



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년05월30일

(11) 등록번호 10-2537985

(24) 등록일자 2023년05월24일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 417/14 (2006.01) A61K 31/513 (2006.01)

A61P 1/16 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01) C07D 401/04 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01) C07D 417/04 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07D 417/14 (2013.01)

A61K 31/513 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2019-7010269

(22) 출원일자(국제) 2017년09월11일

심사청구일자 2020년09월07일

(85) 번역문제출일자 2019년04월10일

(65) 공개번호 10-2019-0067174

(43) 공개일자 2019년06월14일

(86) 국제출원번호 PCT/US2017/050956

(87) 국제공개번호 WO 2018/049324

국제공개일자 2018년03월15일

(30) 우선권주장

62/393,616 2016년09월12일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

JP2016141618 A\*

(뒷면에 계속)

전체 청구항 수 : 총 8 항

(73) 특허권자

인테그랄 헬스 인코퍼레이티드

미국 매사추세츠 02116 보스턴 보일스톤 스트리트 399

(72) 발명자

레이문도 브라이언

미국 캘리포니아 94107 샌프란시스코 마리포사 스트리트 1501 스위트 426 뉴머레이트 인코퍼레이티드 내

콜튼 엘레나 에스.

미국 캘리포니아 94107 샌프란시스코 마리포사 스트리트 1501 스위트 426 뉴머레이트 인코퍼레이티드 내

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

특허법인와이에스장

심사관 : 이기철

(54) 발명의 명칭 GPR120 조절제로서 유용한 단환형 화합물

(57) 요약

화합물, 그것을 포함하는 조성물, 및 이러한 화합물 및 조성물을 투여함으로써 GPR120 활성을 조절하고 GPR120에 의해 매개된 질환을 치료하는 방법이 여기 제공된다.

(52) CPC특허분류

*A61P 1/16* (2018.01)  
*A61P 25/00* (2018.01)  
*A61P 3/10* (2018.01)  
*C07D 401/04* (2013.01)  
*C07D 401/14* (2013.01)  
*C07D 417/04* (2013.01)

(72) 발명자

**그리핀 존**

미국 캘리포니아 94107 샌프란시스코 마리포사 스트리트 1501 스위트 426 뉴머레이트 인코퍼레이티드 내

**스탠젤란드 에릭**

미국 캘리포니아 94107 샌프란시스코 마리포사 스트리트 1501 스위트 426 뉴머레이트 인코퍼레이티드 내

(56) 선행기술조사문헌

KR1020140104000 A\*

W02010104195 A1\*

Journal of Medicinal Chemistry, 2016.06.17, 제59권, 페이지 6101-6120\*

Archiv de Pharmazie, 2016.03, 제349권, 페이지 175-185\*

Asian Journal of Chemistry, 1991, 제3권, 페이지 30-37\*

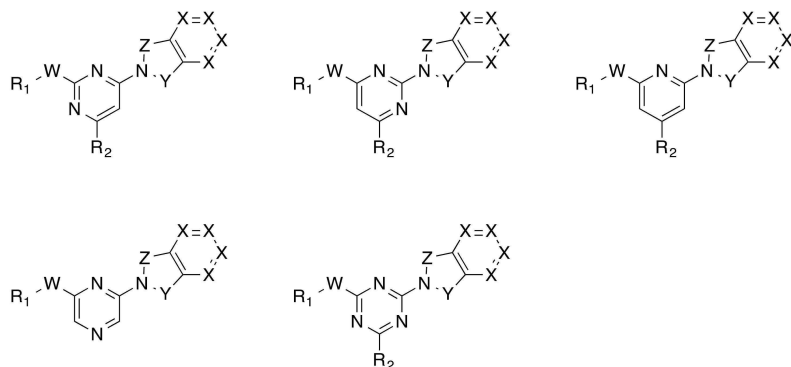
\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

## 명세서

## 청구범위

### 청구항 1

아래로부터 선택되는 식의 화합물, 또는 그것의 호변체, 또는 그것의 동위원소이성질체, 또는 그것의 입체이성질체, 또는 이들 각각의 제약학적으로 허용되는 염, 또는 전술한 것 각각의 제약학적으로 허용가능한 용매화합물:



상기 식에서,

W는 O이고;

각 X는 독립적으로 CH, CR<sub>3</sub> 또는 N이고, 여기서 R<sub>3</sub>은 할로젠, 알킬, 알콕시, 또는 CN이며;

Y는 SO<sub>2</sub>, 또는 CO이고;

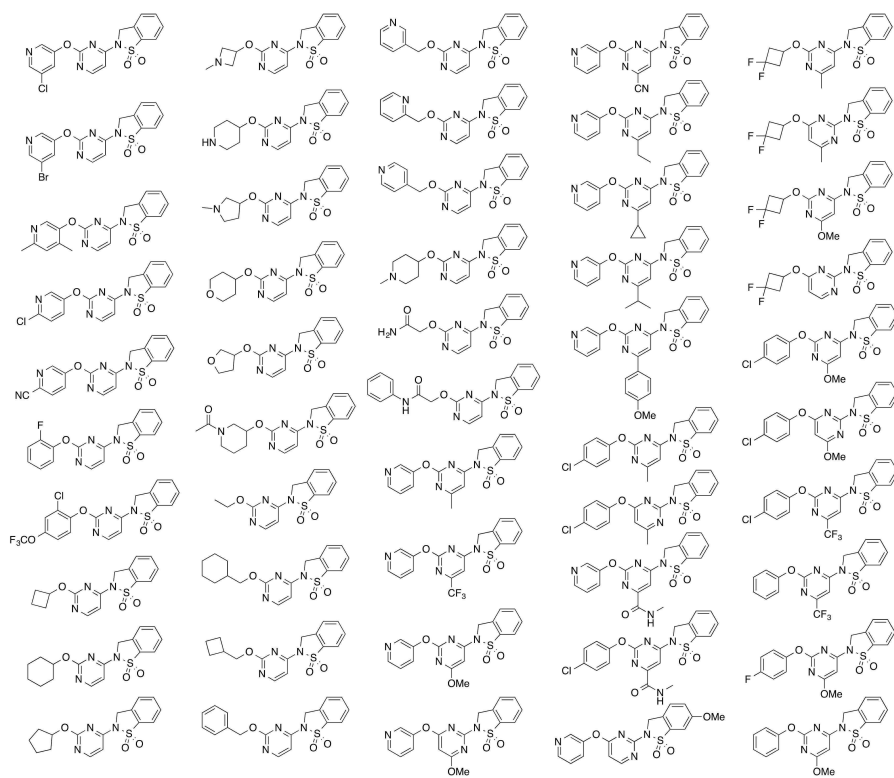
Z는 -CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-, 또는 -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-이고;

R<sub>1</sub>은 -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NH-페닐, 할로젠, 사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴로 선택적으로 치환된 알킬 기, 1 내지 3개의 할로젠, -C(O)CH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 또는 알킬로 선택적으로 치환된 3-7원 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴 기, 또는 할로젠, CN, 알콕시, -OCF<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(O)CH<sub>3</sub>, 알킬, -O-페닐, -OCH<sub>2</sub>-페닐, 또는 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 선택적으로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴 기이고; 및

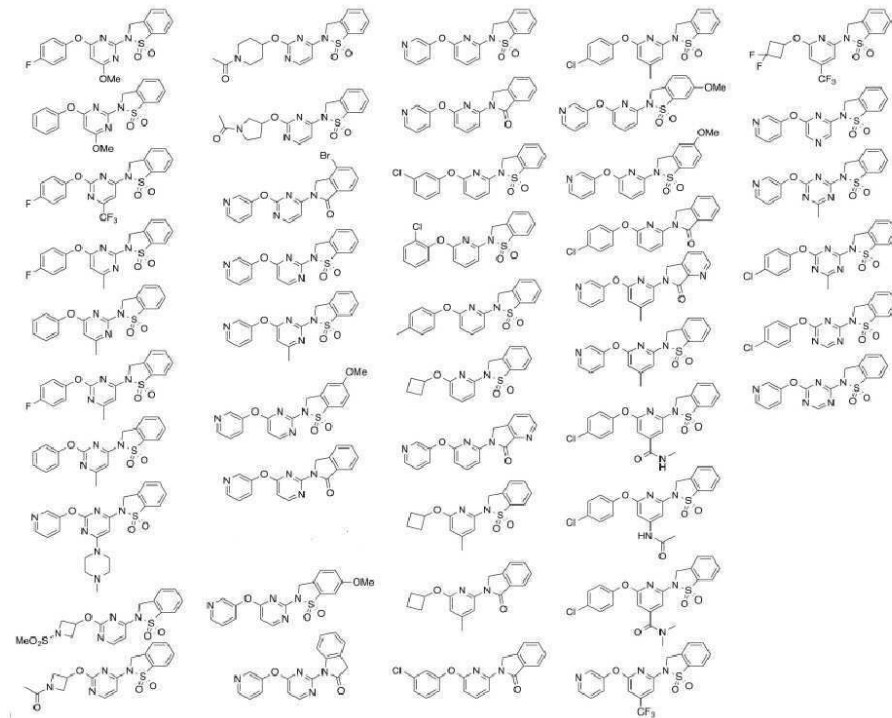
R<sub>2</sub>는 H, 할로젠, CN, OCH<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NH-아실, 1 내지 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 알킬 기, 알킬로 선택적으로 치환된 카복사미드 또는 설폰아미도 기, 알킬로 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 또는 헤테로사이클릴 기, 또는 알콕시로 선택적으로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴 기이다.

### 청구항 2

아래의 구조의 화합물, 또는 그것의 호변체, 또는 그것의 동위원소이성질체, 또는 그것의 입체이성질체, 또는 이들 각각의 제약학적으로 허용되는 염, 또는 전술한 것 각각의 제약학적으로 허용되는 용매화합물:







### 청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항의 화합물을 포함하는, 포유류에서 신경염증을 감소시키기 위한 제약학적 조성물.

### 청구항 4

제 1 항 또는 제 2 항의 화합물을 포함하는, 포유류에서 당뇨병, 전당뇨병 또는 대사증후군, 또는 이들 각각의 하나 이상의 증상을 치료하기 위한 제약학적 조성물.

### 청구항 5

제 1 항 또는 제 2 항의 화합물을 포함하는, 포유류에서 지방간염을 치료하기 위한 제약학적 조성물.

### 청구항 6

제 1 항 또는 제 2 항의 화합물을 포함하는, 포유류에서 비알코올성 지방간염을 치료하기 위한 제약학적 조성물.

### 청구항 7

제 1 항 또는 제 2 항의 화합물을 포함하는, 포유류에서 신경염증과 관련된, 신경염증으로 이어지는, 또는 신경염증으로부터 유발된 장애를 치료하기 위한 제약학적 조성물.

### 청구항 8

제 1 항 또는 제 2 항의 화합물을 포함하는, 알츠하이머병, 파킨슨병, 전두측두엽 치매, 근위축성 측삭 경화증 또는 다계통 위축, 또는 이들 각각의 하나 이상의 증상을 치료하기 위한 제약학적 조성물.

### 청구항 9

삭제

### 청구항 10

삭제

### 청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

## 발명의 설명

## 기술 분야

[0001] 관련 특허 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2016년 9월 12일에 출원된, 미국 가출원 일련 번호 62/393,616호로부터의 우선권을 주장하며, 상기 출원은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0003] 기술분야

[0004] 본 발명은 GPR120 수용체를 조정하기 위한 조성물 및 방법을 제공하며, 일반적으로 의료 화학, 의학, 약물학, 분자 생물학, 및 생물학 분야에 관한 것이다. GPR120 수용체를 조정하는 화합물은, 한정하는 것은 아니지만, 제2형 당뇨병, 비만, 간 지방증, 및 알츠하이머병을 포함한 다양한 대사성 및 염증성 질환, 및 그 각각의 질환의 하나 이상의 증상을 치료하는데 유용하다.

## 배경 기술

[0005] 제2형 당뇨병(T2D)은 신체가 생성하는 인슐린의 신체의 비효율적인 사용으로부터 유발되는 만성 질환이다. T2D에서 관찰되는 고혈당 및 인슐린 저항성의 상태는 전형적으로 과체중 및 운동부족으로부터 유발된다. 비만 및 좌식 생활양식은 전세계적으로 증가하고 있기 때문에, T2D의 발병률 또한 급속하게 증가하고 있다. 세계 보건

기구(WHO)는 전세계적으로 3억명을 넘는 사람들이 T2D를 가지며, 년당 1백만건을 넘는 사망이 T2D가 직접적인 원인일 수 있다고 추정한다. WHO는 나아가 당뇨병-관련 사망이 차후 10년에 걸쳐 50%나 증가할 것이라고 예측한다. T2D에 대한 현재의 치료 전략들은 인슐린의 분비 또는 활용을 표적으로 하는 작용제들로의 치료를 포함한다. 그러나, 이 전략들은 듣지 않거나 모든 환자에게 잘 듣지 않으며, 새로운 전략 및 작용제가 T2D 병리학의 다중 측면의 치료를 위해 필요하다.

[0006] 유리 지방산 수용체 4(FFA4)로도 알려진 GPR120은  $\omega$ -3 지방산을 포함하는 긴 사슬 유리 지방산에 의해 활성화된 7-경막-스페닝 G-단백질 결합된 수용체이다. GPR120은 광범위한 조직에서 발현되며 에너지 균형 및 염증과 관련된 다중 효과를 매개한다. 장내분비 세포에서, GPR120의 활성화는 인크레틴 글루카곤-유사 펩타이드-1(GLP-1) 및 위의 억제 펩타이드(GIP)의 분비로 이어지며, 그것은 차례로 췌장 베타 세포로부터의 인슐린의 방출을 자극한다. 지방세포에서 GPR120의 활성화는 지방분해를 억제하는 한편 글루코오스 흡수 및 지방생성을 자극한다. 대식세포에서의 GPR120의 활성화는 항염증 효과를 발휘하여, TNF- $\alpha$  및 IL-6을 포함한 사이토카인의 방출을 억제한다. 장내분비 세포 및 지방세포에서, G120 신호전달은 Gq/11을 통해 진행되지만, 대식세포에서 GPR120 신호전달은  $\beta$ -아레스틴(arrestin) 경로를 통해 진행된다. GPR120의 기능부전은 마우스 및 인간 둘 다에서 당뇨병 및 비만과 관련되었다. 따라서, GPR120 작용물질은 T2D 및 다른 대사성 질환의 치료에 사용되어 왔다.(1-4)

[0007] 간 지방증은 간에서의 지방의 축적과 관련된 염증 및 세포 손상의 상태이다. 알코올 섭취와 관련되지 않은 경우에, 질환은 비알코올성 지방간염(NASH)으로서 알려져 있다. NASH는 대체로 증가하고 있고, 간경변 또는 간부전으로 이어질 수 있으며, 종종 비만, 글루코오스 불내성(intolerance) 또는 이상지질혈증을 가진 사람들에게서 관찰된다. 야생형 및 GPR120 결핍 마우스를 이용한 최근의 연구는 지질 대사, 트라이글리세라이드 및 다이아실글리세롤 수준, 및 염증 마커를 조정하는데 GPR120이 긍정적 역할을 하는 것을 확인해 준다. 이 결과들과 일관되게, GPR120 작용물질 도코사헥산(DHA) 산으로 치료되었던 비알코올성 지방간 질환을 가진 아동의 연구는 감소된 간 손상 및 염증성 대식세포 및 증가된 GPR120 간세포 발현을 초래하였다.(5a).

[0008] 알츠하이머병(AD)은 노인에게서 치매의 가장 흔한 원인이고, 현재 전세계적으로 4천7백만건의 사례가 추정되고 2050년에는 1억3천만건 이상이 예상된다. 최근에 GPR120의 활성화가 불멸화된 시상하부 뉴런에서 항염증 효과를 발휘하고(6a), GPR120 및 다른 긴 사슬 유리 지방산 수용체인 GPR40(FFA1)이 마우스 시상하부에서 에너지 항상성 및 염증을 제어하는 것(7a)이 증명되었다. NLRP3 인플라마좀(인플라마좀) 활성이 APP/PS1 마우스에서 병리에 기여하는 것으로 나타났다(8a). 오메가-3 지방산은 대식세포에서 NLRP3 인플라마좀의 활성화를 차단하고, 그로써 카스파제-1의 하향 활성화 및 인터류킨-1 베타(IL-1베타)의 성숙 및 방출을 억제한다(9a). NLRP1 인플라마좀의 발현은 또한 APP/PS1 마우스의 뇌에서 상향조절되고, A $\beta$ 는 이 동물들로부터의 배양된 피질 뉴런에서 NLRP1- 및 카스파제-1 의존성 파이로토시스(pyroptosis)를 유도한다(10a). 인플라마좀-활성화된 카스파제-1의 수준은 경미한 인지 손상 및 AD를 가진 인간의 뇌에서 강력하게 향상되고, 배양된 인간 뉴런에서 NLRP1의 활성화는 축삭 변성을 유도한다(11a). 따라서, GPR120 작용물질은 AD, 파킨슨병, 전두측두엽 치매(FTD), 근위축성 측삭경화증(amyotrophic lateral sclerosis, ALS), 다계통 위축(multi-system atrophy, MSA) 및 신경염증과 관련된 기타 장애들에 대한 질환-변형 치료제로서의 전망을 보유하고 있다.

## 발명의 내용

### 해결하려는 과제

[0009] 본 발명은 GPR120을 조정하고 T2D, 간 지방증, 알츠하이머병, 및 대사성 기능부전 및 염증과 관련된 기타 질환을 치료하기 위한 신규한 화합물, 물질의 조성물, 특히 제약학적 조성물, 그 화합물 및 조성물을 합성 또는 제조하기 위한 방법, 및 그것들을 사용하는 방법을 제공한다.

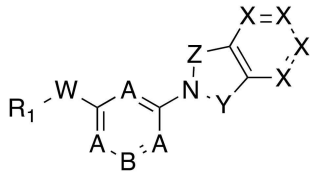
### 과제의 해결 수단

[0010] 본 발명은 특정 측면으로, GPR120을 조정하기 위한 화합물, 물질의 조성물(특히 제약학적 조성물), 그 화합물 및 조성물의 합성 또는 제조 방법, 및 그것들을 사용하는 방법들을 제공한다.

[0011] 본원에는 GPR120 수용체를 조정하는 화합물, 그것을 포함하는 조성물, 및 GPR120 수용체를 조정하고 그러한 화합물 및 조성물을 투여함으로써 질환을 치료하는 방법들이 제공된다.

[0012] 본 발명의 제1 측면은 다양한 구체예에서 1-3개 고리 질소 원자, 및 최대 3개의 고리 치환기를 가진 6원 헤테로원자 고리를 함유하는 이환형 코어 요소를 포함하는 식 I의 화합물, 뿐만 아니라 그것의 호변체, 동위원소 이성

질체 및 입체이성질체, 및 전술한 것들 중 임의의 것의 전구약물, 및 전술한 모든 것의 제약학적으로 허용되는 염 및 용매화물을 제공한다:



# 식 I

식에서, 각각의 A는 독립적으로 N 또는 CH이고; B는 N 또는 CR<sub>2</sub>이며, 단 A 또는 B 중 적어도 하나는 N이고; W는 공유 결합 또는 O이고; 각각의 X는 독립적으로 CH, CR<sub>3</sub>, 또는 N이고, 여기서 R<sub>3</sub>은 할로겐, 알킬, 알콕시, 또는 CN이며; Y는 SO<sub>2</sub>, CO, CH<sub>2</sub>, 또는 -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, 또는 -CH(CH<sub>3</sub>)-이고; Z는 -CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, -C(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)- (사이클로프로판노), CO, -(CO)CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, 또는 -CHCH-이고; R<sub>1</sub>은 선택적으로 치환된 알킬 기, 선택적으로 치환된 3 내지 7-원 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴 기, 또는 선택적으로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴 기이고; R<sub>2</sub>는 H, 할로겐, CN, OCH<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NHAc, 선택적으로 치환된 알킬 기, 선택적으로 치환된 아미도 기, 선택적으로 치환된 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴 기, 또는 선택적으로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴 기이다. 여기 사용된 것과 같은 아미도는 카복사미도 및 설포아미드 기를 포함한다.

식 I의 화합물은 GLP-1, GIP 및/또는 글루카곤의 방출을 자극하고, 그렐린의 방출을 억제하며, 글루코코스 흡수를 자극하고 및/또는 항염증 효과를 발휘하며, 그로써 T2D에서 치료 효과를 발휘하는 것으로 고려된다. 다른 측면으로, 본원에는 본원에 제공된 또는 개시된 화합물 또는 조성물과 GPR120을 접촉시키는 단계를 포함하는, GPR120을 작용시키는 방법이 제공된다.

또 다른 측면으로, 본원에는 포유류에서 대사를 조정하기에 효과적인 본원에 제공된 화합물의 소정량과 포유류의 GPR120을 접촉시키는 단계를 포함하는, 포유류에서 대사를 조정하는 방법이 제공된다. 또 다른 측면으로, 본원에는 포유류에서 대사를 조정하기에 효과적인 본원에 제공된 조성물의 소정량을 포유류에게 투여하는 단계를 포함하는, 포유류에서 대사를 조정하는 방법이 제공된다.

또 다른 측면으로, 본원에는 염증을 감소시키기에 효과적인 본원에 제공된 화합물의 소정량과 포유류의 GPR120을 접촉시키는 단계를 포함하는, 포유류에서 염증을 감소시키는 방법이 제공된다. 또 다른 측면으로, 본원에는 염증을 감소시키기에 효과적인 본원에 제공된 조성물의 소정량을 포유류에게 투여하는 단계를 포함하는, 포유류에서 염증을 감소시키는 방법이 제공된다.

또 다른 측면으로, 본원에는 신경염증을 감소시키기에 효과적인 본원에 제공된 화합물의 소정량과 포유류의 GPR120을 접촉시키는 단계를 포함하는, 포유류에서 신경염증을 감소시키는 방법이 제공된다. 또 다른 측면으로, 본원에는 신경염증을 감소시키기에 효과적인 본원에 제공된 조성물의 소정량을 포유류에게 투여하는 단계를 포함하는, 포유류에서 신경염증을 감소시키는 방법이 제공된다.

또 다른 측면으로, 본원에는 본원에 제공된 화합물의 치료적 유효량과 포유류의 GPR120을 접촉시키는 단계를 포함하는, 포유류에서 당뇨병, 전당뇨병 또는 대사성 증후군, 또는 그것들의 각각의 하나 이상의 증상을 치료하는 방법이 제공된다. 또 다른 측면으로, 본원에는 본원에 제공된 조성물의 치료적 유효량을 포유류에게 투여하는 단계를 포함하는, 포유류에서 당뇨병, 전당뇨병 또는 대사성 증후군, 또는 그것들의 각각의 하나 이상의 증상을 치료하는 방법이 제공된다.

또 다른 측면으로, 본원에는 본원에 제공된 화합물의 치료적 유효량과 포유류의 GPR120을 접촉시키는 단계를 포함하는, 포유류에서 지방간염을 치료하는 방법이 제공된다. 또 다른 측면으로, 본원에는 본원에 제공된 조성물의 치료적 유효량을 포유류에게 투여하는 단계를 포함하는, 포유류에서 지방간염을 치료하는 방법이 제공된다.

또 다른 측면으로, 본원에는 본원에 제공된 화합물의 치료적 유효량과 포유류의 GPR120을 접촉시키는 단계를 포함하는, 포유류에서 비알코올성 지방간염을 치료하는 방법이 제공된다. 또 다른 측면으로, 본원에는 본원에 제공된 조성물의 치료적 유효량을 포유류에게 투여하는 단계를 포함하는, 포유류에서 비알코올성 지방간염을 치료하는 방법이 제공된다.

[0023] 또 다른 측면으로, 본원에는 본원에 제공된 화합물의 치료적 유효량과 포유류의 GPR120을 접촉시키는 단계를 포함하는, 포유류에서 신경염증과 관련된, 신경염증으로 이어지는, 또는 신경염증으로부터 유발된 장애를 치료하는 방법이 제공된다. 또 다른 측면으로, 본원에는 본원에 제공된 조성물의 치료적 유효량을 포유류에게 투여하는 단계를 포함하는, 포유류에서 신경염증과 관련된, 신경염증으로 이어지는, 또는 신경염증으로부터 유발된 장애를 치료하는 방법이 제공된다.

[0024] 또 다른 측면으로, 본원에는 본원에 제공된 화합물의 치료적 유효량과 환자의 GPR120을 접촉시키는 단계를 포함하는, 알츠하이머병, 파킨슨병, 전두측두엽 치매, 근위축성 측삭경화 또는 다계통 위축, 또는 그것들의 각각의 하나 이상의 증상을 치료하는 방법이 제공된다.

