 또는 S이고,

[0032] R_6 , R_9 , 및 R_{10} 각각은 H, 중수소, 할라이드, $-CN$, $-OH$, 아미노, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, C_{1-6} 알킬티오, C_{3-6} 사이클로알킬, C_{1-6} 알킬, 1-3개의 헤테로원자를 포함하는 3-8원 헤테로사이클, 페닐, 및 1-3개의 헤테로원자를 포함하는 5-6원 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 헤테로원자는 각각 독립적으로 N, O 또는 S이고, 여기서 C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, C_{1-6} 알킬티오, C_{3-6} 사이클로알킬, C_{1-6} 알킬, 3-8원 헤테로사이클, 페닐, 및 5-6원 헤테로아릴은 각각 중수소, 할라이드, C_{1-3} 알킬 및 C_{1-3} 알콕시로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되는 1-3개의 기로 치환되거나 비치환되며,

[0033] R_{11} 은 H, 중수소, 할라이드, $-CN$, $-OH$, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬티오, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬 또는 $-NR_{12}R_{13}$ 이고,

[0034] R_{12} 는 H, C_{1-6} 알킬 또는 C_{3-6} 사이클로알킬이며,

[0035] R_{13} 은 H, $C(=O)R_{15}$, $C(=O)NR_{15}R_{18}$, $C(=O)OR_{15}$, $S(=O)_2R_{15}$, $S(=O)_2NR_{15}R_{18}$, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, C_{2-6} 알케닐, 페닐, 1-3개의 헤테로원자를 포함하는 3-6원 헤테로사이클, 또는 1-3개의 헤테로원자를 포함하는 5-6원 헤테로아릴이고, 여기서 헤테로원자는 각각 독립적으로 N, O 또는 S이고, 여기서 C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, 페닐, 3-6원 헤테로사이클 및 5-6원 헤테로아릴 각각은 중수소, 할라이드, $-CN$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{3-6} 사이클로알킬, 및 1-3개의 헤테로원자를 포함하는 3-6원 헤테로사이클로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되는 1-3개의 기로 치환되거나 비치환되며, 여기서 헤테로원자는 각각 독립적으로 N, O 또는 S이고,

[0036] R_{14} 은 H, 중수소, 할라이드, $-OH$, 옥시, $-CN$, $-아미노$, C_{1-6} 알킬아미노, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, 또는 C_{1-6} 알콕시이며, 여기서 C_{1-6} 알킬아미노, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, 및 C_{1-6} 알콕시는 각각 중수소, 할라이드, 및 C_{1-3} 알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되는 1-3개의 기로 치환되거나 비치환되고,

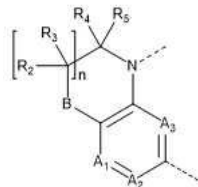
[0037] R_{15} 과 R_{18} 각각은 H, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-6} 사이클로알킬, 페닐, 1-3개의 헤테로원자를 포함하는 3-6원 헤테로사이클, 및 1-3개의 헤테로원자를 포함하는 5-6원 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 헤테로원자는 각각 독립적으로 N, O 또는 S이고, 여기서 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-6} 사이클로알킬, 페닐, 3-6원 헤테로사이클 및 5-6원 헤테로아릴 각각은 중수소, 할라이드, $-CN$, $-OH$, $-CF_3$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{3-6} 사이클로알킬, 및 1-3개의 헤테로원자를 포함하는 5-6원 헤테로사이클로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되는 1-3개의 기로 치환되거나 비치환되며, 여기서 헤테로원자는 각각 독립적으로 N, O 또는 S이고,

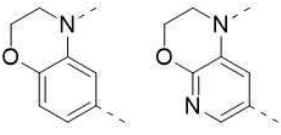
[0038] 또는, R_{15} 과 R_{18} 은 함께, 이들이 연결된 질소 원자와, 4-6원 고리를 형성하며,

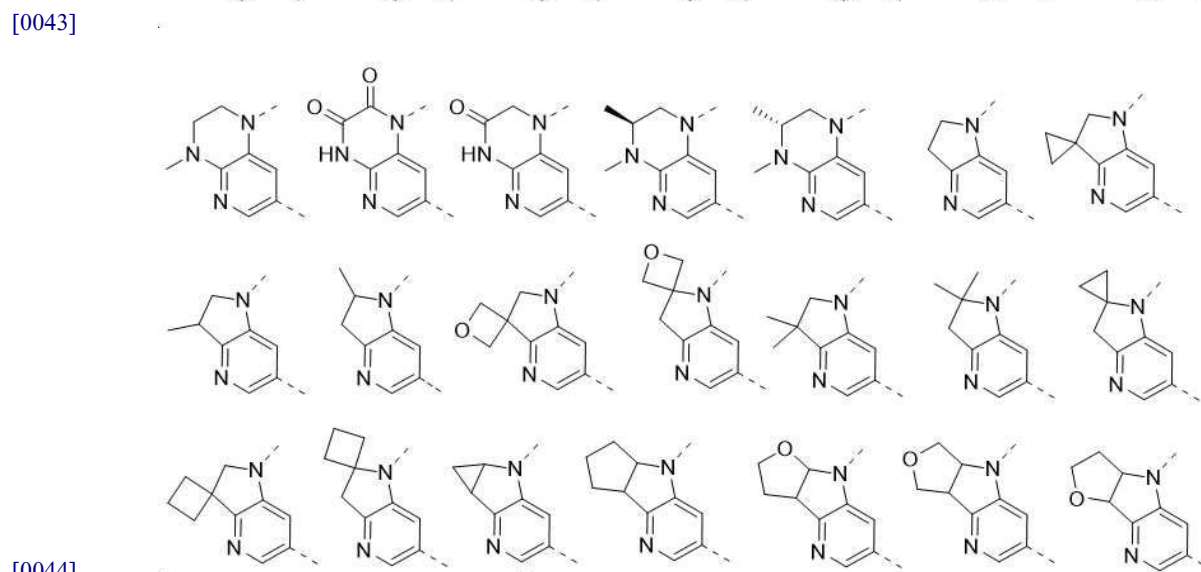
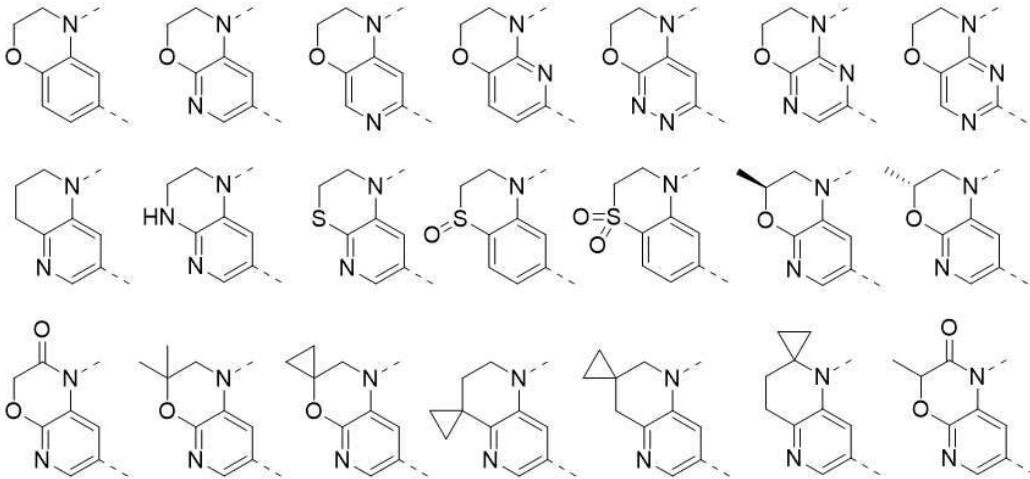
[0039] 또는, R_{15} 과 R_{10} 은 함께, 이들이 연결된 인접하는 원자와, 5-6원 고리를 형성하고,

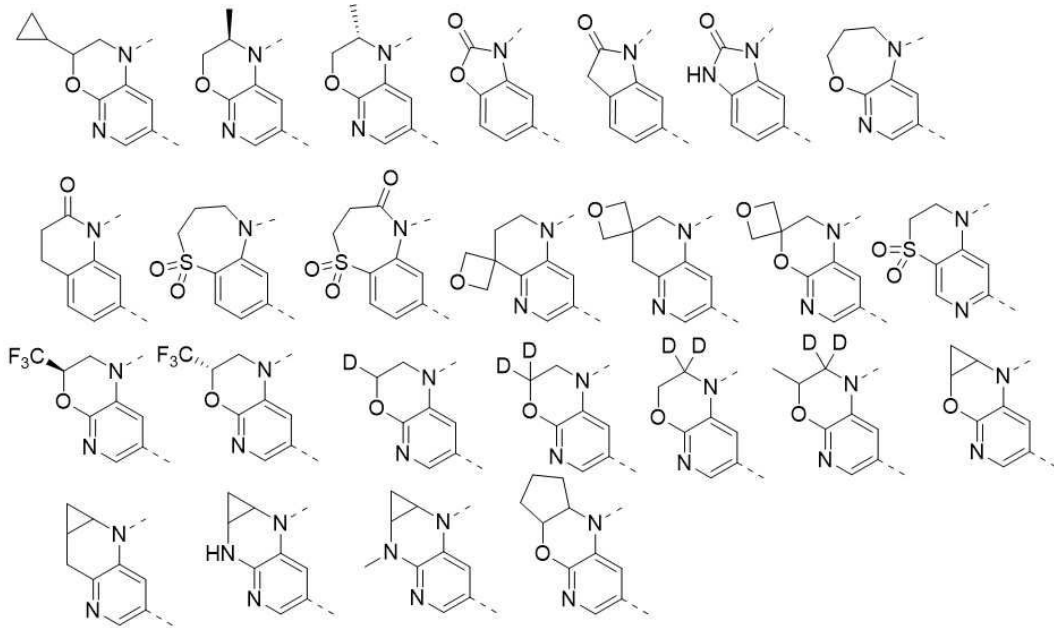
[0040] R_{16} 과 R_{17} 은 각각 독립적으로 H, 중수소, 할라이드, -OH, C_{1-3} 알킬 또는 C_{1-6} 알콕시이다.

[0041] 본 명세서에 제공된 일부 구현예에서, V_1 과 V_2 는 각각 독립적으로 O, S, NR_{10} 또는 CR_{10} 이다. 일부 구현예에서, V_3 과 V_5 는 각각 독립적으로 $C-NR_{12}R_{13}$ 이고, 여기서 R_{12} 와 R_{13} 는 상기 정의된 바와 같다. 일부 구현예에서, n 은 0 또는 1이고, B는 O, NR_7 또는 CR_7R_8 이고, 여기서 R_7 과 R_8 는 상기 정의된 바와 같다. 일부 구현예에서, R_{14} 는 H, 중수소, 할라이드, -OH, 옥시, -CN, -아미노, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, 또는 C_{1-6} 알콕시이고, 여기서 C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, 및 C_{1-6} 알콕시 각각은 중수소, 할라이드, 및 C_{1-3} 알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되는 1-3개의 기로 치환되거나 비치환된다.

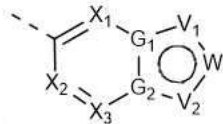


[0042] 일부 구현예에서, 서브그룹  는 하기로 구성된 군으로부터 선택된다:





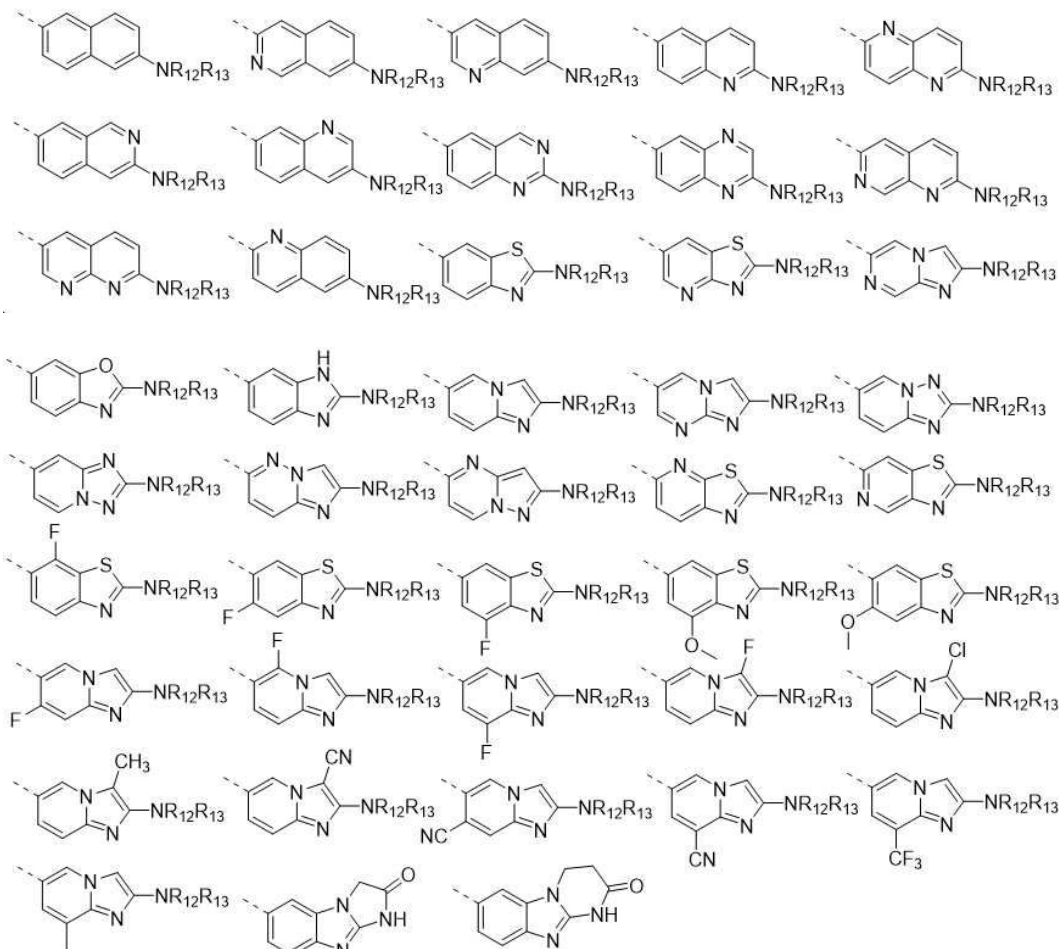
[0045]



[0046]

일부 구현예에서, 서브그룹 X_1 는 H, 중수소, 할라이드, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, 아미노, C1-6 알콕시, C1-6 알킬티오, C3-6 사이클로알킬 또는 C1-6 알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되는 1-3개의 기로 치환되거나 비치환된

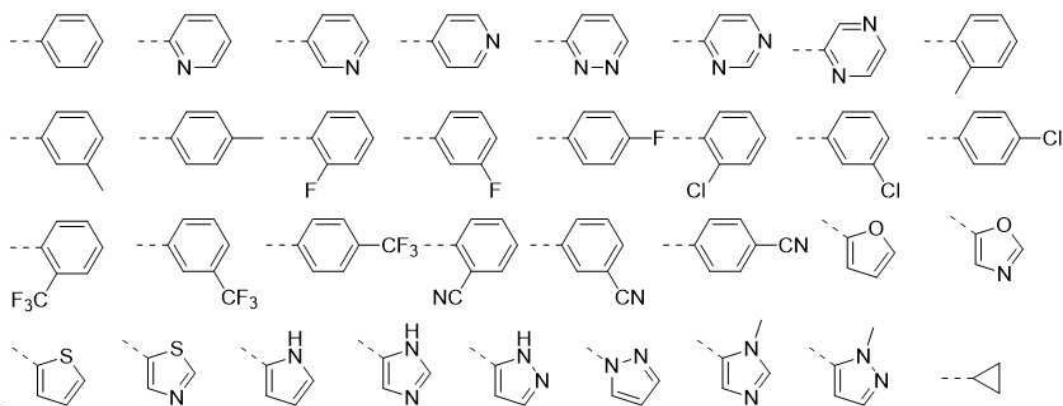
[0047]



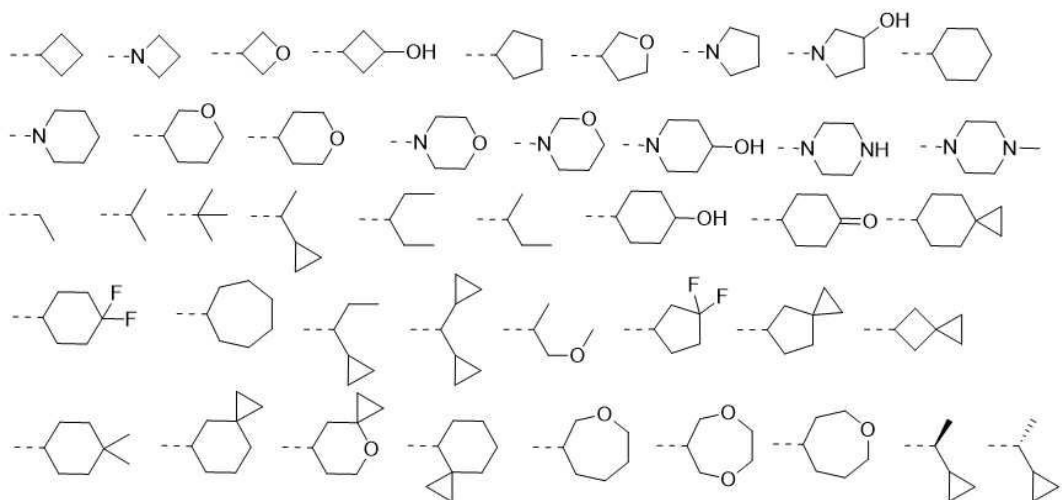
[0048]

[0049] 로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된다.

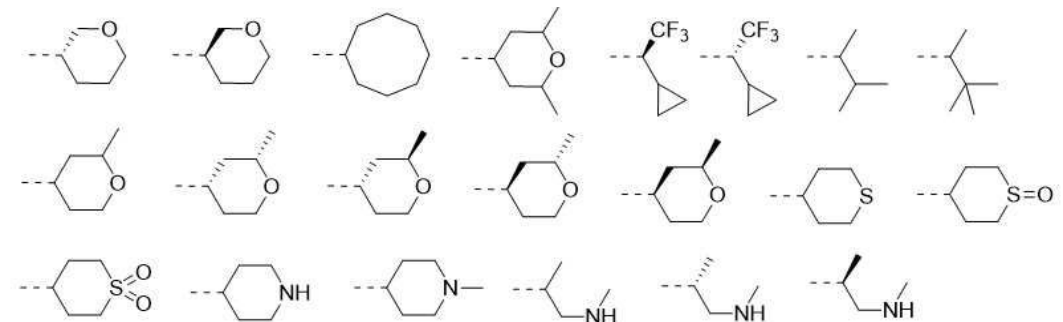
[0050] 일부 구현예에서, R_1 은 하기로 구성된 군으로부터 선택된다:



[0051]

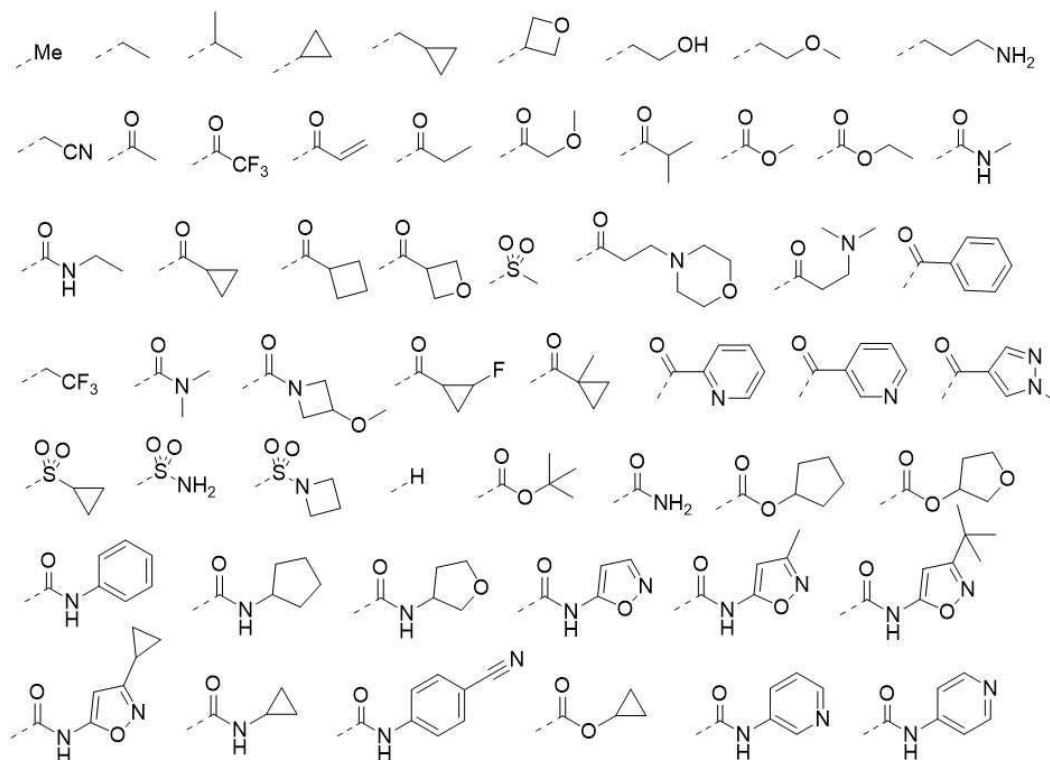


[0052]



[0053]

[0054] 일부 구현예에서, R_{13} 은 하기로 구성된 군으로부터 선택된다:



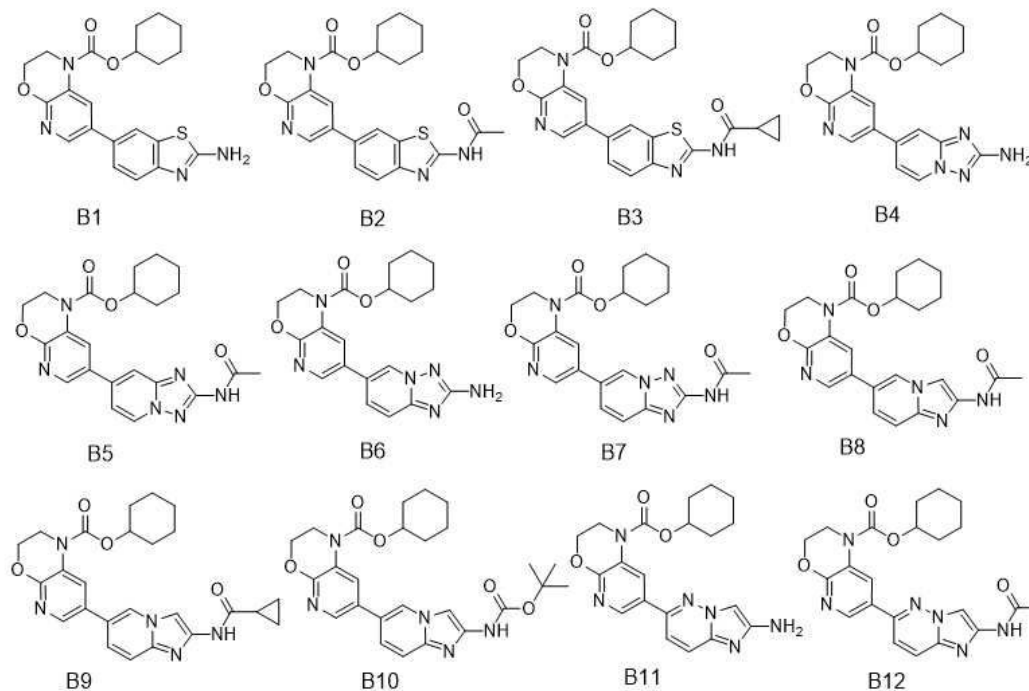
[0055]

[0056]

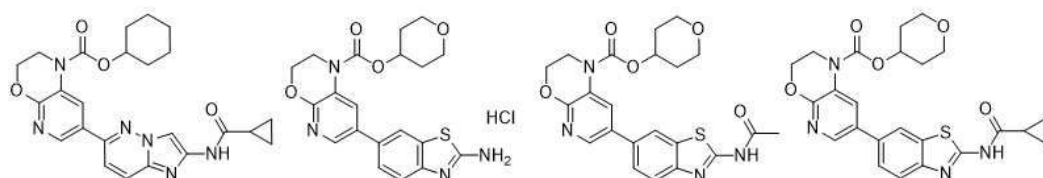
일부 구현예에서, L은 CH₂, O 또는 NH이다.

[0057]

일부 구현예에서, 상기 화합물은 하기로 구성된 군으로부터 선택된다:



[0058]

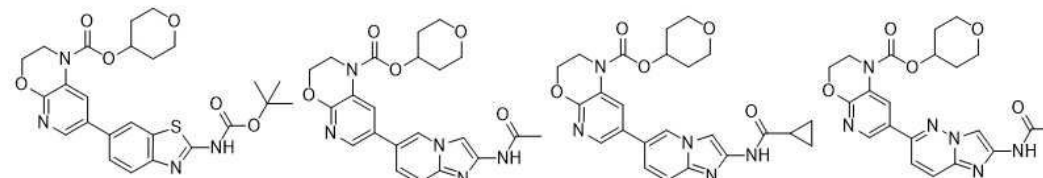


B13

B14

B15

B16

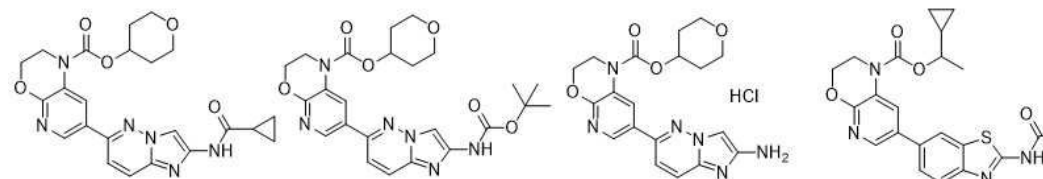


B17

B18

B19

B20

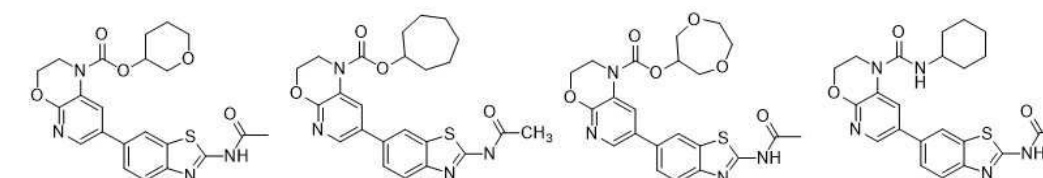


B21

B22

B23

B24

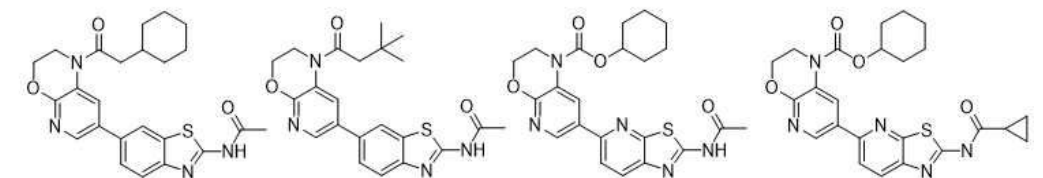


B25

B26

B27

B28

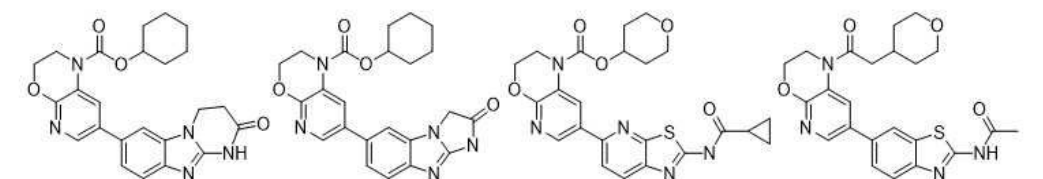


B29

B30

B31

B32

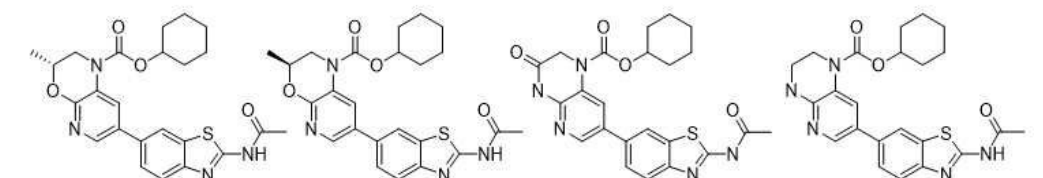


B33

B34

B35

B36

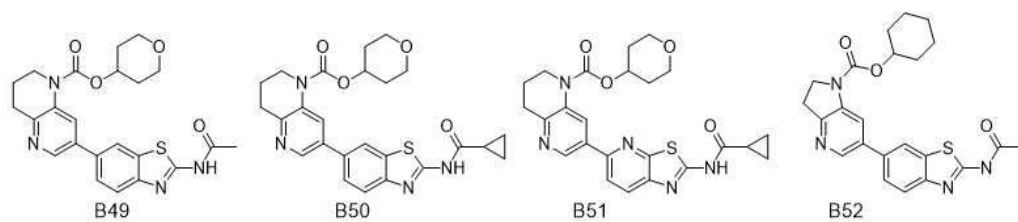
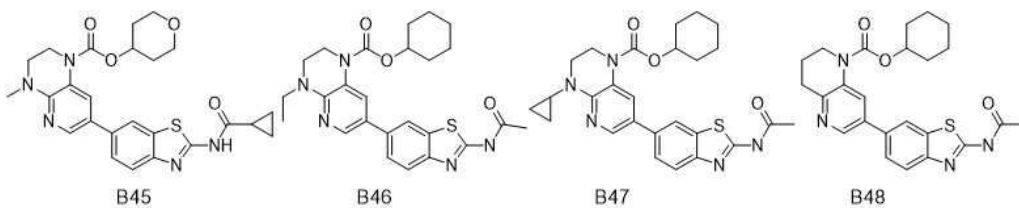
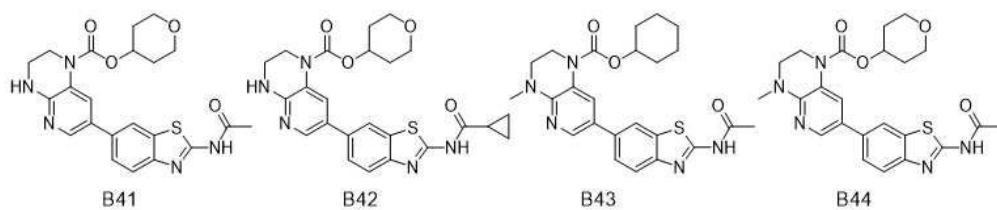