[0025] 또 다른 측면으로, 본원에는 본원에 제공된 조성물의 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 알츠하이머병, 파킨슨병, 전두측두엽 치매, 근위축성 측삭 경화증 또는 다계통 위축, 또는 그것들의 각각의 하나 이상의 증상을 치료하는 방법이 제공된다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0026] 독자가 발명, 발명이 만들어지고 사용되는 방법, 및 발명의 유익을 이해하는 것을 돕기 위해, 다음의 용법 및 정의가 제공된다.

[0027] 여기 인용된 모든 기술 및 특허 간행물은 그 전체가 여기 참고로 포함된다.

[0028] 모든 숫자 표시, 예컨대, pH, 온도, 시간, 농도, 및 분자량은, 범위를 포함하여, 예컨대 0.1 또는 1의 증분에 의해(+) 또는(-)로 달라질 수 있는 근사치이다. 그러므로, 모든 숫자 표시는 독자에 의해 용어 "약"이 선행되는 것으로 해석될 수 있다. 마찬가지로, 본원에 기술된 시약들은 단순히 예시적이다; 일반적으로, 당업자는 그러한 것들의 동등물이 당업계에 공지되어 있음을 인식할 것이다. 명세서 및 청구범위에서 사용되는 것과 같이, 단일한 대상을 나타내는 용어들은 맥락이 분명하게 다른 것을 나타내지 않는 한, 복수의 대상물을 포함하는 것으로 해석되어야 한다.

[0029] "아실"은 식  $-CO-R_x$ 의 기를 나타내며, 식에서  $R_x$ 는 H이거나, 또는 선택적으로 치환된 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴이다. 아실 기의 실례로는, 예를 들어,  $-CHO$ ,  $-CO-Me$ , 및  $-CO-Ph$ 를 포함한다.

[0030] 화합물 또는 조성물 약물을 환자에게 "투여하는" 또는 "의 투여"(및 이 구절의 문법적 동등물)는 직접적인 투여를 나타내는 것으로, 의료 전문가에 의해 환자에게 투여되는 것이거나 자가-투여일 수 있고, 및/또는 간접 투여를 나타내는 것으로, 약물을 처방하는 행위일 수 있다. 예를 들어, 환자에게 약물을 자가-투여하도록 지시하거나 및/또는 환자에게 약물 처방을 제공하는 의사는 환자에게 약물을 투여하는 것이다.

[0031] "알콕시"는 산소 원자에 공유 결합된 알킬 기를 나타낸다. 달리 표현하면, 알콕시 기는 일반 구조  $-O-알킬$ 을 가진다.  $C_1-C_6$  알콕시 기는, 예를 들어, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 아이소프로폭시, n-부톡시, 이차-부톡시, 삼차-부톡시, n-펜톡시, 2-펜톡시, 3-펜톡시, 아이소펜톡시, 네오펜톡시, 헥소시, 2-헥소시, 3-헥소시, 및 3-메틸펜톡시를 포함한다.

[0032] "알케닐"은 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 함유한 직쇄(또는 선형) 또는 분지쇄의 탄화수소 기를 나타낸다.  $C_1-C_6$  알케닐 기로는, 예를 들어, 비닐, 알릴, 및 부테닐을 포함한다.

[0033] "알킬"은 직쇄(또는 선형) 또는 분지쇄의 탄화수소 기를 나타낸다.  $C_1-C_6$  알킬 기는 예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, n-부틸, 이차-부틸, 삼차-부틸, 펜틸, 2-펜틸, 아이소펜틸, 네오펜틸, 헥실, 2-헥실, 3-헥실, 및 3-메틸펜틸을 포함한다.

[0034] "아미노"는 일가 라디칼  $-NR^aR^b$ 를 나타내고, 여기서  $R^a$  및  $R^b$ 는 독립적으로 수소, 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이다. 용어 "알킬아미노"는 기  $-NR^aR^b$ 를 나타내며, 여기서  $R^a$ 는 알킬이고  $R^b$ 는 H 또는 알킬이다. 다이알킬아미노 기의 경우, 알킬 부분은 동일하거나 상이할 수 있고 또한 조합되어 각각이 부착되는 질소 원자와 함께 3- 내지 8-원 고리를 형성한다. 따라서,  $-NR^aR^b$ 로서 표시된 기는 피페리디닐, 피롤리디닐, 모르폴리닐, 아제티디닐 등과 같은 헤테로사이클릴 기를 포함하는 것을 의미한다.

[0035] "아릴"은 6 내지 20개의 고리 탄소 원자를 함유하는 하나 이상의 단환식 또는 융합된 고리 방향족 시스템을 포

합하는 환식 모이어티를 나타낸다. 그러한 모이어티는 하나 이상의 단환식 또는 이환형 융합된 고리 방향족 시스템을 가지는 임의의 모이어티를 포함하며, 이를테면, 한정하는 것은 아니지만, 페닐 및 나프틸을 포함한다.

[0036] " $(C_m-C_n)$ ,  $C_m-C_n$ , 또는  $C_{m-n}$ "은 이런 기호가 그 앞에 배치되는 특정 기에서의 탄소 원자의 수를 나타낸다. 예를 들어,  $C_1-C_6$  알킬은 1 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 알킬 기를 나타낸다.

[0037] "카르복사미드 또는 카르복사아미도"는 일가 라디칼  $-CO-NR^aR^b$ 를 나타내고, 여기서  $NR^aR^b$ 는 상기 정의된 것과 같은 "아미노" 기이다.

[0038] "담체"는 본 발명의 화합물의 후속 전달을 위한 선-전달 또는 포획을 위한 중합체, 용매, 현탁제, 흡수제, 또는 흡착제와 같은 고체 또는 액체 물질이다. 담체는 액체 또는 고체일 수 있고 염두에 둔 계획된 투여 방식으로 선택된다.

[0039] "포함하는"은 화합물, 조성물 및 방법을 정의하기 위해 사용될 때 인용된 요소들이 다른 물질 또는 단계들과 함께 존재할 수 있는 것을 의미한다. "으로 본질적으로 구성되는"은, 화합물, 조성물 및 방법을 정의하기 위해 사용될 때, 인용된 요소들이 청구된 발명의 기본적인이고 신규한 특성들에 실질적으로 영향을 줄 수 있을 다른 요소들과 함께 존재하지 않을 수 있음을 의미한다. "으로 구성되는"은, 단지 인용된 요소들만을 의미한다. 이런 접속 용어들 중 각각에 의해 정의된 구체예들은 본 발명의 범주 내에 있다.

[0040] "사이클로알킬"은, 다르게 진술되지 않는 한, 모든 고리 원자가 탄소인 "알킬", "알케닐" 및 "알키닐"의 환식 버전을 나타낸다. "사이클로알킬"은 단일- 또는 다중환식 기를 나타낸다. "사이클로알킬"은 가교된 고리 또는 스피로 고리를 형성할 수 있다. 사이클로알킬 기는 하나 이상의 이중 또는 삼중 결합(들)을 가질 수 있다. 전형적인 사이클로알킬 기는 3 내지 8개의 고리 원자를 가진다. 사이클로알킬의 실례로는 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 1-사이클로헥세닐, 3-사이클로헥세닐, 및 사이클로헵틸이 있다.

[0041] "할로젠" 또는 "할로"는 다르게 진술되지 않는 한, 그 자체로서 또는 다른 치환기의 일부로서, 플루오르, 염소, 브롬, 또는 요오드 원자를 나타낸다.

[0042] "헤테로아릴"은 5 또는 6개의 고리 원자를 가지는 단환식 방향족 시스템, 또는 8 내지 20개의 원자를 가지는 융합된 고리 이환형 방향족 시스템을 나타내는 것으로, 고리 원자는 C, O, S, SO, SO<sub>2</sub>, 또는 N이고, 고리 원자들 중 적어도 하나는 헤테로원자, 즉 O, S, SO, SO<sub>2</sub>, 또는 N이다. 헤테로아릴기로는, 예를 들면, 아크리디닐, 아조시닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티오-푸라닐, 벤조티오펜릴, 벤조옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조트리아졸릴, 벤조테트라졸릴, 벤즈아이소옥사졸릴, 벤즈아이소티아졸릴, 벤즈이미다졸리닐, 카르바졸릴, NH-카르바졸릴, 카르볼리닐, 크로마닐, 크로메닐, 시놀리닐, 다이티아지닐, 푸라닐, 푸라자닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 이미다졸릴, 인다졸릴, 인돌레닐, 인돌리닐, 인돌리지닐, 인돌릴, 아이소벤조푸라닐, 아이소크로마닐, 아이소인다졸릴, 아이소인돌리닐, 아이소인돌릴, 아이소퀴놀리닐, 아이소티아졸릴, 아이소옥사졸릴, 나프티리디닐, 옥타하이드로아이소퀴놀리닐, 옥사다이아졸릴, 옥사졸리디닐, 옥사졸릴, 옥사졸리디닐, 피리미디닐, 페난트리디닐, 페난트롤리닐, 페나지닐, 페노티아지닐, 페녹사티이닐, 페녹사지닐, 프탈라지닐, 피페라지닐, 피테리디닐, 푸리닐, 피라닐, 피라지닐, 피라졸리디닐, 피라졸리닐, 피라졸릴, 피리다지닐, 피리도옥사졸릴, 피리도이미다졸릴, 피리도티아졸, 피리디닐, 피리딜, 피리미디닐, 피롤릴, 퀴나졸리닐, 퀴놀리닐, 퀴노옥살리닐, 퀴누클리디닐, 네트라하이드로아이소퀴놀리닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 테트라졸릴, 티아다이하지닐, 티아다이하졸릴, 티아안트레닐, 티아졸릴, 티에닐, 티에노티아졸릴, 티에노옥사졸릴, 티에노이미다졸릴, 티오펜릴, 트리아지닐 및 크산테닐이 있다. 다르게 표시되지 않는 한, 고리 내 헤테로원자들의 배열은 구성요소 고리 원자들의 결합 특성에 의해 허용된 임의의 배열일 수 있다.

[0043] "헤테로사이클릴" 또는 헤테로사이클릭은 그것의 적어도 일부분이 방향족이 아니고 고리 시스템의 탄소 원자들 중 하나 이상이 O, S, SO, SO<sub>2</sub>, P, 또는 N으로부터 선택된 헤테로원자에 의해 교체되는 단환식 또는 융합된 고리 다환식 사이클로알킬 기를 나타낸다. 헤테로사이클릴 기의 실례로는, 한정되는 것은 아니지만, 이미다졸리닐, 모르폴리닐, 피페리디닐, 피페리딘-2-오닐, 피페라지닐, 피롤리디닐, 피롤리딘-2-오닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 및 테트라하이드로이미다조 [4,5-c]피리디닐이 있다.

[0044] "제한학적으로 허용되는 염"은 본원에 기술된 화합물들의 특정 산성 또는 염기성 성질에 따라, 상대적으로 무독성 산 또는 염기로 제조된 활성 화합물의 염을 나타낸다. 본 발명의 화합물들이 상대적으로 산성인 기능성을 함유할 때, 그러한 화합물들의 중성 형태를 충분한 양의 원하는 염기와, 순수한 또는 적합한 비활성 용매 중에



서 접촉시킴으로써 염기 부가 염이 얻어질 수 있다. 제약학적으로 허용되는 무기 염기로부터 유래된 염의 실례로는 알루미늄, 암모늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 칼륨, 나트륨, 등이 있다. 제약학적으로 허용되는 유기 염기로부터 유래된 염은 치환된 아민, 고리형 아민, 자연 발생적인 아민 등, 예컨대 아르기닌, 베타인, 카페인, 콜린, 다이에틸아민, 2-다이에틸아미노에탄올, 2-다이메틸아미노에탄올, 에탄올아민, 에틸렌다이아민, N-에틸모프롤린, N-에틸피페리딘, 글루카민, 글루코사민, 히스티딘, 하이드라바민, 아이소프로필아민, 리신, 메틸글루카민, 모르폴린, 피페라진, 피페리딘, 폴리아민 수지, 프로카인, 퓨린, 테오브롬, 트라이에틸아민, 트라이메틸아민, 트라이프로필아민, 트로메타민 등을 포함하여 일차, 이차 및 삼차 아민의 염이 있다. 본 발명의 화합물이 상대적으로 염기성인 기능성을 함유할 때, 산 부가 염은 그러한 화합물의 중성 형태와 충분한 양의 원하는 산을, 순수한 또는 적합한 비활성 용매 중에서 접촉시킴으로써 얻어질 수 있다. 제약학적으로 허용되는 산 부가 염의 실례로는 염산, 브롬화수소산, 질산, 탄산, 단일수소탄산, 인산, 단일수소인산, 이수소인산, 황산, 단일수소황산, 요오드화수소산, 또는 아인산 등과 같은 무기 산으로부터 유래된 것들, 뿐만 아니라 아세트산, 프로피온산, 아이소부티르산, 말론산, 벤조산, 석신산, 수베르산, 푸마르산, 만델산, 프탈산, 벤젠설폰산, p-톨릴설폰산, 시트르산, 타르타르산, 메탄설폰산, 등과 같은 상대적으로 무독성인 유기 산으로부터 유래된 염을 포함한다. 또한 아르기닌 등과 같은 아미노산의 염, 및 글루쿠론산 또는 갈락투론산과 같은 유기 산의 염이 포함된다. 본 발명의 특정의 구체적인 화합물들은 화합물이 염기 또는 산 부가 염 중 어느 하나로 전환되는 것을 허용하는 염기성 및 산성 기능성을 둘 다 함유할 수 있다.

[0045] "제약학적으로 허용되는 부형제, 담체, 또는 희석제"는 일반적으로 안전하고, 무독성이며 생물학적으로나 다른 경우라도 바람직하지 않은 경우가 없는 부형제, 담체, 또는 희석제를 나타내며, 인간 제약학적 용도뿐만 아니라 수의학적 용도에도 허용되는 부형제, 담체, 또는 희석제를 포함한다. "제약학적으로 허용되는 부형제, 담체, 또는 희석제"는 하나 및 하나 이상의 두 경우 모두의 그러한 부형제, 담체, 또는 희석제를 포함한다.

[0046] 병리적 상태 또는 질환의 증상 또는 증상들(및 이 구절의 문법적 동등물)의 "감소" 또는 "억제"는 증상(들)의 중증도 또는 빈도를 감소시키는 것, 또는 증상(들)의 제거를 나타낸다.

[0047] 본원에서 "개체" 및 "환자"와 상호교환적으로 사용된 "대상체"는 척추동물, 전형적으로 포유류, 및 보통 인간을 나타낸다. 포유류로는, 한정하는 것은 아니지만, 마우스, 래트, 토끼, 유인원, 소, 양, 돼지, 개, 고양이, 농장 동물, 스포츠 동물, 애완동물, 말, 및 영장류를 포함한다.

[0048] "치환된"은 탄소(들) 또는 수소(들)에 대한 하나 이상의 결합이 비-수소 및 비-탄소 원자에 대한 결합에 의해 대체되는, 본원에서 정의된 것과 같은 기를 나타내고, "치환기"는, 한정하는 것은 아니지만, 할로겐 원자; 하이드록실 기, 알콕시 기, 아릴옥시, 및 아실옥시 기와 같은 기의 산소 원자; 티올 기, 알킬 및 아릴 설퍼아이드 기, 설폰 기, 설포닐 기, 및 설포사이드 기와 같은 기의 황 원자; 니트로, -NH<sub>2</sub>, 알킬아민, 다이알킬아민, 아릴아민, 알킬아릴아민, 다이아릴아민, 알콕시아미노, 하이드록시아미노, 아실아미노, 설포닐아미노, N-옥사이드, 이미드, 및 엔아민과 같은 기의 질소 원자; 및 다양한 다른 기의 기타 헤테로원자를 포함한다. "치환기"는 또한 탄소(들) 또는 수소(들) 원자에 대한 하나 이상의 결합이 옥소, 아실, 아미도, 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 카르복실, 및 에스테르 기의 산소; 이민, 옥심, 하이드라존, 및 니트릴과 같은 기의 질소와 같은 헤테로원자에 대한 고차순 결합(예컨대 이중- 또는 삼중-결합)에 의해 대체되는 기를 포함한다. "치환기"는 추가로 또한 탄소(들) 또는 수소(들) 원자에 대한 하나 이상의 결합이 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴 기에 대한 결합에 의해 대체되는 기를 포함한다. 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴 기의 경우, "치환기"는 여전히 추가로, 치환된 및 비치환된 알킬 기를 포함한다. 다른 치환기들로는 에틸닐, 비닐, 카르복실 및 그것의 에스테르 및 아미드, 하이드록시메틸, 및 메틸을 포함한다. 또 다른 "치환기"는 트라이플루오로메틸 또는 다른 플루오로알킬 기 및 이러한 기들을 함유하는 기타 기이다. 동일한 또는 인접한 탄소 원자들 상의 2개의 치환기는 그것들이 결합되는 탄소 원자들과 함께 헤테로고리형 또는 사이클로알킬 기를 형성한다. 전형적으로, 특정 기는 0(비치환된), 1, 2 또는 3개의 치환기를 가질 수 있다. 당업자에게 명백해지는 것과 같이, 치환기로의 치환은 1000 분자량보다 큰 중합체 모이어티를 초래하지 않을 것이다.

[0049] "설포나미드 또는 설포나미도"는 일가 라디칼 -SO<sub>2</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>를 나타내며, 여기서 NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>는 상기 정의된 것과 같은 "아미노" 기이다.

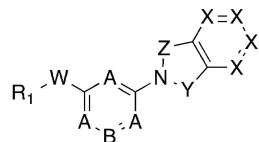
[0050] "치료적 유효량"은 유익한 또는 바람직한 결과를 이루기에 충분한, GPR120에 의해 매개된 질환에 걸린 환자에게 투여되는 양이다. 치료적 유효량은 1회 이상의 투여, 적용, 또는 투여량으로 투여될 수 있다.

[0051] 상태 또는 환자를 "치료하는" 또는 상태 또는 환자"의 치료"는 증상들의 감소와 같은 임상 결과를 포함한, 유익

한 또는 원하는 결과를 얻기 위한 단계들을 취하는 것을 나타낸다. 본 발명의 목적에 대해, 유익한 또는 원하는 임상 결과는, 한정하는 것은 아니지만, GPR120에 의해 매개된 질환의 하나 이상의 증상의 경감 또는 개선; 그러한 질환의 정도의 감소; 그러한 질환 진행의 지연 또는 둔화; 그러한 질환의 개선, 완화, 또는 안정화; 또는 기타 유익한 결과를 포함한다.

[0052] 병리학적 상태 또는 질환의 증상 또는 증상들의 "감소" 또는 "억제"(및 이 문구와 문법적 등가물)는 증상(들)의 중증도 또는 빈도를 감소시키는 것, 또는 증상(들)의 제거를 나타낸다.

[0053] 따라서, 제1 측면으로, 발명은 식 I의 화합물 또는 그것의 호변체, 동위원소 이성질체 및 입체이성질체, 및 전술한 것들 중 임의의 것의 전구약물, 및 전술한 모든 것의 제약학적으로 허용되는 염 및 용매화물을 제공한다:



[0054]

식 I

[0055]

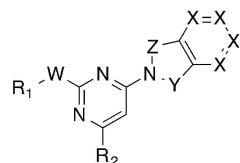
상기 식에서,

[0056]

각각의 A는 독립적으로 N 또는 CH이고; B는 N 또는 CR<sub>2</sub>이며, 단 A 또는 B 중 적어도 하나는 N이고; W는 공유 결합 또는 O이고; 각각의 X는 독립적으로 CH, CR<sub>3</sub> 또는 N이며, 여기서 R<sub>3</sub>은 할로젠, 알킬, 알콕시, 또는 CN이고; Y는 SO<sub>2</sub>, CO, CH<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, 또는 -CH(CH<sub>3</sub>)-이고; Z는 -CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, -C(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)-, CO, -(CO)CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, 또는 -CHCH-이고; R<sub>1</sub>은 선택적으로 치환된 알킬 기, 선택적으로 치환된 3-7원 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴 기, 또는 선택적으로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴 기이고; R<sub>2</sub>는 H, 할로젠, CN, OCH<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, -NH-아실, 선택적으로 치환된 알킬 기, 선택적으로 치환된 아미도 기, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 또는 헤테로사이클릴 기, 또는 선택적으로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴 기이다.

[0057]

하나의 바람직한 구체예에서, 중심 헤테로사이클은, 한정되는 것은 아니지만 식 II와 같은, 선택적으로 치환된 5,6- 또는 6,6-이환 융합 고리 시스템을 포함하는 이- 또는 삼치환된 피리미딘이다:



[0059]

식 II

[0060]

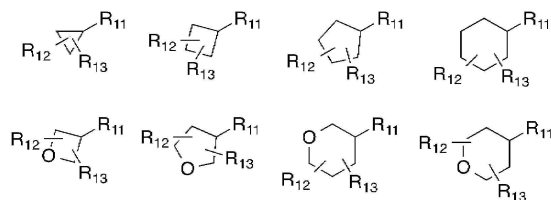
식에서, W는 공유 결합 또는 O이고; 각각의 X는 독립적으로 CH, CR<sub>3</sub> 또는 N이며, 여기서 R<sub>3</sub>은 할로젠, 알킬, 알콕시 또는 CN이고; Y는 SO<sub>2</sub>, CO, CH<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, 또는 -CH(CH<sub>3</sub>)-이고; Z는 -CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, -C(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)-, CO, -(CO)CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, 또는 -CHCH-이고; R<sub>1</sub>은 선택적으로 치환된 알킬 기, 선택적으로 치환된 3-7원 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴 기, 또는 선택적으로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴 기이고; R<sub>2</sub>는 H, 할로젠, CN, OCH<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NHAc, 선택적으로 치환된 알킬 기, 선택적으로 치환된 아미도 기, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 또는 헤테로사이클릴 기, 또는 선택적으로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴 기이다.

[0061]

식 II의 더 바람직한 구체예에서, W는 O이고, R<sub>1</sub>은 선택적으로 치환된 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴 기이다. 구체적인 바람직한 사이클로알킬 및 헤테로사이클릴 기의 예들이 아래 제시되며, 여기서 R<sub>11</sub>은 W에 부착된다. R<sub>12</sub> 및 R<sub>13</sub>은 독립적으로 H, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, 또는 F이다.

[0062]

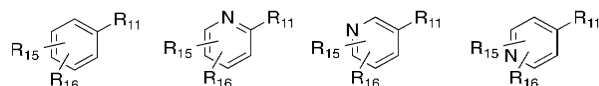




[0063]

[0064]

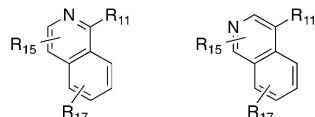
식 II의 다른 더 바람직한 구체예에서, W는 O이고, R<sub>1</sub>은 선택적으로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴 기이다. 구체적인 바람직한 아릴 및 헤테로아릴 기의 예들이 아래 제시되며, 여기서 R<sub>11</sub>은 W에 부착되고, R<sub>15</sub>는 H, 할로젠, 알킬, CF<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, 또는 CN이고, R<sub>16</sub>은 H, 할로젠, 알킬, CF<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CN, NHCOR<sub>14</sub>, 또는 N(CH<sub>3</sub>)COR<sub>14</sub>이며, 여기서 R<sub>14</sub>는 알킬, 사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이다.



[0065]

[0066]

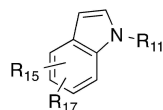
식 II의 다른 더 바람직한 구체예에서, W는 O이고, R<sub>1</sub>은 선택적으로 치환된 융합 이환 아릴 또는 헤테로아릴 기이다. 구체적인 바람직한 융합 이환 아릴 또는 헤테로아릴 기의 예들이 아래 제시되며, 여기서 R<sub>11</sub>은 W에 부착되고, R<sub>15</sub> 및 R<sub>17</sub>은 독립적으로 H, 할로젠, 알킬, CF<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, 또는 CN이다.



[0067]

[0068]

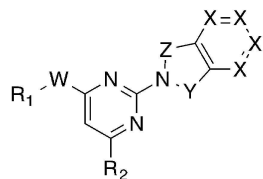
식 II의 다른 더 바람직한 구체예에서, W는 공유 결합이고, R<sub>1</sub>은 선택적으로 치환된 이환 아민이다. 구체적인 바람직한 이환 아민의 예들이 아래 제시되며, 여기서 R<sub>11</sub>은 W에 부착되고, R<sub>15</sub> 및 R<sub>17</sub>은 독립적으로 H, 할로젠, 알킬, CF<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> 또는 CN이다.



[0069]

[0070]

제2의 바람직한 구체예에서, 중심 헤테로사이클은, 한정되는 것은 아니지만 식 III과 같은, 선택적으로 치환된 5,6- 또는 6,6-이환 융합 고리 시스템을 포함하는 이- 또는 삼치환된 피리미딘이다:



[0071]

[0072]

식 III

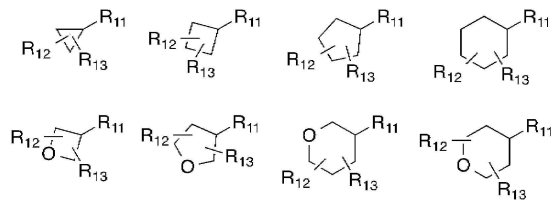
[0073]

식에서, W는 공유 결합 또는 O이고; 각각의 X는 독립적으로 CH, CR<sub>3</sub> 또는 N이며, 여기서 R<sub>3</sub>은 할로젠, 알킬, 알콕시, CN이고; Y는 SO<sub>2</sub>, CO, CH<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, 또는 -CH(CH<sub>3</sub>)-이고; Z는 -CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, -C(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)-, CO, -(CO)CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, 또는 -CHCH-이고; R<sub>1</sub>은 선택적으로 치환된 알킬 기, 선택적으로 치환된 3-7원 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴 기, 또는 선택적으로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴 기이고; R<sub>2</sub>는 H, 할로젠, CN, OCH<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NHAc, 선택적으로 치환된 알킬 기, 선택적으로 치환된 아미도 기, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 또는 헤테로사이클릴 기, 또는 선택적으로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴 기이다.

[0074]

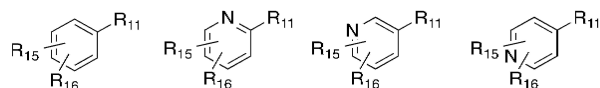
식 III의 더 바람직한 구체예에서, W는 O이고, R<sub>1</sub>은 선택적으로 치환된 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴 기이다. 구체적인 바람직한 사이클로알킬 및 헤테로사이클릴 기의 예들이 아래 제시되며, 여기서 R<sub>11</sub>은 W에 부착된

다.  $R_{12}$  및  $R_{13}$ 은 독립적으로 H,  $CH_3$ ,  $CF_3$ , 또는 F이다.



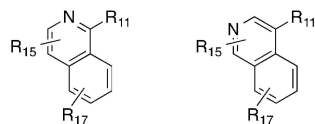
[0075]

식 III의 다른 더 바람직한 구체예에서, W는 O이고,  $R_1$ 은 선택적으로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴 기이다. 구체적인 바람직한 아릴 및 헤테로아릴 기의 예들이 아래 제시되며, 여기서  $R_{11}$ 은 W에 부착되고,  $R_{15}$ 는 H, 할로젠, 알킬,  $CF_3$ ,  $OCH_3$ ,  $OCF_3$ , 또는  $CN$ 이고,  $R_{16}$ 은 H, 할로젠, 알킬,  $CF_3$ ,  $OCH_3$ ,  $OCF_3$ ,  $CN$ ,  $NHCOR_{14}$  또는  $N(CH_3)COR_{14}$ 이며, 여기서  $R_{14}$ 는 알킬, 사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이다.



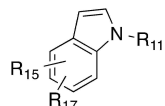
[0077]

식 III의 다른 더 바람직한 구체예에서, W는 O이고,  $R_1$ 은 선택적으로 치환된 융합 이환 아릴 또는 헤테로아릴 기이다. 구체적인 바람직한 융합 이환 아릴 또는 헤테로아릴 기의 예들이 아래 제시되며, 여기서  $R_{11}$ 은 W에 부착되고,  $R_{15}$  및  $R_{17}$ 은 독립적으로 H, 할로젠, 알킬,  $CF_3$ ,  $OCH_3$ ,  $OCF_3$ , 또는  $CN$ 이다.



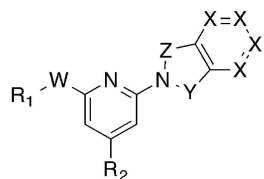
[0079]

식 III의 다른 더 바람직한 구체예에서, W는 공유 결합이고,  $R_1$ 은 선택적으로 치환된 이환 아민이다. 구체적인 바람직한 이환 아민의 예들이 아래 제시되며, 여기서  $R_{11}$ 은 W에 부착되고,  $R_{15}$  및  $R_{17}$ 은 독립적으로 H, 할로젠, 알킬,  $CF_3$ ,  $OCH_3$ ,  $OCF_3$ , 또는  $CN$ 이다.



[0081]

제3의 바람직한 구체예에서, 중심 헤테로사이클은, 한정되는 것은 아니지만 식 IV와 같은, 선택적으로 치환된 5,6- 또는 6,6-이환 융합 고리 시스템을 포함하는 이- 또는 삼치환된 피리딘이다:



[0083]

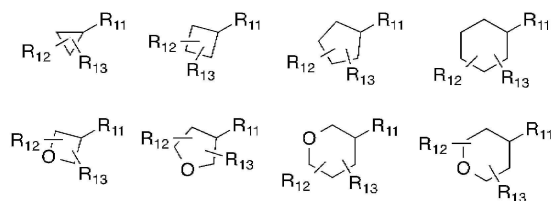
식 IV

식에서, W는 공유 결합 또는 O이고; 각각의 X는 독립적으로 CH,  $CR_3$  또는 N이며, 여기서  $R_3$ 은 할로젠, 알킬, 알콕시,  $CN$ 이고; Y는  $SO_2$ , CO,  $CH_2$ ,  $-C(CH_3)_2-$ , 또는  $-CH(CH_3)-$ 이고; Z는  $-CH_2-$ ,  $-CH(CH_3)-$ ,  $-C(CH_3)_2-$ ,  $-C(CH_2CH_2)-$ , CO,  $-(CO)CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$ , 또는  $-CHCH-$ 이고;  $R_1$ 은 선택적으로 치환된 알킬 기, 선택적으로 치환된 3-7원 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴 기, 또는 선택적으로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴 기이고;  $R_2$ 는 H, 할로젠, CN,  $OCH_3$ ,  $OCF_3$ , NHAc, 선택적으로 치환된 알킬 기, 선택적으로 치환된 아미도 기, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 또는 헤테로사이클릴 기, 또는 선택적으로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴 기이다.

[0086]

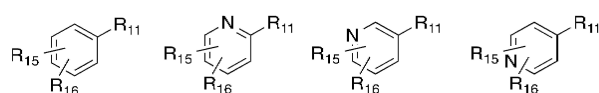
식 IV의 더 바람직한 구체예에서, W는 O이고,  $R_1$ 은 선택적으로 치환된 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴

기이다. 구체적인 바람직한 사이클로알킬 및 헤테로사이클릴 기의 예들이 아래 제시되며, 여기서  $R_{11}$ 은 W에 부착된다.  $R_{12}$  및  $R_{13}$ 은 독립적으로 H,  $CH_3$ ,  $CF_3$ , 또는 F이다.



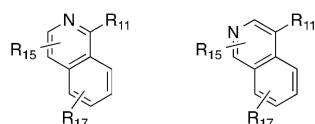
[0087]

식 IV의 다른 더 바람직한 구체예에서, W는 O이고,  $R_1$ 은 선택적으로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴 기이다. 구체적인 바람직한 아릴 및 헤테로아릴 기의 예들이 아래 제시되며, 여기서  $R_{11}$ 은 W에 부착되고,  $R_{15}$ 는 H, 할로젠, 알킬,  $CF_3$ ,  $OCH_3$ ,  $OCF_3$  또는 CN이고,  $R_{16}$ 은 H, 할로젠, 알킬,  $CF_3$ ,  $OCH_3$ ,  $OCF_3$ , CN,  $NHCOR_{14}$ ,  $N(CH_3)COR_{14}$ 이며, 여기서  $R_{14}$ 는 알킬, 사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이다.



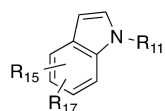
[0089]

식 IV의 다른 더 바람직한 구체예에서, W는 O이고,  $R_1$ 은 선택적으로 치환된 융합 이환 아릴 또는 헤테로아릴 기이다. 구체적인 바람직한 융합 이환 아릴 또는 헤테로아릴 기의 예들이 아래 제시되며, 여기서  $R_{11}$ 은 W에 부착되고,  $R_{15}$  및  $R_{17}$ 은 독립적으로 H, 할로젠, 알킬,  $CF_3$ ,  $OCH_3$ ,  $OCF_3$ , 또는 CN이다.



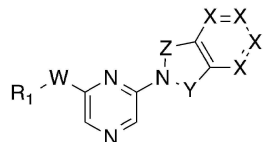
[0091]

식 IV의 다른 더 바람직한 구체예에서, W는 공유 결합이고,  $R_1$ 은 선택적으로 치환된 이환 아민이다. 구체적인 바람직한 이환 아민의 예들이 아래 제시되며, 여기서  $R_{11}$ 은 W에 부착되고,  $R_{15}$  및  $R_{17}$ 은 독립적으로 H, 할로젠, 알킬,  $CF_3$ ,  $OCH_3$ ,  $OCF_3$  또는 CN이다.



[0093]

제4의 바람직한 구체예에서, 중심 헤테로사이클은, 한정되는 것은 아니지만 식 V와 같은, 선택적으로 치환된 5,6- 또는 6,6-이환 융합 고리 시스템을 포함하는 이치환된 피라진이다:



[0095]

식 V

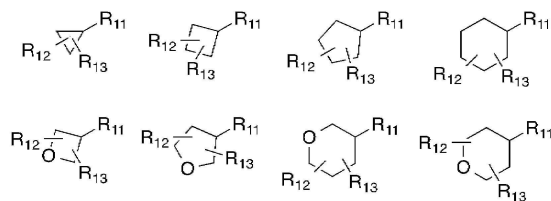
[0096]

식에서, W는 공유 결합 또는 O이고; 각각의 X는 독립적으로 CH,  $CR_3$  또는 N이며, 여기서  $R_3$ 은 할로젠, 알킬, 알콕시 또는 CN이고; Y는  $SO_2$ , CO,  $CH_2$ ,  $-C(CH_3)_2-$  또는  $-CH(CH_3)-$ 이고; Z는  $-CH_2-$ ,  $-CH(CH_3)-$ ,  $-C(CH_3)_2-$ ,  $-C(CH_2CH_2)-$ , CO,  $-(CO)CH_2-$ , 또는  $-CH_2CH_2-$ ,  $-CHCH-$ 이고;  $R_1$ 은 선택적으로 치환된 알킬 기, 선택적으로 치환된 3-7원 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴 기, 또는 선택적으로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴 기이다.

[0098]

식 V의 더 바람직한 구체예에서, W는 O이고,  $R_1$ 은 선택적으로 치환된 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴 기이다. 구체적인 바람직한 사이클로알킬 및 헤테로사이클릴 기의 예들이 아래 제시되며, 여기서  $R_{11}$ 은 W에 부착된다.

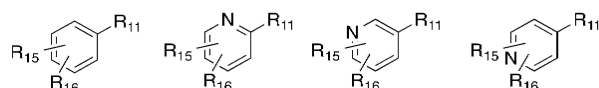
$R_{12}$  및  $R_{13}$ 은 독립적으로 H,  $CH_3$ ,  $CF_3$ , 또는 F이다.



[0099]

[0100]

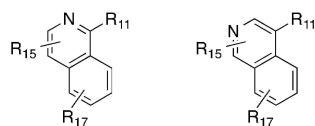
식 V의 다른 더 바람직한 구체예에서, W는 O이고,  $R_1$ 은 선택적으로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴 기이다. 구체적인 바람직한 아릴 및 헤테로아릴 기의 예들이 아래 제시되며, 여기서  $R_{11}$ 은 W에 부착되고,  $R_{15}$ 는 H, 할로젠, 알킬,  $CF_3$ ,  $OCH_3$ ,  $OCF_3$ , 또는 CN이고,  $R_{16}$ 은 H, 할로젠, 알킬,  $CF_3$ ,  $OCH_3$ ,  $OCF_3$ , CN,  $NHCO R_{14}$ , 또는  $N(CH_3)CO R_{14}$ 이며, 여기서  $R_{14}$ 는 알킬, 사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이다.



[0101]

[0102]

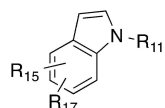
식 V의 다른 더 바람직한 구체예에서, W는 O이고,  $R_1$ 은 선택적으로 치환된 융합 이환 아릴 또는 헤테로아릴 기이다. 구체적인 바람직한 융합 이환 아릴 또는 헤테로아릴 기의 예들이 아래 제시되며, 여기서  $R_{11}$ 은 W에 부착되고,  $R_{15}$  및  $R_{17}$ 은 독립적으로 H, 할로젠, 알킬,  $CF_3$ ,  $OCH_3$ ,  $OCF_3$ , 또는 CN이다.



[0103]

[0104]

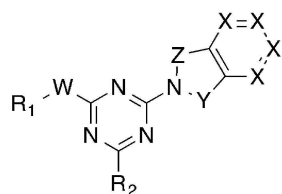
식 V의 다른 더 바람직한 구체예에서, W는 공유 결합이고,  $R_1$ 은 선택적으로 치환된 이환 아민이다. 구체적인 바람직한 이환 아민의 예들이 아래 제시되며, 여기서  $R_{11}$ 은 W에 부착되고,  $R_{15}$  및  $R_{17}$ 은 독립적으로 H, 할로젠, 알킬,  $CF_3$ ,  $OCH_3$ ,  $OCF_3$  또는 CN이다.



[0105]

[0106]

제5의 바람직한 구체예에서, 중심 헤테로사이클은, 한정되는 것은 아니지만 식 VI과 같은, 선택적으로 치환된 5,6- 또는 6,6-이환 융합 고리 시스템을 포함하는 이- 또는 삼치환된 트리아졸이다:



[0107]

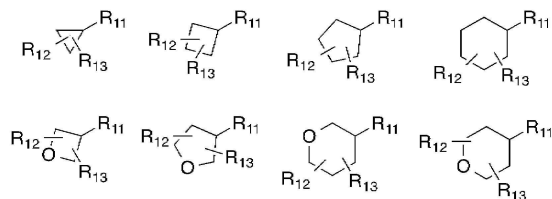
[0108]

식 VI

[0109]

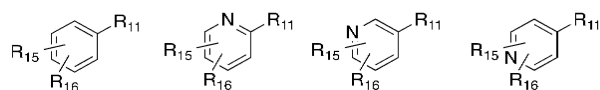
식에서, W는 공유 결합 또는 O이고; 각각의 X는 독립적으로 CH,  $CR_3$  또는 N이며, 여기서  $R_3$ 은 할로젠, 알킬, 알콕시 또는 CN이고; Y는  $SO_2$ , CO,  $CH_2$ ,  $-C(CH_3)_2-$  또는  $-CH(CH_3)-$ 이고; Z는  $-CH_2-$ ,  $-CH(CH_3)-$ ,  $-C(CH_3)_2-$ ,  $-C(CH_2CH_2)-$ , CO,  $-(CO)CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$ , 또는  $-CHCH-$ 이고;  $R_1$ 은 선택적으로 치환된 알킬 기, 선택적으로 치환된 3-7원 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴 기, 또는 선택적으로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴 기이고;  $R_2$ 는 H, 할로젠, CN,  $OCH_3$ ,  $OCF_3$ ,  $NHAc$ , 선택적으로 치환된 알킬 기, 선택적으로 치환된 아미도 기, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 또는 헤테로사이클릴 기, 또는 선택적으로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴 기이다.

[0110] 식 VI의 더 바람직한 구체예에서, W는 O이고, R<sub>1</sub>은 선택적으로 치환된 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴 기이다. 구체적인 바람직한 사이클로알킬 및 헤테로사이클릴 기의 예들이 아래 제시되며, 여기서 R<sub>11</sub>은 W에 부착된다. R<sub>12</sub> 및 R<sub>13</sub>은 독립적으로 H, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, 또는 F이다.



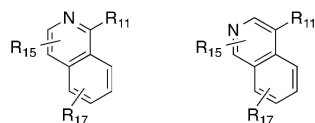
[0111]

[0112] 식 VI의 다른 더 바람직한 구체예에서, W는 O이고, R<sub>1</sub>은 선택적으로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴 기이다. 구체적인 바람직한 아릴 및 헤테로아릴 기의 예들이 아래 제시되며, 여기서 R<sub>11</sub>은 W에 부착되고, R<sub>15</sub>는 H, 할로젠, 알킬, CF<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, 또는 CN이고, R<sub>16</sub>은 H, 할로젠, 알킬, CF<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CN, NHCOR<sub>14</sub>, 또는 N(CH<sub>3</sub>)COR<sub>14</sub>이며, 여기서 R<sub>14</sub>는 알킬, 사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이다.



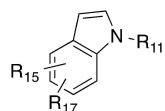
[0113]

[0114] 식 VI의 다른 더 바람직한 구체예에서, W는 O이고, R<sub>1</sub>은 선택적으로 치환된 융합 이환 아릴 또는 헤테로아릴 기이다. 구체적인 바람직한 융합 이환 아릴 또는 헤테로아릴 기의 예들이 아래 제시되며, 여기서 R<sub>11</sub>은 W에 부착되고, R<sub>15</sub> 및 R<sub>17</sub>은 독립적으로 H, 할로젠, 알킬, CF<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, 또는 CN이다.



[0115]

[0116] 식 VI의 다른 더 바람직한 구체예에서, W는 공유 결합이고, R<sub>1</sub>은 선택적으로 치환된 이환 아민이다. 구체적인 바람직한 이환 아민의 예들이 아래 제시되며, 여기서 R<sub>11</sub>은 W에 부착되고, R<sub>15</sub> 및 R<sub>17</sub>은 독립적으로 H, 할로젠, 알킬, CF<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> 또는 CN이다.

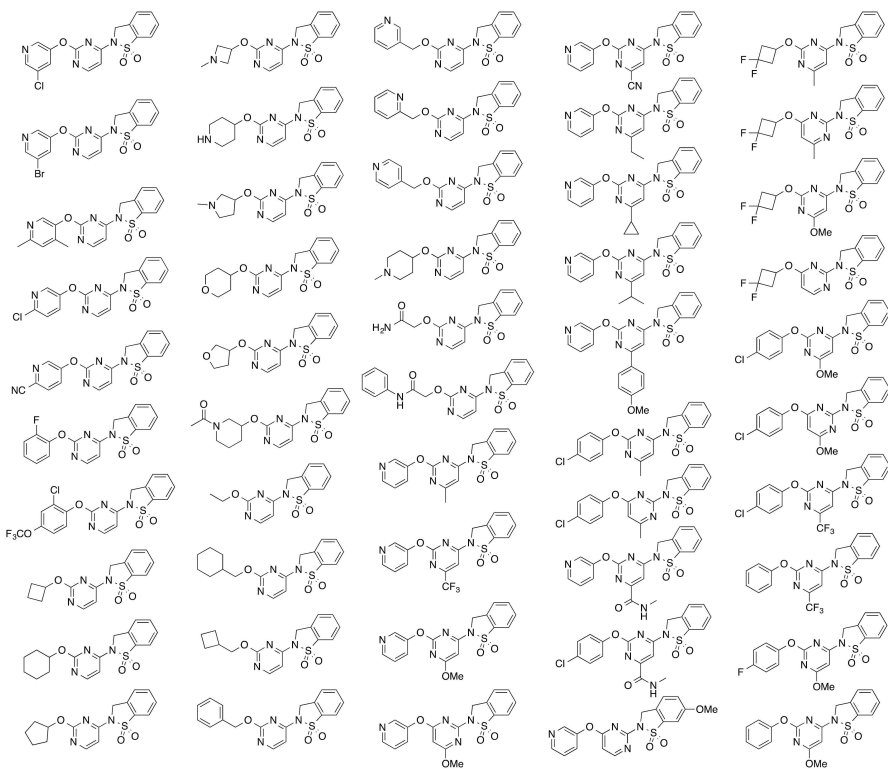


[0117]

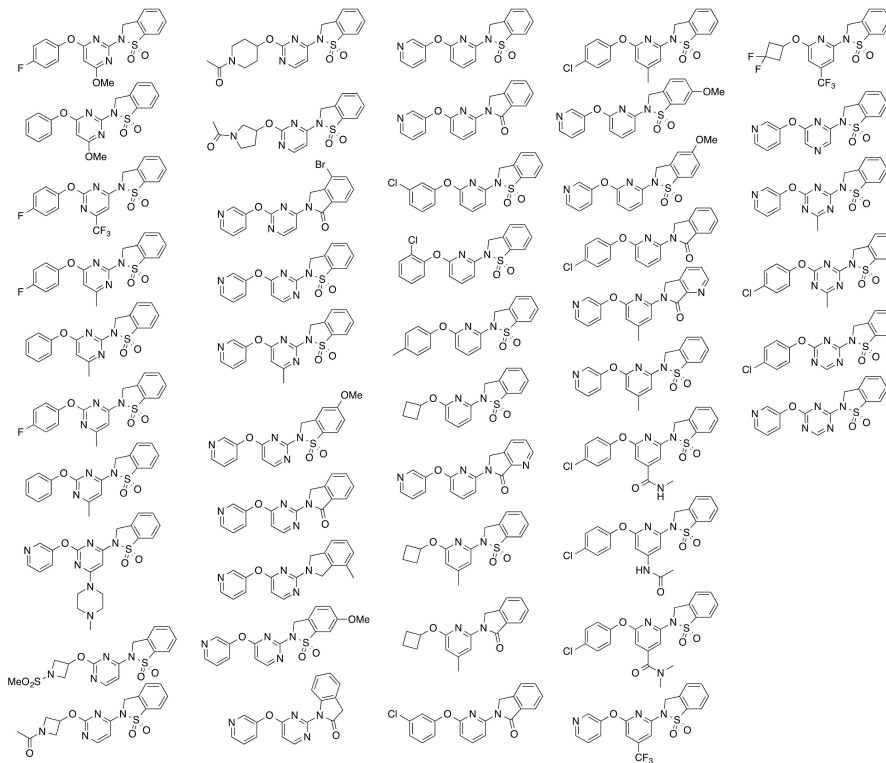
[0118] 다른 측면에서, 여기 제공된 화합물은 다음으로부터 선택된다:



[0119]



[0120]



[0121]

[0122]

본 발명의 특정 화합물들은 아래에서 대략적으로 기술된 것과 같이 합성된다. 본 발명의 다른 화합물들은 하기 실시예 단원에서 예시된 이들 및 기타 방법들 또는 출발 물질, 기타 시약, 및/또는 과정 조건(즉, 반응 온도, 시간, 반응물의 몰비율, 용매, 압력, 등)의 적절한 치환시에 당업자에게 알려져 있는 방법들을 조정함으로써 합성될 수 있다.

[0123]

하나 이상의 키랄 중심을 함유하는 발명의 화합물의 경우, 그러한 화합물들은 순수한 입체이성질체로서, 즉 개별적인 거울상 이성질체 또는 부분입체 이성질체로서, 또는 입체이성질체-풍부화 혼합물로서 제조 또는 분리될 수 있다. 모든 그러한 입체이성질체(및 풍부화된 혼합물)은 다르게 표시되지 않는 한 본원에 제공되고 활용된 화합물들의 범주 내에 포함된다. 순수한 입체이성질체(또는 풍부화된 혼합물)는, 예를 들어, 당업계에 잘 알려져 있는 광학 활성 출발 물질 또는 입체선택적 시약을 사용하여 제조될 수 있다. 대안적으로, 그러한 화합물들의 라세미 혼합물이, 예를 들어, 키랄 칼럼 크로마토그래피, 키랄 용해 시약 등을 사용하여 분리될 수 있다.

[0124]

다른 측면으로, 본 발명은 본 발명의 화합물, 및 적어도 하나의 제약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 조성물, 즉 제약학적 제제를 제공한다. 일반적으로, 본 발명의 화합물은 임의의 허용된 투여 방식에 의해 환자에게 투여하기 위해 제제화될 수 있다. 그러므로, 발명은 발명의 화합물의 고체 및 액체 제제를 제공한다. 다양한 제제 및 약물 전달 시스템이 당업계에서 이용될 수 있다. 예컨대 Gennaro, A.R., ed.(1995) *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18<sup>th</sup> ed., Mack Publishing Co. 참조.

[0125]

전형적으로, 본 발명의 화합물은 다음 경로 중 하나에 의해 제약학적 조성물로서 투여될 것이다: 경구, 전신(예컨대 경피, 비강내 또는 좌약식), 또는 비경구(예컨대 근육내, 정맥내 또는 피하) 투여. 조성물은 정제, 환, 캡슐, 반고체, 분말, 지속적 방출 제제, 용액, 현탁액, 엘릭시르, 에어로졸, 또는 임의의 기타 적절한 조성물의 형태를 취할 수 있다.

[0126]

본 발명의 화합물의 제약학적 투여 형태는 당업계에 잘 알려져 있는 방법들 중 임의의 방법에 의해, 예를 들어, 종래의 혼합, 체거르기, 용해, 용융, 과립화, 당의정 제조, 정제화, 현탁, 압출, 분무-건조, 가루화(levigating), 유화,(나노/마이크로-) 캡슐화, 포착, 또는 동결건조 과정에 의해 제조될 수 있다. 상기에서 지지된 것과 같이, 본 발명의 조성물은 제약학적 용도를 위해 제제로의 활성 분자들의 가공을 용이하게 해주는 하나 이상의 생리적으로 허용되는 비활성 성분을 포함할 수 있다.