B37

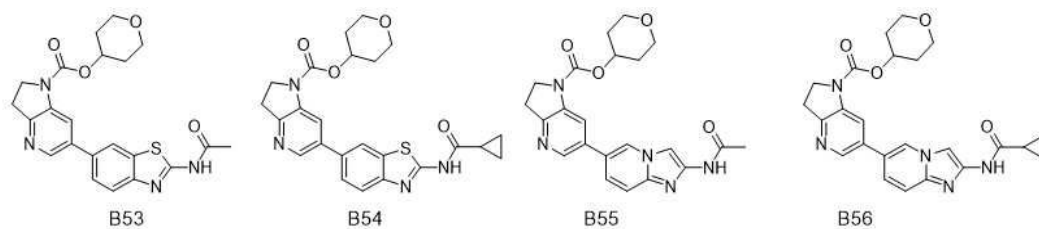
B38

B39

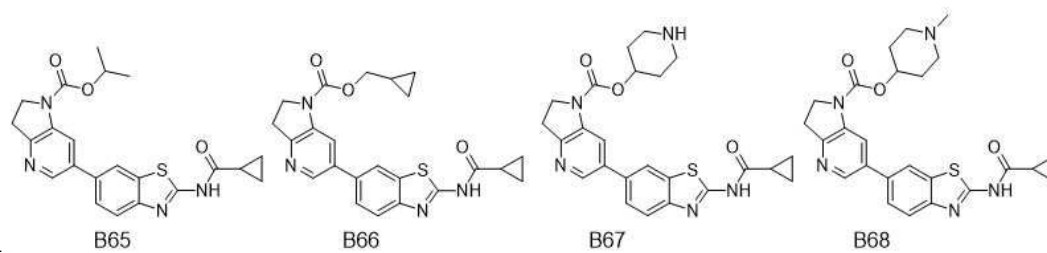
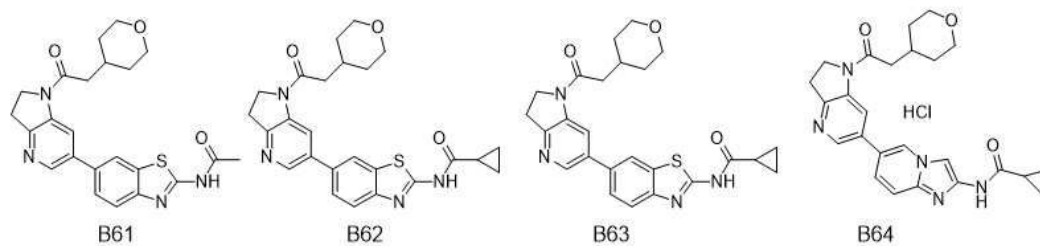
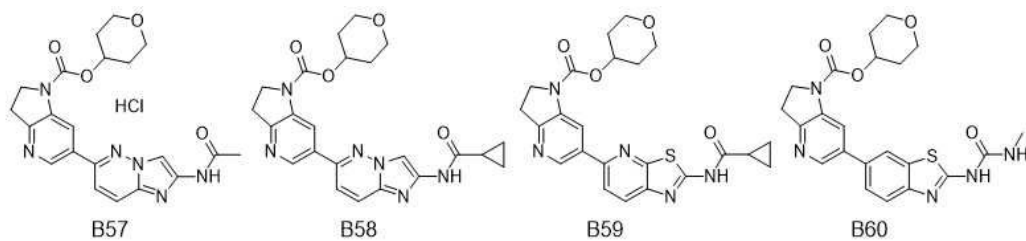
B40



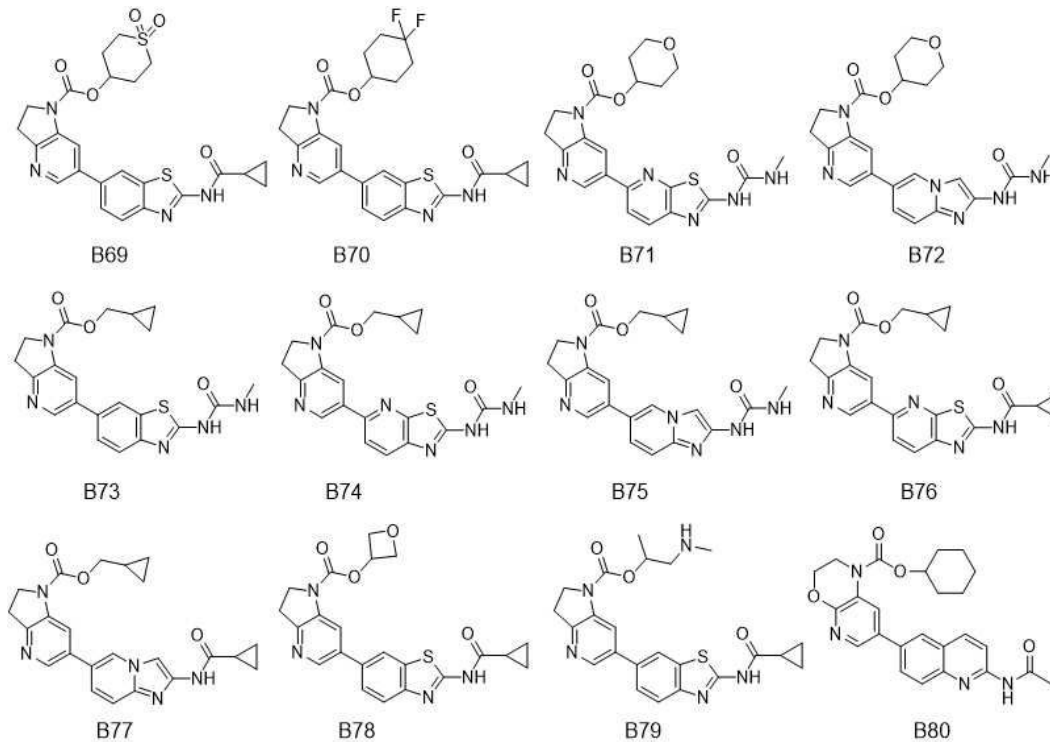
[0062]



[0063]



[0064]



[0065]

[0066]

[0067]

[0068]

본 개시내용의 다른 측면은 발명의 설명에 개시된 식 (I)의 화합물 또는 본 명세서에 개시된 임의의 화합물의 치료학적 유효량 및 약학적으로 허용 가능한 담체, 희석제, 보조제 또는 부형제를 포함하는 조성물을 제공한다.

본 개시내용의 또 다른 측면은 발명의 설명에 개시된 하나 이상의 식 (I)의 화합물 또는 본 명세서에 개시된 임의의 화합물, 또는 상기 기술된 약학적 조성물의 치료학적 유효량을, 포유동물에 투여하는 것을 포함하는, 전신 염증 반응, 종양, 암, 대사성 질환 또는 신경 퇴행성 질환인 피사 관련 질환으로 고통받는 포유동물의 피사 관련 질환을 치료하는 방법을 제공한다.

본 개시내용의 추가적인 측면 및 이점은, 본 개시내용의 예시적인 실시예에만 나타나고 기재된, 후술하는 상세한 설명으로부터 당업자에게 쉽게 명백해질 것이다. 실현될 것으로 예상되는 것과 같이, 본 개시내용은 기타의 다른 실시예가 가능하며, 그 개시내용으로부터 벗어나지 않고 몇몇의 상세한 설명이 다양한 자명한 관점에서 변형될 수 있다. 따라서, 도면 및 발명의 설명은 본질적으로 예시적인 것으로 간주되어야 하며, 이에 제한되지 않는다.

도면의 간단한 설명

[0069]

도 1은 실시예 19의 화합물 B3에 의한, HT29 세포에서의 TNF- α 유도-괴사의 억제를 도시한다.

도 2은 실시예 20의 화합물 B3에 의한, L929 세포에서의 TNF- α 유도-괴사의 억제를 도시한다.

상세한 설명을 진행하기 전에, 후술하는 상세한 설명은 단지 본질적으로 예시적인 것이며, 본 발명 또는 그 응용 및 용도를 제한하려는 의도가 아니라는 것을 이해해야 한다. 따라서, 본 개시내용은 설명의 편의를 위해 특정 예시적인 실시예에 나타난 바와 같이 도시되고 설명되었지만, 다양한 유형들의 실시예 및 등가물들 및 다양한 다른 시스템 및 환경들에서 구현될 수 있음을 이해할 것이다. 또한, 선행한 배경기술 또는 다음의 상세한 설명에 제시된 어떠한 이론에도 구속될 의도는 없다.

원용에 의한 포함

본 명세서에서 언급된 모든 간행물, 특허 및 특허 출원은, 각각의 개별 간행물, 특허, 또는 특허 출원이 구체적 및 개별적으로 원용되어 포함되도록 지시된 것과 동일한 범위로, 원용에 의해 본 명세서에 포함된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0070]

본 발명의 다양한 구현예가 본 명세서에 나타나고 기술되었지만, 당업자에게 그러한 구현예가 단지 예시로서 제공되었다는 것이 명백할 것이다. 당업자는 본 발명을 벗어나지 않고 다양한 변형, 변경 및 치환을 할 수 있다.

본 명세서에 기술된 본 발명의 실시예에 대한 다양한 대안이 채용될 수 있음이 이해되어야 한다.

- [0071] **정의**
- [0072] 화합물은 일반적으로 표준 명명법을 사용하여 본 명세서에 기술되어 있다. 비대칭 중심을 갖는 화합물의 경우, 달리 특정하지 않는 한 모든 광학 이성질체 및 이의 혼합물이 포함되는 것으로 이해되어야 한다. 또한, 탄소-탄소 이중결합을 갖는 화합물은 Z- 및 E- 형태로 나타날 수 있으며, 화합물의 모든 이성질체 형태는 달리 명시되지 않는 한 본 발명에 포함된다. 화합물이 다양한 호변이성질체 형태로 존재하는 경우, 인용된 화합물은 임의의 하나의 특정 호변이성질체에 한정되지 않고, 오히려 모든 호변이성질체 형태를 포함하는 것으로 의도된다.
- [0073] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 단수 형태 "a", "an" 및 "the"는 문맥이 명백히 다르게 지시하지 않는 한 복수 대상을 포함한다. 따라서, 예를 들어, "하나의 분자"에 대한 언급은 그러한 다수의 분자 등을 포함한다.
- [0074] 본 명세서에 사용된 용어 "약" 또는 "거의"는 일반적으로 +/- 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 또는 1% 의 지정된 양 이내에 있다는 것을 의미한다.
- [0075] 화합물은 일반적으로 표준 명명법을 사용하여 본 명세서에 기술되어 있다. 비대칭 중심을 갖는 화합물의 경우, 달리 특정하지 않는 한 모든 광학 이성질체 및 이의 혼합물이 포함되는 것으로 이해되어야 한다. 또한, 탄소-탄소 이중결합을 갖는 화합물은 Z- 및 E- 형태로 나타날 수 있으며, 화합물의 모든 이성질체 형태는 달리 명시되지 않는 한 본 발명에 포함된다. 화합물이 다양한 호변이성질체 형태로 존재하는 경우, 인용된 화합물은 임의의 하나의 특정 호변이성질체에 한정되지 않고, 오히려 모든 호변이성질체 형태를 포함하는 것으로 의도된다.
- [0076] 본 명세서에서 사용된 용어 "알킬"은 일반적으로 직쇄 또는 분지쇄의 포화 지방족 탄화수소를 의미한다. 알킬기는 1 내지 8개의 탄소원자(C_1-C_8 알킬), 1 내지 6개의 탄소원자(C_1-C_6 알킬) 및 1 내지 4개의 탄소원자(C_1-C_4 알킬)를 갖는 기를 포함하며, 예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, n-부틸, sec-부틸, tert-부틸, 펜틸, 2-펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, 헥실, 2-헥실, 3-헥실 및 3-메틸펜틸이다. 일부의 경우, 알킬기의 치환기가 구체적으로 표시되어 있다. 예를 들어, "시아노알킬"은 하나 이상의 시아노 치환기로 치환된 알킬기를 나타낸다.
- [0077] 본 명세서에 사용된 용어 "알케닐"은 일반적으로 하나 이상의 불포화된 탄소-탄소 이중결합을 포함하는 직쇄 또는 분지쇄 알켄기를 의미한다. 알케닐기는 각각 2 내지 8, 2 내지 6 또는 2 내지 4개의 탄소 원자들을 가지는 C_2-C_8 알케닐, C_2-C_6 알케닐 및 C_2-C_4 알케닐 기를 포함하며, 예를 들어 에테닐, 알릴 또는 이소프로페닐을 포함한다. 본 명세서에 사용된 용어 "알키닐"은 일반적으로 적어도 하나는 삼중결합인 하나 이상의 불포화된 탄소-탄소 결합을 가지는 직쇄 또는 분지쇄 알카인기를 의미한다. 알키닐기는 각각 2 내지 8, 2 내지 6 또는 2 내지 4개의 탄소 원자들을 가지는 C_2-C_8 알키닐, C_2-C_6 알키닐 및 C_2-C_4 알키닐기를 포함한다.
- [0078] 본 명세서에 사용된 용어 "사이클로알킬"은 일반적으로, 예를 들어 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 사이클로옥틸, 아다만틸을 비롯한 모든 고리 원자가 탄소인 하나 이상의 포화된 고리를 포함하는 기를 의미한다. 사이클로알킬기는 방향족 고리 또는 헤테로사이클을 포함하지 않는다. 예를 들어 어떤 사이클로알킬기는, 사이클로알킬기가 모든 고리 구성원자가 탄소인 3 내지 7원을 갖는 단일 고리를 포함하는 C_3-C_7 사이클로알킬이다. 본 명세서에 사용된 용어 "사이클로알케닐"은 일반적으로 모든 고리 구성원자가 탄소인 하나 이상의 불포화 고리를 포함하는 기를 의미한다.
- [0079] 본 명세서에 사용된 용어 "알콕시"는 일반적으로 산소 브릿지를 통해 결합된 상기 기재된 바와 같은 알킬기를 지칭한다. 알콕시기는 각각 탄소 1 내지 6 또는 1내지 4의 탄소원자를 갖는 C_1-C_6 알콕시 및 C_1-C_4 알콕시기를 포함한다. 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, sec-부톡시, tert-부톡시, n-펜톡시, 2-펜톡시, 3-펜톡시, 이소펜톡시, 네오펜톡시, 헥속시, 2-헥속시, 3-헥속시 및, 3-메틸펜톡시가 대표적인 알콕시기이다.
- [0080] 본 명세서에 사용된 용어 "알킬아미노"는 일반적으로 R1 및 R2가 알킬, 사이클로알킬 및 (사이클로알킬)알킬기로부터 독립적으로 선택되는, 일반 구조 $-NH-R1$ 또는 $-N(R1)(R2)$ 를 갖는 2차 또는 3차 아민을 의미한다. 이러한 기는 예를 들어 모노- 및 디-(C_1-C_6 알킬)아미노기를 포함하나 이에 제한되는 것은 아니며, 여기서 각 C_1-C_6 알킬은 동일하거나, 또는 상이하다. 용어 "알킬아미노"에 사용된 "알킬"의 정의는, 사이클로알킬 및 (사이클로알킬)알킬기를 포함하여, 다른 알킬을 포함하는 기에서 사용되는 "알킬"의 정의와 다름이 명백할 것이다.
- [0081] 본 명세서에 사용된 용어 "알킬티오"는 일반적으로 알킬-치환된 티오기를 의미하며, 여기서 용어 "알킬"은 상기 정의되어 있다.

- [0082] 본 명세서에 사용된 용어 "할로젠" 또는 "할라이드"는 일반적으로 불소, 염소, 브롬 및 요오드를 의미한다. 본원에서 사용된 용어 "할로알킬"은 일반적으로 하나 이상의 독립적으로 선택되는 할로젠(예: 1 내지 6개의 탄소 원자 및 적어도 하나의 할로젠을 갖는 "C₁-C₆ 할로알킬")이 치환된 알킬기를 의미한다. 할로알킬기의 예는 모노-, 디- 또는 트리-플루오로메틸; 모노-, 디- 또는 트리-클로로메틸; 모노-, 디-, 트리-, 테트라- 또는 펜타-플루오로에틸; 모노-, 디-, 트리-, 테트라- 또는 펜타-클로로에틸; 및 1,2,2,2-테트라플루오로-1-트리플루오로메틸-에틸을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0083] 본 명세서에 사용된 용어 "헤테로아릴"은 일반적으로 하나 이상의 방향족 고리가 N, O 및 S로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 방향족기를 지칭한다. 헤테로아릴은 예를 들어 5-12원 헤테로아릴을 포함한다. 예로는 이미다졸, 퓨란, 푸라잔, 이소티아졸, 이속사졸, 옥사디아졸, 옥사졸, 피라진, 피라졸, 피리다진, 피리딘, 피리미딘, 테트라졸, 티아졸 및 티오펜을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0084] 본 명세서에서 사용된 용어 "헤테로사이클릭"은 일반적으로 하나 이상의 고리 원자가 탄소이고 하나 이상의 고리 원자가 N, O 및 S로부터 선택되는 헤테로원자인 3-12원 원자를 포함하는 고리 구조를 의미한다. 헤테로사이클릭 기는 방향족 또는 비방향족일 수 있다. 피페리딘 및 옥세탄은 비방향족 헤테로고리의 비제한적인 예이다. 티아졸 및 피리딘은 방향족 헤테로고리의 비제한적인 예이다.
- [0085] 본 명세서에서 사용된 용어 "치환기" 및 "치환된"은 일반적으로 분자의 일부분이 원하는 분자 내의 원자에 공유 결합되었음을 의미한다. 예를 들어, 고리 치환기는 할로젠, 알킬기, 할로 알킬기 또는 고리원인 원자(바람직하게는 탄소 또는 질소 원자)에 공유결합된 다른 기와 같은 일부분(moiety)일 수 있다. 방향족기의 치환기는 일반적으로 고리의 탄소 원자에 공유 결합된다. 직쇄형 치환기는 할로젠, 알킬기, 할로알킬기 또는 직쇄를 구성하는 원자(바람직하게는 탄소 또는 질소 원자)에 공유 결합된 다른 기와 같은 일부분(moiety)일 수 있다.
- [0086] 본 명세서에서 사용된 용어 "비-사이클로헤테로알킬(bicycloheteroalkyl)"은 일반적으로 1 또는 2개의 원자를 공유하고, 고리 내의 N, O 및 S로 구성된 기로부터 독립적으로 선택되는 적어도 하나의 헤테로원자를 포함하는 이중 고리 구조를 의미한다. 본 명세서에서 사용된 용어 "비-사이클로헤테로알킬렌"은 일반적으로 다른 두 기에 결합될 수 있는 비-사이클로헤테로알킬기의 쌍라디칼(di-radical)을 의미한다.
- [0087] 본 명세서에서 사용된 용어 "사이클로알킬아민"은 일반적으로 고리 내의 탄소 원자에 결합된 아미노기를 갖는 고리 구조 또는 고리원으로 질소 원자를 갖는 고리 구조를 의미한다.
- [0088] 본 명세서에서 사용된 용어 "사이클로알킬아미드"는 일반적으로 아미드 탄소를 통해 고리 내의 탄소 원자에 부착된 아미드기를 가진 고리 구조 또는 아미드 질소 및 아미드 탄소 원자 둘 다 고리원이 되는 고리 구조를 의미한다.
- [0089] 본 명세서에서 사용된 용어 "사이클로우레아"는 일반적으로 우레아 탄소 및 두 우레아 질소들이 고리원이 되는 고리 구조를 의미한다. 사이클로우레아의 한 예는 옥소이미다졸리딘이다.
- [0090] 본 명세서에서 사용된 용어 "약학적으로 허용 가능한"은 일반적으로 환자에게 투여하기 안전한 화합물의 형태를 의미한다. 예로, 미국의 FDA(Food and Drug Administration)와 같은 당국 또는 규제 기관에 의해 경구 섭취 또는 임의의 다른 투여 경로를 통해 포유동물에 대한 용도로 승인된, 식 I의 화합물의 유리염기, 염 형태, 용매화물, 수화물, 전구약물 또는 유도체 형태는 약학적으로 허용 가능한 것이다.
- [0091] 식 (I)의 화합물에는, 유리염기 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염 형태가 포함된다. 본 명세서에서 사용된 용어 "약학적으로 허용 가능한 염"은 일반적으로 알칼리 금속 염을 형성하고, 규제 기관에 의해 승인된, 유리산 또는 유리염기의 부가염을 형성하는데 통상적으로 사용되는 염을 의미한다. 염은 이온 결합, 전하-전하 상호작용, 공유 결합, 착물 형성, 배위 등으로 형성된다. 염의 성질은 약학적으로 허용되는 한 중요하지 않다.
- [0092] 일부 구현예에서, 식 (I)의 화합물(들)은 약학 조성물로서 화합물(들)을 투여하여 환자를 치료하는데 사용된다. 이를 위해, 이 화합물(들)은, 일 구현예에서 담체, 희석제 또는 보조제를 포함하는 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제와 배합되어, 본 명세서에서 보다 상세하게 기술되는 적합한 조성물을 형성한다.
- [0093] 본 명세서에서 사용된 용어 "부형제"는 일반적으로 제제 및/또는 투여 목적으로 전형적으로 포함되는 활성 약제 성분(API) 이외의, 임의의 약학적으로 허용가능한 첨가제, 담체, 보조제 또는 기타 적합한 성분을 의미한다.
- [0094] 본 명세서에서 사용된 용어 "희석제"는 원하는 조성물 부피 또는 중량을 달성하기 위해 충전제로서 사용되는 제제를 일반적으로 의미한다. 희석제는 단일의 화합물의 형태로 또는 화합물들의 혼합물의 형태로 과립 내에 약제

학적 조성물로 존재한다. 희석제의 비제한적 예로는 락토스, 녹말, 전호화분녹말, 미세결정질 셀룰로스, 규화 미세결정질 셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트, 텍스트로스, 만니톨, 인산 나트륨, 인산 칼륨, 인산 칼슘, 과당, 말토스, 소르비톨, 또는 수크로스를 포함한다.

[0095] 본 명세서에서 사용된 용어 "보조제"는, 보조제가 본 명세서에 개시된 화합물과 함께 사용되는 대상에서 본 명세서에 개시된 화합물의 효율 또는 효능을 증대시키는 임의의 물질 또는 물질들의 혼합물을 일반적으로 의미한다. 그러나, 보조제가 단독으로 사용될 경우, 동일한 대상에서 약리학적 효과가 관찰되지 않았다.

[0096] 본 명세서에서 사용된 "치료하다", "치료함", "치료" 및 "요법"은 일반적으로, 제한 없이 치유 요법, 예방 요법, 및 방지 요법을 포함하는 요법을 의미한다. 예방적 치료는 일반적으로 장애의 발병을 예방하거나, 또는 예비임상적으로 개인의 명백한 단계의 질환 발병을 지연시키는 것으로 구성된다.

[0097] 본 명세서에서 사용된 어구 "유효량"은 일반적으로 각 약제의 양을 정량화하여, 대체 요법과 관련된 부작용을 전형적으로 회피하면서, 각 약제 자체의 치료를 통해, 장애의 중증도 및 빈도의 개선 목표를 달성하는 것을 의미한다. 일 구현예에서 상기 유효량은 단일 투약 형태 또는 다중 투약 형태로 투여된다.

[0098] 선택된 투여 경로와 관계없이, 적합한 수화물 형태로 사용될 수 있는 본 발명의 화합물들 및/또는 본 발명의 약학적 조성물은 당업자에게 공지된 다른 통상의 방법 또는 약학적으로 허용되는 투여 형태로 제제화 된다.

[0099] 본 발명의 약학적 조성물 중 활성 성분의 실제 투여 수준은, 환자에게 독성 없이 특정 환자, 조성물 및 투여 방식에 대해 원하는 치료 반응을 달성하기 위한, 유효량의 활성 성분을 얻을 수 있도록 변할 수 있다.

[0100] 선택된 투여 수준은, 본 발명에서 채용된 특정 화합물의 활성, 투여 경로, 투여 시간, 이용된 특정 화합물의 배출 속도, 치료 기간, 사용된 특정 헤지호그(hedgehog) 억제제와 조합하여 사용되는 다른 약물 및/또는 물질, 치료되는 환자의 나이, 성별, 체중, 상태, 전반적인 건강 및 이전 병력 및 의학계에 잘 알려진 요인 등에 따라 달라질 것이다.

[0101] 당업계의 통상의 기술자인 의사 또는 수의사는 필요한 약학적 조성물의 유효량을 용이하게 결정 및 처방할 수 있다. 예를 들어, 의사 또는 수의사는 원하는 치료 효과를 달성하고, 원하는 효과가 달성될 때까지 투여량을 점진적으로 증가시키기 위해, 요구되는 수준보다 낮은 수준의 약학적 조성물에 이용된 본 발명의 화합물의 투여를 개시할 수 있다.

[0102] 일반적으로, 본 발명의 화합물의 적절한 일일 투여량은 치료효과를 만드는데 효과적인 최소 투여량인 화합물의 양일 것이다. 그러한 효과적인 투여량은 일반적으로 위에 기술한 요인들에 달려있을 것이다. 일반적으로 환자에 대한 본 발명의 화합물의 정맥 내, 뇌혈관 내 및 피하의 투여량은 1일 당 체중의 1킬로그램 당 0.0001 내지 약 100mg의 범위 내일 것이다. 투여 방식은 투여량에 큰 영향을 줄 수 있다. 국소화된 전달 경로에는 더 많은 투여량이 사용될 수 있다.

[0103] 원할 경우, 활성 화합물의 효과적인 일일 투여량은 선택적으로 단위 투여 형태로 하루 동안 적절한 간격으로 2,3,4,5,6 또는 그 이상의 보조 투여량으로 개별적으로 투여될 수 있다. 당업자는 투여량 수준이 특정 화합물의 기능, 증상의 심각도 및 부작용에 대한 환자의 민감성에 따라 달라질 수 있음을 쉽게 인식할 것이다. 본 명세서에 개시된 주어진 화합물에 대한 투여량은 다양한 수단에 의해 당업자에 의해 쉽게 결정될 수 있다.

[0104] 약학적 조성물/제제

[0105] 일 구현예는 식 (I)의 화합물 또는 이의 입체이성질체, 호변이성질체, 수화물, 용매화물 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염 및 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

[0106] 일부 구현예에서, 본 명세서에 기술된 화합물은 약학적 조성물로 제제화된다. 약학적 조성물은, 하나 이상의 활성 화합물이 약학적으로 사용될 수 있는 제제물로 가공하는 것을 용이하게 하는, 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 비활성 성분을 사용하여, 통상적인 방식으로 제제화된다. 적절한 제제는 선택된 투여 경로에 의존한다. 본 명세서에 기재된 약학적 조성물의 요약은, 예를 들어 Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, Nineteenth Ed., Easton, Pa.: Mack Publishing Company (1995); Hoover, John E., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania (1975); Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., *Pharmaceutical Dosage Forms*, Marcel Decker, New York, N.Y. (1980); and *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, Seventh Ed., Lippincott Williams & Wilkins (1999)에서 찾을 수 있고, 이러한 개시내용은 본 명세서에 참조로서 인용되어 포함된다.