[0127]

제약학적 제제는 생체이용률이 표면적을 증가시킴으로써, 즉 입자 크기를 감소시킴으로써 증가될 수 있다는 원리를 기반으로, 빈약한 생체이용률을 보이는 약물을 위해 특히 개발되었다. 예를 들어, 미국 특허 제 4,107,288호는 활성 물질이 거대분자의 가교결합 매트릭스 상에서 지지되는, 10 내지 1,000 nm 범위의 크기의



입자를 가지는 제약학적 제제를 기술한다. 미국 특허 제 5,145,684호는 약물 물질이 표면 변형제의 존재 하에 나노입자(400 nm의 평균 입자 크기)로 분쇄된 후 액체 매질에 분산되어 현저하게 높은 생체이용률을 나타내는 제약학적 제제를 제공하는 제약학적 제제의 제조를 기술한다. 일부 구체예에서, 본 발명의 화합물은 그렇게 제제화된다.

[0128] 조성물은, 일반적으로 적어도 하나의 제약학적으로 허용되는 부형제와 조합된 본 발명의 화합물로 구성된다. 허용되는 부형제는 무독성이고, 투여를 보조하며, 청구된 화합물의 치료적 유익에 불리하게 영향을 미치지 않는다. 그러한 부형제는 임의의 고체, 액체, 반고체이거나, 또는 에어로졸 조성물의 경우에, 당업자에게 일반적으로 이용될 수 있는 가스상 부형제일 수 있다.

[0129] 고체 제약학적 부형제로는 전분, 셀룰로오스, 탈크, 글루코오스, 락토오스, 수크로오스, 젤라틴, 맥아, 쌀, 밀가루, 초크, 실리카겔, 스테아르산 마그네슘, 스테아르산 나트륨, 글리세롤 모노스테아레이트, 염화 나트륨, 탈지 분유 등이 있다. 액체 및 반고체 부형제는 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 물, 에탄올 및 석유, 동물, 식물성 또는 합성 기원의 오일, 에센셜 오일, 대두유, 미네랄 오일, 참깨 기름, 등을 포함한, 다양한 오일로부터 선택될 수 있다. 특히 주사용 용액에 바람직한 액체 담체로는 물, 식염수, 수성 텍스트로오스, 및 글리콜을 포함한다. 다른 적합한 제약학적 부형제 및 그것들의 제제는 Remington's Pharmaceutical Sciences, edited by E. W. Martin(Mack Publishing Company, 18th ed., 1990)에서 기술된다.

[0130] 본 조성물은, 필요하다면, 활성 성분을 함유한 하나 이상의 단위 투여 형태를 함유하는 팩 또는 디스펜서 장치로 제공될 수 있다. 그러한 팩 또는 장치는, 예를 들어, 금속 또는 플라스틱 포일, 에센셜 블리스터 팩, 또는 유리, 및 바이알에서와 같은 고무 마개를 포함할 수 있다. 팩 또는 디스펜서 장치는 투여를 위한 설명서가 수반될 수 있다. 양립하는 제약학적 담체에 제제화된 발명의 화합물을 포함하는 조성물이 또한 제조되고, 적절한 용기에 담기고, 표시된 상태의 치료를 위해 라벨이 붙여질 수 있다.

[0131] 제제 중의 화합물의 양은 당업자에 의해 사용된 전체 범위 내에서 달라질 수 있다. 전형적으로, 제제는 중량 퍼센트(wt%)를 기준으로, 총 제제를 기준으로 약 0.01 내지 99 중량%의 본 발명의 화합물과, 나머지는 하나 이상의 적합한 제약학적 부형제를 함유할 것이다. 일반적으로, 화합물은 약 1 내지 80 중량%의 수준으로 존재한다.

[0132] 다른 측면으로, 발명은 본 발명의 화합물 또는 조성물의 치료적 유효량을 그것을 필요로 하는 GPR120과 접촉시킴으로써 GPR120의 치료 효과를 생성하는 방법을 제공한다. 한 구체예에서, 치료 효과는 세포에서 생성된다. 다른 구체예에서, 접촉은 시험관내에서 또는 생체내에서 수행된다.

[0133] 또 다른 측면으로, 본원에는 본 발명의 화합물 또는 조성물의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 대상체에서 제2형 당뇨병을 치료하는 방법이 제공된다. 한 구체예에서, 대상체는 인간이다.

[0134] 본원에서 인용된 모든 기술적인 및 특허 출판물은 본원에 그 전문이 참조로 포함된다.

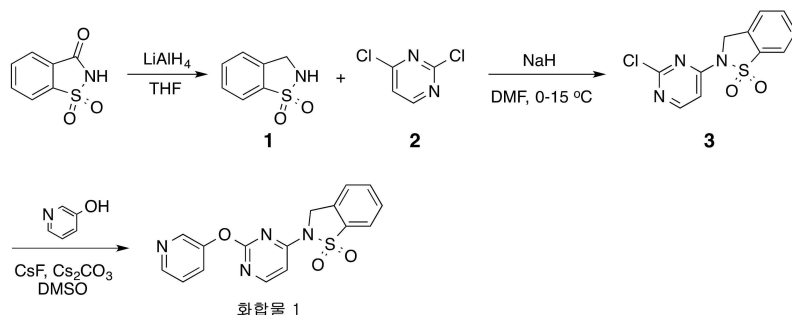
[0135] 발명의 내용 및 상세한 설명에서 기술되는 발명은 하기의 실시예에 의해 예시되며 제한되지 않는다. 실시예 1 내지 146은 발명의 특정 화합물 및 그것들의 합성 방법을 예시한다. 실시예 147 및 148은 GPR120 수용체를 활성화시키는 발명의 화합물의 능력이 생물학적 검정으로 측정될 수 있는 방법을 예시한다.

[0136] **합성예**

[0137] **실시예 1**



[0138] 화합물 1의 합성



[0139]

[0140] 단계 1.

[0141] 사카린(10.0 g, 54.6 mmol)을 0℃에서 THF 300 mL 중 LiAlH<sub>4</sub>(2.24 g, 59.0 mmol)의 용액에 서서히 첨가했다. 반응 혼합물을 비활성 분위기하에 15℃에서 3h 교반했다. 완료시 EtOAc(100 mL)를 서서히 첨가하고 이어서 10% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(100mL)를 첨가했다. 유기층을 분리하고 5% 탄산나트륨 용액 100 mL로 세척하고 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하고 농축하여 1(4.4 g, 97%)을 얻었다.

[0142] 단계 2.

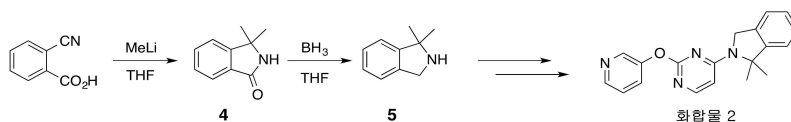
[0143] DMF(4 mL) 중의 1(97.0 mg, 0.57 mmol)의 용액에 0℃에서 NaH(13.9 mg, 0.58 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 0℃에서 30분 교반했다. 다이클로로피리미딘 2(100 mg, 0.48 mmol, 1.0 eq)를 첨가하고, 용액을 15℃로 가온하고 15h 교반했다. 결과의 혼합물을 얼음물(w/w = 1/1, 20 mL)에 붓고 10분 교반했다. 수성상을 EtOAc(30 mL)로 추출했고, 조합된 유기상을 간수(20 mL)로 세척하고 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고 여과하고 진공 농축하여 3(120 mg, 72%)을 얻었다.

[0144] 단계 3.

[0145] DMSO(3 mL) 중의 3(200 mg, 0.71 mmol), 피리딘-3-올(81 g, 852 mmol), CsF (215 mg, 1.42 mmol) 및 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(462 mg, 1.42 mmol)의 용액을 탈기한 다음 비활성 분위기하에 16시간 동안 80℃로 가열했다. 출발 물질이 소비되면 반응 혼합물을 물(50 mL)에 부었다. 혼합물을 EtOAc(60 mL)로 추출했다. 유기상을 간수(30 mL)로 세척하고 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공 농축했다. 결과의 물질을 예비 HPLC에 의해 정제하여 **화합물 1**을 70 mg(29%)을 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 8.56 (d, 1H), 8.52-8.46 (m, 2H), 8.06 (d, 1H), 7.88-7.82 (m, 1H), 7.81-7.68 (m, 3H), 7.51 (dd, 1H), 7.09 (d, 1H), 5.18 (s, 2H); LCMS (ESI+): m/z 341 (M+H).

[0146] **실시예 2**

[0147] 화합물 2의 합성



[0148]

[0149] 단계 1.

[0150] THF(15 mL) 중 2-시아노벤조산(1.50 g, 10.2 mmol)의 용액에 MeLi(1M, 204 mL)를 -78℃에서 적가했다. 결과의 혼합물을 -78℃에서 2h 교반하고 30℃로 가온하고 18h 더 교반했다. 완료시 물(300 mL)을 첨가하고 혼합물을 EtOAc(300 mL)로 추출했다. 유기상을 간수(100 mL)로 세척하고 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고 감압하에 농축했다. 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(페트룰럼 에테르; EtOAc = 1:1)에 의한 정제로 4(400 mg, 22%)를 얻었다.

[0151] 단계. 2

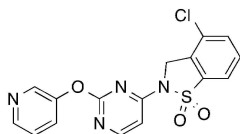
[0152] BH<sub>3</sub>.THF(1M, 5.7 mL)를 THF (6 mL) 중 3,3-다이메틸프탈이미딘(230 mg, 1.43 mmol)의 용액에 비활성 분위기하에 적가했고, 결과의 혼합물을 80℃에서 16h 교반했다. 완료시 MeOH(4 mL)를 첨가하고 반응 혼합물을 5h

교반했다. 감압하의 농축과 예비-TLC(실리카겔, 페트롤럼 에테르: EtOAc = 3:1)에 의한 정제로 **5**를 얻었다.

[0153] **5**로부터 **화합물 2**를 **화합물 1**과 유사한 방식으로 합성했다.  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  8.79 (s, 1H), 8.67–8.66 (d, 1H), 8.27–8.25 (d, 1H), 8.08–8.06 (d, 1H), 7.77–7.74 (m, 1H), 7.30–7.28 (m, 1H), 6.60–6.58 (d, 1H), 4.85 (s, 2H), 1.34 (s, 6H); **LCMS** (ESI):  $m/z$  319.1 (M+H).

[0154] **실시예 3**

[0155] 화합물 3의 합성

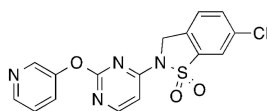


[0156]

[0157] **화합물 3**을 **화합물 1**과 유사한 방식으로 합성했다. **LCMS** (ESI):  $m/z$  375.0 (M+H).

[0158] **실시예 4**

[0159] 화합물 4의 합성

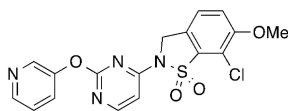


[0160]

[0161] **화합물 4**를 **화합물 1**과 유사한 방식으로 합성했다. **LCMS** (ESI):  $m/z$  375.1 (M+H).

[0162] **실시예 5**

[0163] 화합물 5의 합성

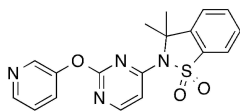


[0164]

[0165] **화합물 5**를 **화합물 1**과 유사한 방식으로 합성했다.  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  8.55–8.50 (m, 4H), 7.79–7.77 (d, 1H), 7.67 (s, 2H), 7.53–7.51 (d, 1H), 7.08–7.07 (d, 1H), 5.7 (s, 2H), 3.98 (s, 3H); **LCMS** (ESI):  $m/z$  405.0 (M+H).

[0166] **실시예 6**

[0167] 화합물 6의 합성

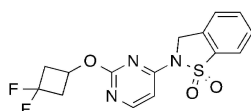


[0168]

[0169] **화합물 6**을 **화합물 1**과 유사한 방식으로 합성했다.  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  8.87 (s, 1H), 8.70–8.69 (d, 1H), 8.59–8.57 (d, 1H), 8.18–8.16 (d, 1H), 8.05–8.03 (d, 1H), 7.88–7.82 (m, 3H), 7.72–7.71 (d, 1H), 7.41–7.40 (d, 1H), 1.64 (s, 6H); **LCMS** (ESI):  $m/z$  369.1 (M+H).

[0170] **실시예 7**

[0171] 화합물 7의 합성

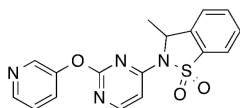


[0172]

[0173] **화합물 7**을 **화합물 1**과 유사한 방식으로 합성했다.  $^1\text{H NMR}$  (메탄올- $d_4$ , 400 MHz)  $\delta$  8.42 (d,  $J=5.52$  Hz, 1H), 7.92 (d,  $J=7.78$  Hz, 1H), 7.86-7.79 (m, 1H), 7.75-7.65 (m, 2H), 7.03 (d,  $J=5.77$  Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.91-4.88 (m, 1H), 3.27-3.18 (m, 2H), 2.93-2.86 (m, 2H); **LCMS** (ESI):  $m/z$  354.0 (M+H).

[0174] **실시예 8**

[0175] 화합물 8의 합성

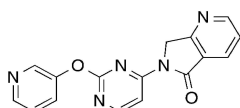


[0176]

[0177] **화합물 8**을 **화합물 1**과 유사한 방식으로 합성했다.  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  8.93-8.92 (d, 1H), 8.71-8.70 (d, 1H), 8.57-8.56 (d, 1H), 8.30-8.29 (d, 1H), 8.06-8.04 (d, 1H), 7.89-7.85 (m, 2H), 7.80-7.78 (d, 1H), 7.72-7.70 (m, 1H), 7.22-7.20 (d, 1H), 5.68-5.64 (m, 1H), 1.57-1.55 (d, 3H); **LCMS** (ESI):  $m/z$  355.0 (M+H).

[0178] **실시예 9**

[0179] 화합물 9의 합성

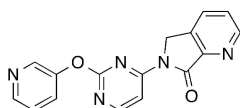


[0180]

[0181] **화합물 9**를 **화합물 1**과 유사한 방식으로 합성했다.  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  9.09-9.08 (d, 1H), 8.90-8.89 (d, 1H), 8.80-8.79 (d, 1H), 8.63-8.62 (d, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.30-8.28 (m, 2H), 8.08-8.06 (m, 1H), 7.64-7.62 (m, 1H), 4.97 (s, 2H); **LCMS** (ESI):  $m/z$  306.1 (M+H).

[0182] **실시예 10**

[0183] 화합물 10의 합성

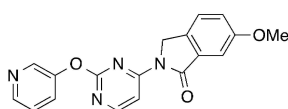


[0184]

[0185] **화합물 10**을 **화합물 1**과 유사한 방식으로 합성했다.  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  8.82-8.81 (d, 1H), 8.60-8.57 (m, 2H), 8.53-8.52 (d, 1H), 8.30-8.29 (d, 1H), 8.21-8.19 (d, 1H), 7.82-7.81 (d, 1H), 7.72-7.69 (m, 1H), 7.58-7.56 (m, 1H), 4.98 (s, 2H); **LCMS** (ESI):  $m/z$  306.1 (M+H).

[0186] **실시예 11**

[0187] 화합물 11의 합성

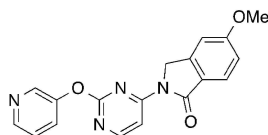


[0188]

[0189] **화합물 11**을 **화합물 1**과 유사한 방식으로 합성했다.  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  8.78-8.65 (m, 2H), 8.53 (d,  $J=4.52$  Hz, 1H), 8.07-7.99 (d,  $J=7.53$  Hz, 1H), 7.65-7.49 (m, 2H), 7.32-7.23 (m, 2H), 6.96 (d,  $J=5.52$  Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 3.85 (s, 3H); **LCMS** (ESI):  $m/z$  335.1 (M+H).

[0190] **실시예 12**

[0191] 화합물 12의 합성

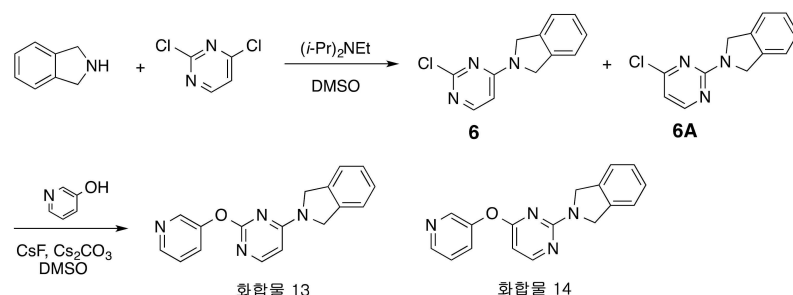


[0192]

[0193] **화합물 12**를 **화합물 1**과 유사한 방식으로 합성했다.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  8.75-8.63 (m, 2H), 8.58-8.42 (m, 1H), 8.07-7.92 (m, 1H), 7.70 (d,  $J=8.53$  Hz, 1H), 7.55 (dd,  $J=8.41$ , 4.64 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.14-7.04 (m, 1H), 6.93 (d,  $J=5.77$  Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 3.93-3.80 (m, 3H); **LCMS** (ESI):  $m/z$  335.0 (M+H).

[0194] **실시예 13 및 14**

[0195] 화합물 13 및 14의 합성



[0196]

[0197] 단계 1.

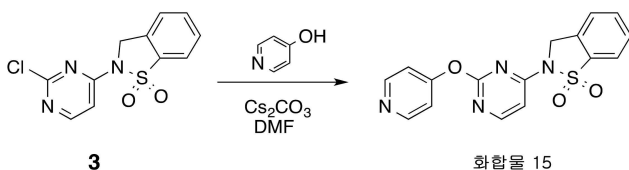
[0198] 아이소인돌린(175 mg, 1.47 mmol)과 다이아이소프로필에틸아민(260 mg, 2.01 mmol)을  $\text{DMSO}$ (4 mL)에 용해했다. 결과의 혼합물을 최대  $30^\circ\text{C}$ 로 가온했고, 1,4-다이클로로프리티딘(199 mg, 1.34 mmol)을 첨가했다. 완료시 물(30 mL)을 첨가하고 결과의 혼합물을  $\text{EtOAc}$ (60 mL)로 추출했다. 유기상을 간수로 세척하고 여과하고 감압하에 농축하여 **6**과 **6A**의 혼합물(440 mg)을 얻었고, 이것을 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용했다.

[0199] 단계 2.

[0200]  $\text{DMSO}$ (5 mL) 중에서 **6**과 **6A**의 혼합물(240 mg, 0.31 mmol), 피리딘-3-올(48 mg, 0.51 mmol),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (202 mg, 0.62 mmol), 및  $\text{CsF}$  (94 mg, 0.62 mmol)를  $120^\circ\text{C}$ 에서 2h 교반했다. 완료시 물(30 mL)을 첨가하고 결과의 혼합물을  $\text{EtOAc}$ (60 mL)로 추출했다. 유기상을 간수로 세척하고 여과하고 감압하에 농축했다. 레지오아이소머를 예비-HPLC에 의해 정제 및 분리하여 **화합물 13**(20 mg, 21%) 및 **화합물 14**(9 mg, 9%)를 얻었고, 이들은 모두 흰색 고체였다. **화합물 13**.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  8.595-8.59 (d, 1H), 8.50-8.49 (d, 1H), 8.10-8.08 (d, 1H), 7.84-7.82 (d, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.57-7.37 (m, 2H), 7.32-7.30 (m, 2H), 6.50-6.48 (d, 1H), 4.78-4.70 (d, 4H); **LCMS** (ESI):  $m/z$ : 291.2 (M+H). **화합물 14**.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400MHz)  $\delta$  8.667-8.661 (d, 1H), 8.56-8.55 (d, 1H), 8.37-8.36 (d, 1H), 7.93-7.90 (d, 1H), 7.64-7.60 (m, 1H), 7.35-7.27 (m, 4H), 6.42-6.40 (d, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.50 (s, 2H); **LCMS** (ESI):  $m/z$  291.2 (M+H).

[0201] **실시예 15**

[0202] 화합물 15의 합성



[0203]

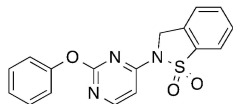
[0204]  $\text{DMF}$ (2 mL) 중의 **3**(40 mg, 0.14 mmol), 피리딘-4-올(16 mg, 0.170 mmol), 및  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (92 mg, 0.28 mmol)의 혼합

물을 45℃에서 1.5h 교반했다. 완료시 혼합물을 여과하고 감압하에 농축했다. 예비-HPLC(0.04% HCl/CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O 시스템)에 의한 정제로 흰색 고체로서 **화합물 15**를 10mg(21%)을 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400MHz) δ 8.85-8.83 (d, 2H), 8.75-8.74 (d, 1H), 8.08-8.06 (d, 1H), 7.89-7.85 (m, 1H), 7.77-7.70 (m, 2H), 7.23-7.19 (m, 1H), 6.37-6.35 (d, 2H), 5.33 (s, 2H); LCMS (ESI): m/z 341.0 (M+H).

[0205] 실시예 16

[0206] 화합물 16의 합성

[0207]

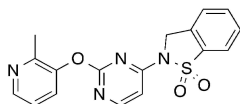


[0208] **화합물 16**을 **화합물 15**와 유사한 방식으로 합성했다. <sup>1</sup>H NMR: (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 8.45-8.44 (d, 1H), 8.04-8.03 (d, 1H), 7.83-7.73 (m, 1H), 7.71-7.67 (m, 2H), 7.44-7.40 (m, 2H), 7.24-7.22 (m, 3H), 7.06-7.05 (d, 1H), 5.15 (s, 2H); LCMS (ESI): m/z 340.0 (M+H).

[0209] 실시예 17

[0210] 화합물 17의 합성

[0211]

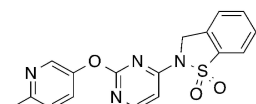


[0212] **화합물 17**을 **화합물 15**와 유사한 방식으로 합성했다. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 8.53-8.52 (d, 1H), 8.50-8.49 (d, 1H), 8.04-8.02 (d, 1H), 7.85-7.81 (t, 1H), 7.72-7.69 (m, 2H), 7.67-7.59 (t, 1H), 7.09-7.07 (d, 1H), 5.16 (s, 2H), 2.43 (s, 3H); LCMS (ESI): m/z 355 (M+H).

[0213] 실시예 18

[0214] 화합물 18의 합성

[0215]

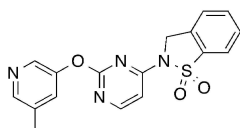


[0216] **화합물 18**을 **화합물 15**와 유사한 방식으로 합성했다. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 9.02 (d, 1H), 8.55-8.54 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.01-7.99 (d, 1H), 7.88-7.87 (d, 1H), 7.84-7.82 (t, 1H), 7.72-7.68 (m, 2H), 7.13-7.12 (d, 1H), 5.09 (s, 2H), 2.83 (s, 3H); LCMS (ESI): m/z 355 (M+H).

[0217] 실시예 19

[0218] 화합물 19의 합성

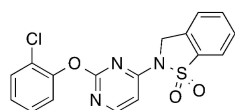
[0219]



[0220] **화합물 19**을 **화합물 15**와 유사한 방식으로 합성했다. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 8.79 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.55-8.53 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.04-8.02 (d, 1H), 7.84-7.82 (t, 1H), 7.73-7.67 (m, 2H), 7.10-7.09 (d, 1H), 5.17 (s, 2H), 2.45 (s, 3H); LCMS (ESI): m/z 355 (M+H).

[0221] 실시예 20

[0222] 화합물 20의 합성

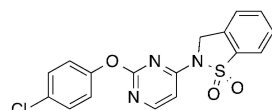


[0223]

[0224] **화합물 20**을 **화합물 15**와 유사한 방식으로 합성했다.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  8.44-8.43 (d, 1H), 8.05-8.03 (d, 1H), 7.83-7.81 (t, 1H), 7.73-7.69 (m, 2H), 7.59-7.57 (d, 1H), 7.42-7.40 (m, 2H), 7.33-7.71 (m, 1H), 7.08-7.07 (d, 1H), 5.17 (s, 2H); **LCMS** (ESI):  $m/z$  374 (M+H).

[0225] **실시예 21**

[0226] 화합물 21의 합성

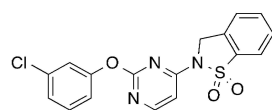


[0227]

[0228] **화합물 21**을 **화합물 15**와 유사한 방식으로 합성했다.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  8.48-8.47 (d, 1H), 8.08-8.04 (d, 1H), 7.84-7.82 (t, 1H), 7.75-7.68 (m, 2H), 7.49-7.47 (d, 2H), 7.32-7.30 (d, 1H), 7.10-7.08 (d, 1H), 5.16 (s, 2H); **LCMS** (ESI):  $m/z$  374 (M+H).

[0229] **실시예 22**

[0230] 화합물 22의 합성

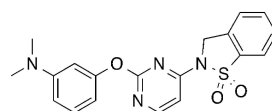


[0231]

[0232] **화합물 22**를 **화합물 15**와 유사한 방식으로 합성했다.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  8.49-8.48 (d, 1H), 8.07-8.05 (d, 1H), 7.85-7.75 (m, 1H), 7.73-7.70 (m, 2H), 7.47-7.43 (m, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.09-7.08 (d, 1H), 5.18 (s, 2H); **LCMS** (ESI):  $m/z$  374.0 (M+H).

[0233] **실시예 23**

[0234] 화합물 23의 합성

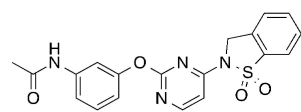


[0235]

[0236] **화합물 23**을 **화합물 15**와 유사한 방식으로 합성했다.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  8.49-8.48 (d, 1H), 8.06-8.04 (d, 1H), 7.84-7.82 (m, 1H), 7.75-7.68 (m, 2H), 7.41-7.39 (m, 1H), 7.14-7.06 (m, 3H), 6.93 (bs, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.01 (s, 6H); **LCMS** (ESI):  $m/z$  383.0 (M+H).

[0237] **실시예 24**

[0238] 화합물 24의 합성



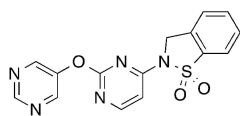
[0239]

[0240] **화합물 24**를 **화합물 15**와 유사한 방식으로 합성했다.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  10.06 (s, 1H), 8.47-8.46 (d, 1H), 8.07-8.05 (d, 1H), 7.87-7.83 (m, 1H), 7.75-7.71 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.37-7.33 (m, 2H), 7.09-7.08 (d, 1H), 6.91-6.90 (d, 1H), 5.19 (s, 2H), 2.04 (s, 3H); **LCMS** (ESI):  $m/z$  397.0 (M+H).

[0241] 실시예 25

[0242] 화합물 25의 합성

[0243]

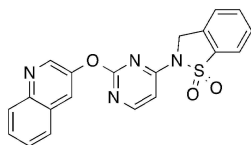


[0244] **화합물 25**를 **화합물 15**와 유사한 방식으로 합성했다.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  9.10 (s, 1H), 8.91 (s, 2H), 8.54-8.52 (d, 1H), 8.06-8.04 (d, 1H), 7.86-7.82 (m, 1H), 7.74-7.68 (m, 2H), 7.12-7.10 (d, 1H), 5.17 (s, 2H); **LCMS** (ESI):  $m/z$  342.0 (M+H).

[0245] 실시예 26

[0246] 화합물 26의 합성

[0247]

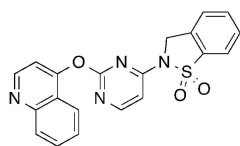


[0248] **화합물 26**을 **화합물 15**와 유사한 방식으로 합성했다.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  8.91-8.90 (d, 1H), 8.52-8.50 (d, 1H), 8.34-8.33 (d, 1H), 8.09-7.99 (m, 3H), 7.84-7.65 (m, 4H), 7.12-7.11 (d, 1H), 5.19 (s, 2H); **LCMS** (ESI):  $m/z$  391.0 (M+H).

[0249] 실시예 27

[0250] 화합물 27의 합성

[0251]

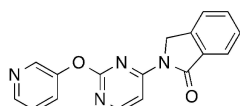


[0252] **화합물 27**을 **화합물 15**와 유사한 방식으로 합성했다.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  8.89-8.87 (d, 1H), 8.57-8.55 (d, 1H), 8.28-8.26 (d, 1H), 8.23-8.21 (d, 1H), 8.11-8.09 (d, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.73-7.68 (m, 2H), 7.47 (m, 1H), 7.42-7.40 (d, 1H), 6.31-6.29 (d, 1H), 5.32 (s, 2H); **LCMS** (ESI):  $m/z$  391.0 (M+H).

[0253] 실시예 28

[0254] 화합물 28의 합성

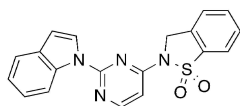
[0255]



[0256] **화합물 28**을 **화합물 15**와 유사한 방식으로 합성했다.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  8.71 (s, 1H), 8.59-8.55 (m, 2H), 8.27-8.27 (d, 1H), 7.87-7.85 (m, 1H), 7.76-7.71 (m, 2H), 7.64 (d, 1H), 4.99 (s, 2H); **LCMS** (ESI):  $m/z$  305.0 (M+H).

[0257] 실시예 29

[0258] 화합물 29의 합성

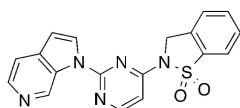


[0259]

[0260] **화합물 29**를 **화합물 15**와 유사한 방식으로 합성했다.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  8.91-8.89 (d, 1H), 8.71-8.69 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.05-8.03 (d, 1H), 7.85-7.83 (d, 1H), 7.78-7.72 (m, 2H), 7.64-7.62 (d, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.24-7.22 (d, 1H), 7.00-6.99 (d, 1H), 6.80-6.79 (d, 1H), 5.28 (s, 2H); **LCMS** (ESI):  $m/z$  363.0 (M+H).

[0261] **실시예 30**

[0262] 화합물 30의 합성

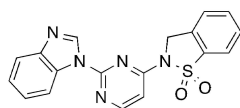


[0263]

[0264] **화합물 30**를 **화합물 15**와 유사한 방식으로 합성했다.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  9.32 (s, 1H), 9.23-9.21 (d, 1H), 8.83-8.81 (d, 2H), 8.06-8.04 (d, 1H), 7.75-7.68 (m, 2H), 7.25-7.17 (m, 3H); **LCMS** (ESI):  $m/z$  364.0 (M+H).

[0265] **실시예 31**

[0266] 화합물 31의 합성

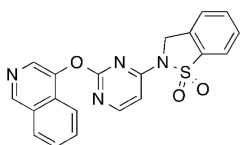


[0267]

[0268] **화합물 31**를 **화합물 15**와 유사한 방식으로 합성했다.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  9.14 (s, 1H), 8.77-8.72 (m, 2H), 8.09-8.07 (d, 1H), 7.83-7.81 (d, 1H), 7.73-7.68 (m, 3H), 7.35-7.13 (d, 1H), 5.33 (s, 2H); **LCMS** (ESI):  $m/z$  364.0 (M+H).

[0269] **실시예 32**

[0270] 화합물 32의 합성

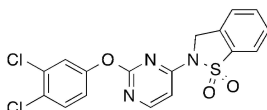


[0271]

[0272] **화합물 32**를 **화합물 15**와 유사한 방식으로 합성했다.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  9.42 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.44-8.42 (d, 1H), 8.35-8.33 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.90-7.83 (m, 4H), 7.75-7.71 (m, 2H), 7.11-7.10 (d, 1H), 7.47 (m, 1H), 5.20 (s, 2H); **LCMS** (ESI):  $m/z$  391.0 (M+H).

[0273] **실시예 33**

[0274] 화합물 33의 합성



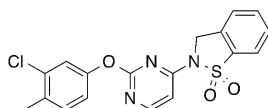
[0275]



[0276] **화합물 33**을 **화합물 15**와 유사한 방식으로 합성했다.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  8.44-8.42 (d, 1H), 7.90-7.88 (d, 1H), 7.79-7.77 (m, 1H), 7.67-7.66 (m, 2H), 7.59-7.57 (d, 1H), 7.51-7.50 (d, 1H), 7.24-7.21 (m, 2H), 5.03 (s, 2H); **LCMS** (ESI):  $m/z$  407.9 (M+H).

[0277] **실시예 34**

[0278] 화합물 34의 합성

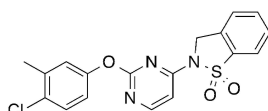


[0279]

[0280] **화합물 34**를 **화합물 15**와 유사한 방식으로 합성했다.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  8.46-8.44 (d, 1H), 8.05-8.03 (d, 1H), 7.83-7.81 (m, 1H), 7.73-7.69 (m, 2H), 7.40-7.37 (d, 2H), 7.16-7.13 (m, 1H), 7.06-7.05 (d, 1H), 5.16 (s, 2H), 2.32 (s, 3H); **LCMS** (ESI):  $m/z$  388.0 (M+H).

[0281] **실시예 35**

[0282] 화합물 35의 합성

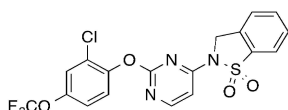


[0283]

[0284] **화합물 35**를 **화합물 15**와 유사한 방식으로 합성했다.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  8.46-8.45 (d, 1H), 8.05-8.03 (d, 1H), 7.83-7.81 (m, 1H), 7.74-7.68 (m, 2H), 7.45-7.42 (d, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.13-7.04 (d, 2H), 5.15 (s, 2H), 2.32 (s, 3H); **LCMS** (ESI):  $m/z$  388.0 (M+H).

[0285] **실시예 36**

[0286] 화합물 36의 합성

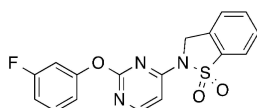


[0287]

[0288] **화합물 36**를 **화합물 15**와 유사한 방식으로 합성했다.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  8.51 (d,  $J=5.77$  Hz, 1H), 8.09 (d,  $J=7.78$  Hz, 1H), 7.92-7.84 (m, 1H), 7.79-7.66 (m, 4H), 7.41 (d,  $J=8.53$  Hz, 1H), 7.12 (d,  $J=5.77$  Hz, 1H), 5.20 (s, 2H); **LCMS** (ESI):  $m/z$  458.0 (M+H).

[0289] **실시예 37**

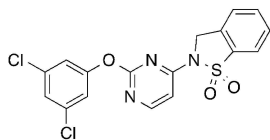
[0290] 화합물 37의 합성



[0291]

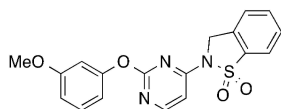
[0292] **화합물 37**를 **화합물 15**와 유사한 방식으로 합성했다.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  8.51-8.49 (d, 1H), 8.08-8.06 (d, 1H), 7.88-7.86 (d, 1H), 7.76-7.71 (m, 2H), 7.49-7.47 (d, 1H), 7.27-7.24 (d, 1H), 7.14-7.09 (m, 3H), 5.18 (s, 2H); **LCMS** (ESI):  $m/z$ : 358.0 (M+H).

[0293] **실시예 38**

[0294] 화합물 38의 합성

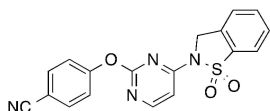
[0295]

[0296] **화합물 38**을 **화합물 15**와 유사한 방식으로 합성했다.  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  5.19 (s, 2H), 7.10 (d, 1H), 7.45–7.58 (m, 3H), 7.67–7.79 (m, 2H), 7.81–7.90 (m, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.52 (d, 1H); **LCMS** (ESI):  $m/z$  409.9 (M+H).

[0297] **실시예 39**[0298] 화합물 39의 합성

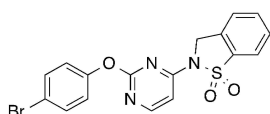
[0299]

[0300] **화합물 39**를 **화합물 15**와 유사한 방식으로 합성했다.  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  8.49 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.91–7.83 (m, 1H), 7.80–7.68 (m, 2H), 7.35 (t, 1H), 7.09 (d, 1H), 6.91–6.80 (m, 3H), 5.20 (s, 2H), 3.78 (s, 3H); **LCMS** (ESI):  $m/z$  370.0 (M+H).

[0301] **실시예 40**[0302] 화합물 40의 합성

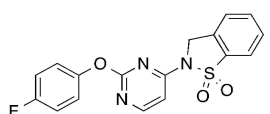
[0303]

[0304] **화합물 40**을 **화합물 15**와 유사한 방식으로 합성했다.  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  8.53 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.96 (d, 2H), 7.90–7.83 (m, 1H), 7.80–7.68 (m, 2H), 7.14 (d, 1H), 5.19 (s, 2H); **LCMS** (ESI):  $m/z$  365.0 (M+H).

[0305] **실시예 41**[0306] 화합물 41의 합성

[0307]

[0308] **화합물 41**을 **화합물 15**와 유사한 방식으로 합성했다.  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  8.50 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.82–7.91 (m, 1H), 7.69–7.80 (m, 2H), 7.64 (d, 2H), 7.28 (d, 2H), 7.10 (d, 1H), 5.19 (s, 2H); **LCMS** (ESI):  $m/z$  419.9 (M+H).

[0309] **실시예 42**[0310] 화합물 42의 합성

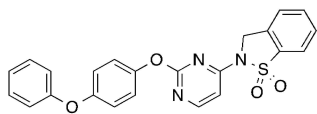
[0311]

[0312] **화합물 42**를 **화합물 15**와 유사한 방식으로 합성했다.  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  8.49 (d, 1H), 8.08 (d,

1H), 7.90-7.82 (m, 1H), 7.79-7.67 (m, 2H), 7.38-7.23 (m, 4H), 7.09 (d, 1H), 5.19 (s, 2H); **LCMS** (ESI): m/z 358.0 (M+H).

[0313] 실시예 43

[0314] 화합물 43의 합성

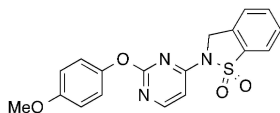


[0315]

[0316] **화합물 43**을 **화합물 15**와 유사한 방식으로 합성했다.  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  8.50 (d,  $J=5.27$  Hz, 1H), 8.08 (d,  $J=7.78$  Hz, 1H), 7.91-7.82 (m, 1H), 7.79-7.63 (m, 2H), 7.43 (t,  $J=7.53$  Hz, 2H), 7.30 (d,  $J=8.53$  Hz, 2H), 7.16 (t,  $J=7.28$  Hz, 1H), 7.12-7.01 (m, 5H), 5.20 (s, 2H); **LCMS** (ESI): m/z 432.0 (M+H).

[0317] 실시예 44

[0318] 화합물 44의 합성

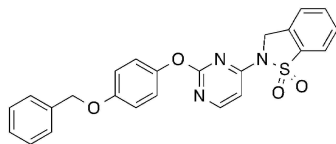


[0319]

[0320] **화합물 44**를 **화합물 15**와 유사한 방식으로 합성했다.  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  8.46 (d,  $J=5.27$  Hz, 1H), 8.08 (d,  $J=7.78$  Hz, 1H), 7.91-7.82 (m, 1H), 7.80-7.60 (m, 2H), 7.19 (d,  $J=8.53$  Hz, 2H), 7.07 (d,  $J=5.52$  Hz, 1H), 6.99 (d,  $J=8.53$  Hz, 2H), 5.19 (s, 2H), 3.79 (s, 3H); **LCMS** (ESI): m/z 370.0 (M+H).

[0321] 실시예 45

[0322] 화합물 45의 합성

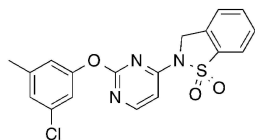


[0323]

[0324] **화합물 45**를 **화합물 15**와 유사한 방식으로 합성했다.  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  8.45-8.44 (d, 1H), 8.08-8.06 (d, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.76-7.71 (m, 2H), 7.49-7.47 (m, 2H), 7.43 (m, 2H), 7.41-7.39 (m, 1H), 7.19-7.17 (m, 2H), 7.07-7.05 (m, 3H), 5.18 (s, 2H), 5.13 (s, 2H); **LCMS** (ESI): m/z 446.1 (M+H).

[0325] 실시예 46

[0326] 화합물 46의 합성

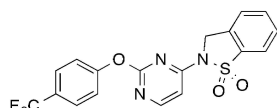


[0327]

[0328] **화합물 46**을 **화합물 15**와 유사한 방식으로 합성했다.  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  8.51 (d,  $J=5.52$  Hz, 1H), 8.09 (d,  $J=7.78$  Hz, 1H), 7.93-7.83 (m, 1H), 7.80-7.61 (m, 2H), 7.22 (d,  $J=12.80$  Hz, 2H), 7.13-6.95 (m, 2H), 5.21 (s, 2H), 2.35 (s, 3H); **LCMS** (ESI): m/z 388.0 (M+H).

[0329] 실시예 47

[0330] 화합물 47의 합성



[0331]

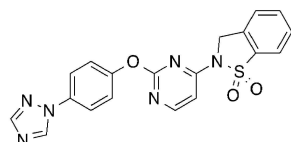
**화합물 47**을 **화합물 15**와 유사한 방식으로 합성했다.  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  8.50 (d,  $J=5.73$  Hz, 1H), 8.06 (d,  $J=7.94$  Hz, 1H), 7.91-7.79 (m, 3H), 7.76-7.67 (m, 2H), 7.51 (d,  $J=8.82$  Hz, 2H), 7.11 (d,  $J=5.73$  Hz, 1H), 5.19 (s, 2H); **LCMS** (ESI):  $m/z$  408.0 (M+H).

[0333]

**실시예 48**

[0334]

화합물 48의 합성



[0335]

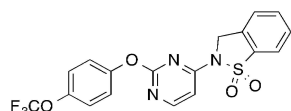
**화합물 48**을 **화합물 15**와 유사한 방식으로 합성했다.  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  9.30 (s, 1H), 8.50 (d,  $J=5.73$  Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.06 (d,  $J=7.50$  Hz, 1H), 7.92 (d,  $J=8.82$  Hz, 2H), 7.87-7.81 (m, 1H), 7.76-7.63 (m, 2H), 7.47 (d,  $J=9.26$  Hz, 2H), 7.09 (d,  $J=5.73$  Hz, 1H), 5.18 (s, 2H); **LCMS** (ESI):  $m/z$  407.0 (M+H).

[0337]

**실시예 49**

[0338]

화합물 49의 합성



[0339]

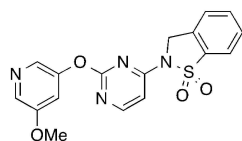
**화합물 49**를 **화합물 15**와 유사한 방식으로 합성했다.  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  8.50-8.48 (d, 1H), 8.09-8.07 (d, 1H), 7.86-7.84 (d, 1H), 7.76 - 7.70 (m, 2H), 7.47-7.40 (m, 4H), 7.10-7.09 (m, 1H), 5.19 (s, 2H); **LCMS** (ESI):  $m/z$  424.0 (M+H).

[0341]

**실시예 50**

[0342]

화합물 50의 합성



[0343]

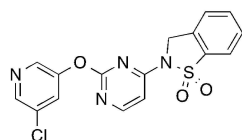
**화합물 50**을 **화합물 15**와 유사한 방식으로 합성했다.  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  8.55-8.53 (d, 1H), 8.37 (m, 2H), 8.08-8.06 (d, 1H), 7.88-7.84 (t, 1H), 7.76-7.69 (m, 3H), 7.11-7.09 (m, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.89 (s, 3H); **LCMS** (ESI):  $m/z$  371.0 (M+H).

[0345]

**실시예 51**

[0346]

화합물 51의 합성

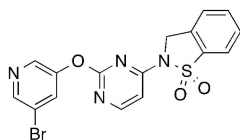


[0347]

[0348] **화합물 51**을 **화합물 15**와 유사한 방식으로 합성했다.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  8.59-8.57 (m, 2H), 8.54-8.52 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.08-8.06 (d, 1H), 7.86-7.84 (m, 1H), 7.76-7.71 (m, 2H), 7.12-7.10 (d, 1H), 5.19 (s, 2H); **LCMS** (ESI): m/z 375.0 (M+H).

[0349] **실시예 52**

[0350] 화합물 52의 합성

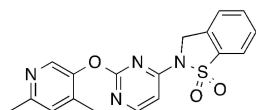


[0351]

[0352] **화합물 52**를 **화합물 15**와 유사한 방식으로 합성했다.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  8.65-8.62 (m, 2H), 8.54-8.52 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.08-8.06 (d, 1H), 7.86-7.84 (m, 1H), 7.76-7.71 (m, 2H), 7.11-7.10 (d, 1H), 5.19 (s, 2H); **LCMS** (ESI): m/z 419.0 (M+H).

[0353] **실시예 53**

[0354] 화합물 53의 합성

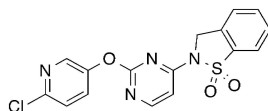


[0355]

[0356] **화합물 53**을 **화합물 15**와 유사한 방식으로 합성했다.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  8.72 (s, 1H); 8.50 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.87-7.80 (m, 1H), 7.77-7.66 (m, 3H), 7.10 (d, 1H), 5.18 (s, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.28 (s, 3H); **LCMS** (ESI): m/z 369.1 (M+H).

[0357] **실시예 54**

[0358] 화합물 54의 합성

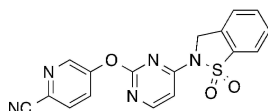


[0359]

[0360] **화합물 54**를 **화합물 15**와 유사한 방식으로 합성했다.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  8.53-8.51 (d, 1H), 8.46-8.45 (d, 1H), 8.08-8.06 (d, 1H), 7.91-7.90 (d, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.76-7.71 (m, 2H), 7.64-7.62 (d, 1H), 7.12-7.10 (d, 1H), 5.18 (s, 2H); **LCMS** (ESI): m/z 375.0 (M+H).

[0361] **실시예 55**

[0362] 화합물 55의 합성

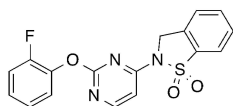


[0363]

[0364] **화합물 55**를 **화합물 15**와 유사한 방식으로 합성했다.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  8.83 (d, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.23-8.17 (m, 1H), 8.14-8.05 (m, 2H), 7.91-7.83 (m, 1H), 7.79-7.68 (m, 2H), 7.15 (d, 1H), 5.19 (s, 2H); **LCMS** (ESI): m/z 366.0 (M+H).

[0365] **실시예 56**

[0366] 화합물 56의 합성

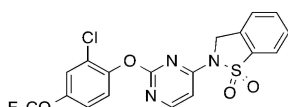


[0367]

[0368] **화합물 56**을 **화합물 15**와 유사한 방식으로 합성했다.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  8.48 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.90–7.81 (m, 1H), 7.79–7.67 (m, 2H), 7.48–7.22 (m, 4H), 7.10 (d, 1H), 5.20 (bs, 2H); **LCMS** (ESI):  $m/z$  358.0 (M+H).

[0369] **실시예 57**

[0370] 화합물 57의 합성

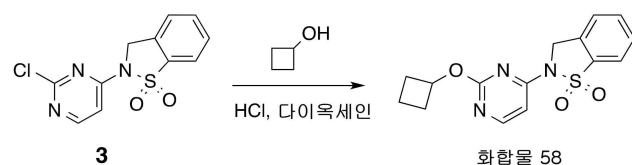


[0371]

[0372] **화합물 57**을 **화합물 15**와 유사한 방식으로 합성했다.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  8.48 (d,  $J=5.73$  Hz, 1H), 8.06 (d,  $J=7.94$  Hz, 1H), 7.91–7.81 (m, 1H), 7.80–7.67 (m, 3H), 7.60 (d,  $J=9.26$  Hz, 1H), 7.52–7.43 (m, 1H), 7.15–7.06 (m, 1H), 5.27–5.14 (m, 2H); **LCMS** (ESI):  $m/z$  458.0 (M+H).

[0373] **실시예 58**

[0374] 화합물 58의 합성

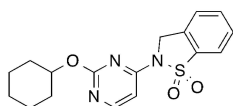


[0375]

[0376] HCl/다이옥세인(4M, 1.5 mL) 중 **3**(30 mg, 0.11 mmol)과 사이클로부탄올(230 mg, 3.2 mmol)의 혼합물을 16h 동안 100℃로 가열했다. 완료시 반응 혼합물을 감압하에 농축했다. 예비-HPLC(0.04% HCl/ $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  시스템)에 의한 정제로 흰색 고체로서 **화합물 58**(1.6 mg, 5%)을 얻었다.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400MHz)  $\delta$  ppm 8.45 (d,  $J=5.73$  Hz, 1H), 8.02 (d,  $J=7.94$  Hz, 1 H), 7.86–7.79 (m, 1H), 7.76–7.65 (m, 2H), 6.89 (d,  $J=5.73$  Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 5.14–5.05 (m, 1H), 2.15–2.01 (m, 2H), 1.78 (q,  $J=10.14$  Hz, 1H), 1.70–1.55 (m, 1H); **LCMS** (ESI):  $m/z$  318 (M+H).

[0377] **실시예 59**

[0378] 화합물 59의 합성



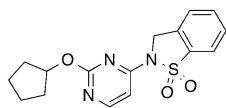
[0379]

[0380] **화합물 59**를 **화합물 58**과 유사한 방식으로 합성했다.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  8.47–8.46 (d, 1H), 8.05–8.03 (d, 1H), 7.86–7.82 (m, 1H), 7.75–7.68 (m, 2H), 6.88–6.87 (d, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.99–4.95 (m, 1H), 2.01–1.90 (m, 2H), 1.75–1.73 (m, 2H), 1.54–1.29 (m, 6H); **LCMS** (ESI):  $m/z$  346 (M+H).