- [0107] 본 명세서에서 사용되는 약학적 조성물은, 식 (I)의 화합물과 담체, 부형제, 결합제, 충전제, 현탁화제, 방향제, 감미제, 붕해제, 분산제, 계면활성제, 활택제, 착색제, 희석제, 용해제, 보습제, 가소제, 안정제, 흡수 촉진제, 습윤제, 소포제, 항산화제, 보존제 또는 하나 이상의 이들의 조합과 같은 다른 화학 성분(즉, 약학적으로 허용 가능한 비활성 성분)의 혼합물을 의미한다. 약학적 조성물은 유기체에 대한 화합물의 투여를 용이하게 한다. 본 명세서에서 제공된 치료 방법 또는 용도를 실시함에 있어서, 본원에 기술된 화합물의 치료학적 유효량은 치료될 질환, 장애 또는 상태를 가진 포유동물에게 약학적 조성물로 투여된다. 일부 구현예에서 상기 포유동물은 인간이다. 치료학적 유효량은 질환의 심각도, 환자의 연령 및 상대적인 건강 상태, 사용된 화합물의 효능 및 다른 요인에 따라 광범위하게 변할 수 있다. 화합물은 단독으로 또는 혼합물의 성분으로서 하나 이상의 치료제와 조합하여 사용될 수 있다.
- [0108] 본 명세서에 기재된 약학적 제제는, 경구, 비경구(예를 들어, 정맥 내, 피하, 근육 내), 비강 내, 협측, 국부, 직장 또는 경피 투여 경로를 포함하지만 이에 제한되지 않는, 적절한 투여 경로에 의해 환자에게 투여된다. 본 명세서에 기재된 약학적 제제는 수용성 액체 분산액, 자기-유화 분산액, 고용체, 리포솜 분산액, 에어로졸, 고체 투여형태, 분말, 즉시 방출 제제, 제어된 방출 제제, 고속 용융 제제, 정제, 캡슐, 환제, 지연 방출 제제, 지속 방출 제제, 박동성 방출 제제(pulsatile release formulation), 다중입자 제제, 즉시 혼합된 및 제어된 방출 제제를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0109] 경구 투여를 위한 모든 제제는 이러한 투여에 적합한 투여량이다. 이러한 투여 단위의 예는 정제 또는 캡슐이다. 일부 구현예에서, 이들은 약 1 내지 2000mg, 유리하게는 약 1 내지 500mg, 및 일반적으로 약 5 내지 150mg의 활성 성분 양을 포함한다. 인간 또는 다른 포유동물에 대한 적절한 1일 투여량은 환자의 상태 및 다른 요인에 따라 크게 달라지지만, 다시 말하듯이 일상적인 방법 및 관습을 사용하여 결정될 수 있다.
- [0110] 통상적인 제제 기술은 예를 들어 (1) 건식 혼합, (2) 직접적인 압축, (3) 밀링, (4) 건식 또는 비수성 과립화, (5) 습식 과립화, 또는 (6) 융합 방법 중 하나 또는 방법들의 조합을 포함한다. 다른 방법으로는 예를 들어, 분무 건조, 팬 코팅, 용융 과립화, 과립화, 유동층 분무 건조 또는 코팅(예를 들어, 워스터 코팅), 탄젠셜 코팅(tangential coating), 상부 분무, 타정(표팅), 압출 등이 포함된다.
- [0111] **합성 방법**
- [0112] 본 발명의 방법은 광범위한 세포, 조직, 기관의 회복 및/또는 기능 수행의 조절에서의 피사를 억제하는 식 (I)의 화합물 중 적어도 하나의 용도를 포함할 수 있으며, 신경 조직의 조절, 뼈 및 연골의 형성 및 회복, 정자 발생의 조절, 평활근의 조절, 원장(primitive gut)으로부터 기인한 폐, 간 및 다른 기관의 조절, 조혈 기능의 조절, 피부 및 모발 성장의 조절 등에 이르는 치료 및 미용 용도를 갖는다. 따라서 본 발명의 상기 방법 및 조성물은 피사의 억제제가 관련될 수 있는 모든 용도에 대한 본 발명의 억제제의 용도를 포함한다. 또한, 본 방법은 배양액(시험관 내) 또는 전체 동물(생체 내)의 세포에 제공되는 세포 상에서 수행될 수 있다.
- [0113] 하기 제공된 실시예 및 제조방법은 본 명세서에 기재된 화합물 및 그러한 화합물을 제조하는 방법을 예시하고 설명한다. 일반적으로 본 명세서에 기재된 화합물은 일반적인 화학 분야에 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다.
- [0114] 본 발명의 화합물은 상업적으로 입수할 수 있는 물질로부터 출발하여, 하기 기재된 것들을 포함하는 다양한 합성 경로를 사용하여 제조될 수 있다. 본 발명의 출발물질은 공지된, 상업적으로 입수 가능한 것이거나, 또는 당업계에 공지된 방법에 따라서, 또는 이와 유사한 방법을 통해 합성될 수 있다. 많은 출발물질은 공지된 방법에 따라 제조될 수 있으며, 특히 실시예에 기재된 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 출발물질을 합성할 때, 경우에 따라 작용기는 필요한 경우 적절한 보호기로 보호된다. 작용기는 당업계에 공지된 과정에 따라 제거될 수 있다.
- [0115] 보호기, 보호기 그 자체, 및 이들의 제거 반응(일반적으로 "탈보호"로 언급됨)에 의한 작용기의 보호는 예를 들어 J.F.W. McOmie, Protective Groups in Organic Chemistry, Plenum Press, London and New York (1973), T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, New York (1981), The Peptides, Volume 3, E. Gross and J. Meienhofer editors, Academic Press, London and New York (1981)와 같은 Standard reference works에 기술되어 있다.
- [0116] 본 명세서에 기재된 모든 합성 과정은 공지된 반응 조건 하에서, 유리하게는 용매 또는 희석제의 부재 또는 존재하에(통상적으로) 본원에 기술된 조건 하에서 수행될 수 있다.
- [0117] 본 발명은, 최종적으로 목적하는 화합물을 수득하기 전에, 분리되었던 아니건 간에 기술한 합성 과정으로부터 생성된 구조를 포함하는 "중간체" 화합물을 추가로 포함한다. 일시적인 출발물질로부터 단계들을 수행하여 얻은

구조, 임의의 단계에서 기술된 방법(들)로부터의 분기(divergence)로 인한 구조, 및 반응 조건하에서 출발물질을 형성하는 구조는 모두 본 발명에 포함되는 "중간체"이다. 또한, 반응성 유도체 또는 염의 형태로 출발물질을 사용하여 생성된 구조, 또는 본 발명에 따른 방법에 의해 수득 가능한 화합물 및 본 발명의 화합물을 동일 반응계에서 처리하여 생성된 구조 또한 본 발명의 범위 내에 있다.

[0118] 새로운 출발물질 및/또는 중간체, 덧붙여서 그의 제조방법은 마찬가지로 본 발명의 대상이다. 특정 실시예에서, 이러한 출발물질이 사용되며 반응 조건은 목적하는 화합물(들)을 수득하도록 선택된다.

[0119] 본 발명의 출발물질은 공지된, 상업적으로 입수 가능한 것이거나, 또는 당업계에 공지된 방법에 따라서, 또는 이와 유사한 방법을 통해 합성될 수 있다. 많은 출발물질은 공지된 방법에 따라 제조될 수 있으며, 특히 실시예에 기술된 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 출발물질을 합성할 때, 경우에 따라 작용기는 필요한 경우 적절한 보호기로 보호된다. 보호기들, 이들의 도입 및 제거는 전술하였다.

[0120] 달리 서술하지 않는 한, 모든 시약 및 용매를 상업적으로 입수하였다. 달리 서술하지 않는 한, 모든 상업적 시약 및 용매는 정제 없이 사용하였다. 필요한 경우, 일부 시약 및 용매를 표준 기술로 정제하였다: 예를 들어, 테트라하이드로퓨란이 나트륨으로부터의 증류로 정제될 수 있다. 석유에테르(끓는점이 60°C-90°C)/에틸 아세테이트(v/v)를 용리액으로서 사용하여, 실리카겔(Qingdao Haiyang Chemical Co.Ltd. 또는 Yantai Chemical Co. Ltd.) 상에서 모든 박막 크로마토그래피(TLC, GF254) 분석 및 컬럼 정제(100-200메쉬)를 수행하고; 254nm 및 I_2 증기 또는 인몰리브덴산에서 UV 시각화에 의해 스팟이 나타난다. 달리 서술하지 않는 한, 추출 후 모든 유기 층을 무수 Na_2SO_4 중에 건조하였다. 모든 핵 자기 공명 스펙트럼은 내부 표준으로서 TMS를 사용하여 400MHZ에서 Bruker-400 분광기를 사용하여 기록되었다. LC-MS는 LC-MSD 트랩 레코더가 있는 Agilent 1100 시스템, 214nm 및 254nm의 파장을 측정할 수 있는 다이오드 어레이 검출기(DAD), 및 ESI 소스를 사용하여 실행했다. 상기 HPLC 컬럼은 Agela Durasell C18 3.5 μm 4.6×50 mm 칼럼이다. 그라디언트는 0.1 NH_4HCO_3 수용액 및 아세트오나이트릴을 이용하여 지시된 실행시간(예를 들어, 5분)에서 그라디언트 5/95에서 95/5까지, 유속 1.8mL/min에서 실행하였다.

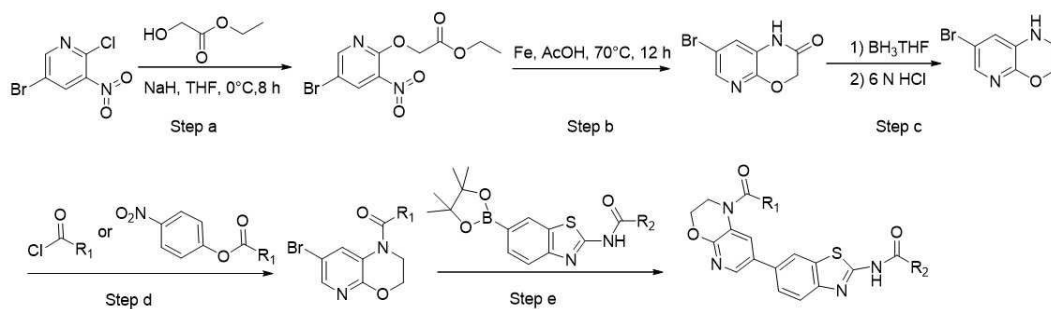
[0121] 합성 방법의 크기 및 규모는 목적하는 최종 생성물의 양에 따라 다양할 것이다. 특정 반응물 및 양이 실시예에 제공되어 있지만, 당업자는 동일한 화합물을, 또한 얻을 수 있는 다른 대안적이고 동등하게 실현 가능한 세트의 반응물을 안다는 것을 이해해야 한다. 따라서, 일반적인 산화제, 환원제, 다양한 성질의 용매(비양자성, 비극성, 극성 등)가 이용되는 경우, 등가물은 당 업계에 공지되어 있을 것이고, 본 방법에 사용하기 위해 본 명세서에서 고려된다.

[0122] 하기의 많은 단계는 반응 종료 후의 다양한 워크-업(work-up)을 나타낸다. 워크-업은 남아있는 촉매 활성화 및 출발 시약을 종결시키기 위한 반응의 퀀칭(quenching)을 일반적으로 포함한다. 이것은 일반적으로 유기 용매의 첨가 및 유기층으로부터 수성층의 분리가 뒤따른다. 생성물은 전형적으로 유기층에서 수득되며, 사용하지 않은 반응물 및 다른 가짜 부산물 및 원하지 않는 화학 물질은 일반적으로 수성층에 포획되어 폐기한다. 문헌 전반에 걸쳐 발견된 표준 유기 합성 과정에서의 워크-업은, 일반적으로 유기층에 분할하여 용해되어 남아있는 과량의 물 또는 수용성 부산물을 무수 Na_2SO_4 와 같은 건조제에 노출시켜 생성물을 건조하고 유기층에 남아있는 것을 농축하는 것이 뒤따른다. 용매에 용해된 생성물의 농축은 압력 하에서의 증발, 증가된 온도 및 압력 하에서의 증발 등과 같은 임의의 공지된 수단에 의해 달성될 수 있다. 이러한 농축은 회전-증발기 증류 등과 같은 표준 실험 장비의 사용으로 달성될 수 있다. 이후 선택적으로, 이에 제한되지는 않지만, 플래시 칼럼 크로마토그래피, 다양한 매질을 통한 여과 및/또는 당 업계에 공지된 다른 제조 방법 및/또는 결정화/재결정화를 포함할 수 있는 하나 이상의 정제 단계가 뒤따른다. (예로, Addison Ault, "Techniques and Experiments for Organic Chemistry," 6th Ed., University Science Books, Sausalito, Calif., 1998, Ann B. McGuire, Ed., pp. 45-59를 참조).

[0123] **일반적인 합성 경로**

[0124] 하기 방법 A-F는 식 (I)의 화합물을 유도하는 몇몇 일반적인 합성경로에 대한 실시예이다. 각 방법에 대한 자세한 반응 조건은 하기 실시예에서 찾을 수 있다.

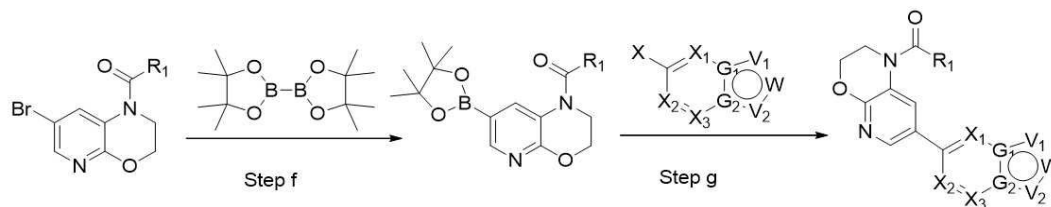
[0125] 방법 A:



[0126]

[0127] 출발물질 5-브로모-2-클로로-3-니트로-피리딘은 치환 반응을 거쳐(단계 a) 후속의 고리 닫힘 반응(단계 b)을 위한 2-에톡시-2-옥소-에톡시 측쇄를 도입할 수 있다. 이어서, 아미드기를 환원하여 아미노기를 제공한다(단계 c). 그런 다음, 2차 아민을 여러 아실화 시약을 사용함으로써 아실화하여(단계 d), 스즈키 커플링 반응(Suzuki coupling reaction)을 위한 보호된 7-브로모-2,3-디하이드로피리도[2,3-b][1,4]옥사진을 형성하여 식 (I)의 화합물을 제공한다(단계 e). 방법 A에 도시된 일반 화학에 따라, 표 1의 화합물 B1, B2, B3, B15, B16, B24, B25, B26, B28, B29, B30, 및 B36를 합성하였다.

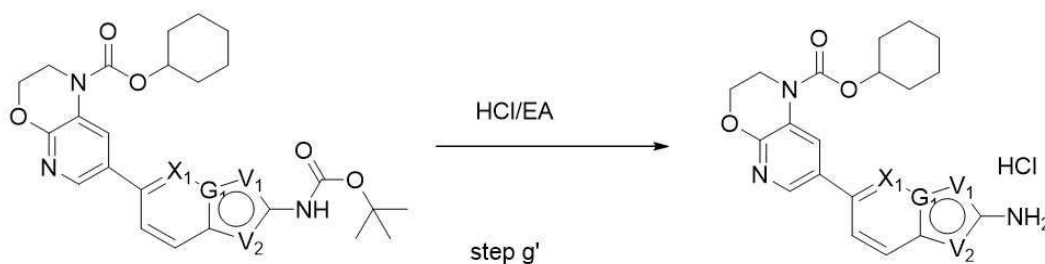
[0128] 방법 B:



[0129]

[0130] 보호된 7-브로모-2,3-디하이드로피리도[2,3-b][1,4]옥사진은 미야우라 보릴화 반응(Miyaura borylation reaction)을 거쳐 보로네이트 생성물을 제공할 수 있다(단계 f). 보로네이트 생성물은 스즈키 커플링 반응에서 헤테로아릴 할라이드 또는 설포네이트와 반응하여, 식 (I)의 화합물을 제공할 수 있다. 방법 B에 도시된 일반 화학에 따라, 표 1의 화합물 B4, B5, B6, B7, B8, B9, B10, B11, B12, B13, B17, B18, B19, B20, B21, B22, B27, B31, B32, 및 B35를 합성하였다.

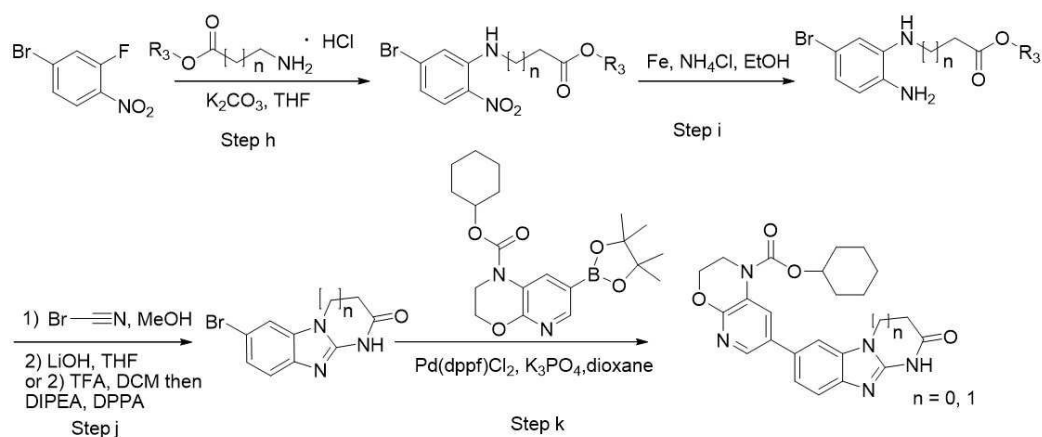
[0131] 방법 B':



[0132]

[0133] 방법 B'는 선택적인 탈보호 조건 하에서 아민으로부터 *tert*-부틸옥시카르보닐 보호기(t-Boc)를 제거하기 위해 사용되며 유리 아민을 갖는 식 (I)의 화합물을 제공한다. 특히, 탈보호 반응 동안, 또 다른 아미노기의 또 다른 카바메이트 부분을 건드리지 않는다. 방법 B'에 도시된 일반 화학에 따라, 표 1의 화합물 B14를 합성하였다.

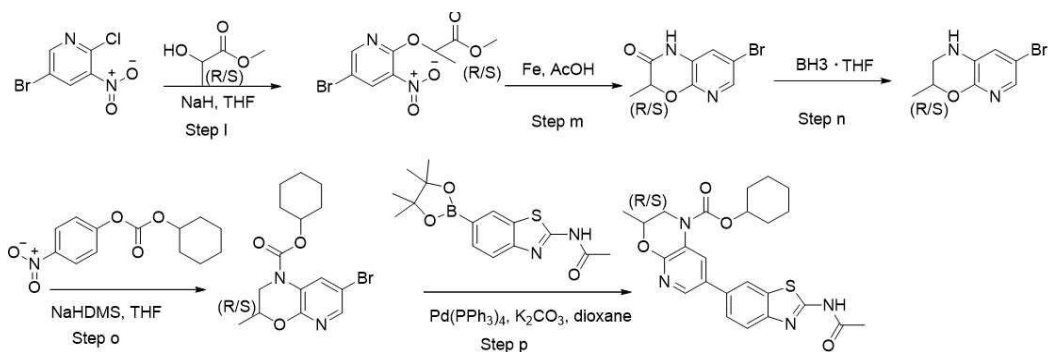
[0134] 방법 C:



[0135]

[0136] 4-브로모-2-플루오로-1-니트로-벤젠상에 친핵성 방향족 치환 반응은 아닐린 분자를 제공할 수 있다(단계 h). 그런 다음, 아닐린의 니트로기를 환원하여 다른 아미노기와 인접한 또 다른 1차 아민을 제공할 수 있다(단계 i). 이 디아민은 시아노젠 브로마이드와 반응하여 2-아미노벤자이미다졸 유도체를 형성한 다음, 분자내 아미드 환화 반응(intramolecular amide formation)을 한다(단계 j). 그런 다음, 브로마이드가 스즈키 커플링을 거쳐 식 (I)의 화합물을 제공한다. 방법 C에 도시된 일반 화학에 따라, 표 1의 화합물 B33 및 B34 를 합성하였다.

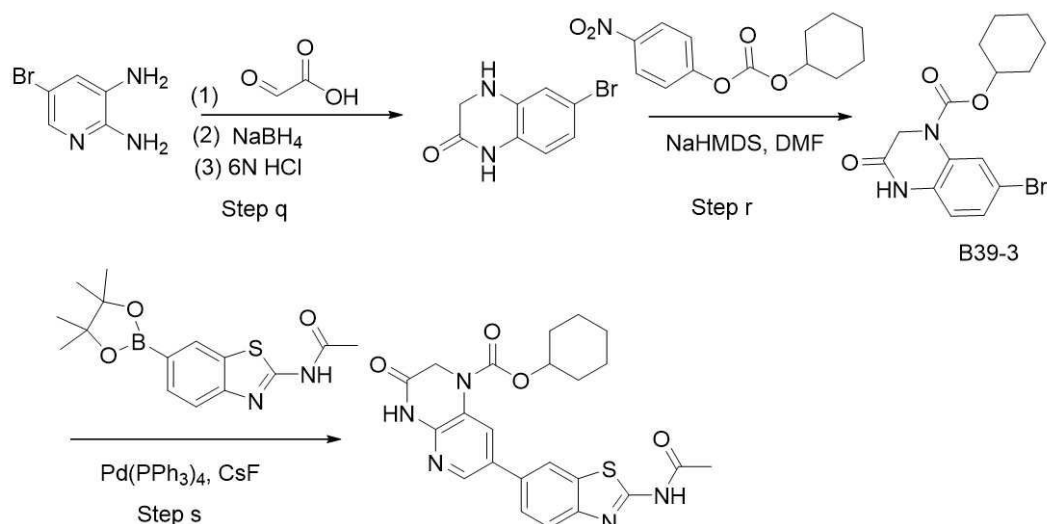
[0137] 방법 D:



[0138]

[0139] 5-브로모-2-클로로-3-니트로-피리딘상에 친핵성 방향족 치환 반응은 중간체를 제공하고(단계 l), 그런 다음, 이 중간체의 니트로기를 환원하여 분자내 아실화 단계를 거친 다음, 7-브로모-3-메틸-3,4-디하이드로-1H-1,5-나프티리딘-2-온을 제공할 수 있다(단계 m). 그런 다음, 2차 아민을 아실화한다(단계 o). 브로마이드는 스즈키 커플링을 거쳐 식 (I)의 화합물을 제공한다. 방법 D에 도시된 일반 화학에 따라, 표 1의 화합물 B37 및 B38을 합성하였다.

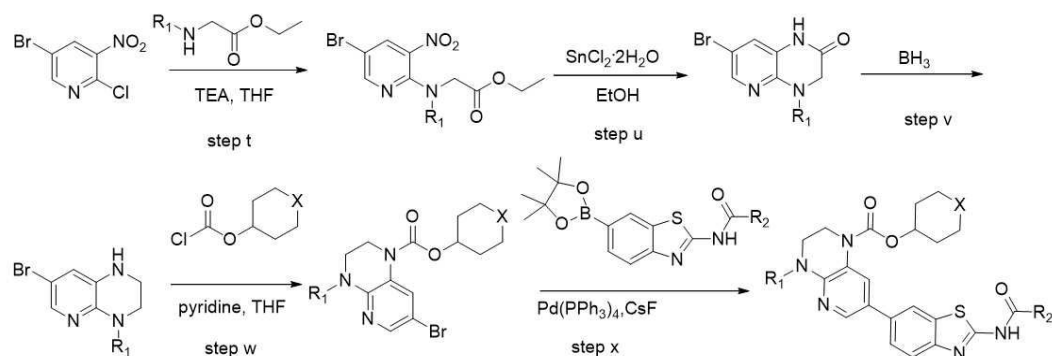
[0140] 방법 E:



[0141]

[0142] 디아민으로부터 환원적 아미노화 및 분자내 아미드 환화 반응을 통해 6-브로모-3,4-디하이드로-1H-퀴녹살린-2-온을 제조할 수 있다(단계 q). 2차 아민의 추가적인 아실화 반응은 카바메이트 화합물 B39-3을 형성할 수 있다(단계 r). 브로마이드는 스즈키 커플링을 거쳐 식 (I)의 화합물을 제공할 수 있다(단계 s). 방법 E에 도시된 일반 화학에 따라, 표 1의 화합물 B39를 합성하였다.

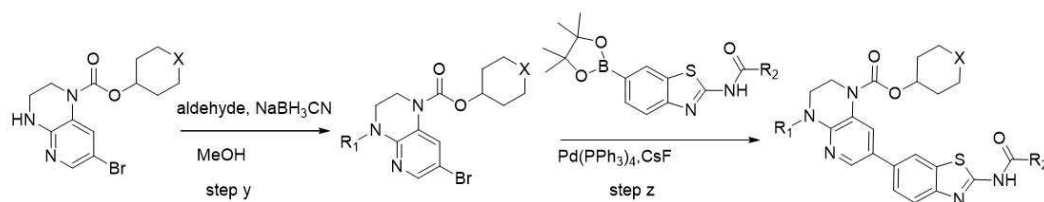
[0143] 방법 F:



[0144]

[0145] 친핵성 방향족 치환 반응은 중간체를 제공하고(단계 t), 그런 다음 이 중간체의 니트로기를 환원하여 분자내 아실화 단계를 거친 다음 7-브로모-3,4-디하이드로-1H-피리도[2,3-b]피라진-2-온 유도체를 제공할 수 있다(단계 u). 아미드기를 환원하여 7-브로모-1,2,3,4-테트라하이드로피리도[2,3-b]피라진 유도체를 제공한다(단계 v). 그런 다음, 2차 유리 아민을 아실화한다(단계 w). 브로마이드는 스즈키 커플링을 거쳐 식 (I)의 화합물을 제공한다. 방법 F에 도시된 일반 화학에 따라, 표 1의 화합물 B40, B41, B42, 및 B47을 합성하였다.

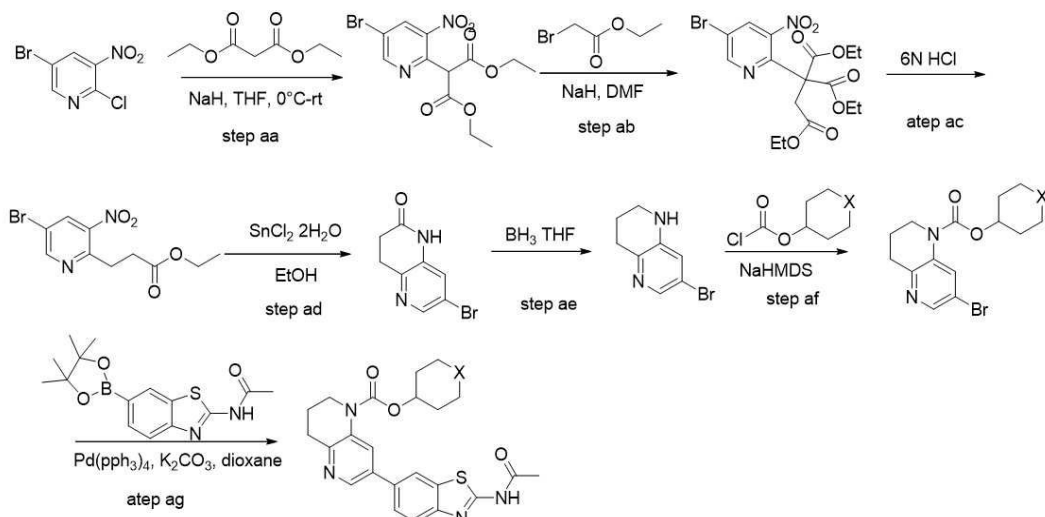
[0146] 방법 G:



[0147]

[0148] 환원적 아미노화 반응을 통해 브로마이드 중간체를 제공하고(단계 y), 이 중간체는 스즈키 커플링을 통해 식 (I)의 화합물을 제공한다. 방법 G에 도시된 일반 화학에 따라, 표 1의 화합물 B43, B44, B45, 및 B46을 합성하였다.

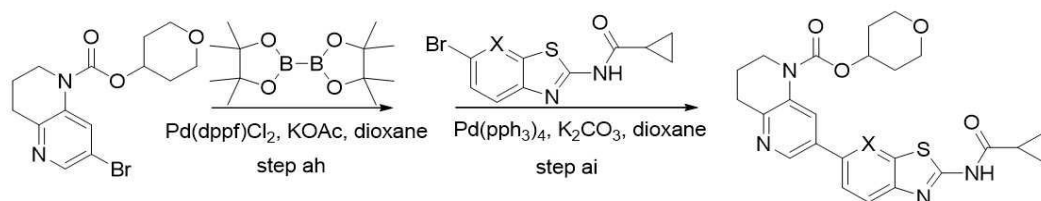
[0149] 방법 H:



[0150]

[0151] 1,3-디카르보닐 시약을 사용하는 친핵성 방향족 치환 반응은 1,3-디카르보닐 부분을 갖는 중간체를 형성하고(단계 aa), 산성의 수소를 탈수소화한 다음, 또 다른 알킬화 반응을 거친다(단계 ab). 탈카르복실화 반응(단계 ac) 및 환원/아미드 형성 반응(단계 ad)에 이어, 아미드를 환원한다(단계 ae). 그런 다음, 2차 아민을 아실화한다(단계 af). 브로마이드는 스즈키 커플링 반응을 거쳐 식 (I)의 화합물을 제공한다(단계 ag). 방법 H에 도시된 일반 화학에 따라, 표 1의 화합물 B48 및 B49를 합성하였다.