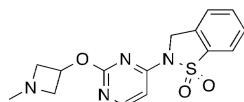
[0381] **실시예 60**

[0382] 화합물 60의 합성

[0383]

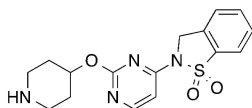


[0384] **화합물 60**을 **화합물 58**과 유사한 방식으로 합성했다.  $^1\text{H NMR}$  (메탄올- $d_4$ , 400 MHz)  $\delta$  8.27 (d,  $J=5.73$  Hz, 1H), 7.87 (d,  $J=7.94$  Hz, 1H), 7.82-7.74 (m, 1H), 7.72-7.62 (m, 2H), 6.47 (d,  $J=6.17$  Hz, 1H), 5.62-5.50 (m, 1H), 5.19-5.05 (m, 2H), 2.20-2.05 (m, 2H), 1.90-1.74 (m, 4H), 1.73-1.57 (m, 2H); **LCMS** (ESI):  $m/z$  332.0 (M+H).

[0385] **실시예 61**[0386] 화합물 61의 합성

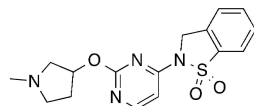
[0387]

[0388] **화합물 61**을 **화합물 58**과 유사한 방식으로 합성했다.  $^1\text{H NMR}$  (메탄올- $d_4$ , 400MHz)  $\delta$  8.17-8.15 (d, 1H), 7.96-7.94 (d, 1H), 7.88-7.84 (m, 1H), 7.74-7.71 (m, 2H), 6.97 (bs, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.47-4.48 (m, 1H), 4.32-4.29 (d, 1H), 4.21-4.16 (m, 1H), 3.89-3.86 (d, 1H), 3.56-3.53 (d, 1H), 3.40 (s, 3H); **LCMS** (ESI):  $m/z$  333.0 (M+H).

[0389] **실시예 62**[0390] 화합물 62의 합성

[0391]

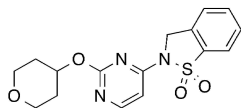
[0392] **화합물 62**를 **화합물 58**과 유사한 방식으로 합성했다.  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  8.28-8.26 (d, 1H), 8.04-8.02 (d, 1H), 7.86-7.82 (t, 1H), 7.74-7.68 (m, 2H), 6.63-6.61 (d, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.20-4.17 (m, 2H), 3.81-3.77 (m, 1H), 3.51-3.46 (t, 2H), 1.83-1.80 (m, 2H), 1.45-1.39 (m, 2H); **LCMS** (ESI):  $m/z$  347.0 (M+H).

[0393] **실시예 63**[0394] 화합물 63의 합성

[0395]

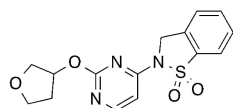
[0396] **화합물 63**을 **화합물 58**과 유사한 방식으로 합성했다.  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  8.51-8.50 (d, 1H), 8.00-7.98 (d, 1H), 7.86-7.81 (m, 1H), 7.75-7.69 (m, 2H), 7.00-6.99 (d, 1H), 5.61-5.55 (m, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.08 (m, 1H), 3.67-3.53 (m, 2H), 3.28-3.18 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.70-2.66 (m, 1H), 2.31-2.22 (m, 1H); **LCMS** (ESI):  $m/z$  347.1 (M+H).

[0397] **실시예 64**

[0398] 화합물 64의 합성

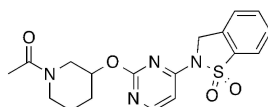
[0399]

[0400] **화합물 64**를 **화합물 58**과 유사한 방식으로 합성했다.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  8.47-8.45 (d, 1H), 8.03-8.01 (d, 1H), 7.82-7.80 (d, 1H), 7.72-7.66 (m, 2H), 6.88-6.87 (d, 1H), 5.16 (s, 1H), 5.14-5.10 (m, 1H), 5.0 (s, 2H), 3.88-3.84 (m, 2H), 3.50-3.44 (m, 2H), 2.07-2.05 (m, 2H), 1.70-1.64 (m, 2H); **LCMS** (ESI):  $m/z$  348.0 (M+H).

[0401] **실시예 65**[0402] 화합물 65의 합성

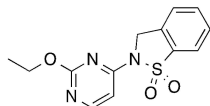
[0403]

[0404] **화합물 65**를 **화합물 58**과 유사한 방식으로 합성했다.  $^1\text{H NMR}$  (메탄올- $d_4$ , 400MHz)  $\delta$  7.94-7.92 (d, 1H), 7.86-7.82 (t, 1H), 7.73-7.69 (m, 2H), 7.10-7.09 (d, 1H), 5.69 (s, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.14-4.10 (m, 1H), 4.02-3.99 (m, 2H), 3.92-3.91 (m, 1H), 2.45-2.35 (m, 2H), 2.26-2.22 (m, 1H); **LCMS** (ESI):  $m/z$  334.0 (M+H).

[0405] **실시예 66**[0406] 화합물 66의 합성

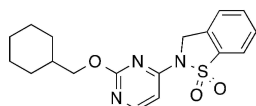
[0407]

[0408] **화합물 66**를 **화합물 58**과 유사한 방식으로 합성했다.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  8.26-8.22 (d, 1H), 7.99-7.97 (d, 1H), 7.82-7.80 (d, 1H), 7.73-7.66 (m, 2H), 6.48-6.46 (d, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 3.97-3.92 (m, 1H), 3.88-3.85 (m, 2H), 3.70-3.66 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 1.72 (m, 2H), 1.52 (m, 1H); **LCMS** (ESI):  $m/z$  389.1 (M+H).

[0409] **실시예 67**[0410] 화합물 67의 합성

[0411]

[0412] **화합물 67**를 **화합물 58**과 유사한 방식으로 합성했다.  $^1\text{H NMR}$  (메탄올- $d_4$ , 400MHz)  $\delta$  8.42 (bs, 1 H), 7.93 (d,  $J=7.94$  Hz, 1H), 7.86-7.79 (m, 1H), 7.75-7.61 (m, 2H), 7.09 (d,  $J=6.17$  Hz, 1H), 5.28-5.12 (m, 2H), 4.56 (q,  $J=7.06$  Hz, 2H), 1.52-1.41 (m, 3H); **LCMS** (ESI):  $m/z$  292.0 (M+H).

[0413] **실시예 68**[0414] 화합물 68의 합성

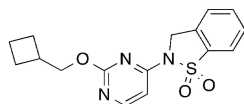
[0415]



[0416] **화합물 68**을 **화합물 58**과 유사한 방식으로 합성했다.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  8.49 (d,  $J=5.77$  Hz, 1H), 8.06 (d,  $J=7.78$  Hz, 1H), 7.91-7.81 (m, 1H), 7.78-7.66 (m, 2H), 6.95 (d,  $J=5.77$  Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.33 (d,  $J=7.03$  Hz, 2H), 2.78 (q,  $J=7.40$  Hz, 1H), 2.15-2.01 (m, 2 H), 1.96-1.76 (m, 4 H); **LCMS** (ESI):  $m/z$  360.1 (M+H).

[0417] **실시예 69**

[0418] 화합물 69의 합성

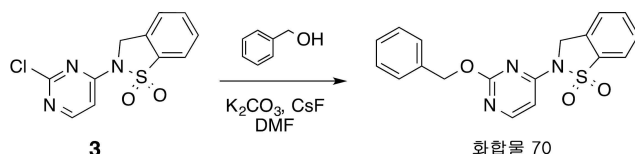


[0419]

[0420] **화합물 69**를 **화합물 58**과 유사한 방식으로 합성했다.  $^1\text{H NMR}$  (메탄올- $d_4$ , 400MHz)  $\delta$  8.40 (d,  $J=6.17$  Hz, 1H), 7.93 (d,  $J=7.94$  Hz, 1H), 7.78-7.86 (m, 1H), 7.74-7.65 (m, 2H), 7.13-7.02 (m, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.36-4.27 (m, 2 H), 1.96-1.64 (m, 6H), 1.40-1.05 (m, 5H); **LCMS** (ESI):  $m/z$  332.1 (M+H).

[0421] **실시예 70**

[0422] 화합물 70의 합성



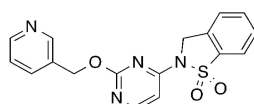
[0423]

[0424] DMF(2 mL) 중의 **3**(30 mg, 0.11 mmol), 벤질알코올(17 mg, 0.16 mmol), 탄산칼륨(29 mg, 0.21 mmol), 및 불화세슘(33 mg, 0.21 mmol)의 혼합물을 비활성 분위기하에 65°C에서 10h 교반했다. 완료시 반응 혼합물을 여과하고 감압하에 농축했다. 예비-HPLC(0.04% HCl/CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O 시스템)에 의한 정제로 **화합물 70**(2 mg, 5%)을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400MHz)  $\delta$  8.51-8.49 (d, 1H), 7.84-7.83 (d, 1H), 7.75-7.70 (m, 2H), 7.50-7.49 (d, 2H), 7.39-7.35 (m, 2H), 7.33-6.98 (m, 1H), 5.43 (s, 2H), 5.20 (s, 2H); **LCMS** (ESI):  $m/z$  354.0 (M+H).

[0425] **실시예 71**

[0426] 화합물 71의 합성

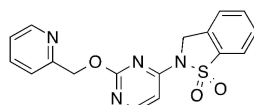


[0427]

[0428] **화합물 71**을 **화합물 70**과 유사한 방식으로 합성했다.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  9.94-9.91 (d, 2H), 9.08-9.04 (d, 1H), 8.88-8.06 (d, 1H), 8.40-8.38 (d, 1H), 8.17-8.15 (d, 1H), 7.93-7.91 (d, 1H), 7.82-7.70 (d, 1H), 7.76-7.64 (d, 1H), 6.16-6.13 (t, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.90-4.89 (d, 2H); **LCMS** (ESI):  $m/z$  355.0 (M+H).

[0429] **실시예 72**

[0430] 화합물 72의 합성



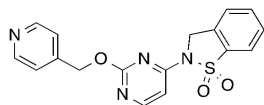
[0431]

[0432] **화합물 72**를 **화합물 70**과 유사한 방식으로 합성했다.  $^1\text{H NMR}$  (메탄올- $d_4$ , 400MHz)  $\delta$  8.85-8.83 (d, 2H), 8.63-8.60 (d, 1H), 8.61-8.50 (d, 1H), 8.24-8.03 (m, 1H), 7.89-7.87 (d, 1H), 7.71-7.69 (m, 1H), 7.03-

7.01 (d, 1H), 5.87 (s, 2H), 5.17-5.11 (d, 2H); LCMS (ESI): m/z 355.0 (M+H).

**실시예 73**

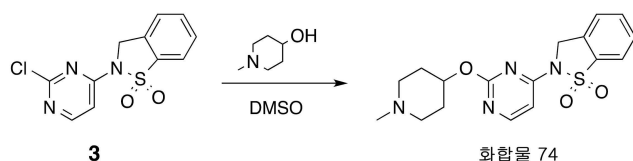
화합물 73의 합성



**화합물 73**을 **화합물 70**과 유사한 방식으로 합성했다.  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  8.83-8.82 (d, 2H), 8.48-8.47 (d, 1H), 8.18-8.16 (d, 2H), 7.88-7.79 (m, 2H), 7.70-7.68 (d, 2H), 7.00-6.99 (d, 1H), 5.82 (s, 2H), 5.09 (s, 2H); LCMS (ESI): m/z 355.0 (M+H).

**실시예 74**

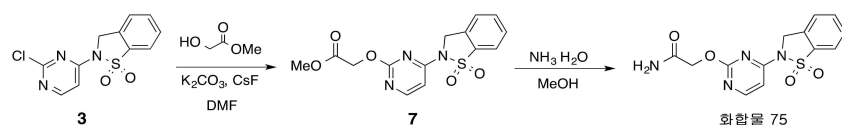
화합물 74의 합성



DMSO(1.0 mL) 중 **3**(30 mg, 0.11 mmol)과 1-메틸피페리딘-4-올(182 mg, 1.59 mmol)의 혼합물을 50℃에서 2h 혼합했다. 예비-HPLC(0.04% HCl/CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O 시스템)에 의한 정제로 흰색 고체로서 **화합물 74**(12 mg, 32%)를 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz)  $\delta$  8.51-8.50 (d, 1H), 7.95-7.92 (m, 1H), 7.86-7.84 (m, 1H), 7.75-7.66 (m, 2H), 7.11-7.06 (m, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.77-4.74 (m, 1H), 3.69-3.66 (d, 1H), 3.51-3.48 (d, 1H), 3.38-3.34 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.65-2.63 (d, 1H), 2.50-2.46 (d, 1H), 2.28-2.21 (m, 1H), 2.11-2.04 (m, 1H); LCMS (ESI): m/z 361.0 (M+H).

**실시예 75**

화합물 75의 합성



단계 1.

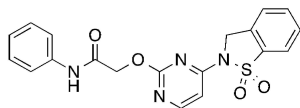
DMF(3 mL) 중 **3**(200 mg, 0.71 mmol), 메틸-2-하이드록시아세트이트(192 mg, 2.13 mmol), CsF(216 mg, 1.42 mmol) 및 탄산칼륨(196 mg, 1.42 mmol)의 혼합물을 비활성 분위기하에 120℃에서 4h 교반했다. 결과의 혼합물을 예비-HPLC(0.075% TFA/CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O 시스템)로 여과 및 정제하여 **7**(60 mg, 25%)을 얻었다.

단계 2.

MeOH(2 mL) 중 **7**(30 mg, 0.09 mmol)의 용액에 NH<sub>3</sub>.H<sub>2</sub>O(9.4 mg, 0.27 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 60℃에서 2h 교반했다. 완료시 반응 혼합물을 감압하에 농축했고, 예비-HPLC(0.04%HCl/CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O 시스템)에 의한 정제로 흰색 고체로서 **화합물 75**(2.5 mg, 8.5%)를 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz)  $\delta$  8.48 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.76-7.72 (t, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.20 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.75 (s, 2H); LCMS (ESI): m/z 321.0 (M+H).

**실시예 76**

[0449] 화합물 76의 합성

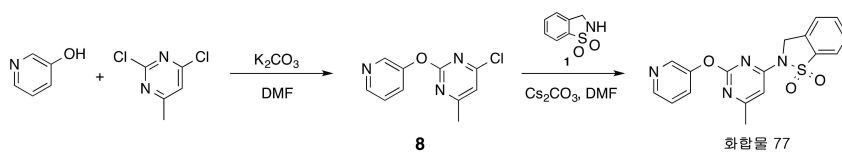


[0450]

[0451] **화합물 76**을 **화합물 75**와 유사한 방식으로 합성했다.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  10.23 (s, 1H), 8.50-8.48 (d, 1H), 8.06-8.04 (d, 1H), 7.84-7.82 (t, 1H), 7.70-7.65 (dd, 2H), 7.62-7.60 (d, 2H), 7.33-7.29 (t, 2H), 7.07-7.05 (t, 1H), 7.05-6.99 (d, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.98 (s, 2H); **LCMS** (ESI):  $m/z$  397 (M+H).

[0452] **실시예 77**

[0453] 화합물 77의 합성



[0454]

[0455] 단계 1.

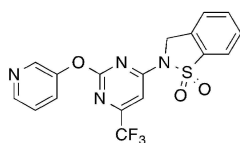
[0456] 무수 DMF(4 mL) 중의 6-메틸-2,4-다이클로로피리미딘(120 mg, 0.74 mmol)과 피리딘-3-올(70 mg, 0.74 mmol)의 용액에 탄산칼륨(204 mg, 1.47 mmol)을 첨가하고 결과의 혼합물을 2시간 동안 50℃로 가열했다. 완료시 반응 혼합물을 물(10 mL)에 붓고 에틸아세테이트(60 mL)로 추출했다. 조합된 유기층을 물(150 mL), 포화 간수(80 mL)로 세척하고 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 여과 및 감압하의 농축으로 **8**(150 mg)을 얻었고, 이것을 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용했다.

[0457] 단계 2.

[0458] 무수 DMF(4 mL) 중의 **8**(150 mg, 0.54 mmol)과 **1**(92 mg, 0.54 mmol)의 용액에 탄산세슘(353 mg, 1.08 mmol)을 첨가하고 결과의 혼합물을 40℃에서 2h 교반했다. 완료시 반응 혼합물을 물(10 mL)에 붓고 에틸아세테이트(60 mL)로 추출했다. 조합된 유기층을 포화 간수로 세척하고 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하고 감압하에 농축했다. 예비-HPLC(0.04% HCl/CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O 시스템)에 의한 정제로 흰색 고체로서 **화합물 77**(3.9 mg, 9.0%)을 얻었다.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400MHz)  $\delta$  8.78 (d, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.10-8.03 (m, 2H), 7.84 (d, 1H), 7.76-7.71 (m, 3H), 6.99 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 2.40 (s, 3H); **LCMS** (ESI):  $m/z$  355.0 (M+H).

[0459] **실시예 78**

[0460] 화합물 78의 합성

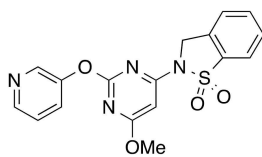


[0461]

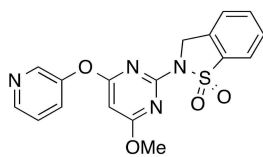
[0462] **화합물 78**을 **화합물 77**과 유사한 방식으로 합성했다.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  9.14 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.63-8.61 (d, 1H), 8.17-8.15 (m, 1H), 7.89-7.80 (m, 2H), 7.70-7.67 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 5.15 (s, 2H); **LCMS** (ESI):  $m/z$  409.0 (M+H).

[0463] **실시예 79 및 80**

[0464] 화합물 79 및 80의 합성



화합물 79



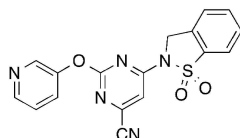
화합물 80

[0465]

[0466] 화합물 **79** 및 화합물 **80**을 화합물 77과 유사한 방식을 합성했다. 아이소머(~1:1 비율)의 분리는 예비-HPLC(0.04% HCl/CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O 시스템)에 의해 달성했다. **화합물 79**. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400MHz) δ 9.19 (s, 1H), 8.76-8.75 (d, 1H), 8.63-8.61 (d, 1H), 8.15-8.13 (m, 1H), 7.85-7.78 (m, 2H), 7.69-7.65 (m, 2H), 6.35 (s, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.01 (s, 3H); **LCMS** (ESI): m/z 371.0 (M+H). **화합물 80**. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400MHz) δ 9.20-9.19 (d, 1H), 8.75-8.73 (d, 1H), 8.58-8.57 (d, 1H), 8.14-8.11 (m, 1H), 7.83-7.77 (m, 2H), 7.68-7.64 (m, 2H), 6.28 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.10 (s, 3H); **LCMS** (ESI): m/z 371.0 (M+H).

[0467] **실시예 81**

[0468] 화합물 81의 합성

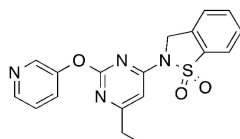


[0469]

[0470] **화합물 81**을 **화합물 77**과 유사한 방식으로 합성했다. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 8.61 (s, 2 H), 8.10-8.08 (d, 1H), 7.95-7.93 (d, 1H), 7.87-7.85 (d, 1H), 7.75-7.71 (m, 2H), 7.65 (m, 2 H), 5.24 (s, 2 H); **LCMS** (ESI): m/z 366 (M+H).

[0471] **실시예 82**

[0472] 화합물 82의 합성

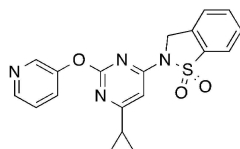


[0473]

[0474] **화합물 82**를 **화합물 77**과 유사한 방식으로 합성했다. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 8.74 (bs, 1H); 8.58 (d, 1H), 8.09-7.98 (m, 2H), 7.89-7.82 (m, 1H), 7.72 (dd, 3H), 6.97 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 2.68 (q, 2H), 1.18 (t, 3H); **LCMS** (ESI): m/z 369.0 (M+H).

[0475] **실시예 83**

[0476] 화합물 83의 합성

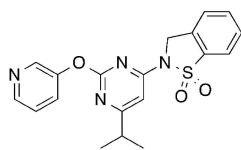


[0477]

[0478] **화합물 83**을 **화합물 77**과 유사한 방식으로 합성했다. <sup>1</sup>H NMR (메탄올-*d*<sub>4</sub>, 400 MHz) δ 9.19 (d, *J*=1.76 Hz, 1H), 8.78 (d, *J*=5.73 Hz, 1H), 8.67 (dd, *J*=8.60, 1.54 Hz, 1H), 8.20 (dd, *J*=8.82, 5.73 Hz, 1H), 7.91-7.78 (m, 2H), 7.68 (dt, *J*=7.61, 3.47 Hz, 2H), 7.00 (s, 1H), 5.16-5.04 (m, 2H), 2.21-2.12 (m, 1H), 1.18-1.11 (m, 4H); **LCMS** (ESI): m/z 381.0 (M+H).

[0479] 실시예 84

[0480] 화합물 84의 합성

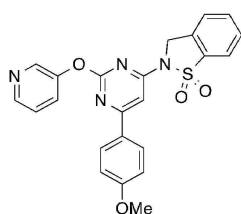


[0481]

[0482] **화합물 84**를 **화합물 77**과 유사한 방식으로 합성했다.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  8.92 (bs, 1H); 8.69 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.85 (t, 2H), 7.76-7.66 (m, 2H), 6.96 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 2.96 (m, 1H), 1.20 (d, 6H); **LCMS** (ESI):  $m/z$  383.1 (M+H).

[0483] 실시예 85

[0484] 화합물 85의 합성

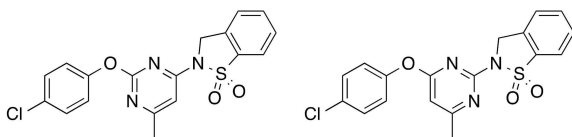


[0485]

[0486] **화합물 85**를 **화합물 77**과 유사한 방식으로 합성했다.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  8.96 (s, 1H), 8.72-8.71 (d, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.06-8.02 (m, 3H), 7.88-7.84 (t, 2H), 7.75-7.72 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.10-7.08 (d, 2H), 5.29 (s, 2H), 3.84 (s, 3H); **LCMS** (ESI):  $m/z$  447.1 (M+H).

[0487] 실시예 86 및 87

[0488] 화합물 86 및 87의 합성



화합물 86

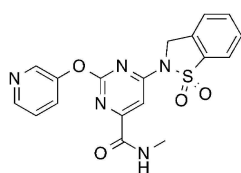
화합물 87

[0489]

[0490] **화합물 86** 및 **화합물 87**를 **화합물 77**과 유사한 방식으로 합성했다. 아이소머의 분리는 예비-HPLC(0.04% HCl/CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O 시스템)에 의해 달성했다. **화합물 86**.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400MHz)  $\delta$  8.07-8.05 (d, 1H), 7.84-7.82 (d, 1H), 7.74-7.70 (m, 2H), 7.50-7.48 (d, 2H), 7.32-7.30 (d, 2H), 6.96 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.37 (s, 3H); **LCMS** (ESI):  $m/z$  388.0 (M+H). **화합물 87**.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  7.97-7.95 (d, 1H), 7.79-7.77 (d, 1H), 7.73-7.71 (d, 1H), 7.67-7.65 (d, 1H), 7.53-7.51 (d, 2H), 7.39-7.37 (d, 2H), 6.63 (s, 1H), 5.04 (s, 2H), 2.42 (s, 3H); **LCMS** (ESI):  $m/z$  388.0 (M+H).

[0491] 실시예 88

[0492] 화합물 88의 합성

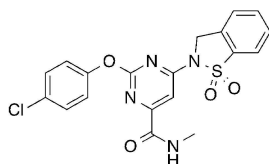


[0493]

[0494] **화합물 88**을 **화합물 77**과 유사한 방식으로 합성했다.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  8.98-8.97 (d, 1H), 8.74-8.72 (t, 2H), 8.35-8.33 (d, 1H), 8.09-8.07 (d, 2H), 7.91-7.84 (m, 2H), 7.75-7.71 (t, 2H), 7.60 (s, 1H), 5.21 (s, 1H), 2.82-2.80 (d, 3H); **LCMS** (ESI):  $m/z$  398.0 (M+H).

[0495] **실시예 89**

[0496] 화합물 89의 합성

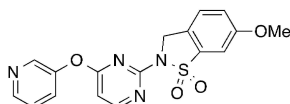


[0497]

[0498] **화합물 89**를 **화합물 77**과 유사한 방식으로 합성했다.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  8.63 (s, 1H), 8.09-8.07 (d, 1H), 7.85-7.83 (d, 1H), 7.76-7.71 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.52-7.50 (d, 2H), 7.41-7.39 (d, 2H), 5.16 (s, 1H), 2.82-2.81 (d, 3H); **LCMS** (ESI):  $m/z$  431.0 (M+H).

[0499] **실시예 90**

[0500] 화합물 90의 합성

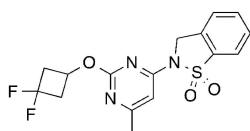


[0501]

[0502] **화합물 90**를 **화합물 77**과 유사한 방식으로 합성했다.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  8.56 (s, 1H), 8.50-8.48 (d, 2H), 7.80-7.78 (d, 1H), 7.64-7.62 (m, 2H), 7.52-7.51 (d, 1H), 7.41-7.39 (d, 1H), 7.08-7.07 (d, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.88 (s, 3H); **LCMS** (ESI):  $m/z$  371.0 (M+H).

[0503] **실시예 91**

[0504] 화합물 91의 합성

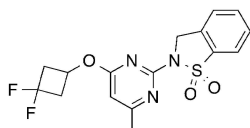


[0505]

[0506] **화합물 91**를 **화합물 77**과 유사한 방식으로 합성했다.  $^1\text{H NMR}$  (메탄올- $d_4$ , 400MHz)  $\delta$  7.98 (d, 1H), 7.93-7.85 (m, 1H), 7.79-7.71 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 5.40 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.42-3.33 (m, 2H), 3.03-2.91 (m, 2H), 2.62 (s, 3H); **LCMS** (ESI):  $m/z$  368.1 (M+H).

[0507] **실시예 92**

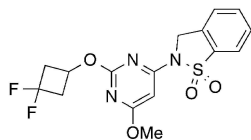
[0508] 화합물 92의 합성



[0509]

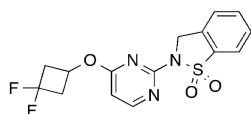
[0510] **화합물 92**를 **화합물 77**과 유사한 방식으로 합성했다.  $^1\text{H NMR}$  (메탄올- $d_4$ , 400MHz)  $\delta$  7.89 (d, 1H), 7.81-7.75 (m, 1H), 7.71-7.64 (m, 2H), 6.46 (s, 1H), 5.26-5.16 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.29-3.21 (m, 2H), 2.81-2.68 (m, 2H), 2.42 (s, 3H); **LCMS** (ESI):  $m/z$  368.0 (M+H).

[0511] **실시예 93**

[0512] 화합물 93의 합성

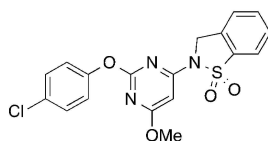
[0513]

[0514] **화합물 93**을 **화합물 77**과 유사한 방식으로 합성했다.  $^1\text{H NMR}$  (메탄올- $d_4$ , 400MHz)  $\delta$  7.89 (d, 1H), 7.82-7.76 (m, 1H), 7.72-7.64 (m, 2H), 6.26 (s, 1H), 5.14 (s, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.01-3.90 (m, 3H), 3.27-3.17 (m, 2H), 2.83-2.70 (m, 2H); **LCMS** (ESI):  $m/z$  384.0 (M+H).

[0515] **실시예 94**[0516] 화합물 94의 합성

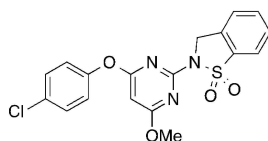
[0517]

[0518] **화합물 94**를 **화합물 77**과 유사한 방식으로 합성했다.  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  8.39-8.38 (d, 1H), 7.92-7.90 (d, 1H), 7.83-7.79 (t, 1H), 7.72-7.69 (m, 2H), 6.62-6.61 (d, 1H), 6.41-6.20 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.28-3.21 (m, 2H), 2.84-2.77 (m, 2H); **LCMS** (ESI):  $m/z$  354.0 (M+H).

[0519] **실시예 95**[0520] 화합물 95의 합성

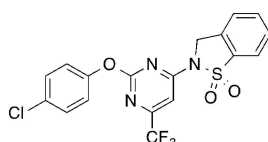
[0521]

[0522] **화합물 95**를 **화합물 77**과 유사한 방식으로 합성했다.  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  8.03 (d,  $J=7.78$  Hz, 1H), 7.90-7.80 (m, 1H), 7.77-7.66 (m, 2H), 7.50 (d,  $J=8.78$  Hz, 2H), 7.41-7.30 (m, 2H), 6.41-6.20 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.84 (s, 3H); **LCMS** (ESI):  $m/z$  404.0 (M+H).

[0523] **실시예 96**[0524] 화합물 96의 합성

[0525]

[0526] **화합물 96**을 **화합물 77**과 유사한 방식으로 합성했다.  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  7.97 (d,  $J=7.78$  Hz, 1H), 7.87-7.78 (m, 1H), 7.76-7.71 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 7.70-7.62 (m, 1H), 7.52 (d,  $J=8.78$  Hz, 2H), 7.36 (d,  $J=8.78$  Hz, 2H), 6.04 (s, 1H), 5.05 (s, 2H); **LCMS** (ESI):  $m/z$  404.0 (M+H).

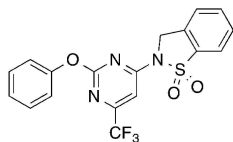
[0527] **실시예 97**[0528] 화합물 97의 합성

[0529]

[0530] **화합물 97**을 **화합물 77**과 유사한 방식으로 합성했다.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  8.10 (d, 1H), 7.90-7.84 (m, 1H), 7.77-7.69 (m, 2H), 7.53 (d, 2H), 7.40 (d, 2H), 7.34 (s, 1H), 5.26 (s, 2H); **LCMS** (ESI): m/z 442.1 (M+H).

[0531] **실시예 98**

[0532] 화합물 98의 합성

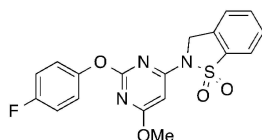


[0533]

[0534] **화합물 98**을 **화합물 77**과 유사한 방식으로 합성했다.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  8.09 (d, 1H), 7.89-7.84 (m, 1H), 7.76-7.71 (m, 2H), 7.50-7.45 (m, 2H), 7.35-7.30 (m, 4H), 5.26 (s, 2H); **LCMS** (ESI): m/z 408.0 (M+H).

[0535] **실시예 99**

[0536] 화합물 99의 합성

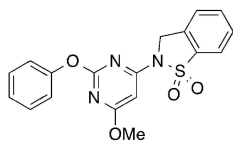


[0537]

[0538] **화합물 99**를 **화합물 77**과 유사한 방식으로 합성했다.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  8.03 (d,  $J=7.78$  Hz, 1H), 7.89-7.80 (m, 1H), 7.75-7.57 (m, 2H), 7.37 (dd,  $J=8.91$ , 4.64 Hz, 2H), 7.32-7.21 (m, 2H), 5.09 (s, 2H), 6.31 (s, 1H), 3.90-3.73 (m, 3H); **LCMS** (ESI): m/z 388.0 (M+H).

[0539] **실시예 100**

[0540] 화합물 100의 합성

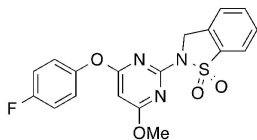


[0541]

[0542] **화합물 100**을 **화합물 77**과 유사한 방식으로 합성했다.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  8.02 (d, 1H), 7.85-7.80 (m, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.47-7.42 (m, 2H), 7.33-7.25 (m, 3H), 6.30 (s, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.81 (s, 3H); **LCMS** (ESI): m/z 370.0 (M+H).

[0543] **실시예 101**

[0544] 화합물 101의 합성



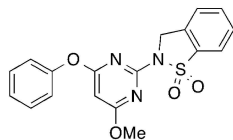
[0545]

[0546] **화합물 101**을 **화합물 77**과 유사한 방식으로 합성했다.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  7.97 (d,  $J=7.78$  Hz, 1H), 7.86-7.77 (m, 1H), 7.75-7.71 (m, 1H), 7.70-7.62 (m, 1H), 7.40-7.25 (m, 4H), 5.95 (s, 1H), 5.11-4.97 (m, 2H), 3.98 (s, 3H); **LCMS** (ESI): m/z 388.0 (M+H).



[0547] 실시예 102

[0548] 화합물 102의 합성

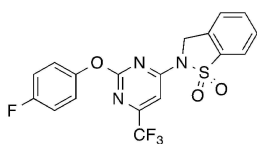


[0549]

[0550] **화합물 102**를 **화합물 77**과 유사한 방식으로 합성했다.  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  7.96 (d, 1H), 7.82-7.76 (m, 1H), 7.73-7.64 (m, 2H), 7.50-7.45 (m, 2H), 7.33-7.28 (m, 3H), 5.86 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.96 (s, 3H); **LCMS** (ESI):  $m/z$  370.1 (M+H).

[0551] 실시예 103

[0552] 화합물 103의 합성

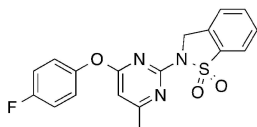


[0553]

[0554] **화합물 103**을 **화합물 77**과 유사한 방식으로 합성했다.  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  8.09 (d, 1H), 7.89-7.84 (m, 1H), 7.76-7.70 (m, 2H), 7.41-7.37 (m, 2H), 7.34-7.31 (m, 2H), 7.30-7.27 (m, 1H), 5.25 (s, 2H); **LCMS** (ESI):  $m/z$  426.0 (M+H).

[0555] 실시예 104

[0556] 화합물 104의 합성

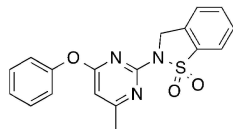


[0557]

[0558] **화합물 104**를 **화합물 77**과 유사한 방식으로 합성했다.  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  7.95 (d, 1H), 7.81-7.76 (m, 1H), 7.73-7.74 (m, 1H), 7.68-7.63 (m, 1H), 7.40-7.35 (m, 2H), 7.33-7.27 (m, 2H), 6.58 (s, 1H), 5.04 (s, 2H), 2.42 (s, 3H); **LCMS** (ESI):  $m/z$  372.1 (M+H).

[0559] 실시예 105

[0560] 화합물 105의 합성

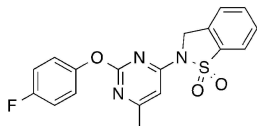


[0561]

[0562] **화합물 105**를 **화합물 77**과 유사한 방식으로 합성했다.  $^1\text{H NMR}$  (DMSO-  $d_6$ , 400MHz)  $\delta$  7.95 (d, 1H), 7.82-7.76 (m, 1H), 7.73-7.64 (m, 2H), 7.51-7.46 (m, 2 H), 7.35-7.30 (m, 3 H), 6.51 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 2.41 (s, 3H); **LCMS** (ESI):  $m/z$  354.0 (M+H).

[0563] 실시예 106

[0564] 화합물 106의 합성

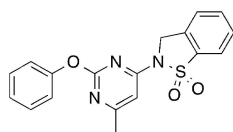


[0565]

[0566] **화합물 106**을 **화합물 77**과 유사한 방식으로 합성했다.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400MHz)  $\delta$  8.05 (d, 1H), 7.87-7.81 (m, 1H), 7.75-7.68 (m, 2H), 7.33-7.21 (m, 4H), 6.94 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 2.36 (s, 3H); **LCMS** (ESI):  $m/z$  372.1 (M+H).

[0567] **실시예 107**

[0568] 화합물 107의 합성

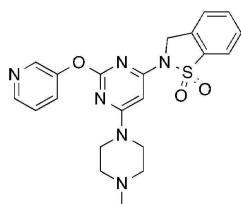


[0569]

[0570] **화합물 107**을 **화합물 77**과 유사한 방식으로 합성했다.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  8.05 (d, 1H), 7.87-7.81 (m, 1H), 7.75-7.67 (m, 2H), 7.47-7.41 (m, 2H), 7.28-7.23 (m, 3H), 6.95 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 2.36 (s, 3H); **LCMS** (ESI):  $m/z$  354.0 (M+H).

[0571] **실시예 108**

[0572] 화합물 108의 합성

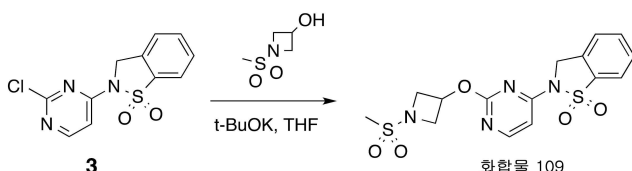


[0573]

[0574] **화합물 108**을 **화합물 77**과 유사한 방식으로 합성했다.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  8.53 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.76 (t, 2H), 7.70-7.59 (m, 2H), 7.47 (dd, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.92 (s, 2H), 3.67 (s, 4H), 2.33 (s, 4H), 2.26 (s, 3H); **LCMS** (ESI):  $m/z$  439.1 (M+H).

[0575] **실시예 109**

[0576] 화합물 109의 합성



[0577]

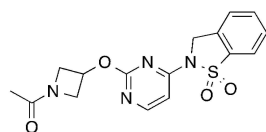
[0578] THF(2 mL) 중의 **3**(120 mg, 0.43 mmol)과 1-메틸설포닐아제티딘-3-올(77 mg, 0.51 mmol)의 용액에 0℃에서 t-BuOK(96 mg, 0.85 mmol)를 첨가했다. 결과의 혼합물을 0℃에서 2h 교반했다. 완료시 0℃에서  $\text{NH}_4\text{Cl}$ (5 mL)을 첨가하여 반응 혼합물을 킨칭한 다음 EtOAc(10 mL)로 추출했다. 조합된 유기층을 간수(10 mL)로 세척하고  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고 여과하고 감압하에 농축했다. HPLC(0.04%  $\text{HCl}/\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  시스템)에 의한 정제로 흰색 고체로서 **화합물 109**(13 mg, 7%)를 얻었다.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400MHz)  $\delta$  8.53-8.46 (m, 1H), 8.05 (d,  $J=7.94$  Hz, 1H), 7.91-7.82 (m, 1H), 7.77-7.52 (m, 2H), 7.03-6.86 (m, 1H), 5.40-5.25 (m, 1H), 5.23-5.13 (m, 2 H), 4.32 (dd,  $J=9.48, 6.84$  Hz, 2H), 4.09-3.96 (m, 2H), 3.06 (s, 3H); **LCMS** (ESI):  $m/z$  397.0

(M+H).

[0579] 실시예 110

[0580] 화합물 110의 합성

[0581]



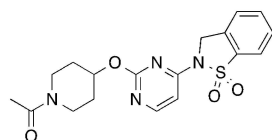
[0582]

화합물 110을 화합물 109와 유사한 방식으로 합성했다.  $^1\text{H NMR}$  (메탄올- $d_4$ , 400MHz)  $\delta$  8.45 (d,  $J=5.77$  Hz, 1H), 7.94 (d,  $J=7.78$  Hz, 1H), 7.88-7.81 (m, 1H), 7.75-7.66 (m, 2H), 7.06 (d,  $J=5.77$  Hz, 1H), 5.47 (bs, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.75 (t,  $J=8.28$  Hz, 1H), 4.55-4.45 (m, 1H), 4.33 (d,  $J=7.53$  Hz, 1H), 4.07 (d,  $J=10.54$  Hz, 1H), 1.94 (s, 3H); **LCMS** (ESI):  $m/z$  361.0 (M+H).

[0583] 실시예 111

[0584] 화합물 111의 합성

[0585]



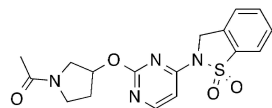
[0586]

화합물 111을 화합물 109와 유사한 방식으로 합성했다.  $^1\text{H NMR}$ : (메탄올- $d_4$ , 400MHz)  $\delta$  8.33 (d,  $J=5.73$  Hz, 1H), 7.87 (d,  $J=7.94$  Hz, 1H), 7.82-7.75 (m, 1H), 7.71-7.62 (m, 2H), 6.54 (d,  $J=5.73$  Hz, 1H), 5.43 (dt,  $J=8.05$ , 4.13 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.08-3.97 (m, 1H), 3.83 (d,  $J=13.67$  Hz, 1H), 3.58-3.39 (m, 2H), 2.30-2.05 (m, 5H), 1.95-1.62 (m, 1H); **LCMS** (ESI):  $m/z$  389.1 (M+H).

[0587] 실시예 112

[0588] 화합물 112의 합성

[0589]



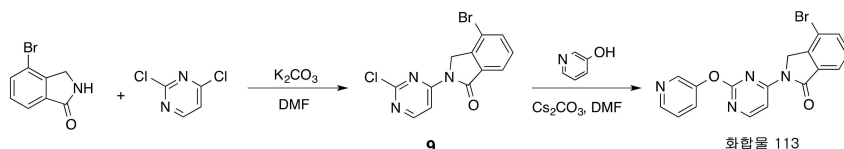
[0590]

화합물 112를 화합물 109와 유사한 방식으로 합성했다.  $^1\text{H NMR}$ : (메탄올- $d_4$ , 400MHz)  $\delta$  8.42 (t,  $J=5.29$  Hz, 1H), 8.02-7.79 (m, 2H), 7.74-7.63 (m, 2H), 7.04 (dd,  $J=16.32$ , 5.73 Hz, 1H), 5.67 (bs, 1H), 5.24-5.11 (m, 2H), 4.02 (dd,  $J=12.35$ , 4.41 Hz, 1H), 3.84-3.44 (m, 4H), 2.47-2.25 (m, 2H), 2.14-2.01 (m, 3H); **LCMS** (ESI):  $m/z$  375.1 (M+H).

[0591] 실시예 113

[0592] 화합물 113의 합성

[0593]



[0594] 단계 1.

[0595]

DMF (3 mL) 중의 2,4-다이클로로피리미딘 (116 mg, 0.78 mmol), 4-브로모아이소인돌린-1-온 (150 mg, 0.71 mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (196 mg, 1.41 mmol)의 혼합물을 탈기하고  $\text{N}_2$ 로 3번 퍼지한 다음, 혼합물을 비활성 분위기하에  $80^\circ\text{C}$ 에서 14h 교반했다. 결과의 혼합물을 여과하고 감압하에 농축했다. 예비-TLC( $\text{SiO}_2$ , 페트롤륨 에테르/에틸아세테이트 = 3:1)에 의한 정제는 연황색 고체로서 9 (80 mg)를 제공했고, 이것을 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사

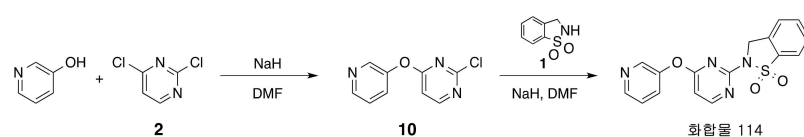
용했다.

[0596] 단계 2.

[0597] DMF(3 mL) 중의 **9**(80 mg, 0.13 mmol), 피리딘-3-올(14.6 mg, 0.15 mmol) 및 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(83 mg, 0.26 mmol)의 혼합물을 탈기하고 N<sub>2</sub>로 3번 세척한 다음, 혼합물을 비활성 분위기하에 50℃에서 1h 교반했다. 반응 혼합물을 여과하고, 이어서 물(20 mL)로 희석하고 에틸아세테이트(3 x 20 mL)로 추출했다. 조합된 유기층을 물(3 x 15 mL) 및 포화 간수(2 x 20 mL)로 세척하고 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 무수 상에서 건조시키고 여과하고 감압하에 농축하여 잔류물을 얻었고, 이것을 예비-HPLC(HCl, 0.05% HCl-ACN)에 의해 정제하여 오렌지색 고체로서 **화합물 113**(13.9 mg, 28%)을 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ 8.89 (s, 1H), 8.69-8.68 (d, 1H), 8.60-8.58 (d, 1H), 8.26-8.24 (m, 2H), 8.00-7.98 (d, 1H), 7.90-7.85 (m, 2H), 7.58-7.54 (m, 1H), 4.88 (s, 2H); LCMS (ESI): m/z 383.0 (M+H).

[0598] 실시예 114

[0599] 화합물 114의 합성



[0600]

[0601] 단계 1.

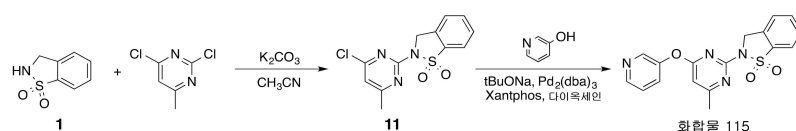
[0602] DMF(100 mL) 중 3-하이드록시피리딘(3.06 g, 32.2 mmol)의 용액을 0℃로 냉각하고 NaH(773 mg, 32.22 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 0℃에서 30분 교반하고 15℃로 가온한 다음 **2**(4.0 g, 26.9 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 3시간 더 교반했다. 완료시 물(100 mL)을 첨가하고 결과의 혼합물을 EtOAc(90 mL)로 추출했다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하고 농축하여 잔류물을 얻었다. 실리카겔 크로마토그래피(페트롤륨 에테르: EtOAc = 50:1 to 20:1)에 의한 정제로 **10**(2.2 g, 37%)을 얻었다.

[0603] 단계 2.

[0604] DMF(4 mL) 중 **1**(97 mg, 0.053 mmol)의 용액을 0℃로 냉각하고 NaH(13.9 mg, 0.058 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 0℃에서 30분 교반한 다음 **10**(100 mg, 0.48 mmol)을 첨가했다. 용액을 0℃에서 15h 교반했다. 결과의 혼합물을 물(20 mL)에 붓고 10분 교반했다. 수성상을 에틸아세테이트(30 mL)로 추출했다. 조합된 유기층을 간수(20 mL)로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하고 농축했다. 예비-HPLC(0.04% NH<sub>3</sub>.H<sub>2</sub>O/ACN/H<sub>2</sub>O 시스템)로 정제하여 흰색 고체로서 **화합물 114**(20 mg)를 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ 8.56 (d, 1H), 8.51-8.46 (m, 2H), 8.06 (d, 1H), 7.88-7.82 (m, 1H), 7.81-7.67 (m, 3H), 7.50 (dd, 8.2 Hz, 1H), 7.09 (d, 1H), 5.17 (s, 2H); LCMS (ESI+): m/z 341 (M+H).

[0605] 실시예 115

[0606] 화합물 115의 합성



[0607]

[0608] 단계 1.

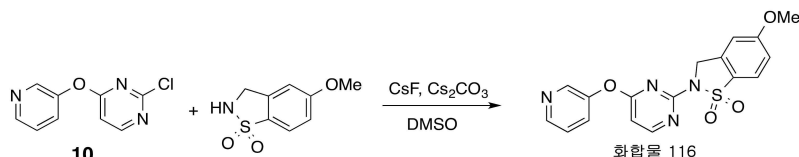
[0609] 무수 CH<sub>3</sub>CN(4 mL) 중의 6-메틸-2,4-다이클로로피리미딘(162 mg, 0.994 mmol)과 **1**(185 mg, 1.1 mmol)의 혼합물에 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(274 mg, 2 mmol)을 첨가하고 혼합물을 80℃에서 3h 교반했다. 감압하에 농축하여 **11**(130 mg)을 얻었고, 이것을 추가의 정제 없이 다음의 단계에 사용했다.

[0610] 단계 2.

[0611] 무수 다이옥세인(3 mL) 중 **11**(130 mg crude material), 피리딘-3-올(26 mg, 0.28 mmol), t-BuONa(45 mg, 0.47 mmol) 및 Xantphos(13.5 mg, 0.023 mmol)의 용액에 Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(21 mg, 0.023 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 비활성 분위기하에 100℃에서 12h 교반하고 여과한 다음 감압하에 농축했다. 예비-HPLC(0.04%HC1/CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O 시스템)로 정제하여 HC1 염으로서 **화합물 115**(3.6 mg, 2.1%)를 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ 8.74 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.71-7.65 (m, 4H), 6.79 (m, 1H), 5.03 (s, 2H), 2.46 (s, 3H); LCMS (ESI): m/z 355.0 (M+H).

[0612] **실시예 116**

[0613] 화합물 116의 합성

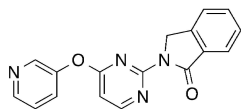


[0614]

[0615] 무수 DMSO(2 mL) 중의 **10**(123 mg, 0.59 mmol), 2,3-다이하이드로-5-메톡시-1,1-다이옥소-1,2-벤즈아이소티아졸 (96 mg, 0.48 mmol) 및 CsF(146 mg, 0.96 mmol)의 혼합물에 탄산세슘(314 mg, 0.96 mmol)을 첨가했다. 결과의 혼합물을 탈기하고 비활성 분위기하에 80℃에서 3h 교반했다. 완료시 혼합물을 여과했다. 예비-HPLC (0.04% HC1/CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O 시스템)로 정제하여 HC1 염으로서 **화합물 116**(3.5 mg, 1.4%)을 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (메탄올-d<sub>4</sub>, 400MHz) δ 9.08 (s, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.10-8.07 (q, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.23-7.14 (m, 3H), 5.03 (s, 2H), 3.93 (s, 3H); LCMS (ESI): m/z 371.0 (M+H).