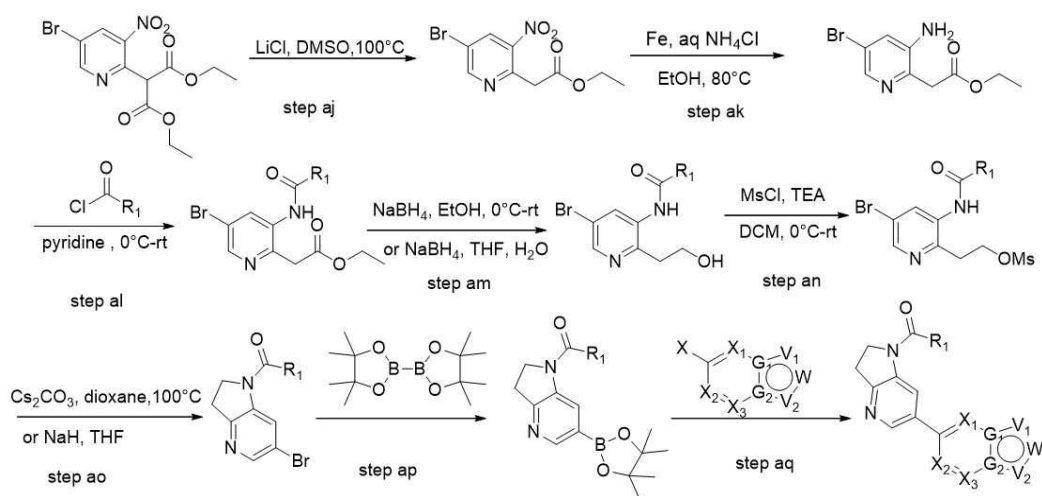
[0152] 방법 I:



[0153]

[0154] 보호된 브로마이드는 미야우라 보틸화 반응을 거쳐 보로네이트 생성물을 제공할 수 있다(단계 ah). 보로네이트 생성물은, 스즈키 커플링 반응에서 헤테로아릴 할라이드 또는 설포네이트와 반응하여 식 (I)의 화합물을 제공할 수 있다(단계 ai). 방법 I에 도시된 일반 화학에 따라, 표 1의 화합물 B50 및 B51을 합성하였다.

[0155] 방법 J:

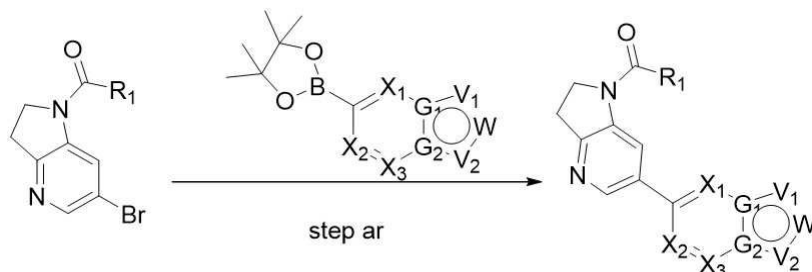


[0156]

[0157] 1,3-디카르보닐 부분은 탈카르복실화를 거칠 수 있다(단계 aj). 그런 다음, 니트로기를 아닐린으로 환원할 수

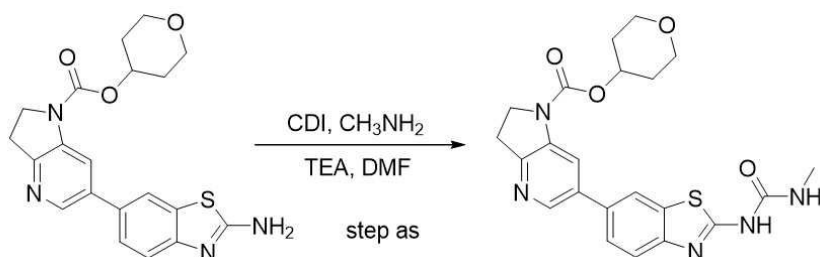
있다(단계 ak). 아닐린기를 아실화할 수 있다(단계 al). 에스테르기를 알코올로 환원한 다음(단계 am), 알코올을 메실레이트기로 전환한다(단계 an). 염기성 처리는 메실레이트기의 분자내 치환을 용이하게 하여 6-브로모-2,3-디하이드로-1H-피콜로[3,2-b]피리딘 유도체를 제공하고(단계 ao), 이 유도체는 미야우라 보릴화 반응을 거쳐 보로네이트 생성물을 제공한다(단계 ah). 보로네이트 생성물은 스즈키 커플링 반응에서 헤테로아릴 할라이드 또는 실포네이트와 반응하여 식 (I)의 화합물을 제공할 수 있다(단계 aq). 방법 J에 도시된 일반 화학에 따라, 표 1의 화합물 B55, B56, B57, B58, B59, B63, B64, B71, B72, B73, B74, B75, B76, 및 B77을 합성하였다.

방법 K:



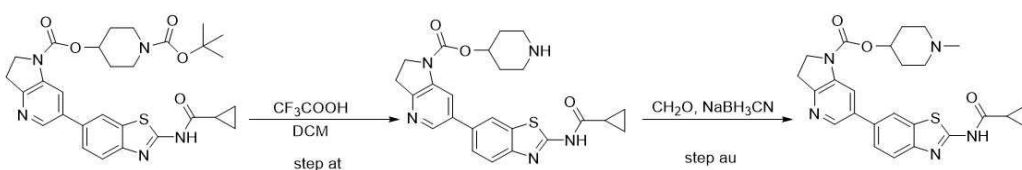
보호된 브로마이드는 스즈키 커플링 반응을 거쳐 식 (I)의 화합물을 제공할 수 있다(단계 ar). 방법 K에 도시된 일반 화학에 따라, 표 1의 화합물 B52, B53, B54, B61, B62, B65, B66, 69, B70, 및 B78을 합성하였다.

방법 L:



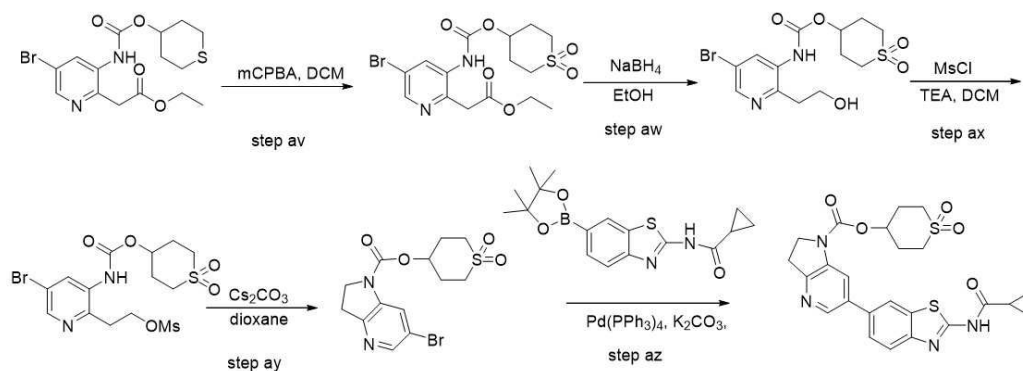
유리 1차 아민은 아실화 반응을 거쳐 식 (I)의 화합물을 제공할 수 있다(단계 as). 방법 L에 도시된 일반 화학에 따라, 표 1의 화합물 B60을 합성하였다.

방법 M:



t-Boc 보호기를 산성 조건 하에서 제거하여 유리 2차 아민을 제공하고(단계 at), 유리 2차 아민을 환원적 아민화 반응 하에서 알킬화하여 식 (I)의 화합물을 제공한다(단계 au). 방법 M에 도시된 일반 화학에 따라, 표 1의 화합물 B67 및 B68을 합성하였다.

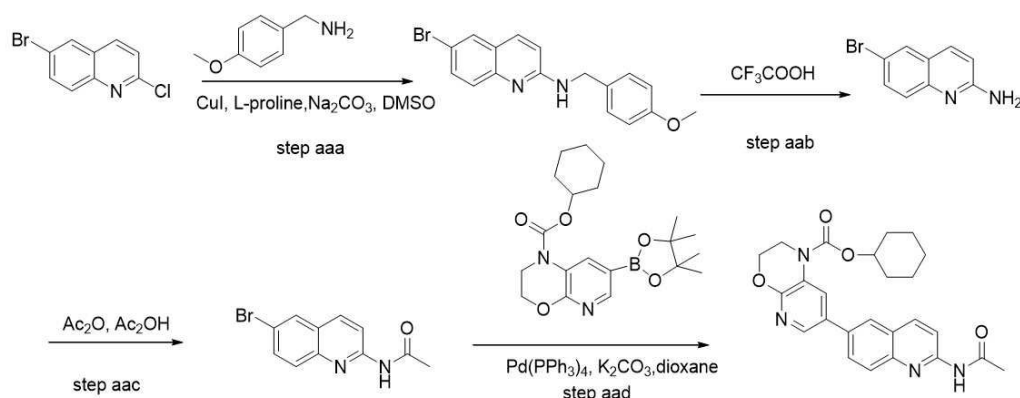
[0167] 방법 N:



[0168]

[0169] 테트라하이드로티오피란기를 이와 상응하는 설폰으로 산화한다(단계 av). 에스테르기를 알코올로 환원하고(단계 aw), 유리 알코올을 메실레이트로 전환한다(단계 ax). 아미노기에 의한 분자 내 치환 반응은 6-브로모-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘 유도체를 형성한다(단계 ay). 스즈키 커플링 반응은 식 (I)의 화합물을 제공할 수 있다(단계 az). 방법 K에 도시된 일반 화학에 따라, 표 1의 B69를 합성하였다.

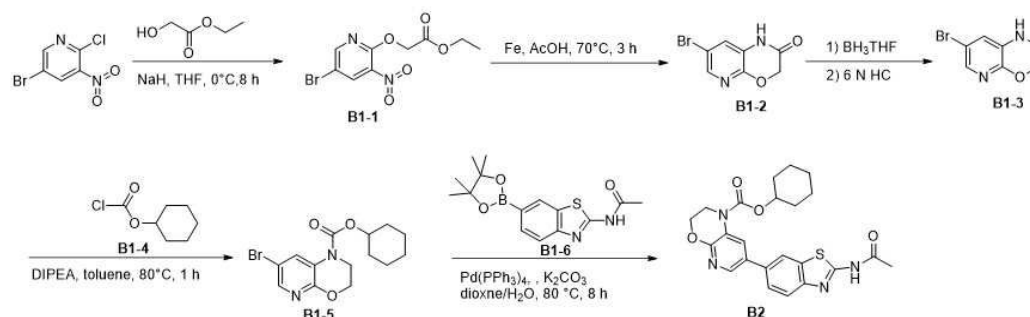
[0170] 방법 O:



[0171]

[0172] 구리-촉매화 친핵성 방향족 치환 반응 또는 울만-타입 반응(Ullmann-type reaction)은 6-브로모퀴놀린-2-아민 유도체를 형성할 수 있으며(단계 aaa), 이 유도체를 탈보호화하여 6-브로모퀴놀린-2-아민을 제공할 수 있다(단계 aab). 아실화 반응(단계 aac) 및 스즈키 커플링 반응(단계 aad)은 식 (I)의 화합물을 형성한다. 방법 O에 도시된 일반 화학에 따라, 표 1의 화합물 B80을 합성하였다.

[0173] 실시예 1: 방법 A에 의해 제조된 화합물 B2



[0174]

[0175] 단계 1: 1) 에틸-2-((5-브로모-3-니트로피리딘-2-일)옥시)아세테이트 (B1-1)

[0176] 0 °C에서, THF(150 mL) 중의 5-브로모-2-클로로-3-니트로피리딘(6.0 g, 25.4 mmol) 및 에틸 2-하이드록시아세테이트(2.9 g, 28.0 mmol)의 용액에 60 % NaH(1.3 g, 1.8 mmol)을 천천히 첨가하였다. 실온에서 8 h 동안, 혼합물을 교반하였다. 물(20 mL)을 첨가하여 반응을 퀀칭한 다음, 혼합물을 브라인(100 mL)으로 처리하고, 에틸

아세테이트(50 mL * 2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 Na₂SO₄ 중에 건조하고, 여과 및 농축하였다. 그런 다음 고체를 여과하여, 황색 고체(5.5 g 71 %)로서 표제 화합물을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.46 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.39 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.26-4.17 (m, 2H), 1.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[0177] 단계 2: 7-브로모-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-2(3H)-온 (B1-2)

[0178] 70 °C에서, 아세트산(80 mL) 중의 B1-1(5.0 g, 16 mmol)의 용액에 Fe(5.5 g, 98 mmol)을 천천히 첨가하였다. 70 °C에서 3 h 동안, 혼합물을 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 다음, 혼합물을 여과 및 증발하여 대부분의 아세트산을 제거하였다. 잔여물을 1N HCl(100 mL)으로 부었다. 결과 현탁액을 여과하고, 필터-케이크를 건조하여 백색 고체(3.3 g, 91 %)로서 표제 화합물을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.94 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 4.81 (s, 2H).

[0179] 단계 3: 7-브로모-2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진 (B1-3)

[0180] 80 °C에서 3 h 동안, BH₃·THF(42 mL, 42 mmol) 중의 B1-2(3.3 g, 14 mmol)의 용액을 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 다음, 혼합물의 용매를 제거하고 잔여물을 3N HCl(25 mL) 중에 용해하였다. 110 °C에서 5 h 동안, 혼합물을 계속 교반하였다. 3N NaOH에 의해 pH를 8로 조정하고 에틸 아세테이트(50 mL * 3)로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 중에 건조하고, 여과 및 농축하였다. 백색 고체(2.5 g, 83 %)로서 표제 화합물을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.38 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.27 (s, 2H).

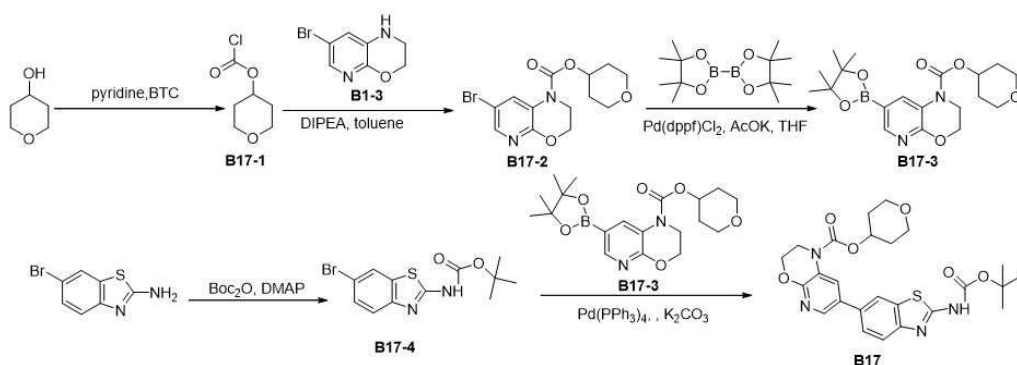
[0181] 단계 4: 사이클로헥실-7-브로모-2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-카르복실레이트 (B1-5)

[0182] 80 °C에서 1h 동안, 톨루엔(50 mL) 중의 B1-3(2.0 g, 9.3 mmol), DIPEA(5.6 g, 36 mmol) 및 B1-4(3.0 g, 18.3 mmol)의 혼합물을 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 다음, 혼합물을 브라인(50 mL)으로 처리하고 에틸 아세테이트(50 mL * 2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 Na₂SO₄ 중에 건조하고, 여과 및 농축하였다. 잔여물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(페트루름 에테르/에틸 아세테이트 = 10/1)에 의해 정제하여 갈색 오일(2.8 g, 93%)으로서 표제 화합물을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.53 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.38 (d, *J* = 3.8 Hz, 3H), 3.91 (d, *J* = 3.8 Hz, 2H), 2.0(m, 10H).

[0183] 단계 5: 사이클로헥실-7-(2-아세트아미도벤조[d]티아졸-6-일)-2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-카르복실레이트 (B2)

[0184] 80 °C에서 N₂ 하에 밤새, 디옥산(7 mL) 중의 B1-5(53 mg, 0.16 mmol), B1-6(330 mg, 1.0 mmol), Pd(PPh₃)₄(18 mg, 0.016 mmol), K₂CO₃(75 mg, 0.5 mmol) 및 H₂O(1 mL)의 혼합물을 교반하였다. 혼합물을 증발하고, 잔여물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올 = 100/1)에 의해 정제하여 백색 고체(15 mg, 23 %)로서 표제 화합물을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.40 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 7.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.92 (s, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.87 (s, 2H), 1.67 (s, 2H), 1.60-1.44 (m, 3H), 1.36 (dd, *J* = 22.1, 9.8 Hz, 3H).

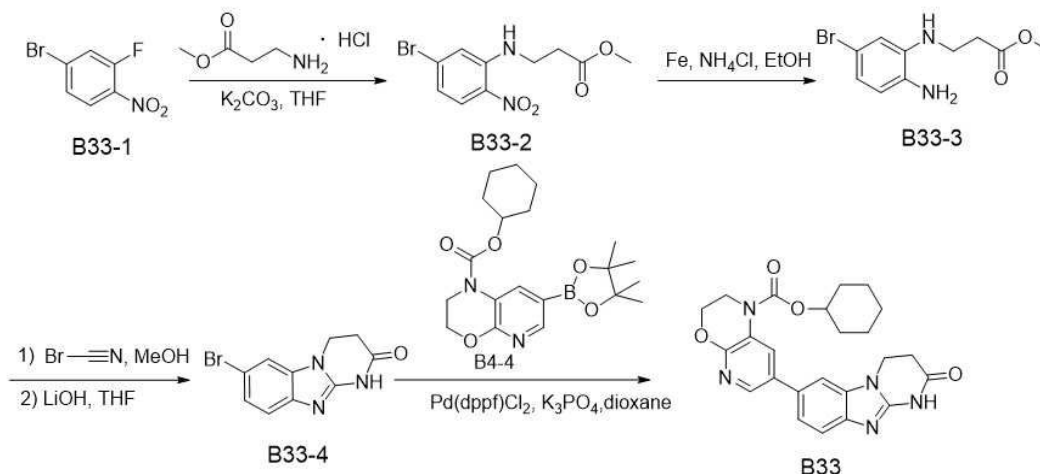
[0185] 실시예 2: 방법 A 및 B에 의해 제조되는 화합물 B17



[0186]

- [0187] 단계 1: 테트라하이드로-2H-피란-4-일 카르보노클로리데이트 (B17-1)
- [0188] 0 °C에서, 200 mL의 디클로로메탄 중의 비스(트리클로로메틸)카르보네이트(23.7 g, 80 mmol)의 용액에 피리딘(13.4 g, 220 mmol)을 적가하였다. 10 min 동안 교반한 다음, 디클로로메탄(50 mL) 중의 테트라하이드로-2H-피란-4-올(20.4 g, 200 mmol)의 용액을 천천히 첨가하였다. 1 h 동안 혼합물을 교반한 다음, 결과 용액을 여과하였다. 여과물을 증발하여 무색 오일(35 g)으로서 미정제의 표제 화합물을 수득하였다.
- [0189] 단계 2: 테트라하이드로-2H-피란-4-일-7-브로모-2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-카르복실레이트 (B17-2)
- [0190] 80 °C에서 1h 동안, 톨루엔(70ml) 중의 B1-3(2.2 g, 10 mmol), DIPEA(12.9 g, 100 mmol) 및 B17-1(4.9 g, 30 mmol)의 혼합물을 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 다음, 혼합물을 브라인(50 mL)으로 처리하고 에틸 아세테이트(50 mL * 2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 Na₂SO₄ 중에 건조하고, 여과 및 농축하였다. 잔여물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(페트롤륨 에테르/에틸 아세테이트 = 2/1)에 의해 정제하여 갈색 오일(3.1 g, 91%)으로서 표제 화합물을 수득하였다.
- [0191] 단계 3: 테트라하이드로-2H-피란-4-일-7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보톨란-2-일)-2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-카르복실레이트 (B17-3)
- [0192] 80 °C에서 N₂ 하에 밤새, THF(100 mL) 중의 B17-2(3.0 g, 8.8 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸 -2,2'-비(1,3,2-디옥사보톨란)(2.5 g, 9.7 mmol), KOAc(1.7 g, 17.6 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂(482 mg, 0.6 mmol)의 혼합물을 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 다음, 혼합물을 여과 및 증발하여 검은색 오일(5 g)으로서 미정제의 표제 화합물을 수득하였다.
- [0193] 단계 4: *tert*-부틸(6-브로모벤조[d]티아졸-2-일)카바메이트 (B17-4)
- [0194] 실온에서 12 h 동안, 디클로로메탄(20 mL) 중의 6-브로모벤조[d]티아졸-2-아민(500 mg, 2.8 mmol), 디-*tert*-부틸 피로카르보네이트(571 mg, 2.6 mmol) 및 DMAP(27 mg, 0.2 mmol)의 혼합물을 교반하였다. 혼합물을 증발하고 잔여물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(페트롤륨 에테르/에틸 아세테이트 = 2/1)에 의해 정제하여 백색 고체(675 mg, 95 %)로서 표제 화합물을 수득하였다.
- [0195] 단계 5: 테트라하이드로-2H-피란-4-일-7-(2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)벤조[d]티아졸-6-일)-2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-카르복실레이트 (B17)
- [0196] 80 °C에서 N₂ 하에 밤새, 디옥산(10 mL) 중의 B17-4(51 mg, 0.16 mmol), B17-3(61 mg, 0.16 mmol), Pd(PPh₃)₄(18 mg, 0.016 mmol), K₂CO₃(75 mg, 0.5 mmol) 및 H₂O(1 mL)의 혼합물을 교반하였다. 혼합물을 증발하고 잔여물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올 = 100/1)에 의해 정제하여 백색 고체(55 mg, 50 %)로서 표제 화합물을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.10 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.00 (m, 2H), 7.58 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.06 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.97 (d, *J* = 22.6 Hz, 4H), 3.59 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.79 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 1.61 (s, 9H).
- [0197] 실시예 3: 방법 B에 의해 제조된 화합물 B14
- [0198] 단계 1: 테트라하이드로-2H-피란-4-일-7-(2-아미노벤조[d]티아졸-6-일)-2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-카르복실레이트 하이드로클로라이드 (B14)
- [0199] 실온에서, 에틸 아세테이트(2 mL) 중의 B17(50 mg, 0.1 mmol)의 용액에 3N HCl/EA(5 mL)을 첨가하였다. 실온에서 12 h 동안 교반한 다음, 혼합물을 여과하여 백색 고체(36 mg, 92 %)로서 표제 화합물을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.30 (s, 2H), 8.61 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.85-3.70 (m, 2H), 3.51 (t, *J* = 8.5 Hz, 2H), 1.96 (d, *J* = 12.2 Hz, 2H), 1.66 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H).

[0200] 실시예 4: 방법 C에 의해 제조된 화합물 B33



[0201]

[0202] 단계 1: 메틸 3-((5-브로모-2-니트로페닐)아미노)프로파노에이트 (B33-2)

[0203] 75 °C에서 밤새, THF(40 mL) 중의 4-브로모-2-플루오로-1-니트로벤젠(2.2 g, 10 mmol), 메틸 3-아미노프로파노에이트 하이드로클로라이드(1.7 g, 12 mmol) 및 K₂CO₃(4.1 g, 30 mmol)의 혼합물을 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 다음, 혼합물을 브라인(50 mL)으로 처리하고 에틸 아세테이트(40 mL * 2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 Na₂SO₄ 중에 건조하고, 여과 및 농축하여 황색 고체(3.3 g)로서 표제 화합물을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.22 (br s, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.79 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.63 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.75 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H).

[0204] 단계 2: 메틸 3-((2-아미노-5-브로모페닐)아미노)프로파노에이트 (B33-3)

[0205] 60 °C에서 2 h 동안, EtOH(40 mL) 중의 B33-2(3.3 g, 10.9 mmol), Fe(1.8 g, 32.1 mmol) 및 NH₄Cl 포화 수용액(20 mL)의 혼합물을 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 다음, 혼합물을 여과 및 증발하여 대부분의 EtOH을 제거하였다. 잔여물을 브라인(20 mL)으로 처리하고 에틸 아세테이트(40 mL*3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 Na₂SO₄ 중에 건조하고, 여과 및 농축하였다. 잔여물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(페트롤륨 에테르/에틸 아세테이트 = 10/5 내지 5/1)에 의해 정제하여 갈색 고체(2.9 g, 96 %)로서 표제 화합물을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.57 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.40 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.67 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H).

[0206] 단계 3: 7-브로모-3,4-디하이드로벤조[4,5]이미다조[1,2-a]피리미딘-2(1H)-온 (B33-4)

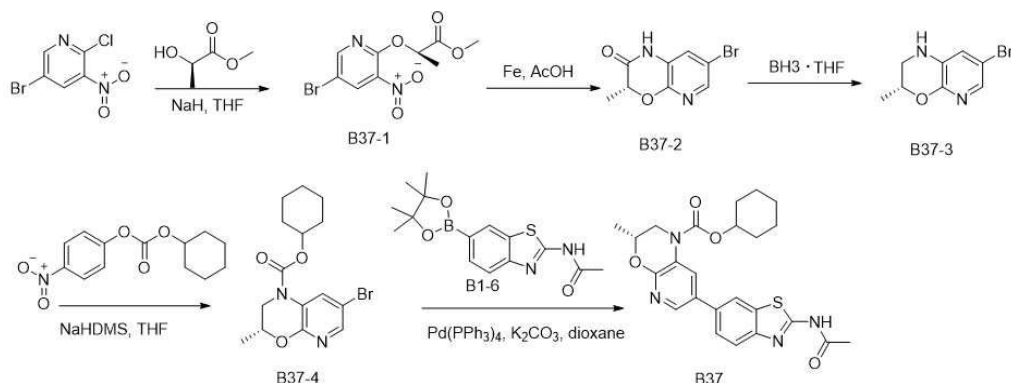
[0207] 실온에서 2 h 동안, B33-3(1 g, 3.6 mmol) 및 시아노젠 브로마이드(582 mg, 5.5 mmol)의 혼합물을 교반하였다. 이 혼합물을 증발하였다. 잔여물을 THF(20 mL) 및 MeOH(2 mL) 중에 용해하였다. 용액에 1N LiOH(11 mL, 11 mmol)을 첨가하여, 실온에서 밤새, 혼합물을 교반하였다. 결과 현탁액을 여과하고, 진공에서 필터-케이크를 건조하여 백색 고체(880 mg, 90 %)로서 표제 화합물을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.23 (s, 1H), 7.01 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.96 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.40 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H).

[0208] 단계 4: 사이클로헥실-7-(2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[4,5]이미다조[1,2-a]피리미딘-7-일)-2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-카복실레이트 (B33)

[0209] 계(system)를 통해 질소를 퍼징하는 동안, 80 °C에서 밤새 1,4-디옥산(7 mL) 중의 B33-4(40 mg, 0.15 mmol), B4-4(116 mg, 0.3 mmol), K₃PO₄(127 mg, 0.6 mmol), Pd(dppf)Cl₂(22 mg, 0.03 mmol) 및 물(1 mL)의 혼합물을 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 다음, 혼합물을 여과 및 증발하였다. 잔여물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올 = 100/1)에 의해 정제하여 백색 고체(10 mg, 15 %)로서 표제 화합물을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.49 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.0

Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.84-4.73 (m, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.35-4.25 (m, 2H), 3.91 (s, 2H), 2.97-2.86 (m, 2H), 1.95-1.80 (m, 2H), 1.73-1.60 (m, 2H), 1.60-1.27 (m, 6H).

[0210] 실시예 5: 방법 D에 의해 제조된 화합물 B37



[0211]

[0212] 단계 1: 메틸(R)-2-((5-브로모-3-니트로피리딘-2-일)옥시)프로파노에이트 (B37-1)

[0213] 0 °C에서, THF(40 mL) 중의 5-브로모-2-클로로-3-니트로피리딘(1.2 g, 5 mmol) 및 메틸(R)-2-하이드록시프로파노에이트(572 mg, 5.5 mmol)의 용액에 60 % NaH(220 mg, 5.5 mmol)을 천천히 첨가하였다. 실온에서 1 h 동안, 혼합물을 교반하였다. 물(20 mL)을 첨가한 다음, 혼합물을 브라인(100 mL)으로 처리하고 에틸 아세테이트(50 mL * 2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 Na2SO4 중에 건조하고, 여과 및 농축하였다. 잔여물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(페트롤륨 에테르/에틸 아세테이트 = 100/1)에 의해 정제하여 황색 오일(1.2 g 80 %)으로서 표제 화합물을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.75 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 5.50-5.34 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 1.56 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H).

[0214] 단계 2: (R)-7-브로모-3-메틸-1H-피리도[2,3-*b*][1,4]옥사진-2(3H)-온 (B37-2)

[0215] 70 °C에서, 아세트산(25 mL) 중의 B37-1(1.2 g, 4.0 mmol)의 용액에 Fe(1.1 g, 20 mmol)을 첨가하였다. 70 °C에서 3 h 동안, 혼합물을 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 다음, 혼합물을 여과 및 증발하여 대부분의 아세트산을 제거하였다. 잔여물을 1N HCl(20 mL)으로 부었다. 결과 현탁액을 여과하고, 필터-케이크를 건조하여 백색 고체(800 mg, 82 %)로서 표제 화합물을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.92 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 5.02-4.87 (m, 1H), 1.47 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

[0216] 단계 3: (R)-7-브로모-3-메틸-2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-*b*][1,4]옥사진 (B37-3)

[0217] 80 °C에서 3 h 동안, BH3·THF(16 mL, 16 mmol) 중의 B37-2(800 mg, 3.3 mmol)의 용액을 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 다음, 혼합물의 용매를 제거하고 잔여물을 3N HCl(15 mL) 중에 용해하였다. 110 °C에서 5 h 동안, 혼합물을 계속 교반하였다. 3N NaOH에 의해 pH 8로 조정하고 에틸 아세테이트(30 mL * 3)로 추출하였다. 유기층을 Na2SO4 중에 건조하고, 여과 및 농축하였다. 백색 고체(550 mg, 73 %)로서 표제 화합물을 수득하였다.

[0218] 단계 4: 사이클로헥실-(R)-7-브로모-3-메틸-2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-*b*][1,4]옥사진-1-카르복실레이트 (B37-4)

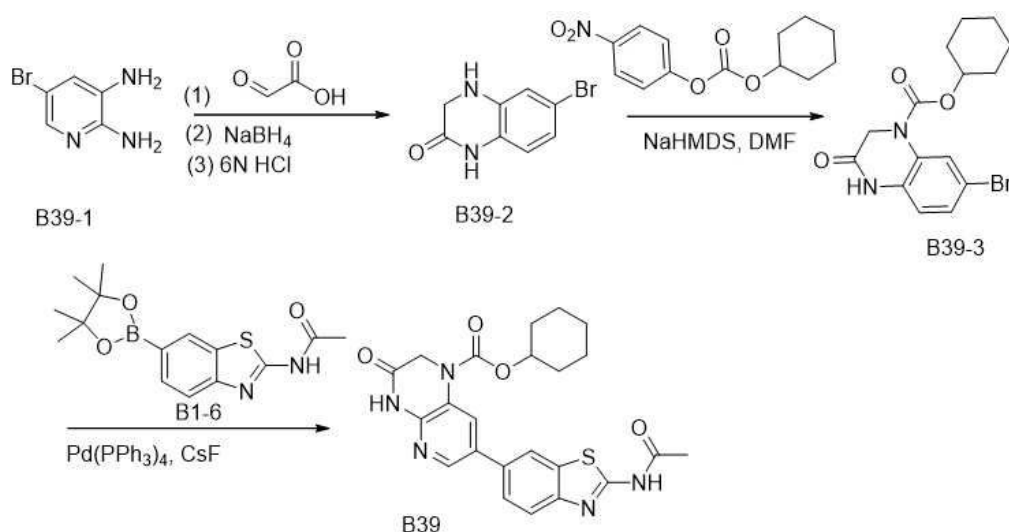
[0219] 0 °C에서 N₂ 하에, THF(20 mL) 중의 B37-3(253 mg, 1.1 mmol)의 용액에 NaHMDS(1 mL, 2 mmol)을 천천히 첨가하였다. 10분 후, THF(5 mL) 중의 사이클로헥실 (4-니트로페닐) 카르보네이트(324 mg, 1.4 mmol)의 용액을 천천히 첨가하고, 10 min 동안 교반하였다. 그런 다음, 반응물에 NaHMDS(0.65 mL, 1.3 mmol)을 첨가하고, 실온에서 2 h 동안 교반하였다. NH₄Cl 포화 수용액으로 키팅하고 에틸 아세테이트(30 mL * 3)로 추출하였다. 유기층을 Na2SO4 중에 건조하고, 여과 및 농축하였다. 잔여물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(페트롤륨 에테르/에틸 아세테이트 = 10/1)에 의해 정제하여 무색 오일(200 mg, 51 %)으로서 표제 화합물을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.44 (s, 1H), 7.99 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 4.85-4.70 (m, 1H), 4.55-4.40 (m, 1H), 4.17-

4.04 (m, 1H), 3.43-3.33 (m, 1H), 1.91-1.77 (m, 2H), 1.73-1.59 (m, 2H), 1.59-1.30 (m, 9H).

[0220] 단계 5: 사이클로헥실-(R)-7-(2-아세트아미도벤조[d]티아졸-6-일)-3-메틸-2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-카르복실레이트 (B37)

[0221] 80 °C에서 N₂ 하에 밤새, 디옥산(7 mL) 중의 B37-4(71 mg, 0.2 mmol), B1-6(64 mg, 0.2 mmol), Pd(PPh₃)₄(23 mg, 0.02 mmol), K₂CO₃(69 mg, 0.5 mmol) 및 H₂O(1 mL)의 혼합물을 교반하였다. 혼합물을 증발하고 잔여물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올 = 100/1)에 의해 정제하여 백색 고체(15 mg, 16 %)로서 표제 화합물을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.41 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.32-8.20 (m, 2H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.88-4.71 (m, 1H), 4.56-4.45 (m, 1H), 4.14 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.48-3.33 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.94-1.78 (m, 2H), 1.76-1.60 (m, 2H), 1.58-1.30 (m, 9H).

[0222] 실시예 6: 방법 E에 의해 제조된 화합물 B38



[0223]

[0224] 단계 1: 7-브로모-1,4-디하이드로피리도[2,3-b]피라진-3(2H)-온 (B39-2)

[0225] 실온에서 48 h 동안, 50 mL의 H₂O 중의 5-브로모피리딘-2,3-디아민(2 g, 10.6 mmol) 및 50 %의 2-옥소아세트산(2 g, 13.8 mmol)의 혼합물을 교반하였다. 반응물을 여과하고, 필터 케이크를 물로 세척하였다. 잔여물을 50 mL의 메탄올 중에 용해하고, 0 °C에서 NaBH₄(1 g, 26.0 mmol)을 분할하여 첨가하였다. 실온에서 2 h 동안, 혼합물을 교반하였다. 그런 다음, 반응물을 10 mL의 6N HCl에 첨가하였다. 실온에서 1 시간 동안 교반한 다음, 이어서 50 °C에서 2 시간 동안 가온하였다. 결과 반응물을 증발하고, NaHCO₃ 포화 수용액에 의해 pH 8로 조정하였다. 그런 다음, 혼합물을 여과하여 회색 고체(2.3 g, 96 %)를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.64 (s, 1H), 7.01-6.98 (m, 2H), 3.93 (s, 2H).

[0226] 단계 2: 사이클로헥실-7-브로모-3-옥소-3,4-디하이드로피리도[2,3-b]피라진-1(2H)-카르복실레이트 (B39-3)

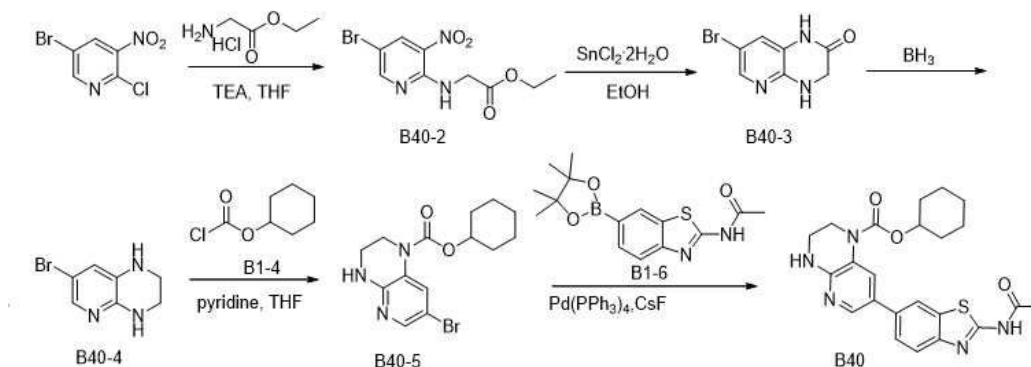
[0227] 0 °C에서 N₂ 하에, 40 mL의 DMF 중의 B39-2(1.2 g, 5.3 mmol)의 용액에 NaHMDS(2 M, 5 mL)을 천천히 첨가하였다. 0 °C에서 한 시간 동안, 혼합물을 교반하였다. DMF(10 mL) 중의 사이클로헥실 (4-니트로페닐) 카르보네이트(1.7 g, 6.4 mmol)의 용액을 첨가하고, 10 min 동안 교반하였다. 그런 다음, 반응물에 NaHMDS(3 mL)을 첨가하고, 실온에서 밤새 교반하였다. NH₄Cl 포화 수용액에 의해 퀀칭하고 에틸 아세테이트(20 mL * 3)로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 중에 건조하고, 여과 및 농축하였다. 잔여물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(페트룰럼 에테르/에틸 아세테이트 = 5/1)에 의해 정제하여 황색 오일(34 mg, 2 %)으로서 표제 화합물을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.26 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 4.79-4.74 (m, 1H), 3.97 (s, 2H), 1.98-1.94 (m, 2H), 1.80-1.76 (m, 2H), 1.61-1.58 (m, 2H), 1.45-1.41 (m, 2H), 1.40-1.36 (m, 2H).

[0228] 단계 3: 사이클로헥실-7-(2-아세트아미도벤조[d]티아졸-6-일)-3-옥소-3,4-디하이드로피리도[2,3-b]피라진-

1(2H)-카르복실레이트 (B39)

[0229] 95 °C에서 N₂ 하에 밤새, 이소프로판올/H₂O(5 mL/1 mL) 중의 B39-3(32 mg, 0.1 mmol), B1-6(43 mg, 0.1 mmol), CsF(27 mg, 0.2 mmol) 및 Pd(PPh₃)₄(10 mg, 0.01 mmol)의 혼합물을 교반하였다. 반응물을 증발하고, 잔여물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올 = 200/1 내지 100/1)에 의해 정제하여 황색 고체(13 mg, 32 %)로서 표제 화합물을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.43 (s, 1H), 10.88 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.88-7.76 (m, 1H), 7.70-7.68 (m, 1H), 7.57 (s, 2H), 4.75 (s, 1H), 4.39 (s, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.84-1.76 (m, 2H), 1.72-1.62 (m, 2H), 1.56-1.42 (m, 3H), 1.39-1.28 (m, 3H).

[0230] 실시예 7: 방법 F에 의해 제조된 화합물 40



[0231] 단계 1: 에틸 (5-브로모-3-니트로피리딘-2-일)글리시네이트 (B40-2)

[0232] 0 °C에서, 30 mL의 THF 중의 5-브로모-2-클로로-3-니트로피리딘(5 g, 21.0 mmol), 글리신 에틸 에스테르 하이드로클로라이드(8.8 g, 63.0 mmol)의 현탁액에 TEA(10 g, 105.0 mmol)를 천천히 첨가하였다. 실온에서 밤새, 혼합물을 교반하였다. 이를 NaCl 포화 수용액(50 mL)에 의해 킁치고 에틸 아세테이트(50 mL * 3)로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 중에 건조하고, 여과 및 농축하였다. 잔여물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(페트롤륨 에테르/에틸 아세테이트 = 20/1 내지 5/1)에 의해 정제하여 황색 고체(6.7 g, 미정제)로서 표제 화합물을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.57 (s, 1H), 8.54-8.38 (m, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 1.31 (s, 3H).

[0233] 단계 2: 7-브로모-3,4-디하이드로피리도[2,3-*b*]피라진-2(1H)-온 (B40-3)

[0234] 10 mL의 EtOH 중의 B40-2(3 g, 9.8 mmol)의 용액에 SnCl₂·2H₂O(9.1 g, 49 mmol)를 분할하여 첨가하였다. 80 °C에서 2 h 동안, 혼합물을 교반하였다. 반응물을 여과하고, 필터 케이크를 EtOH(10 mL * 2)로 세척하였다. 주황색 고체(2.7 g)로서 표제 화합물을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.49 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.03-6.99 (m, 2H), 3.93 (s, 2H).

[0235] 단계 3: 7-브로모-1,2,3,4-테트라하이드로피리도[2,3-*b*]피라진 (B40-4)

[0236] 80 °C에서 1.5 h 동안, 15 mL의 BH₃·THF 중의 B40-3(1.5 g, 6.6 mmol)의 용액을 교반하였다. 혼합물을 냉각하고, 메탄올로 킁친 다음, 0 °C에서 3N HCl(2 mL)을 첨가하였다. 110 °C에서 3 h 동안, 혼합물을 계속 교반하였다. 이를 NaHCO₃ 포화 수용액에 의해 pH 9로 조정하고 디클로로메탄(10 mL * 3)로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 중에 건조하고, 여과 및 농축하였다. 황색 고체(685 mg, 48 %)로서 표제 화합물을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.23 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 3.28 (s, 2H), 3.16 (s, 2H).

[0237] 단계 4: 사이클로헥실-7-브로모-3,4-디하이드로피리도[2,3-*b*]피라진-1(2H)-카르복실레이트 (B40-5)

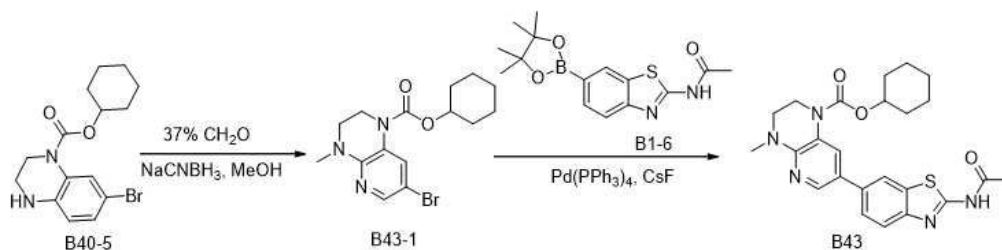
[0238] 0 °C에서, 10 mL의 THF 중의 B40-4(470 mg, 2.2 mmol) 및 피리딘(521 mg, 6.6 mmol)의 용액에 B1-4(356 mg, 2.2 mmol)를 천천히 첨가하였다. 0 °C에서 2 h 동안, 혼합물을 교반하였다. 혼합물을 NaHCO₃ 포화 수용액(20

mL)에 첨가하고 에틸 아세테이트(10 mL * 3)로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 중에 건조하고, 여과 및 농축하였다. 잔여물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(페트롤륨 에테르/에틸 아세테이트 = 5/1)에 의해 정제하여 무색 오일(340 mg, 45 %)으로서 표제 화합물을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 5.12 (s, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.50 (s, 2H), 1.95-1.83 (m, 2H), 1.58-1.51 (m, 3H), 1.48-1.36 (m, 3H), 1.31-1.21 (m, 3H).

[0240] 단계 5: 사이클로헥실-7-(2-아세트아미도벤조[d]티아졸-6-일)-3,4-디하이드로피리도[2,3-b]피라진-1(2H)-카르복실레이트 (B40)

[0241] 95 °C에서 N₂ 하에 밤새, 이소프로판올/H₂O(10 mL/1 mL) 중의 B40-5(100 mg, 0.3 mmol), B1-6(138 mg, 0.4 mmol), CsF(88 mg, 0.6 mmol) 및 Pd(PPh₃)₄(35 mg, 0.03 mmol)의 혼합물을 교반하였다. 결과 반응물을 증발하고, 잔여물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올 = 100/2)에 의해 정제하여 백색 고체(69 mg, 53 %)로서 표제 화합물을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.36 (s, 1H), 8.13 (s, 2H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.42-3.38 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.93-1.75 (m, 2H), 1.73-1.60 (m, 2H), 1.55-1.43 (m, 3H), 1.39-1.33 (m, 3H).

[0242] 실시예 8: 방법 F 및 G에 의해 제조된 화합물 43



[0243] .

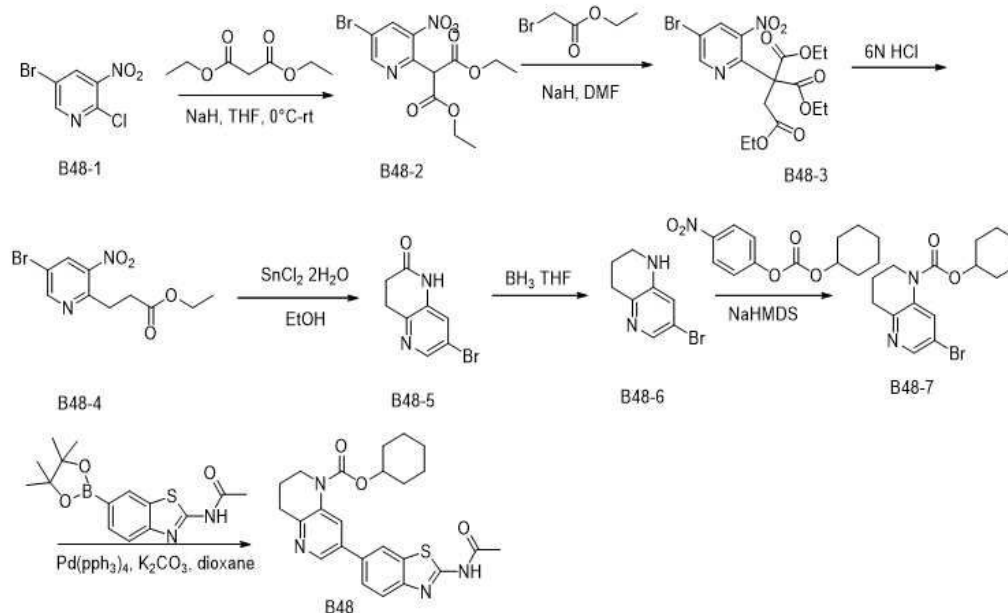
[0244] 단계 1: 사이클로헥실-7-브로모-4-메틸-3,4-디하이드로피리도[2,3-b]피라진-1(2H)-카르복실레이트 (B43-1)

[0245] 실온에서 30 min. 동안, 3 mL의 메탄올 중의 B40-5(140 mg, 0.4 mmol) 및 37 %의 CH₂O(66 mg, 0.8 mmol)의 용액을 교반하였다. 그런 다음, 혼합물을 분할하여 NaBH₃CN(52 mg, 0.8 mmol)에 첨가하고 밤새 교반하였다. 이를 H₂O에 의해 퀀칭하고 디클로로메탄(10 mL * 3)으로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 중에 건조하고, 여과 및 농축하였다. 잔여물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(페트롤륨 에테르/에틸 아세테이트 = 20/1)에 의해 정제하여 무색 오일(44 mg, 30 %)으로서 표제 화합물을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.90 (s, 2H), 4.80 (s, 1H), 3.86-3.70 (m, 2H), 3.45-3.40 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 1.95-1.78 (m, 2H), 1.77-1.60 (m, 2H), 1.55-1.45 (m, 2H), 1.42 - 1.37 (m, 2H), 1.36-1.28 (m, 2H).

[0246] 단계 2: 사이클로헥실-7-(2-아세트아미도벤조[d]티아졸-6-일)-4-메틸-3,4-디하이드로피리도[2,3-b]피라진-1(2H)-카르복실레이트 (B43)

[0247] 95 °C에서 N₂ 하에 밤새, 이소프로판올/H₂O(5 mL/1 mL) 중의 B43-1(34 mg, 0.1 mmol), B1-6(47 mg, 0.2 mmol), CsF(29 mg, 0.2 mmol) 및 Pd(PPh₃)₄(8.8 mg, 0.01 mmol)의 혼합물을 교반하였다. 반응물을 증발하고 잔여물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올 = 100/2)에 의해 정제하여 백색 고체(7 mg, 15 %)로서 표제 화합물을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.35 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.14-8.08 (m, 2H), 7.77-7.75 (m, 1H), 7.61-7.59 (m, 1H), 4.74 (s, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.92-1.78 (m, 2H), 1.74-1.58 (m, 2H), 1.57-1.43 (m, 3H), 1.40-1.28 (m, 3H).

[0248] 실시예 9: 방법 H에 의해 제조된 화합물 B48



[0249]

[0250] 단계 1: 디에틸 (5-브로모-3-니트로피리딘-2-일)말로네이트 (B48-2)

[0251] 0 °C에서, DMF(100 mL) 중의 NaH(미네랄 오일 중 60 %, 5 g, 126.0 mmol)의 현탁액에 에틸 말로네이트(20 g, 126.0 mmol)를 천천히 첨가하였다. 실온에서 30 min 동안, 혼합물을 교반하였다. DMF(20 mL) 중의 5-브로모-2-클로로-3- 니트로피리딘(10 g, 42.1 mmol)의 용액을 천천히 첨가하였다. 실온에서 밤새, 어두운 적색의 결과 혼합물을 교반하였다. 반응 혼합물을 증발하고, 에틸 아세테이트(100 mL)로 희석하고 NaHCO₃ 포화 수용액(50 mL * 3)으로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 중에 건조하고, 여과 및 농축하였다. 황색 오일(18.2 g)으로서 표제 화합물을 수득하였다.

[0252] 단계 2: 트리에틸 1-(5-브로모-3-니트로피리딘-2-일)에탄-1,1,2-트리카르복실레이트 (B48-3)

[0253] 0 °C에서, DMF(40 mL) 중의 NaH(미네랄 오일 중 60 %, 2.2 g, 53.2 mmol)의 혼합물에 DMF(5 mL) 중의 B48-2(9.6 g, 26.2 mmol)의 용액을 적가하였다. 1 h 동안, 혼합물을 교반하였다. DMF(10 mL) 중의 에틸 2-브로모아세테이트(6.6 g, 40.0 mmol)의 용액을 천천히 첨가하였다. 그런 다음, 밤새 반응물을 계속 교반하였다. 결과 반응물을 증발하고, NaHCO₃ 포화 수용액(50 mL)을 첨가하고 에틸 아세테이트(20 mL * 3)로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 중에 건조하고, 여과 및 농축하였다. 잔여물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(페트롤륨 에테르/에틸 아세테이트 = 100/1)에 의해 정제하여 황색 오일(4.9 g, 41 %)으로서 표제 화합물을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.79-8.74 (m, 1H), 8.57-8.53 (m, 1H), 4.27-4.18 (m, 6H), 3.51 (s, 2H), 1.26 - 1.21 (m, 9H).

[0254] 단계 3: 에틸 3-(5-브로모-3-니트로피리딘-2-일)프로파노에이트 (B48-4)

[0255] 80 °C에서 N₂ 하에 밤새, 10 mL의 6N HCl 중의 B48-2(2.5 g, 5.6 mmol)의 혼합물을 교반하였다. 그런 다음, 실온으로 반응물을 냉각시키고, NaHCO₃ 포화 수용액에 의해 pH 9로 조정하고 디클로로메탄(10 mL * 3)으로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 중에 건조하고, 여과 및 농축하였다. 잔여물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(페트롤륨 에테르/에틸 아세테이트 = 100/1)에 의해 정제하여 황색 오일(420 mg, 25 %)으로서 표제 화합물을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.81 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 4.23 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.44 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.93 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 1.27-1.25 (m, 3H).

[0256] 단계 4: 7-브로모-3,4-디하이드로-1,5-나프티리딘-2(1H)-온 (B48-5)

[0257] 10 mL의 EtOH 중의 B48-3(420 mg, 1.4 mmol)의 용액에 SnCl₂·2H₂O(1.3 g, 7.0 mmol)을 분할하여 첨가하였다. 80

℃에서 밤새, 혼합물을 교반하고 혼합물을 여과하여 백색 고체(200 mg, 63 %)로서 표제 화합물을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.81 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 3.45 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.94 (t, J = 6.4 Hz, 2H).

[0258] 단계 5: 7-브로모-1,2,3,4-테트라하이드로-1,5-나프티리딘 (B48-6)

[0259] 5 mL의 BH_3 ·THF에 B48-4(200 mg, 0.9 mmol)을 첨가하고, 80 ℃ 에서 2 h 동안, 혼합물 용액을 교반하였다. 혼합물 용액을 냉각하고, 0 ℃에서 MeOH로 킨칭한 다음, 3N HCl(5 mL)을 첨가하였다. 110 ℃ 에서 3 h 동안, 혼합물을 계속 교반하였다. 반응물을 NaHCO_3 포화 수용액에 의해 pH 9로 조정하고 디클로로메탄(20 mL)으로 추출하였다. 무색 오일(100 mg)으로서 표제화합물을 수득하였다.

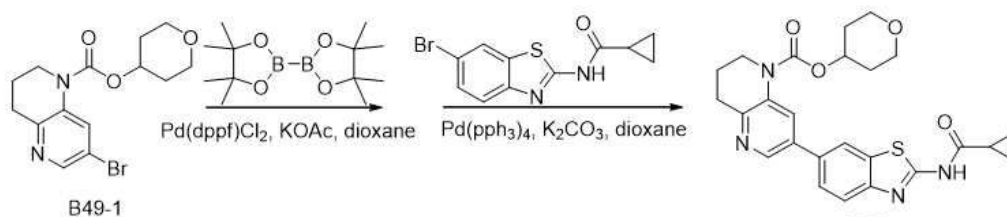
[0260] 단계 6: 사이클로헥실-7-브로모-3,4-디하이드로-1,5-나프티리딘-1(2H)-카르복실레이트 (B48-7)

[0261] 0 ℃ 에서 N_2 하에, THF(10 mL) 중의 B48-6(40 mg, 0.19 mmol)의 용액에 NaHMS(0.12 mL, 0.24 mmol)을 천천히 첨가하였다. 10 min 후, THF(2 mL) 중의 사이클로헥실 (4-니트로페닐) 카르보네이트(61 mg, 0.23 mmol)의 용액을 천천히 첨가하고, 10 min 동안 교반하였다. 그런 다음, 반응물에 NaHMS(0.12 mL, 0.24 mmol)을 첨가하고, 실온에서 2 h 동안 교반하였다. NH_4Cl 포화 수용액(20 mL)으로 킨칭하고 에틸 아세테이트(20 mL * 3)로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4 중에 건조하고, 여과 및 농축하였다. 잔여물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(페트롤륨 에테르/에틸 아세테이트 = 50/1)에 의해 정제하여 무색 오일(45 mg, 70 %)으로서 표제 화합물을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.42 (br s, 1H), 8.25 (s, 1H), 4.91-4.76 (m, 1H), 3.78 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.92 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.08-1.95 (m, 2H), 1.94-1.86 (m, 2H), 1.78-1.66 (m, 2H), 1.58-1.38 (m, 6H).

[0262] 단계 7: 사이클로헥실-7-(2-아세트아미도벤조[d]티아졸-6-일)-3,4-디하이드로-1,5-나프티리딘-1(2H)-카르복실레이트 (B48)

[0263] 80 ℃ 에서 N_2 하에 밤새, 디옥산(7 mL) 중의 B48-7(45 mg, 0.13 mmol), B1-6(51 mg, 0.16 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (15 mg, 0.013 mmol), K_2CO_3 (45 mg, 0.33 mmol) 및 H_2O (1 mL)의 혼합물을 교반하였다. 혼합물을 증발하고 잔여물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올 = 80/1)에 의해 정제하여 백색 고체(19 mg, 32 %)로서 표제 화합물을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.43 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.82-4.70 (m, 1H), 3.77 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.92 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.02-1.92 (m, 2H), 1.90-1.79 (m, 2H), 1.71-1.58 (m, 2H), 1.58-1.28 (m, 6H).

[0264] 실시예 10: 방법 H 및 I에 의해 제조된 화합물 B50



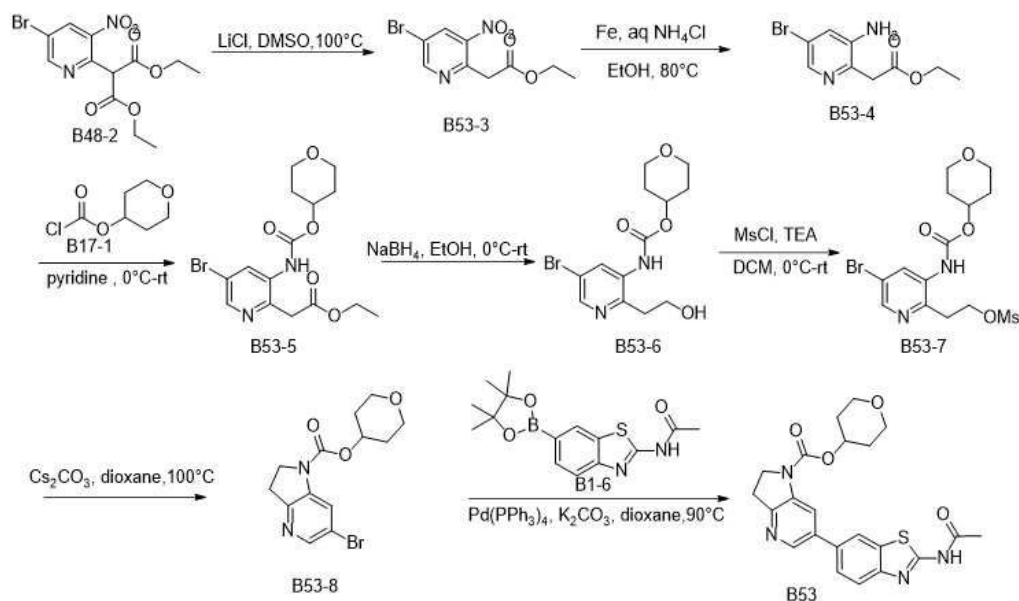
[0265] 2

[0266] 단계 1: 테트라하이드로-2H-피란-4-일-7-(2-(사이클로프로판카르복스아미도)벤조[d]티아졸-6-일)-3,4-디하이드로-1,5-나프티리딘-1(2H)-카르복실레이트 (B50)

[0267] 100 ℃ 에서 N_2 하에 5 h 동안, 5 mL의 디옥산 중의 B49-1(50 mg, 0.2 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란)(59 mg, 0.2 mmol), Pd(dppf)Cl_2 (11 mg, 0.01 mmol) 및 KOAc(37 mg, 0.4 mmol)의 현탁액을 교반하였다. 반응물을 여과하였다. 그리고 여과물에 A61-2(32 mg, 0.1 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (13 mg, 0.01 mmol), K_2CO_3 (38 mg, 0.3 mmol) 및 H_2O (2 mL)를 첨가하였다. 85 ℃에서 밤새, 혼합물을 교반하였다. 혼합물을 증발하고 잔여물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올 = 100/1)에 의해 정제하여 백색 고체

(20 mg, 38 %)로서 표제 화합물을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.84 (s, 1H), 8.96-8.78 (m, 2H), 8.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.98 (s, 1H), 3.88-3.74 (m, 4H), 3.57-3.47 (m, 2H), 2.99-2.90 (m, 2H), 2.08-1.86 (m, 5H), 1.73-1.59 (m, 2H), 1.03-0.93 (m, 4H).

[0268] 실시예 11: 방법 H 및 J에 의해 제조된 화합물 B53



[0269] 단계 1: 에틸 2-(5-브로모-3-니트로피리딘-2-일)아세테이트 (B53-3)

[0270] 20 mL의 DMSO 중의 B48-2(8.6 g, 23.8 mmol) 및 H_2O (43 mg, 2.3 mmol)의 용액에 LiCl(2.5 g, 23.8 mmol)를 첨가하였다. 100 °C에서 N_2 하에 밤새, 혼합물을 교반하였다. 혼합물에 에틸 아세테이트(50 mL)를 첨가하고 NaHCO_3 포화 수용액(50 mL * 3)으로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 중에 건조하고, 여과 및 농축하였다. 잔여물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(페트롤륨 에테르/에틸 아세테이트 = 100/1)에 의해 정제하여 황색 오일(4.1 g, 67 %)으로서 표제 화합물을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.85 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.22-4.15 (m, 2H), 1.29-1.22 (m, 3H).

[0272] 단계 2: 에틸 2-(3-아미노-5-브로모피리딘-2-일)아세테이트 (B53-4)

[0273] 실온에서, 20 mL의 EtOH 중의 B53-3(4.1 g, 14.2 mmol) 및 NH_4Cl 포화 수용액(20 mL)의 현탁액에 Fe(2.4 g, 42.5 mmol)을 천천히 첨가하였다. 80 °C 에서 3h 동안, 혼합물을 교반하였다. 반응물을 여과하고, DCM(10 mL * 3)으로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4 중에 건조하고, 여과 및 농축하였다. 잔여물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(페트롤륨 에테르/에틸 아세테이트 = 5/1)에 의해 정제하여 황색 오일(550 mg, 71 %)으로서 표제 화합물을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.02 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 4.30-4.05 (m, 4H), 3.77 (s, 2H), 1.26 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

[0274] 단계 3: 에틸 2-(5-브로모-3-(((테트라하이드로-2H-피란-4-일)옥시)카르보닐)아미노)피리딘-2-일)아세테이트 (B53-5)

[0275] 0 °C에서, 10 mL의 피리딘 중의 B53-4(500 mg, 1.9 mmol)의 용액에 B17-1(467 mg, 2.8 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 밤새, 혼합물을 교반하였다. 결과 반응물을 증발하고 잔여물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(페트롤륨 에테르/에틸 아세테이트 = 5/1)에 의해 정제하여 황색 고체(1.9 g, 53 %)로서 표제 화합물을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.43 (s, 1H), 8.37-8.20 (m, 2H), 4.96 (s, 1H), 4.21 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 4.00-3.92 (m, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.56 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 2.08-1.90 (m, 2H), 1.85-1.70 (m, 2H), 1.30 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

[0276] 단계 4: 테트라하이드로-2H-피란-4-일(5-브로모-2-(2-하이드록시에틸)피리딘-3-일)카바메이트 (B53-6)

[0277] 0 °C에서, 10 mL의 EtOH 중의 B53-5(550 mg, 1.4 mmol)의 용액에 NaBH₄(81 mg, 2.1 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 밤새, 혼합물을 교반하였다. 반응물을 증발하고 잔여물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(페트롤륨 에테르/에틸 아세테이트 = 1/1)에 의해 정제하여 황색 오일(440 mg, 83 %)으로서 표제 화합물을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.40 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 5.02 - 4.87 (m, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.99 - 3.91 (m, 2H), 3.61 - 3.49 (m, 2H), 2.97 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 2.08-1.94 (m, 2H), 1.80 - 1.68 (m, 2H).

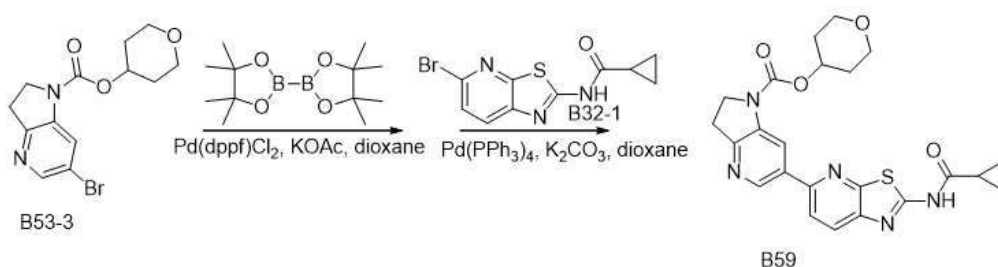
[0278] 단계 5: 테트라하이드로-2H-피란-4-일6-브로모-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-1-카르복실레이트 (B53-8)

[0279] 0 °C에서, 4 mL의 디클로로메탄 중의 B53-6(200 mg, 0.5 mmol) 및 TEA(117 mg, 1.1 mmol)의 용액에 MsCl(80 mg, 0.7 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 2 h 동안, 혼합물을 교반하였다. 반응물을 증발하고 잔여물을 4 mL의 디옥산 중에 용해하였다. 용액에 Cs₂CO₃(284 mg, 0.8 mmol)을 첨가하고 120 °C에서 밤새 교반하였다. 결과 반응물에 NaHCO₃ 포화 수용액(10 mL)을 첨가하고 에틸 아세테이트(10 mL * 3)로 추출하였다. 유기층을 합하고, Na₂SO₄ 중에 건조하고, 여과 및 농축하였다. 잔여물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(페트롤륨 에테르/에틸 아세테이트 = 10/1)에 의해 정제하여 무색 기름 (65 mg, 34 %)으로서 표제 화합물을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.15 (s, 2H), 5.15-4.90 (m, 1H), 4.10-4.06 (m, 2H), 3.96-3.89 (m, 2H), 3.59 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 3.19 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 2.03 - 1.92 (m, 2H), 1.78-1.68 (m, 2H).

[0280] 단계 6: 테트라하이드로-2H-피란-4-일6-(2-아세트아미도벤조[d]티아졸-6-일)-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-1-카르복실레이트 (B53)

[0281] 90 °C에서 N₂ 하에 밤새, 5 mL의 디옥산 중의 B53-8(50 mg, 0.15 mmol), B1-6(71 mg, 0.22 mmol), Pd(PPh₃)₄(17 mg, 0.015 mmol), K₂CO₃(41 mg, 0.3 mmol) 및 H₂O(1 mL)의 현탁액을 교반하였다. 혼합물을 증발하고 잔여물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올 = 100/1)에 의해 정제하여 황색 고체(36 mg, 55 %)로서 표제 화합물을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.42 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.18-4.00 (m, 2H), 3.88 - 3.78 (m, 2H), 3.60-3.50 (m, 2H), 3.27-3.18 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.02-1.88 (m, 2H), 1.74-1.56 (m, 2H).

[0282] 실시예 12: 방법 H 및 J에 의해 제조된 화합물 B59

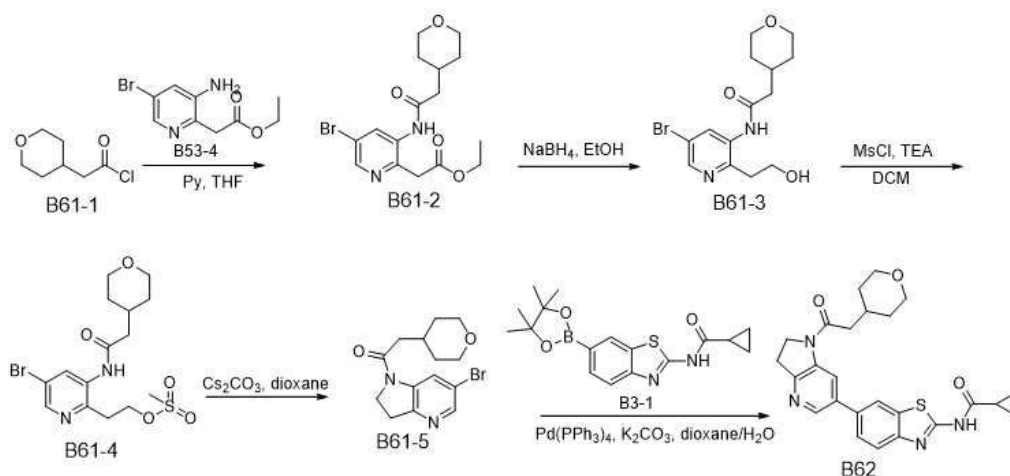


[0283] 단계 1: 테트라하이드로-2H-피란-4-일6-(2-(사이클로프로판카르복시아미도)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-1-카르복실레이트 (B59)

[0285] 100 °C에서 N₂ 하에 밤새, 5 mL의 디옥산 중의 B53-8(90 mg, 0.3 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란)(101 mg, 0.4 mmol), Pd(dppf)Cl₂(19 mg, 0.03 mmol) 및 KOAc(65 mg, 0.7 mmol)의 현탁액을 교반하였다. 반응물을 여과하였다. 그리고 여과물에 B32-1(57 mg, 0.2 mmol), Pd(PPh₃)₄(23 mg, 0.02 mmol), K₂CO₃(66 mg, 0.5 mmol) 및 H₂O(2 mL)를 첨가하였다. 90 °C에서 N₂ 하에 4 h 동안, 혼합물을 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 증발하였다. 잔여물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올 = 100/1)에 의해 정제하여 회색 고체(13 mg, 15 %)로서 표제 화합물을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz,

DMSO- d_6) δ 12.88 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.70-8.58 (m, 1H), 8.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.15-8.06 (m, 1H), 5.20-4.90 (m, 1H), 4.18-4.00 (m, 2H), 3.95-3.80 (m, 2H), 3.65-3.60 (m, 2H), 3.31-3.24 (m, 2H), 2.10-1.90 (m, 4H), 1.75 (s, 1H), 0.99 (s, 4H).

[0286] 실시예 13: 방법 H, J 및 K에 의해 제조된 화합물 B62



[0287]

[0288] 단계 1: 에틸 2-(5-브로모-3-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)아세타미도)피리딘-2-일)아세테이트 (B61-2)

[0289] 0 °C에서, THF(25 mL) 중의 B53-4(1.5 g, 5.8 mmol) 및 피리딘(1.4 g, 17.4 mmol)의 용액에 B61-1(1.2 g, 7.0 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 4 h 동안, 혼합물을 교반하였다. 결과 반응물을 증발하고 잔여물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(페트롤륨 에테르/에틸 아세테이트 = 2/1)에 의해 정제하여 황색 오일(1.4 g, 64 %)으로서 표제 화합물을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.21 (br s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 4.27-4.14 (m, 2H), 4.05-3.91 (m, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.49-3.35 (m, 2H), 2.43-2.29 (m, 2H), 2.26-2.10 (m, 1H), 1.77-1.65 (m, 2H), 1.49-1.35 (m, 2H), 1.31 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0290] 단계 2: *N*-(5-브로모-2-(2-하이드록시에틸)피리딘-3-일)-2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)아세트아미드 (B61-3)

[0291] 0 °C에서, EtOH(10 mL) 중의 B61-2(1.4 g, 3.6 mmol)의 용액에 NaBH_4 (680 mg, 18 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 밤새, 혼합물을 교반하였다. 반응물을 증발하고 잔여물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올 = 30/1)에 의해 정제하여 황색 오일(1.1 g, 92 %)으로서 표제 화합물을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.69 (br s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 4.95 (br s, 1H), 3.99-3.63 (m, 4H), 3.33-3.25 (m, 2H), 2.98-2.81 (m, 2H), 2.39-2.20 (m, 2H), 2.08-1.87 (m, 1H), 1.77-1.49 (m, 2H), 1.38-1.14 (m, 2H).

[0292] 단계 3: 2-(5-브로모-3-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)아세타미도)피리딘-2-일)에틸 메탄설포네이트 (B61-4)

[0293] 0 °C에서, 디클로로메탄(30 mL) 중의 B61-3(1.1 g, 3.5 mmol) 및 TEA(400 mg, 3.9 mmol)의 용액에 MsCl (440 mg, 3.9 mmol)을 천천히 첨가하였다. 실온에서 2 h 동안, 혼합물을 교반하였다. 혼합물을 브라인(50 mL)으로 처리하고 에틸 아세테이트(30 mL*2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 Na_2SO_4 중에 건조하고, 여과 및 농축하여 갈색 고체(1.4 g, 95 %)로서 표제 화합물을 수득하였다.

[0294] 단계 4: 1-(6-브로모-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-1-일)-2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에탄-1-온 (B61-5)

[0295] 110 °C에서 5 h 동안, 디옥산(30 mL) 중의 B61-4(1.4 g, 3.3 mmol) 및 Cs_2CO_3 (1.3 g, 4.0 mmol)의 혼합물을 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 다음, 혼합물을 여과 및 증발하였다. 잔여물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올 = 70/1)에 의해 정제하여 백색 고체(800 mg, 75 %)로서 표제 화합물을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.37 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.28-2.99 (m, 4H), 2.49-2.25 (m, 2H), 2.15-1.91 (m, 1H), 1.78-1.42 (m, 2H), 1.40-1.00 (m, 2H).

[0296] 단계 6: *N*-(6-(1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)아세틸)-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-6-일)벤조

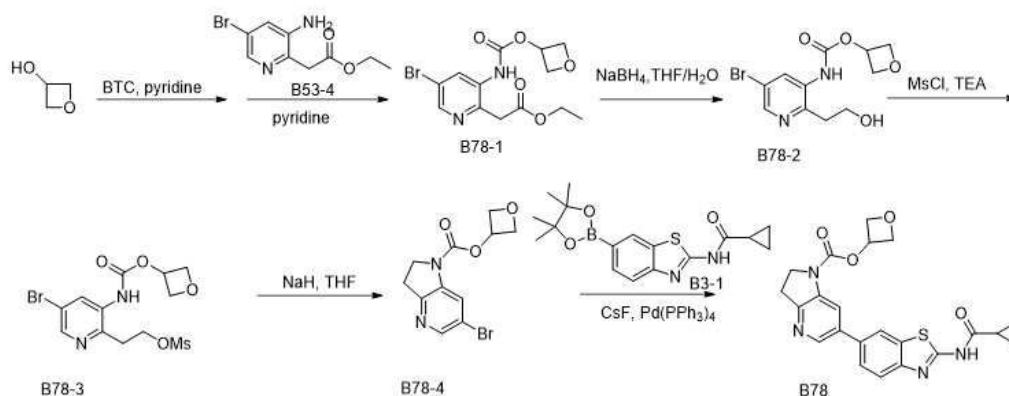
[d]티아졸-2-일)사이클로프로판카르복스아미드 (B62)

[0297]

80 °C에서 N₂ 하에 밤새, 디옥산(7 mL) 중의 B62-5(65 mg, 0.2 mmol), B3-1(206 mg, 0.6 mmol), Pd(PPh₃)₄(23 mg, 0.02 mmol), K₂CO₃(69 mg, 0.5 mmol) 및 H₂O(1 mL)의 혼합물을 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 다음, 혼합물을 증발하고 잔여물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올 = 50/1)에 의해 정제하여 백색 고체(20 mg, 22 %)로서 표제 화합물을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.72 (br s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.20 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.89-3.78 (m, 2H), 3.30-3.19 (m, 4H), 2.45 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.15-1.94 (m, 2H), 1.73-1.60 (m, 2H), 1.36-1.19 (m, 2H), 1.02-0.88 (m, 4H).

[0298]

실시예 14: 방법 H, J 및 K에 의해 제조된 화합물 B78



[0299]

[0300]

단계 1: 에틸 2-(5-브로모-3-(((옥세탄-3-일옥시)카르보닐)아미노)피리딘-2-일)아세테이트 (B78-1)

[0301]

0 °C에서, 30 mL의 디클로로메탄 중의 비스(트리클로로메틸)카르보네이트(1.6 g, 5.6 mmol)의 용액에 피리딘(1.2 g, 15.2 mmol)을 적가하였다. 10 min 동안 교반한 다음, 10 mL의 디클로로메탄 중에 옥세탄-3-올(1 g, 14.0 mmol)을 천천히 첨가하였다. 1 h 동안, 혼합물을 교반하였다. 결과 용액을 여과하였다. 여과물을 50 mL의 피리딘 중의 B53-4(1.2 g, 4.6 mmol)의 용액에 첨가하였다. 실온에서 밤새, 혼합물을 교반하였다. 결과 혼합물을 증발하고, NaHCO₃ 포화 수용액(50 mL)을 첨가하고 에틸 아세테이트(50 mL * 3)로 추출하였다. 유기층을 합쳐 Na₂SO₄ 중에 건조하고, 여과 및 농축하였다. 잔여물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(페트롤륨 에테르/에틸 아세테이트 = 10/5 내지 5/1)에 의해 정제하여 황색 오일(1.2 g, 75 %)으로서 표제 화합물을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.61 (s, 1H), 8.42-8.27 (m, 2H), 5.57-5.47 (m, 1H), 4.96-4.90 (m, 2H), 4.76-4.70 (m, 2H), 4.22 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.88 (s, 2H), 1.30 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[0302]

단계 2: 옥세탄-3-일 (5-브로모-2-(2-하이드록시에틸)피리딘-3-일)카바메이트 (B78-2)

[0303]

0 °C에서, THF(20 mL) 와 H₂O(4 mL)의 혼합 용액 중의 B78-1(500 mg, 1.4 mmol)의 용액에 NaBH₄(159 mg, 4.2 mmol)을 분할하여 첨가하였다. 0 °C 에서 2 h 동안, 혼합물을 교반하였다. 혼합물에 NaHCO₃ 포화 수용액(20 mL)을 첨가하고 에틸 아세테이트(20 mL)로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 중에 건조하고, 여과 및 농축하였다. 잔여물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(페트롤륨 에테르/에틸 아세테이트 = 1/1)에 의해 정제하여 무색 오일(273 mg, 62 %)으로서 표제 화합물을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.42-8.28 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 5.57-5.45 (m, 1H), 4.93 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.76-4.66 (m, 2H), 4.10 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.00 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H).

[0304]

단계 3: 2-(5-브로모-3-(((옥세탄-3-일옥시)카르보닐)아미노)피리딘-2-일)에틸 메탄 설포네이트 (B78-3)

[0305]

0 °C에서, 10 mL의 디클로로메탄 중의 B78-2(273 mg, 0.86 mmol) 및 TEA(96 mg, 0.95 mmol)의 용액에 MsCl(109 mg, 0.95 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 1 h 동안, 혼합물을 교반하였다. 혼합물에 NaHCO₃ 포화 수용액(10 mL)을 첨가하여 디클로로메탄(10 mL)으로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 중에 건조하고, 여과 및 농축하여

황색 오일(200 mg)으로서 표제 화합물을 수득하였다.

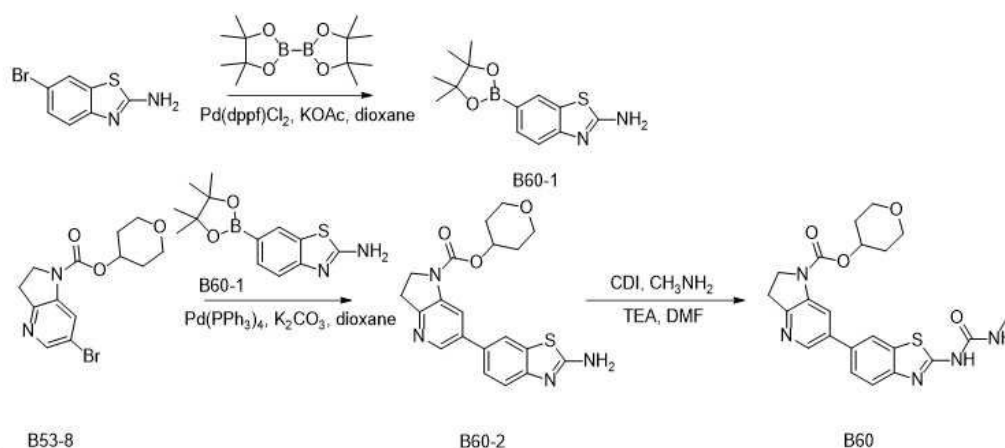
[0306] 단계 4: 옥세탄-3-일 6-브로모-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-1-카르복실레이트 (B78-4)

[0307] 0 °C 에서, THF(15 mL) 중의 NaH(미네랄 오일 중 60%, 40 mg, 1.0 mmol)의 현탁액에 B78-3(200 mg, 0.5 mmol)을 천천히 첨가하였다. 0 °C에서 1.5 h 동안, 혼합물을 교반하였다. NH₄Cl 포화 수용액으로 킁치고 에틸 아세테이트(10 mL)로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 중에 건조하고, 여과 및 농축하였다. 잔여물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(페트롤륨 에테르/에틸 아세테이트 = 1/1)에 의해 정제하여 무색 고체(120 mg, 80 %)로서 표제 화합물을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.28-8.11 (m, 2H), 5.68-5.45 (m, 1H), 5.05 -4.85 (m, 2H), 4.83-4.60 (m, 2H), 4.19-4.05 (m, 2H), 3.33-3.14 (m, 2H).

[0308] 단계 5: 옥세탄-3-일-6-(2-(사이클로프로판카르복사미도)벤조[d]티아졸-6-일)-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-1-카르복실레이트 (B78)

[0309] 95 °C 에서 N₂ 하에 밤새, 이소프로판올/H₂O(10 mL/2 mL) 중의 B78-4(60 mg, 0.2 mmol), B1-3(138 mg, 0.4 mmol), CsF(106 mg, 0.7 mmol) 및 Pd(PPh₃)₄(23 mg, 0.02 mmol)의 혼합물을 교반하였다. 반응물을 증발하고 잔여물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올 = 200/1)에 의해 정제하여 황색 고체(20 mg, 23 %)로서 표제 화합물을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.72 (s, 1H), 8.50-8.40 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.49 (s, 1H), 4.85 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.25-4.05 (m, 2H), 3.24 (t, J = 8.8 Hz, 4H), 2.06-1.94 (m, 1 H), 1.02-0.88 (m, 4H).

[0310] 실시예 15: 방법 H, J, K 및 L에 의해 제조된 화합물 60



[0311]

[0312] 단계 1: 6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조[d]티아졸-2-아민 (B60-1)

[0313] 100 °C 에서 N₂ 하에 밤새, 20 mL의 디옥산 중의 6-브로모벤조[d]티아졸-2-아민(500 mg, 2.2 mmol), 4,4,4',4'',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란)(1.1 g, 4.4 mmol), Pd(dppf)Cl₂(161 mg, 0.2 mmol) 및 KOAc(754 mg, 7.7 mmol)의 현탁액을 교반하였다. 반응물을 여과하였다. 그리고 여과물을 증발하고, 검은 오일(1.5 g)으로서 표제 화합물을 수득하였다.

[0314] 단계 2: 테트라하이드로-2H-피란-4-일-6-(2-아미노벤조[d]티아졸-6-일)-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-1-카르복실레이트 (B60-2)

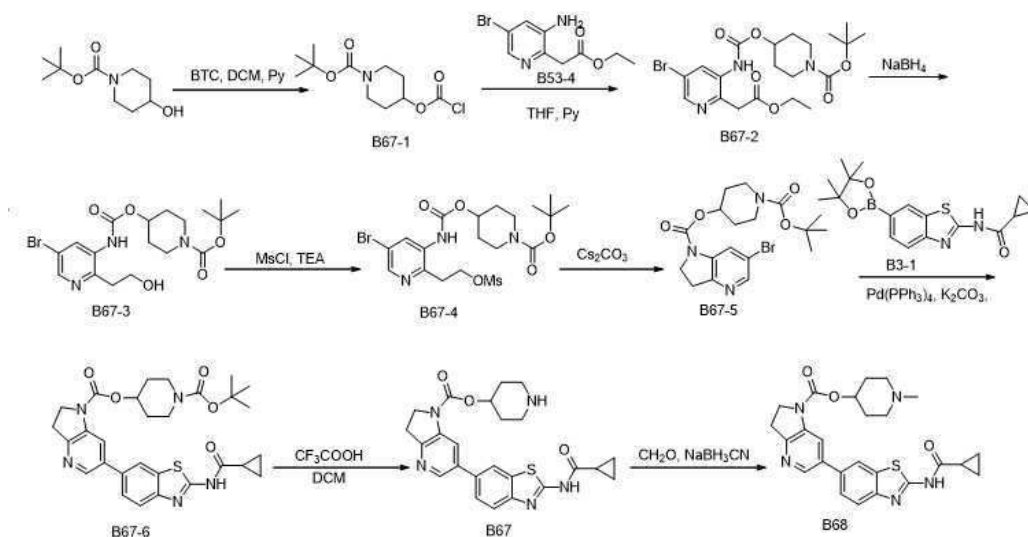
[0315] 90 °C 에서 밤새, 10 mL의 디옥산 중의 B53-8(100 mg, 0.3 mmol), B60-1(165 mg, 0.6 mmol), Pd(PPh₃)₄(35 mg, 0.03 mmol) K₂CO₃(145 mg, 1.0 mmol) 및 H₂O(2 mL)의 현탁액을 교반하였다. 혼합물을 증발하고 잔여물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올 = 100/1)에 의해 정제하여 황색 고체(86 mg, 73 %)로서 표제 화합물을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.35 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.59 (s, 2H), 7.49-7.44 (m, 1H), 7.43-7.38 (m, 1H), 4.44 (s, 1H), 4.12-4.02 (m, 2H), 3.89-3.77 (m, 2H), 3.40 - 3.37 (m, 2H), 3.23-

3.18 (m, 2H), 2.02-1.90 (m, 2H), 1.71-1.60 (m, 2H).

[0316] 단계 3: 테트라하이드로-2H-피란-4-일6-(2-(3-메틸우레이도)벤조[d]티아졸-6-일)-2,3-디하이드로-1H-피롤로 [3,2-b]피리딘-1-카르복실레이트 (B60)

[0317] 실온에서 밤새, 5 mL의 DMF 중의 IB60-2(70 mg, 0.2 mmol) 및 CDI(142 mg, 0.9 mmol)의 용액을 교반하였다. 그 런 다음, 반응물에 TEA(171 mg, 1.7 mmol) 및 메틸아민 하이드로클로라이드(115 mg, 1.7 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 3 h 동안, 혼합물을 교반하였다. 결과 반응물을 증발하고, NaHCO₃ 포화 수용액(10 mL)을 첨가하고 에 틸 아세테이트(10 mL * 3)로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 중에 건조하고, 여과 및 농축하였다. 잔여물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올 = 100/1)에 의해 정제하여 황색 고체(3 mg, 4 %)로서 표제 화합물 을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.92 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.19 (s, 2H), 7.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.25-3.95 (m, 2H), 3.92 - 3.75 (m, 2H), 3.60-3.45 (m, 2H), 3.22 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 2.73 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.05-1.90 (m, 2H), 1.75-1.60 (m, 2H).

[0318] 실시예 16: 방법 H, J, K 및 M에 의해 제조된 화합물 67 및 68



[0319]

[0320] 단계 1: *tert*-부틸-4-((클로로카르보닐)옥시)피페리딘-1-카르복실레이트 (B67-1)

[0321] 0 °C 에서, 40 mL의 디클로로메탄 중의 비스(트리클로로메틸)카르보네이트(592 mg, 2 mmol)의 용액에 피리딘 (553 mg, 7 mmol)을 적가하였다. 10 min 동안 교반한 다음, 디클로로메탄(10 mL) 중의 *tert*-부틸 4-하이드록시 피페리딘-1-카르복실레이트(950 mg, 4.7 mmol)의 용액을 천천히 첨가하였다. 1h 동안, 혼합물을 교반하였다. 결 과 용액을 여과하고, 여과물을 증발하여 미정제의 무색 오일(1.1 g, 92 %)으로서 표제 화합물을 수득하였다.

[0322] 단계 2: *tert*-부틸-4-(((5-브로모-2-(2-에톡시-2-옥소에틸)피리딘-3-일)카바모일)옥시)피페리딘-1-카르복실레이 트 (B67-2)

[0323] 0 °C에서, THF(25 mL) 중의 B53-4(130 mg, 0.5 mmol) 및 피리딘(160 mg, 2 mmol)의 용액에 B67-1(264 mg, 1 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 4 h 동안, 혼합물을 교반하였다. 결과 반응물을 증발하고 잔여물을 실리카 겔 컬 럼 크로마토그래피(페트롤륨 에테르/에틸 아세테이트 = 2/1)에 의해 정제하여 황색 오일(120 mg, 50 %)으로서 표제 화합물을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.42 (br s, 1H), 8.36-8.22 (m, 2H), 5.03-4.87 (m, 1H), 4.28-4.11 (m, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.81-3.70 (m, 2H), 3.28-3.15 (m, 2H), 2.00-1.90 (m, 2H), 1.76-1.67 (m, 2H), 1.48 (s, 9H). 1.30 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

[0324] 단계 3: *tert*-부틸-4-(((5-브로모-2-(2-하이드록시에틸)피리딘-3-일)카바모일)옥시)피페리딘-1-카르복실레이트 (B67-3)

[0325] 0 °C에서, EtOH(30 mL) 중의 B67-2(850 mg, 1.8 mmol)의 용액에 NaBH₄(333 mg, 8.8 mmol)을 첨가하였다. 실온 에서 밤새, 혼합물을 교반하였다. 반응물을 증발하고 잔여물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄/메

탄올 = 30/1)에 의해 정제하여 황색 오일(760 mg, 95 %)으로서 표제 화합물을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.40 (br s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 4.00-4.85 (m, 1H), 4.17-4.08 (m, 2H), 3.93-3.75 (m, 2H), 3.29-3.17 (m, 2H), 3.04-2.93 (m, 2H), 2.00-1.85 (m, 2H), 1.75-1.65 (m, 2H), 1.46 (s, 9H).

[0326] 단계 4: *tert*-부틸-4-(((5-브로모-2-(2-((메틸설포닐)옥시)에틸)피리딘-3-일)카바모일)옥시)피페리딘-1-카르복실레이트 (B67-4)

[0327] 0 °C에서, 디클로로메탄(20 mL) 중의 B67-3(753 mg, 1.7 mmol) 및 TEA(189 mg, 1.9 mmol)의 용액에 MsCl(213 mg, 1.9 mmol)을 천천히 첨가하였다. 실온에서 2 h 동안, 혼합물을 교반하였다. 혼합물을 브라인(50 mL)으로 처리하고 에틸 아세테이트(30 mL * 2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 Na_2SO_4 중에 건조하고, 여과 및 농축하여 갈색 고체(890 mg)로서 표제 화합물을 수득하였다.

[0328] 단계 5: 1-(*tert*-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일-6-브로모-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-1-카르복실레이트 (B67-5)

[0329] 110 °C에서 5 h 동안, 디옥산(30 mL) 중의 B67-4(886 mg, 1.7 mmol) 및 Cs_2CO_3 (665 mg, 2.0 mmol)의 혼합물을 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 다음, 혼합물을 여과 및 증발하여 잔여물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(페트롤륨 에테르/에틸 아세테이트 = 5/1)에 의해 정제하여 백색 고체(400 mg, 55 %)로서 표제 화합물을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.30-8.08 (m, 2H), 5.11-4.93 (m, 1H), 4.14-4.04 (m, 2H), 3.75-3.65 (m, 2H), 3.38-3.26 (m, 2H), 3.22-3.14 (m, 2H), 2.00-1.85 (m, 2H), 1.82-1.65 (m, 2H), 1.46 (s, 9H).

[0330] 단계 6: 1-(*tert*-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일-6-(2-(사이클로프로판카르복스아미도)벤조[d]티아졸-6-일)-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-1-카르복실레이트 (B67-6)

[0331] 80 °C에서 N_2 하에 밤새, 디옥산(7 mL) 중의 B67-5(106 mg, 0.25 mmol), B3-1(172 mg, 0.5 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (29mg, 0.025 mmol), K_2CO_3 (87 mg, 0.63 mmol) 및 H_2O (1 mL)의 혼합물을 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 다음, 혼합물을 증발하고 잔여물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올 = 50/1)에 의해 정제하여 백색 고체(100 mg, 71 %)로서 표제 화합물을 수득하였다.

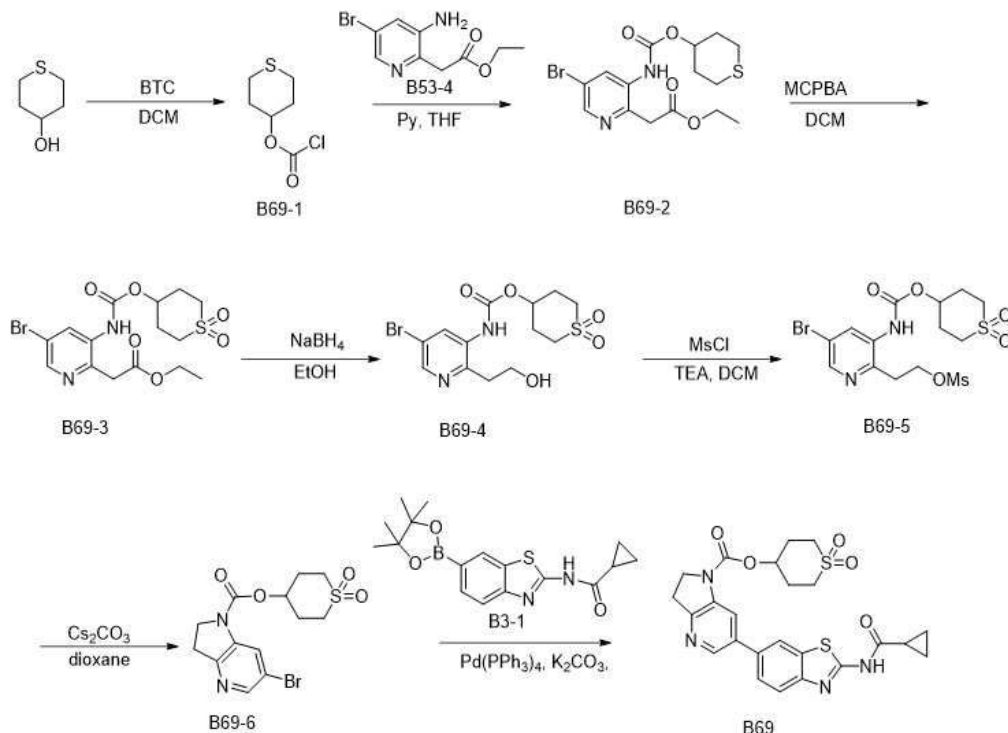
[0332] 단계 7: 피페리딘-4-일-6-(2-(사이클로프로판카르복스아미도)벤조[d]티아졸-6-일)-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-1-카르복실레이트 (B67)

[0333] 0 °C에서, 디클로로메탄(5 mL) 중의 B67-6(50 mg, 0.09 mmol)의 용액에 TFA(0.5 mL)를 첨가하였다. 실온에서 4 h 동안, 혼합물을 교반하였다. 결과 반응물을 증발하였다. 잔여물을 NaHCO_3 포화 수용액에 의해 pH 8로 조정하고 디클로로메탄(20 mL * 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 Na_2SO_4 중에 건조하고, 여과 및 농축하여 백색 고체(20 mg, 48 %)로서 표제 화합물을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.43 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.17 (br s, 1H), 7.82 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.09-4.94 (m, 1H), 4.26-3.94 (m, 2H), 3.29-2.96 (m, 6H), 2.21-1.78 (m, 5H), 0.96 (s, 4H).

[0334] 단계 8: 1-메틸피페리딘-4-일-6-(2-(사이클로프로판카르복스아미도)벤조[d]티아졸-6-일)-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-1-카르복실레이트 (B68)

[0335] 30 min 동안, 3 mL의 메탄올 중의 B67(46 mg, 0.1 mmol) 및 37 % CH_2O (180 mg, 2 mmol)의 용액을 교반하였다. 그런 다음, 혼합물에 NaBH_3CN (13 mg, 0.2 mmol)을 분할하여 첨가하고, 밤새 교반하였다. H_2O 로 퀀칭하고 디클로로메탄(10 mL * 3)으로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4 중에 건조하고, 여과 및 농축하였다. 잔여물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올 = 20/1)에 의해 정제하여 백색 고체(20 mg, 43 %)로서 표제 화합물을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 11.33 (br s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.18-4.95 (m, 1H), 4.14 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.33 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.10-2.66 (m, 4H), 2.58 (s, 3H), 2.38-2.18 (m, 2H), 2.15-2.04 (m, 2H), 1.84-1.71 (m, 1H), 1.32-1.27 (m, 2H), 1.09-0.95 (m, 2H).

[0336] 실시예 17: 방법 H, J 및 N에 의해 제조된 화합물 B69



[0337]

[0338] 단계 1: 테트라하이드로-2H-티오피란-4-일 카르보노클로리데이트 (B69-1)

[0339]

0 °C에서, 40 mL의 디클로로메탄 중의 비스(트리클로로메틸)카르보네이트(1.2 g, 4 mmol)의 용액에 피리딘(1.1 g, 14 mmol)을 첨가하였다. 10 min 동안 교반한 다음, 디클로로메탄(10 mL) 중의 *tert*-부틸 4-하이드록시피페리딘-1-카르복실레이트(1 g, 8.5 mmol)의 용액을 천천히 첨가하였다. 1 h 동안, 혼합물을 교반하였다. 결과 용액을 여과하였다. 여과물을 증발하여 무색 오일(1.5 g, 98 %)으로서 미정제의 표제 화합물을 수득하였다.

[0340]

단계 2: 에틸 2-(5-브로모-3-(((테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)옥시)카르보닐)아미노)피리딘-2-일)아세테이트 (B69-2)

[0341]

0 °C에서, THF(25 mL) 중의 B53-4(1.3 g, 5 mmol) 및 피리딘(1.2 g, 15 mmol)의 용액에 B69-1(1.4 g, 7.5 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 4 h 동안, 혼합물을 교반하였다. 결과 반응물을 증발하고, 잔여물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(페트롤륨 에테르/에틸 아세테이트 = 10/1)에 의해 정제하여 황색 고체(820 mg, 41 %)로서 표제 화합물을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.42 (br s, 1H), 8.35-8.18 (m, 2H), 4.91-4.74 (m, 1H), 4.29-4.11 (m, 2H), 3.87 (s, 2H), 2.91-2.71 (m, 2H), 2.66 (t, *J* = 10.4 Hz, 2H), 2.30-2.10 (m, 2H), 2.07-1.84 (m, 2H), 1.30 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H).

[0342]

단계 3: 에틸 2-(5-브로모-3-(((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)옥시)카르보닐)아미노)피리딘-2-일)아세테이트 (B69-3)

[0343]

0 °C에서, 50 mL의 디클로로메탄 중의 B69-2(804 mg, 2 mmol)의 용액에 3-클로로퍼벤조산(1.1 g, 14 mmol)을 천천히 첨가하였다. 실온에서 밤새, 혼합물을 교반한 다음, Na₂S₂O₃ 포화 수용액(50 mL)을 첨가하여 여분의 3-클로로퍼벤조산을 퀀칭하였다. 유기상을 포화 수용액(50 mL * 3)으로 세척하고 증발한 다음, 잔여물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(페트롤륨 에테르/에틸 아세테이트 = 1/1)에 의해 정제하여 황색 오일(800 mg, 92 %)으로서 표제 화합물을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.67 (br s, 1H), 8.41 (br s, 1H), 8.36 (s, 1H), 5.18-5.06 (m, 1H), 4.30-4.15 (m, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.41-3.20 (m, 2H), 3.11-2.94 (m, 2H), 2.48-2.38 (m, 4H), 1.32 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[0344]

단계 4: 1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일(5-브로모-2-(2-하이드록시에틸)피리딘-3-일)카바메이트 (B69-4)

[0345] 0 °C에서, EtOH(50 mL) 중의 B69-3(900 mg, 2.1 mmol)의 용액에 NaBH₄(394 mg, 10.5 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 밤새, 혼합물을 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 백색 고체(700 mg, 85 %)로서 표제 화합물을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.28 (br s, 1H), 8.36 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.05-4.90 (m, 1H), 3.87-3.61 (m, 2H), 3.25-3.10 (m, 4H), 3.02-2.82 (m, 2H), 2.33-2.05 (m, 4H).

[0346] 2-(5-브로모-3-(((1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)옥시)카르보닐)아미노)피리딘-2-일)에틸 메탄설포네이트 (B69-5)

[0347] 0 °C에서, 디클로로메탄(20 mL) 중의 B69-4(700 mg, 1.8 mmol) 및 TEA(200 mg, 2.0 mmol)의 용액에 MsCl(224 mg, 2.0 mmol)을 천천히 첨가하였다. 실온에서 2 h 동안, 혼합물을 교반하였다. 혼합물을 브라인(50 mL)으로 처리하고 에틸 아세테이트(30 mL * 2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 Na₂SO₄ 중에 건조하고, 여과 및 농축하여 갈색 고체(850 mg)로서 표제 화합물을 수득하였다.

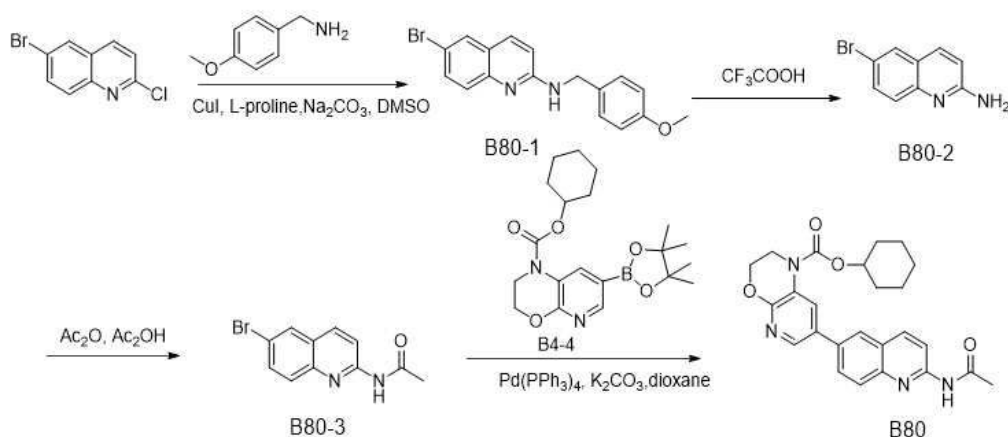
[0348] 단계 5: 1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일6-브로모-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-*b*]피리딘-1-카르복실레이트 (B69-6)

[0349] 110 °C에서 5 h 동안, 디옥산(20 mL) 중의 B69-5(844 mg, 1.8 mmol) 및 Cs₂CO₃(717 mg, 2.2 mmol)의 혼합물을 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 다음, 혼합물을 여과 및 증발하였다. 잔여물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(페트롤륨 에테르/에틸 아세테이트 = 5/1)에 의해 정제하여 백색 고체(600 mg, 89 %)로서 표제 화합물을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.21 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 5.22-5.11 (m, 1H), 4.11 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.30-3.18 (m, 4H), 3.10-3.05 (m, 2H), 2.55-2.38 (m, 4H).

[0350] 단계 6: 1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일6-(2-(사이클로프로판카르복스아미도)벤조[d]티아졸-6-일)-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-*b*]피리딘-1-카르복실레이트 (B69)

[0351] 80 °C에서 N₂ 하에 밤새, 디옥산(7 mL) 중의 B69-6(75 mg, 0.2 mmol), B3-1(124 mg, 0.36 mmol), Pd(PPh₃)₄(23 mg, 0.02 mmol), K₂CO₃(70 mg, 0.5 mmol) 및 H₂O(1 mL)의 혼합물을 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 다음, 혼합물을 증발하고 잔여물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올 = 50/1)에 의해 정제하여 백색 고체(57 mg, 56 %)로서 표제 화합물을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.73 (br s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.18 (br s, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.22-4.98 (m, 1H), 4.26-3.97 (m, 2H), 3.31-3.12 (m, 6H), 2.38-2.18 (m, 4H), 2.07-1.95 (m, 1H), 1.09-0.88 (m, 4H).

[0352] 실시예 18: 방법 0에 의해 제조된 화합물 80



[0353] 단계 1: 6-브로모-N-(4-메톡시벤질)퀴놀린-2-아민 (B80-1)

[0355] 80 °C에서 밤새, DMSO(10 mL) 중의 6-브로모-2-클로로퀴놀린(242 mg, 1 mmol), CuI(19 mg, 0.1 mmol), L-프롤린(23 mg, 0.2 mmol), Na₂CO₃(212 mg, 2 mmol) 및 (4-메톡시페닐)메틸아민(410 mg, 3 mmol)의 혼합물을 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 다음, 혼합물을 여과 및 증발하였다. 잔여물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(페트롤

를 에테르/에틸 아세테이트 = 40/1)에 의해 정제하여 황색 고체(110 mg, 32 %)로서 표제 화합물을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.71 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.58 (s, 2H), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.88 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.63 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H).

[0356] 단계 2: 6-브로모퀴놀린-2-아민 (B80-2)

[0357] 80 °C에서 밤새, TFA(4 mL) 중의 B80-1 (100 mg, 0.29 mmol)의 혼합물을 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 다음, 혼합물을 증발하였다. 잔여물을 1N HCl(10 mL)중에 용해하고 에틸 아세테이트(10 mL * 3)로 세척하였다. 1N NaOH에 의해 pH를 9로 조정하고 디클로로메탄(20 mL * 3)으로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4 중에 건조하고, 여과 및 농축하여 황색 오일(50 mg, 78 %)으로서 표제 화합물을 수득하였다.

[0358] 단계 3: *N*-(6-브로모퀴놀린-2-일)아세트아미드 (B80-3)

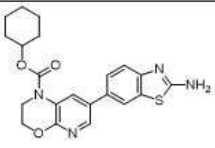
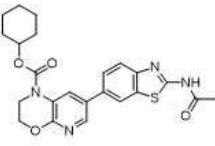
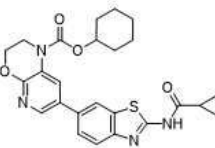
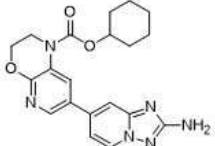
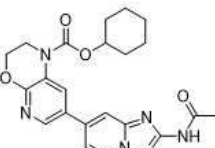
[0359] 0 °C에서, 아세트산(2 mL) 중의 B80-2(45 mg, 0.2 mmol)의 용액에 아세트산 무수물(0.5 mL)을 천천히 첨가하였다. 80 °C에서 밤새, 혼합물을 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 다음, 혼합물을 증발하였다. 실온으로 냉각시킨 다음, 혼합물을 NaHCO_3 수용액(20 mL)으로 처리하고 에틸 아세테이트(20 mL * 2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 Na_2SO_4 중에 건조하고, 여과 및 농축하여 백색 고체(30 mg, 57 %)로서 표제 화합물을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.90 (s, 1H), 8.32 (s, 2H), 8.19 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.84-7.77 (m, 1H), 7.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.15 (s, 3H).

[0360] 단계 4: 사이클로헥실7-(2-아세트아미도퀴놀린-6-일)-2,3-디하이드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-1-카르복실레이트 (B80)

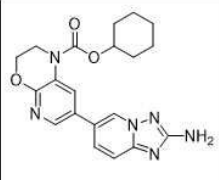
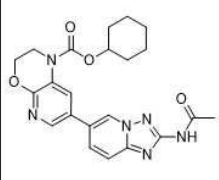
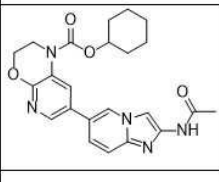
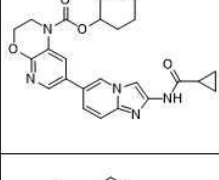
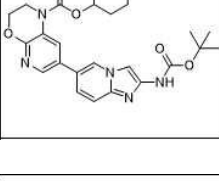
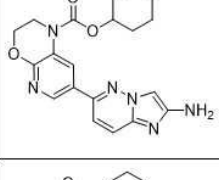
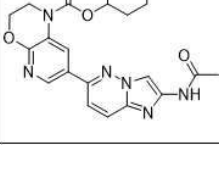
[0361] 80 °C에서 N_2 하에 밤새, 디옥산(7 mL) 중의 B80-3(28 mg, 0.11 mmol), B4-4(70 mg, 0.18 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (13 mg, 0.01 mmol), K_2CO_3 (38 mg, 0.28 mmol) 및 H_2O (1 mL)의 혼합물을 교반하였다. 혼합물을 증발하고 잔여물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올 = 80/1)에 의해 정제하여 백색 고체(15 mg, 31 %)로서 표제 화합물을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.86 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.43-8.36 (m, 1H), 8.35-8.28 (m, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.87-8.69 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.93 (s, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.95-1.82 (m, 2H), 1.77-1.61 (m, 2H), 1.61-1.26 (m, 6H).

[0362]

[표 1] 방법 A-0로 합성된, 선택된 화합물

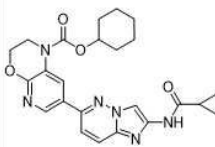
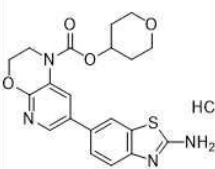
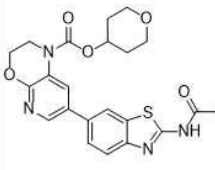
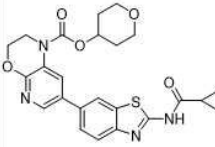
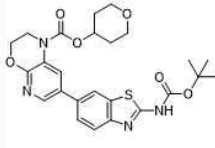
화합물	구조	방법	¹ H NMR
B1		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.55 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.57 (s, 2H), 7.45-7.38 (m, 2H), 4.82-4.75 (m, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 1.93-1.81 (m, 2H), 1.73-1.61 (m, 2H), 1.59-1.12 (m, 6H).
B2		A	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.40 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.24 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 7.81 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.84-4.73 (m, 2H), 3.92 (s, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.94-1.79 (m, 2H), 1.74-1.61 (m, 2H), 1.60-1.44 (m, 3H), 1.45-1.28 (m, 3H).
B3		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 11.43 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.94-4.82 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.99 (s, 2H), 2.03-1.89 (m, 2H), 1.84-1.34 (m, 11H) 1.02 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 2H).
B4		A,B	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.83 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 6.09 (s, 2H), 4.77 (s, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 1.86 (s, 2H), 1.65 (s, 2H), 1.43 (ddd, <i>J</i> = 31.7, 21.3, 9.4 Hz, 6H).
B5		A,B	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.82 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 9.4 Hz, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.92 (s, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.86 (s, 2H), 1.65 (s, 2H), 1.59-1.44 (m, 3H), 1.41-1.32 (m, 2H), 1.23(s,1H).

[0363]

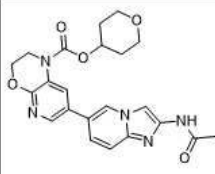
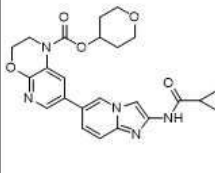
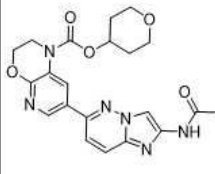
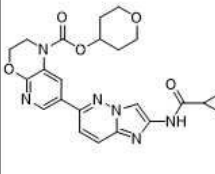
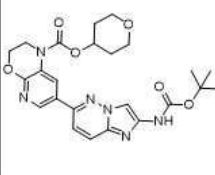
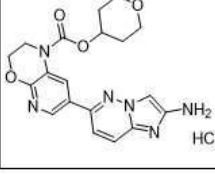
B6		A,B	^1H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.83 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 6.09 (s, 2H), 4.77 (s, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 1.86 (s, 2H), 1.65 (s, 2H), 1.60-1.44 (m, 3H), 1.35 (dd, <i>J</i> = 21.7, 9.8 Hz, 3H).
B7		A,B	^1H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.82 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 9.4 Hz, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.92 (s, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.86 (s, 2H), 1.65 (s, 2H), 1.59-1.44 (m, 3H), 1.40-1.32 (m, 2H), 1.23 (s, 1H).
B8		A,B	^1H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.15 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.98 (s, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.95 (s, 2H), 1.84-1.48 (m, 8H).
B9		A,B	^1H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.00 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 4.82-4.72 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.91 (s, 2H), 2.04-1.78 (m, 3H), 1.75-1.13 (m, 8H), 0.88-0.74 (m, 4H).
B10		A,B	^1H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.59 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 4.92-4.79 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.99 (s, 2H), 2.00-1.89 (m, 2H), 1.82-1.69 (m, 2H), 1.60-1.33 (m, 15H).
B11		A,B,	^1H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.96 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 4.96-4.85 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.32-4.06 (m, 2H), 3.99 (s, 2H), 2.02-1.88 (m, 2H), 1.84-1.71 (s, 2H), 1.60-1.33 (m, 6H).
B12		A,B	^1H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 10.92 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 9.4 Hz, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 1H), 4.90-4.78 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.93 (s, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.93-1.79 (m, 2H), 1.79-1.54 (m, 4H), 1.54-1.32 (m, 4H).

[0364]

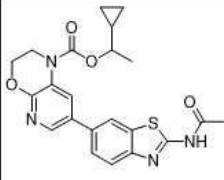
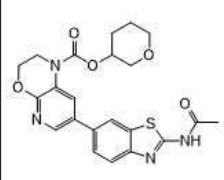
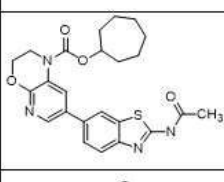
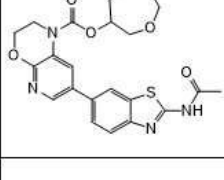
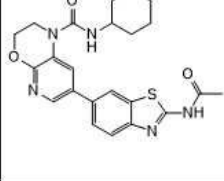
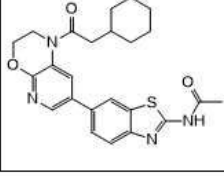
[0365]

B13		A,B	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 11.20 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.06 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 4.91-4.79 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.92 (s, 2H), 2.02-1.92 (m, 1H), 1.90-1.78 (s, 2H), 1.80-1.53 (m, 4H), 1.52-1.32 (m, 4H), 0.90-0.77 (m, 4H).
B14		A,B,B'	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.30 (s, 2H), 8.61 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.63 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 5.00-4.90 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.85-3.70 (m, 2H), 3.51 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 2.02-1.88 (m, 2H), 1.72-1.61 (m, 2H).
B15		A	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.97 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.81 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.11-4.98 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.08-3.84 (m, 4H), 3.59 (t, $J = 9.2$ Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.15-1.99 (m, 2H), 1.88-1.70 (m, 2H).
B16		A	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 11.05 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.82 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.09-4.97 (m, 1H), 4.51-4.37 (m, 2H), 4.05-3.76 (m, 4H), 3.67-3.36 (m, 2H), 2.12-1.92 (m, 2H), 1.80-1.70 (m, 3H), 1.08-0.76 (m, 4H).
B17		A,B	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.10 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.00-7.78 (m, 2H), 7.58 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.11-4.99 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.06-3.88 (m, 4H), 3.68-3.51 (m, 2H), 2.14-1.96 (m, 2H), 1.87-1.72 (m, 2H), 1.61 (s, 9H).

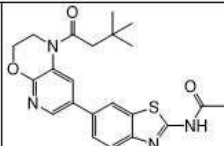
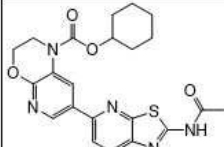
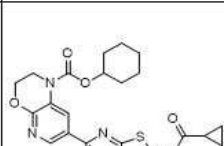
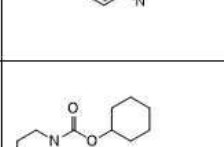
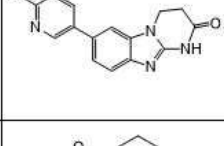
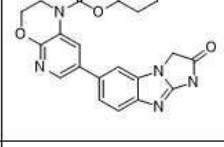
[0366]

B18		A,B	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.70 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.26-8.08 (m, 2H), 7.68-7.42 (m, 2H), 5.02-4.88 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.85-3.73 (m, 2H), 3.50 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 2.08 (s, 3H), 2.02-1.88 (m, 2H), 1.74-1.60 (m, 2H).
B19		A,B	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.98 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.58 (br s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 5.01-4.90 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.86-3.74 (m, 2H), 3.50 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 2.02-1.87 (m, 3H), 1.74-1.60 (m, 2H), 0.89-0.74 (m, 4H).
B20		A,B	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.89 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 5.07-4.96 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.00-3.79 (m, 4H), 3.61-3.49 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.04-1.92 (m, 2H), 1.76-1.63 (m, 2H).
B21		A,B	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.20 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> = 9.4 Hz, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 9.4 Hz, 1H), 5.08-4.95 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.00-3.76 (m, 4H), 3.63-3.44 (m, 2H), 2.07-1.80 (m, 3H), 1.76-1.56 (m, 2H), 0.90-0.69 (m, 4H).
B22		A,B	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.98 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.39-8.12 (m, 2H), 7.89 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 5.17-5.04 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.07-3.90 (m, 4H), 3.64 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 2.15-1.99 (m, 2H), 1.89-1.75 (m, 2H), 1.58 (s, 9H).
B23		A,B,B'	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.99 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.99 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 5.09-4.97 (m, 1H), 4.52-4.38 (m, 2H), 4.00-3.90 (m, 2H), 3.90-3.82 (m, 2H), 3.65-3.51 (m, 2H), 2.05-1.92 (m, 2H), 1.77-1.62 (m, 2H).

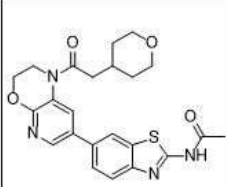
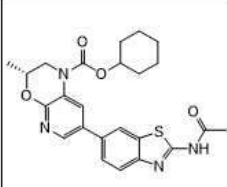
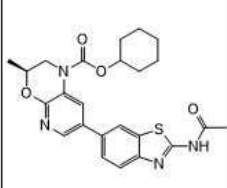
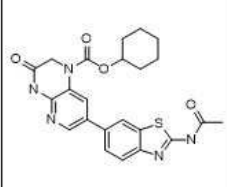
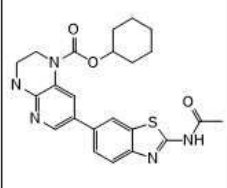
[0367]

B24		A	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.40 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.23 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 2H), 7.81 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.49-4.30 (m, 3H), 4.04-3.80 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.35 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 3H), 1.17-1.07 (m, 1H), 0.40-0.30 (m, 4H).
B25		A	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.41 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.27 (s, 2H), 7.81 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.87-4.77 (m, 1H), 4.48-4.38 (m, 2H), 3.98-3.88 (m, 2H), 3.78-3.65 (m, 3H), 3.61-3.50 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.05-1.70 (m, 3H), 1.55-1.41 (m, 1H).
B26		A	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.39 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.23 (s, 2H), 7.92-7.54 (m, 2H), 5.09-4.82 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.91 (s, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.07-1.45 (m, 12 H).
B27		A,B	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.60 (br s, 1H), 8.26 (s, 2H), 7.80 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 5.13-5.02 (m, 1H), 4.46-4.36 (m, 2H), 4.09-3.98 (m, 2H), 3.95-3.83 (m, 4H), 3.79-3.66 (m, 4H), 2.21 (s, 3H).
B28		A	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.39 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.98 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.62-3.46 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.92-1.51 (m, 5H), 1.35-1.20 (m, 5H).
B29		A	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.40 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.32-8.16 (m, 2H), 7.81 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.91-1.48 (m, 7H), 1.32-0.85 (m, 6H).

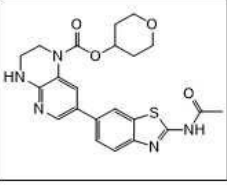
[0368]

B30		A	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.40 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.35-8.11 (m, 2H), 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.98 (s, 2H), 2.55 (s, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.04 (s, 9H).
B31		A,B	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.51 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.28-7.89 (m, 2H), 4.87 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.92 (s, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.92-1.43 (m, 10H).
B32		A,B	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.83 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.93-4.82 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.92 (s, 2H), 2.11-1.98 (m, 1H), 1.95-1.79 (m, 2H), 1.77-1.55 (m, 4H), 1.54-1.34 (m, 4H), 1.06-0.93 (m, 4H).
B33		C	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.49 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.84-4.73 (m, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.35-4.25 (m, 2H), 3.91 (s, 2H), 2.97-2.86 (m, 2H), 1.95-1.80 (m, 2H), 1.73-1.60 (m, 2H), 1.60-1.27 (m, 6H).
B34		C	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.59 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.59-7.47 (m, 2H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.83-4.74 (m, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.91 (s, 2H), 1.94-1.79 (m, 2H), 1.76-1.61 (m, 2H), 1.61-1.27 (m, 6H).
B35		A,B	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.80 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.08-4.89 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.03-3.72 (m, 4H), 3.54 (s, 2H), 2.09-1.81 (m, 3H), 1.77-1.54 (m, 2H), 1.04-0.86 (m, 4H).

[0369]

B36		A	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.38 (br s, 1H), 8.75 (br s, 1H), 8.32-8.18 (m, 2H), 7.81 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.87-3.78 (m, 2H), 3.31-3.25 (m, 2H), 2.64-2.54 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.09-1.97 (m, 1H), 1.73-1.59 (m, 2H), 1.32-1.21 (m, 2H).
B37		D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.41 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.32-8.20 (m, 2H), 7.81 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.88-4.71 (m, 1H), 4.56-4.45 (m, 1H), 4.14 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 1H), 3.48-3.33 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.94-1.78 (m, 2H), 1.76-1.60 (m, 2H), 1.58-1.30 (m, 9H).
B38		D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.41 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.31-8.17 (m, 2H), 7.80 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 4.85-4.73 (m, 1H), 4.57-4.46 (m, 1H), 4.14 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 1H), 3.45-3.33 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.94-1.79 (m, 2H), 1.74-1.69 (m, 2H), 1.59-1.28 (m, 9H).
B39		E	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.43 (s, 1H), 10.88 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.88-7.76 (m, 1H), 7.70-7.68 (m, 1H), 7.57 (s, 2H), 4.75 (s, 1H), 4.39 (s, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.84-1.76 (m, 2H), 1.72-1.62 (m, 2H), 1.56-1.42 (m, 3H), 1.39-1.28 (m, 3H).
B40		F	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.36 (s, 1H), 8.13 (s, 2H), 7.76 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.42-3.38 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.93-1.75 (m, 2H), 1.73-1.60 (m, 2H), 1.55-1.43 (m, 3H), 1.39-1.33 (m, 3H).

[0370]

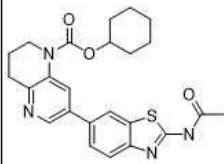
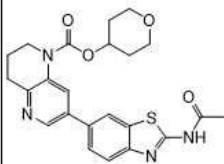
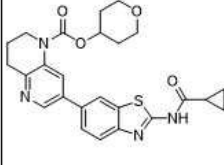
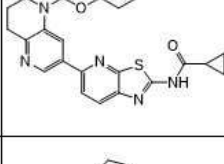
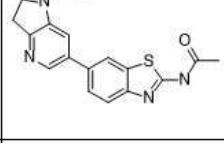
B41		F	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.36 (s, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 2H), 7.76 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 4.91 (s, 1H), 3.76 (s, 4H), 3.55-3.42 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.99-1.87 (m, 2H), 1.68-1.56 (m, 2H).
-----	---	---	---

[0371]

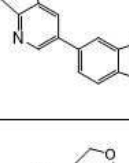
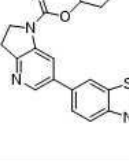
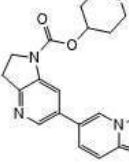
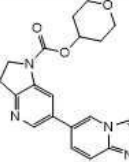
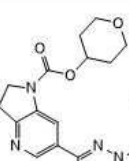
B42		F	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.66 (s, 1H), 8.20-8.00 (m, 3H), 7.82-7.78 (m, 1H), 7.66-7.55 (m, 1H), 7.18-7.08 (m, 1H), 4.92 (s, 1H), 3.76 (s, 4H), 3.56-3.47 (m, 2H), 2.10-1.85 (s, 4H), 1.64 (s, 2H), 1.23 (s, 1H), 0.95 (s, 4H).
B43		F,G	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.35 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.14-8.08 (m, 2H), 7.77-7.75 (m, 1H), 7.61-7.59 (m, 1H), 4.74 (s, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.92-1.78 (m, 2H), 1.74-1.58 (m, 2H), 1.57-1.43 (m, 3H), 1.40-1.28 (m, 3H).
B44		F,G	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.37 (br s, 1H), 8.32-8.03 (m, 3H), 7.87-7.54 (m, 2H), 5.01-4.84 (m, 1H), 3.94-3.72 (m, 4H), 3.58-3.46 (m, 4H), 3.12 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.05-1.88 (m, 2H), 1.72-1.53 (m, 2H).
B45		F,G	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.67 (br s, 1H), 8.78-8.07 (m, 3H), 7.77 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 4.97-4.85 (m, 1H), 3.92-3.70 (m, 4H), 3.59-3.40 (m, 4H), 3.12 (s, 3H), 2.04-1.87 (m, 3H), 1.71-1.53 (m, 2H), 1.02-0.90 (m, 4H).
B46		F,G	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.35 (br s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.05 (br s, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.79-4.69 (m, 1H), 3.85-3.74 (m, 2H), 3.70-3.60 (m, 2H), 3.59-3.48 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.90-1.77 (m, 2H), 1.70-1.59 (m, 2H), 1.56-1.26 (m, 6H), 1.11 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).
B47		F	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.37 (br s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.15 (s, 2H), 7.77 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.82-4.66 (m, 1H), 3.89-3.50 (m, 4H), 2.80-2.70 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.90-1.76 (m, 2H), 1.73-1.58 (m, 2H), 1.58-1.30 (m, 6H), 0.86-0.72 (m, 2H), 0.71-0.57 (m, 2H).

[0372]

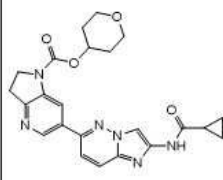
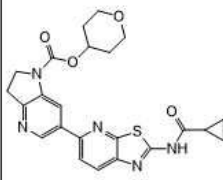
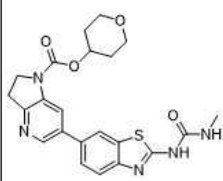
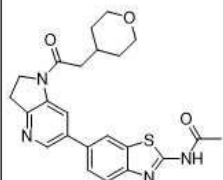
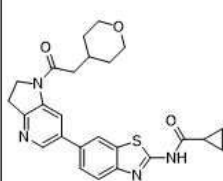
[0373]

B48		H	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.43 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.82-4.70 (m, 1H), 3.77 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 2.92 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.02-1.92 (m, 2H), 1.90-1.79 (m, 2H), 1.71-1.58 (m, 2H), 1.58-1.28 (m, 6H).
B49		H	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.43 (br s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.99-4.87 (m, 1H), 3.90-3.67 (m, 4H), 3.56-3.45 (m, 2H), 2.93 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.04-1.88 (m, 4H), 1.69-1.55 (m, 2H).
B50		H,I	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.84 (s, 1H), 8.96-8.78 (m, 2H), 8.18 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.98 (s, 1H), 3.88-3.74 (m, 4H), 3.57-3.47 (m, 2H), 2.99-2.90 (m, 2H), 2.08-1.86 (m, 5H), 1.73-1.59 (m, 2H), 1.03-0.93 (m, 4H).
B51		H,I	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.84 (s, 1H), 8.88-8.76 (m, 2H), 8.18 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.99 (s, 1H), 3.88-3.73 (m, 4H), 3.60-3.45 (m, 2H), 2.95 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 2.09-1.86 (m, 5H), 1.73-1.54 (m, 2H), 1.07-0.91 (m, 4H).
B52		H,J,K	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.42 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.13-3.98 (m, 2H), 3.22 (t, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.92-1.79 (m, 2H), 1.77-1.63 (m, 2H), 1.62-1.26 (m, 6H).

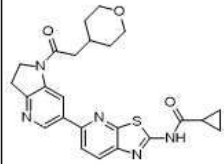
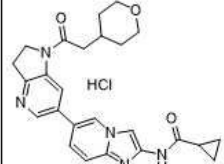
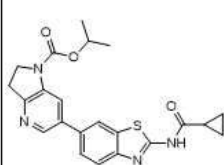
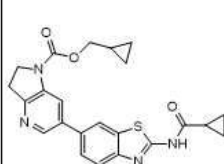
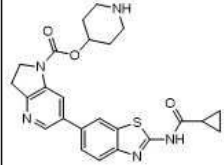
[0374]

B53		H,J,K	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.42 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.18-4.00 (m, 2H), 3.88-3.78 (m, 2H), 3.60-3.50 (m, 2H), 3.27-3.18 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.02-1.88 (m, 2H), 1.74-1.56 (m, 2H).
B54		H,J,K	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.72 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.22-8.06 (m, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.88-3.78 (m, 2H), 3.57-3.49 (m, 2H), 3.26-3.19 (m, 2H), 2.15-1.82 (m, 4H), 1.66 (s, 2H), 0.96 (s, 4H).
B55		H,J	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.75 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.16 (s, 2H), 7.60-7.30 (m, 2H), 4.95 (s, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.20-3.05 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 2.00-1.87 (m, 2H), 1.75-1.55 (m, 2H).
B56		H,J	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.01 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.11 (s, 2H), 7.60-7.40 (m, 2H), 4.95 (s, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.90-3.75 (m, 2H), 3.60-3.45 (m, 2H), 3.25-3.15 (m, 2H), 1.95 (s, 3H), 1.66 (s, 2H), 0.82 (s, 4H).
B57		H,J	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.96 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.60-8.40 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.15-8.05 (m, 1H), 7.90-7.70 (m, 1H), 5.15-4.85 (m, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.75-3.65 (m, 2H), 3.35-3.25 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.98 (s, 2H), 1.67 (s, 2H).

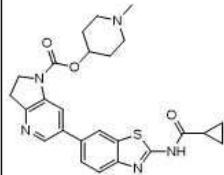
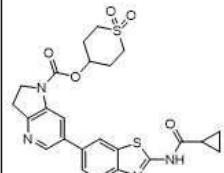
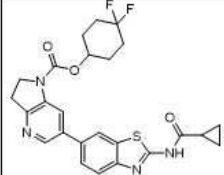
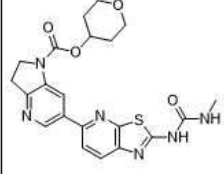
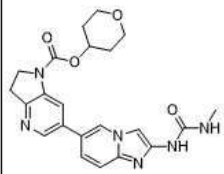
[0375]

B58		H,J	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.22 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.55-8.40 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 5.20-4.80 (m, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.95-3.85 (m, 2H), 3.75-3.50 (m, 2H), 3.28-3.20 (m, 2H), 2.05-1.85 (m, 3H), 1.78-1.66 (m, 2H), 0.87-0.79 (m, 4H).
B59		H,J	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.88 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.70-8.58 (m, 1H), 8.18 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.15-8.06 (m, 1H), 5.20-4.90 (m, 1H), 4.18-4.00 (m, 2H), 3.95-3.80 (m, 2H), 3.65-3.60 (m, 2H), 3.31-3.24 (m, 2H), 2.10-1.90 (m, 4H), 1.75 (s, 1H), 0.99 (s, 4H).
B60		H,J,K,L	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.92 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.19 (s, 2H), 7.70 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.25-3.95 (m, 2H), 3.92-3.75 (m, 2H), 3.60-3.45 (m, 2H), 3.22 (t, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 2.73 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 3H), 2.05-1.90 (m, 2H), 1.75-1.60 (m, 2H).
B61		H,J,K	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.41 (br s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.81 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.21 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 3.90-2.78 (m, 2H), 3.32-3.21 (m, 4H), 2.45 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.15-2.01 (m, 1H), 1.74-1.60 (m, 2H), 1.36-1.21 (m, 2H).
B62		H,J,K	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.72 (br s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.81 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.20 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 3.89-3.78 (m, 2H), 3.30-3.19 (m, 4H), 2.45 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 2.15-1.94 (m, 2H), 1.73-1.60 (m, 2H), 1.36-1.19 (m, 2H), 1.02-0.88 (m, 4H).

[0376]

B63		H,J	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.85 (br s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.16 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.21 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 3.89-3.77 (m, 2H), 3.31-3.22 (m, 4H), 2.47-2.43 (m, 2H), 2.14-2.00 (m, 2H), 1.74-1.62 (m, 2H), 1.36-1.20 (m, 2H), 1.05-0.94 (m, 4H).
B64		H,J	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.79 (br s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.99-7.89 (m, 1H), 7.83-7.75 (m, 1H), 4.22 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 3.93-3.82 (m, 2H), 3.38-3.25 (m, 4H), 2.47-2.39 (m, 2H), 2.13-1.91 (m, 2H), 1.72-1.61 (m, 2H), 1.38-1.18 (m, 2H), 0.90 (s, 4H).
B65		H,J,K	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.71 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.28 (s, 2H), 8.18 (s, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 5.05-4.85 (m, 1H), 4.03 (t, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 3.21 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 2.08-1.98 (m, 1H), 1.32 (s, 6H), 1.00-0.95 (m, 4H).
B66		H,J,K	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 11.44 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.21-4.04 (m, 4H), 3.32 (t, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 1.79-1.70 (m, 1H), 1.63 (s, 2H), 1.33 (s, 1H), 1.10-0.98 (m, 2H), 0.70-0.58 (m, 2H), 0.48-0.30 (m, 2H).
B67		H,J,K, M	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.43 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.17 (br s, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 5.09-4.94 (m, 1H), 4.26-3.94 (m, 2H), 3.29-2.96 (m, 6H), 2.21-1.78 (m, 5H), 0.96 (s, 4H).

[0377]

B68		H,J,K, M	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 11.33 (br s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.18-4.95 (m, 1H), 4.14 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.33 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.10-2.66 (m, 4H), 2.58 (s, 3H), 2.38-2.18 (m, 2H), 2.15-2.04 (m, 2H), 1.84-1.71 (m, 1H), 1.32-1.27 (m, 2H), 1.09-0.95 (m, 2H).
B69		H,J,N	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.73 (br s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.18 (br s, 1H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.22-4.98 (m, 1H), 4.26-3.97 (m, 2H), 3.31-3.12 (m, 6H), 2.38-2.18 (m, 4H), 2.07-1.95 (m, 1H), 1.09-0.88 (m, 4H).
B70		H,J,K	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.73 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.18-4.03 (m, 2H), 3.22 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 2.18-1.80 (m, 11H), 1.00-0.93 (m, 4H).
B71		H,J	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.13 (br s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.08-7.95 (m, 2H), 6.80 (br s, 1H), 5.19-4.88 (m, 1H), 4.18-3.83 (m, 4H), 3.74-3.45 (m, 2H), 3.24 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 2.74 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.09-1.91 (m, 2H), 1.82-1.56 (m, 2H).
B72		H,J	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.02 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.52-7.39 (m, 2H), 6.56 (br s, 1H), 5.06-4.86 (m, 1H), 4.19-3.94 (m, 2H), 3.90-3.75 (m, 2H), 3.53 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.22 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 2.68 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.06-1.88 (m, 2H), 1.80-1.55 (m, 2H).

[0378]

B73		H,J	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.93 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.20 (s, 2H), 7.78-7.66 (m, 1H), 7.65-7.58 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.06 (s, 4H), 3.24 (s, 2H), 2.80-2.66 (m, 3H), 1.32-1.10 (m, 1H), 0.66-0.50 (m, 2H), 0.37 (s, 2H).
B74		H,J	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.13 (br s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.03-7.98 (m, 2H), 6.79 (br s, 1H), 4.21-3.94 (m, 4H), 3.23 (t, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 2.74 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 3H), 1.19-1.15 (m, 1H), 0.76-0.58 (m, 2H), 0.50-0.28 (m, 2H).
B75		H,J	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.04 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.42-8.32 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.57-7.36 (m, 2H), 6.56 (s, 1H), 4.05 (s, 4H), 3.22 (t, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 2.68 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 2H), 1.22 (s, 1H), 0.65-0.48 (m, 2H), 0.36 (s, 2H).
B76		H,J	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.85 (br s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.59 (br s, 1H), 8.16 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.22-3.95 (m, 4H), 3.24 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 2.10-1.97 (m, 1H), 1.32-1.18 (m, 1H), 1.07-0.91 (m, 4H), 0.74-0.50 (m, 2H), 0.50-0.25 (m, 2H).
B77		H,J	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.01 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.22-8.05 (m, 2H), 7.59-7.45 (m, 2H), 4.17-4.00 (m, 4H), 3.23 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 1.99-1.88 (m, 1H), 1.30-1.17 (m, 1H), 0.98-0.72 (m, 4H), 0.64-0.51 (m, 2H), 0.47-0.27 (m, 2H).
B78		H,J,K	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.72 (s, 1H), 8.50-8.40 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 5.49 (s, 1H), 4.85 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.25-4.05 (m, 2H), 3.24 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 4H), 2.06-1.94 (m, 1H), 1.02-0.88 (m, 4H).

B79		H,J,K, M	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.77 (br s, 1H), 8.87 (br s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.75-7.62 (m, 1H), 5.38-5.02 (m, 1H), 4.41-4.22 (m, 1H), 4.15-3.95 (m, 1H), 3.25-3.15 (m, 4H), 2.58 (s, 3H), 2.10-1.97 (m, 1H), 1.43-1.28 (m, 3H), 1.02-0.90 (m, 4H).
B80		O	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.86 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.43-8.36 (m, 1H), 8.35-8.28 (m, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.87-8.69 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.93 (s, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.95-1.82 (m, 2H), 1.77-1.61 (m, 2H), 1.61-1.26 (m, 6H).

생물학적 활성

화합물 B1-B80의 효능을 다음과 같이 피사 분석에서 이들의 억제 활성에 대해 테스트하였다:

실시에 19: 시험관 내, 화합물 B3의 생물학적 HT29 셀 분석

[0384] 인간의 대장암 HT29 세포를 괴사 분석에 사용하였다. 이 분석을 위해, HT29 세포를 96-웰 플레이트로 첨가한 다음, 10 μ M의 테스트 화합물과 한 시간 동안 예비처리하였다. 그런 다음, 세포를 48 시간 동안 TNF- α (40 ng / mL), Smac 유사체(Smac mimetic)(100 nM) 및 z-VAD(20 μ M)와 처리하고, 세포의 생존력을 정량화하였다. DMSO 예비처리 군을 음성 대조군으로 사용했고, Nec-1 예비처리 군을 양성 대조군으로서 사용하였다. 화합물 B3을 예로 들어, 그 결과를 도 1에 나타내었다. 도 1에 나타난 바와 같이, 화합물 B3의 시험관 내 HT29 셀 분석에 IC₅₀는 0.5 nM이다.

[0385] 실시예 20: 시험관 내, 화합물 B3의 생물학적 L929 셀 분석

[0386] 쥐 L929 쥐 피부 섬유 모세포를 96-웰 플레이트에 첨가한 다음, 10 μ M의 테스트 화합물과 한 시간 동안 예비처리하였다. 그런 다음, 세포를 48 시간 동안 TNF- α (40 ng / mL) 및 z-VAD(20 μ M)와 처리하고, 세포의 생존력을 아데노신 트리포스페이트(ATP) 레벨을 검출함으로써 정량화하였다. DMSO 예비처리 군을 음성 대조군으로 사용했고, Nec-1 예비처리 군을 양성 대조군으로서 사용하였다. 화합물 B3을 예로 들어, 그 결과를 도 2에 나타내었다. 도 2에 나타난 바와 같이, 화합물 B3의 시험관 내 HT29 셀 분석에 IC₅₀는 0.59 nM이다.

[0387] [표 2] 선택된 화합물의 생물학적 활성

화합물 번호	HT29		L929	
	억제율%	IC ₅₀ (nM)	억제율%	IC ₅₀ (nM)
B1	ND	11	ND	3.6
B2	ND	2	ND	ND
B3	ND	0.5	ND	0.59
B4	ND	90	ND	ND
B5	ND	42	ND	ND
B6	ND	90	ND	ND
B7	ND	46	ND	20
B8	ND	1.0	ND	1.5
B9	ND	0.5	ND	0.2
B10	ND	5	ND	ND
B11	ND	500	ND	8.9
B12	ND	11	ND	ND
B13	ND	1.3	ND	0.7
B14	30%(50 nM)	ND	ND	12.6
B15	ND	20	ND	8.8
B16	ND	4	ND	1.5
B17	ND	26	ND	ND
B18	10%(50 nM)	ND	ND	ND
B19	ND	20	ND	10
B20	20%(50 nM)	ND	ND	ND
B21	ND	50	ND	31

[0388]

B22	25%(50 nM)	114	ND	80
B23	10%(50 nM)	147	ND	11.5
B24	ND	18	ND	5
B25	ND	17	ND	10
B26	ND	3.2	ND	ND
B27	ND	132	ND	ND
B28	ND	39	ND	ND
B29	ND	27	ND	ND
B30	ND	186	ND	ND
B31	ND	8.5	ND	ND
B32	ND	0.9	ND	ND
B33	ND	15	ND	ND
B34	ND	2300	ND	ND
B35	ND	36	ND	1.0
B36	ND	530	ND	ND
B37	ND	32	ND	30
B38	ND	3500	ND	15
B39	ND	2700	ND	ND
B40	ND	24	ND	ND
B41	ND	110	ND	ND
B42	ND	38	ND	ND
B43	ND	13	ND	ND
B44	ND	95	ND	ND
B45	ND	18	ND	ND
B46	ND	70	ND	ND
B47	ND	157	ND	ND
B48	ND	2.4	ND	ND
B49	ND	11.4	ND	ND
B50	ND	1.5	ND	ND
B51	ND	7.2	ND	ND
B52	ND	5	ND	ND
B53	ND	4.7	ND	ND
B54	ND	2	ND	ND
B55	ND	49	ND	ND
B56	ND	4.6	ND	ND

[0389]

B57	ND	600	ND	90
B58	ND	17	ND	ND
B59	ND	7.0	ND	ND
B60	ND	1.3	ND	2.8
B61	ND	39	ND	ND
B62	ND	1.9	ND	ND
B63	ND	25	ND	8.5
B64	ND	53	ND	ND
B65	ND	3.2	ND	4.5
B66	ND	0.39	ND	0.73
B67	ND	300	ND	ND
B68	ND	30	ND	28.3
B69	ND	4.8	ND	15
B70	ND	1.2	ND	1.3
B71	ND	33.4	ND	ND
B72	ND	48.1	ND	ND
B73	ND	1.8	ND	ND
B74	ND	23	ND	ND
B75	ND	19	ND	ND
B76	ND	2.4	ND	ND
B77	ND	1.7	ND	ND
B78	ND	6.7	ND	ND
B79	ND	16	ND	ND
B80	ND	1000	ND	ND

[0390]

[0391]

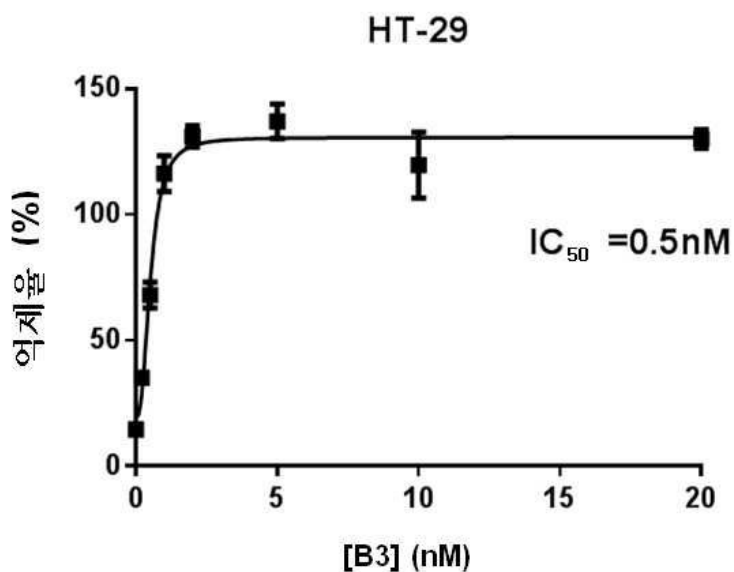
표 2에서, (1) "ND"는 "검출되지 않음"을 나타내고, (2) 억제율%에 대한 설명은, 화합물 B14를 예로 들면, 이의 억제율%이 30% (50nM)이다. 이는 HT29 셀 분석에서 50 nM의 농도의 화합물 B14가 사용될 때, 세포 피사가 30%에서 억제되었음을 의미한다.

[0392]

도 1, 도 2 및 표 2에 도시된 바와 같이, 본 개시내용의 헤테로아릴 화합물은 피사에 대한 효과적인 억제제일 수 있고, 활성화된 피사 경로에 의해 유발되거나 활성화된 피사 경로와 관련된 질환을 치료 또는 예방하는데 사용될 수 있다.

도면

도면1



도면2