[0616] **실시예 117**

[0617] 화합물 117의 합성

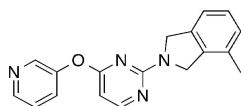


[0618]

[0619] **화합물 117**를 **화합물 116**과 유사한 방식으로 합성했다. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ 8.81 (s, 1H), 8.65-8.63 (d, 1H), 8.57-8.56 (d, 1H), 8.29-8.28 (d, 1H), 8.14-8.13 (d, 1H), 7.87-7.85 (d, 1H), 7.78-7.72 (m, 3H), 7.60-7.58 (m, 1H), 4.98 (s, 2H); LCMS (ESI): m/z 305.1 (M+H).

[0620] **실시예 118**

[0621] 화합물 118의 합성

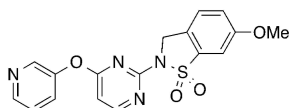


[0622]

[0623] **화합물 118**를 **화합물 116**과 유사한 방식으로 합성했다. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ 8.86 (s, 1H), 8.68-8.67 (d, 1H), 8.43-8.41 (d, 1H), 8.20-8.18 (t, 1H), 7.83-7.81 (t, 1H), 7.18-7.07 (m, 3H), 6.58-6.55 (m, 1H), 4.85-4.80 (d, 2H), 4.54 (s, 1H), 2.25-2.16 (d, 3H); LCMS (ESI): m/z 305.1 (M+H).

[0624] **실시예 119**

[0625] 화합물 119의 합성

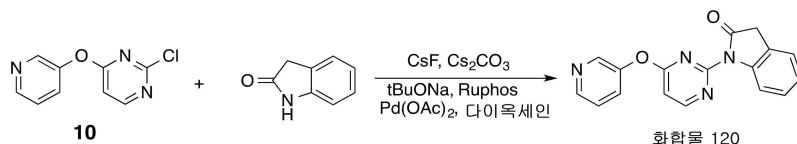


[0626]

[0627] **화합물 119**를 **화합물 116**과 유사한 방식으로 합성했다.  $^1\text{H NMR}$  (메탄올- $d_4$ , 400MHz)  $\delta$  9.08 (s, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.10-8.07 (q, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.23-7.14 (m, 3H), 5.03 (s, 2H), 3.93 (s, 3H); **LCMS** (ESI): m/z 371.0 (M+H).

[0628] **실시예 120**

[0629] **화합물 120의 합성**

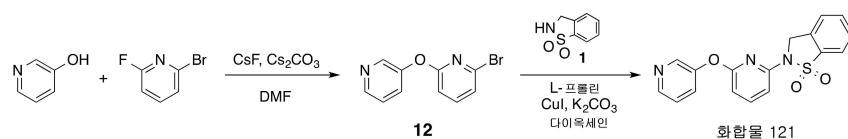


[0630]

[0631] 다이옥세인(2 mL) 중 **10**(150 mg, 0.72 mmol), 2-옥신돌(125 mg, 0.94 mmol), tBuONa(139 mg, 1.44 mmol), Ruphos(67 mg, 0.144 mmol) 및 Pd(OAc) $_2$ (32 mg, 0.144 mmol)의 혼합물을 탈기하고 비활성 분위기하에 100℃에서 12h 교반했다. 완료시 혼합물을 여과하고 감압하에 농축했다. 예비-HPLC(0.04% HCl/CH $_3$ CN/H $_2$ O 시스템)에 의한 정제로 황색 오일로서 **화합물 120**(1 mg)을 얻었다  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400MHz)  $\delta$  8.68 (s, 2H), 8.25 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.69-7.66 (m, 1H), 6.79-6.75 (m, 2H), 6.64 (d, 1H), 6.53 (d, 1H), 6.51 (d, 1H), 6.45 (d, 1H), 3.50 (s, 2H); **LCMS** (ESI): m/z 305.1 (M+H).

[0632] **실시예 121**

[0633] **화합물 121의 합성**



[0634]

[0635] 단계 1.

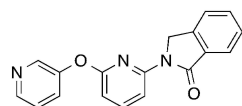
[0636] DMF(5 mL) 중의 2-브로모-6-플루오로피리딘(500 mg, 2.84 mmol), 피리딘-3-올(297 mg, 3.13 mmol), 탄산세슘(1.85 g, 5.68 mmol) 및 CsF(22 mg, 142 mmol)의 혼합물을 120℃에서 2h 교반했다. 완료시 물(40 mL)을 첨가하고 반응 혼합물을 EtOAc(90 mL)로 추출했다. 유기상을 간수(50 mL)로 세척하고 무수 MgSO $_4$ 로 건조시키고 여과하고 감압하에 농축하여 **12**(700 mg)를 얻었다.

[0637] 단계 2.

[0638] 다이옥세인(4 mL) 중의 **12**(100 mg, 0.40 mmol), **1**(67 mg, 0.40 mmol), 탄산칼륨(55 mg, 0.40 mmol), CuI(3.8 mg, 0.019 mmol), 및 L-프롤린(2.3 mg, 0.019 mmol)의 혼합물을 비활성 분위기하에 110℃에서 16h 교반했다. 완료시 물(40 mL)을 첨가하고 반응 혼합물을 EtOAc(90 mL)로 추출했다. 유기상을 간수(50 mL)로 세척하고 감압하에 농축했다. 예비-HPLC(0.075% TFA/CH $_3$ CN/H $_2$ O 시스템)로 정제하여 황색 고체와 TFA 염으로서 **화합물 121**(40 mg, 29%)을 얻었다.  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400MHz)  $\delta$  8.69-8.68 (d, 1H), 8.53-8.52 (d, 1H), 7.99-7.94 (m, 3H), 7.77 (m, 1H), 7.67-7.62 (m, 3H), 7.07-7.05 (d, 1H), 6.83-6.81 (d, 1H), 4.95 (s, 2H); **LCMS** (ESI): m/z 340.1 (M+H).

[0639] **실시예 122**

[0640] **화합물 122의 합성**



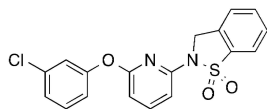
[0641]

[0642] **화합물 122**를 **화합물 121**과 유사한 방식으로 합성했다.  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400MHz)  $\delta$  8.84 (s, 1H), 8.33-8.31

(d, 1H), 8.04-8.00 (t, 1H), 7.82-7.80 (m, 1H), 7.68-7.64 (m, 1H), 7.56-7.54 (d, 2H), 6.94-6.93 (d, 1H), 4.80 (s, 2H); **LCMS** (ESI): m/z 304.0 (M+H).

[0643] 실시예 123

[0644] 화합물 123의 합성

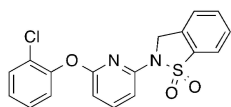


[0645]

[0646] **화합물 123**을 **화합물 121**과 유사한 방식으로 합성했다.  $^1\text{H NMR}$  (메탄올- $d_4$ , 400MHz)  $\delta$  8.20 (s, 1H), 7.90-7.88 (d, 1H), 7.79-7.77 (t, 1H), 7.71-7.67 (m, 2H), 7.58-7.55 (m, 2H), 7.38-7.35 (t, 1H), 7.16-7.15 (d, 1H), 7.04 (s, 1H), 5.15 (s, 2H); **LCMS** (ESI): m/z 373.0 (M+H).

[0647] 실시예 124

[0648] 화합물 124의 합성

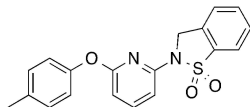


[0649]

[0650] **화합물 124**를 **화합물 121**과 유사한 방식으로 합성했다.  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400MHz)  $\delta$  8.26-8.25 (d, 1H), 8.02-8.00 (d, 1H), 7.83-7.71 (m, 1H), 7.69-7.61 (m, 4H), 7.43-7.40 (m, 2H), 7.42-7.38 (d, 1H), 7.13-7.11 (d, 1H), 5.17 (s, 2H); **LCMS** (ESI): m/z 373.0 (M+H).

[0651] 실시예 125

[0652] 화합물 125의 합성

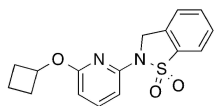


[0653]

[0654] **화합물 125**를 **화합물 121**과 유사한 방식으로 합성했다.  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400MHz)  $\delta$  8.30 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.71-7.69 (m, 3H), 7.45-7.43 (m, 3H), 7.09-7.06 (m, 2H), 5.17 (s, 2H); **LCMS** (ESI): m/z 373.0 (M+H).

[0655] 실시예 126

[0656] 화합물 126의 합성

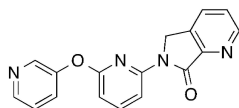


[0657]

[0658] **화합물 126**을 **화합물 121**과 유사한 방식으로 합성했다.  $^1\text{H NMR}$  (메탄올- $d_4$ , 400MHz)  $\delta$  7.99-7.98 (d, 1H), 7.87-7.85 (d, 1H), 7.77-7.75 (d, 1H), 7.68-7.65 (m, 2H), 7.42 (m, 1H), 7.38-7.37 (m, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.76-4.69 (m, 1H), 2.49-2.47 (m, 2H), 2.17-2.12 (m, 2H), 1.75-1.88 (m, 2H); **LCMS** (ESI): m/z 317.0 (M+H).

[0659] 실시예 127

[0660] 화합물 127의 합성

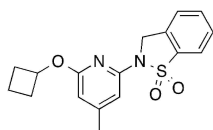


[0661]

[0662] **화합물 127**을 **화합물 121**과 유사한 방식으로 합성했다.  $^1\text{H NMR}$  (메탄올- $d_4$ , 400 MHz)  $\delta$  9.06 (bs, 1H), 8.90 (d,  $J=7.94$  Hz, 1H), 8.83 (d,  $J=2.65$  Hz, 1H), 8.75 (d,  $J=9.26$  Hz, 1H), 8.69 (d,  $J=5.29$  Hz, 1H), 8.51 (d,  $J=2.65$  Hz, 1H), 8.36 (dd,  $J=8.82$ , 1.76 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 8.27 (dd,  $J=7.94$ , 5.73 Hz, 1H), 8.13 (dd,  $J=8.82$ , 5.29 Hz, 1H), 7.92 (dd,  $J=9.04$ , 2.87 Hz, 1H); **LCMS** (ESI):  $m/z$  305.0 (M+H).

[0663] **실시예 128**

[0664] 화합물 128의 합성

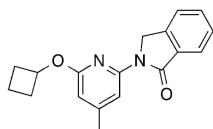


[0665]

[0666] **화합물 128**을 **화합물 121**과 유사한 방식으로 합성했다.  $^1\text{H NMR}$  (메탄올- $d_4$ , 400MHz)  $\delta$  7.86-7.84 (d, 1H), 7.78-7.74 (m, 1H), 7.69-7.63 (m, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 5.22-5.15 (m, 1H), 5.05 (s, 2H), 2.54-2.52 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.14-2.09 (m, 2H), 1.85-1.71 (m, 2H); **LCMS** (ESI):  $m/z$  331.1 (M+H).

[0667] **실시예 129**

[0668] 화합물 129의 합성

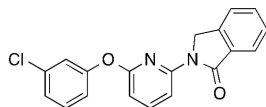


[0669]

[0670] **화합물 129**를 **화합물 121**과 유사한 방식으로 합성했다.  $^1\text{H NMR}$  (메탄올- $d_4$ , 400MHz)  $\delta$  8.41-8.39 (d, 1H), 8.02-8.01 (d, 1H), 7.87-7.85 (d, 1H), 7.69-7.65 (m, 2H), 7.55-7.53 (m, 1H), 7.43-7.40 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.79-4.75 (m, 1H), 2.52-2.49 (m, 2H), 2.19-2.14 (m, 2H), 1.90-1.72 (m, 2H); **LCMS** (ESI):  $m/z$  281.1 (M+H).

[0671] **실시예 130**

[0672] 화합물 130의 합성

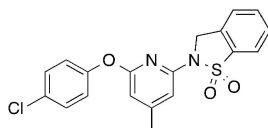


[0673]

[0674] **화합물 130**을 **화합물 121**과 유사한 방식으로 합성했다.  $^1\text{H NMR}$  (메탄올- $d_4$ , 400MHz)  $\delta$  8.64-8.61 (d, 1H), 8.23-8.22 (d, 1H), 7.88-7.86 (d, 1H), 7.70-7.68 (m, 2H), 7.61-7.57 (m, 2H), 7.36-7.34 (m, 1H), 7.17-7.15 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.98-6.96 (d, 1H), 5.16 (s, 2H); **LCMS** (ESI):  $m/z$  337.0 (M+H).

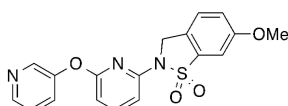
[0675] **실시예 131**



[0676] 화합물 131의 합성

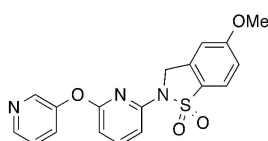
[0677]

[0678] **화합물 131**을 **화합물 121**과 유사한 방식으로 합성했다.  $^1\text{H NMR}$  (메탄올- $d_4$ , 400MHz)  $\delta$  7.86-7.84 (d, 1H), 7.75-7.73 (m, 1H), 7.64-7.60 (m, 2H), 7.41-7.38 (m, 2H), 7.20-7.17 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.87 (s, 2H), 2.40 (s, 3H); **LCMS** (ESI): m/z 387.0 (M+H).

[0679] **실시예 132**[0680] 화합물 132의 합성

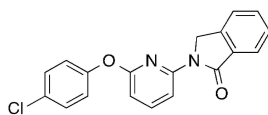
[0681]

[0682] **화합물 132**를 **화합물 121**과 유사한 방식으로 합성했다.  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400MHz) 8.70 (s, 1H), 8.58 (d, J=4.85 Hz, 1H), 8.37 (d, J=2.65 Hz, 1H), 8.20-8.12 (m, 1H), 7.98 (dd, J=8.82, 5.29 Hz, 1H), 7.78 (dd, J=9.04, 2.87 Hz, 1H), 7.63-7.53 (m, 2 =H), 7.41 (d, J=2.65 Hz, 1H), 7.36 (dd, J=8.60, 2.43 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H). 3.92 (s, 1H); **LCMS** (ESI): m/z 370.0 (M+H).

[0683] **실시예 133**[0684] 화합물 133의 합성

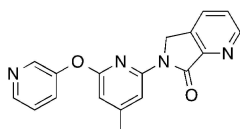
[0685]

[0686] **화합물 133**을 **화합물 121**과 유사한 방식으로 합성했다.  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400MHz)  $\delta$  8.45-8.33 (m, 3H), 7.94-7.92 (d, 1H), 7.77-7.74 (dd, 1H), 7.49-7.45 (m, 3H), 7.42 (s, 2H), 7.28-7.22 (dd, 1H), 5.11 (s, 1H), 3.90 (s, 3H); **LCMS** (ESI): m/z 370.0 (M+H).

[0687] **실시예 134**[0688] 화합물 134

[0689]

[0690] **화합물 134**를 **화합물 121**과 유사한 방식으로 합성했다.  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400MHz)  $\delta$  8.59-8.57 (d, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.83-7.81 (d, 1H), 7.68-7.60 (m, 3H), 7.56-7.55 (d, 1H), 7.46-7.44 (d, 2H), 7.09-7.07 (d, 2H), 5.10 (s, 1H); **LCMS** (ESI): m/z 337.0 (M+H).

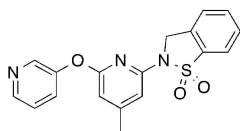
[0691] **실시예 135**[0692] 화합물 135의 합성

[0693]

[0694] **화합물 135**를 **화합물 121**과 유사한 방식으로 합성했다.  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400MHz)  $\delta$  8.91 (s, 1H), 8.78-8.77 (d, 1H), 8.69-8.68 (d, 1H), 8.23 (s, 2H), 8.13-8.11 (d, 1H), 7.89-7.86 (m, 1H), 7.66-7.63 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.80 (s, 2H), 2.45 (s, 3H); **LCMS** (ESI):  $m/z$  319.1 (M+H).

[0695] **실시예 136**

[0696] 화합물 136의 합성

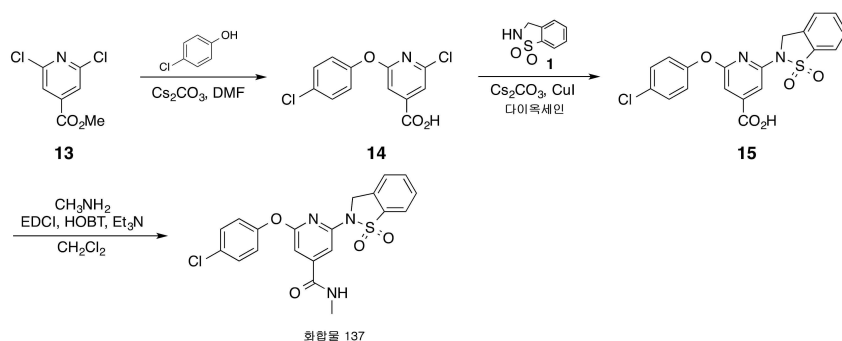


[0697]

[0698] **화합물 136**를 **화합물 121**과 유사한 방식으로 합성했다.  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400MHz)  $\delta$  8.87 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.20-8.19 (d, 1H), 7.97-7.95 (d, 1H), 7.81-7.78 (m, 2H), 7.68-7.65 (m, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.97 (s, 2H), 2.41 (s, 3H); **LCMS** (ESI):  $m/z$  354.0 (M+H).

[0699] **실시예 137**

[0700] 화합물 137의 합성



[0701]

[0702] 단계 1.

[0703] DMF(30 mL) 중의 **13**(500 mg, 2.43 mmol), 4-클로로페놀(312 mg, 2.43 mmol),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (1.58 g, 4.85 mmol) 및 CsF(369 mg, 2.43 mmol)의 혼합물을 탈기하고  $\text{N}_2$ (3X)로 퍼지했다. 혼합물을 100℃에서 12h 교반한 다음 냉각하고 물(100 mL)에 부었다. 용액을 에틸아세테이트(3 x 40 mL)로 추출했고, 유기층을 포화 간수(80 mL)로 세척하고 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하고 농축했다. 조 물질을 예비-TLC(페트롤륨 에테르:에틸아세테이트 = 1:1)로 정제하여 연황색 고체로서 **14**(380 mg)를 얻었다.

[0704] 단계 2.

[0705] 다이옥세인(2 mL) 중 **14**(200 mg, 0.70 mmol), **1**(143 mg, 0.84 mmol),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (459 mg, 1.41 mmol), CuI(40 mg, 0.21 mmol) 및 2-(다이메틸아미노)아세트산 염산염(30 mg, 0.21 mmol)의 혼합물을 탈기하고  $\text{N}_2$ (3X)로 퍼지했다. 혼합물을  $\text{N}_2$  분위기하에 100℃에서 12h 교반했다. 반응 혼합물을 에틸아세테이트(50 mL)로 희석하고 2N HCl로 pH=7로 조정하고 분리했다. 수성층을 에틸아세테이트(2 x 40 mL)로 추출했고, 조합된 유기층을 포화 간수(80 mL)로 세척하고 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하고 농축하여 연황색 고체로서 **15**(230 mg)를 얻었다.

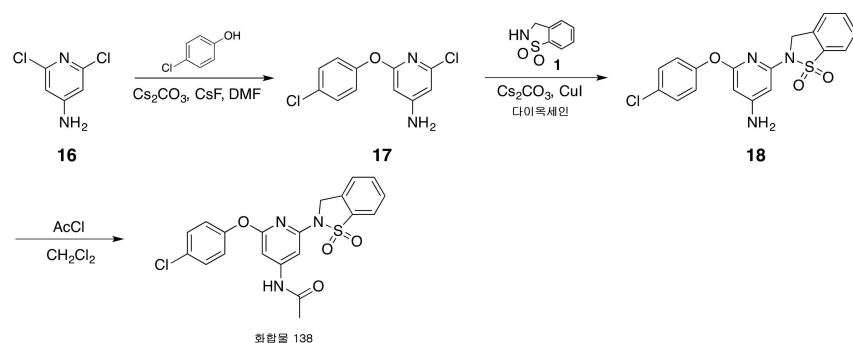
[0706] 단계 3.

[0707]  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (30 mL) 중의 **화합물 15**(210 mg, 0.50 mmol), 메틸아민 염산염(41 mg, 0.60 mmol), EDCI(126 mg, 0.65 mmol), HOBT(89 mg, 0.65 mmol) 및  $\text{Et}_3\text{N}$ (102 mg, 1.01 mmol)의 혼합물을 탈기하고  $\text{N}_2$ (3X)로 퍼지했다. 혼합물을 15℃에서 12h 교반했다. 용액을 물(30 mL)과 포화 간수(30 mL)로 추출하고 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하고 농축했다. 조 물질을 예비-HPLC에 의해 정제하여 흰색 고체로서 **화합물 137**(1045 mg, 44%)을 얻었다.  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400MHz)  $\delta$  8.81 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.83-7.77 (m, 1H), 7.74-7.65 (m, 2H),

7.49 (d, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.33 (d, 2H), 7.06 (s, 1H), 5.04 (s, 2H), 2.81 (d, 3H); **LCMS** (ESI): m/z 430.0 (M+H).

[0708] **실시예 138**

[0709] 화합물 138의 합성



[0710]

[0711] 단계 1.

[0712] DMF(8 mL) 중의 **화합물 16**(500 mg, 3.07 mmol), 4-클로로페닐(394 mg, 3.07 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2.00 g, 6.14 mmol) 및 CsF(466 mg, 3.07 mmol)의 혼합물을 탈기하고 N<sub>2</sub>(3X)로 퍼지했다. 혼합물을 100℃에서 12h 교반한 다음 물(80 mL)에 부었다. 용액을 에틸아세테이트(3 x 40 mL)로 추출했고, 유기층을 포화 간수로 세척하고 무수 황산 나트륨으로 건조시키고 여과하고 농축하여 암갈색 오일로서 **17**(650 mg)을 얻었다.

[0713] 단계 2.

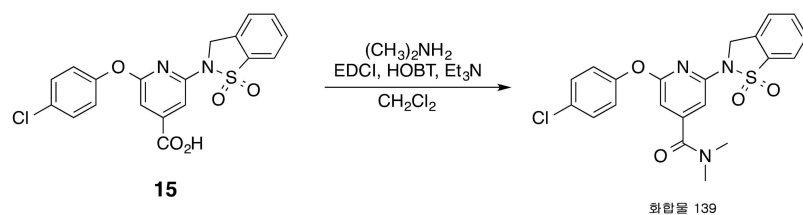
[0714] 다이옥세인(20 mL) 중의 **화합물 17**(300 mg, 1.18 mmol), **1**(240 mg, 1.42 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(769 mg, 2.36 mmol), CuI(67 mg, 0.35 mmol) 및 2-(다이메틸아미노)아세트산 염산염(49 mg, 0.354 mmol)의 혼합물을 탈기하고 N<sub>2</sub>로 3 번 퍼지했다. 혼합물을 100℃에서 12h 교반하고 여과한 다음 에틸아세테이트(50 mL)로 희석했다. 용액을 포화 간수(50 mL)로 세척하고 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하고 농축하여 암갈색 오일로서 **18**을 얻었고, 이것을 추가의 정제 없이 사용했다.

[0715] 단계 3.

[0716] CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(30 mL) 중 **18**(520 mg, 1.34 mmol)과 Et<sub>3</sub>N(271 mg, 2.68 mmol)의 용액에 0℃에서 염화아세트(116 mg, 1.47 mmol)을 적가했다. 혼합물을 15℃에서 2h 교반한 다음 포화 간수(50 mL)로 원청했다. 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하고 농축했다. 조 물질을 예비-HPLC로 정제하여 흰색 고체로서 **화합물 138**(73 mg, 12.14%)을 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ 10.58 (s, 1H), 8.06-7.97 (m, 1 H), 7.83-7.77 (m, 1H), 7.74-7.64 (m, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.28 (d, 2H), 6.98 (s, 1H), 4.98 (s, 2H), 2.08 (s, 3H); **LCMS** (ESI): m/z 430.0 (M+H).

[0717] **실시예 139**

[0718] 화합물 139의 합성



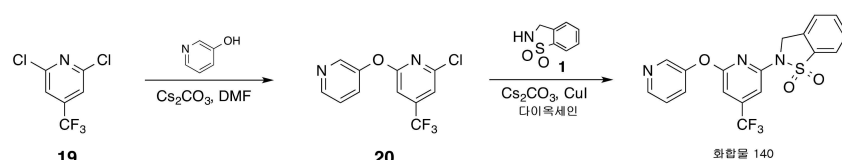
[0719]

[0720] CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(20 mL) 중의 **15**(210.00 mg), 다이메틸아민 염산염(49 mg, 0.60 mmol), EDCI(125 mg, 0.65 mmol), HOBT(88 mg, 0.65 umol) 및 Et<sub>3</sub>N(102 mg, 1.01 mmol)의 혼합물을 탈기하고 N<sub>2</sub>(3X)로 퍼지했다. 혼합물을 15℃에서 12h 교반한 다음, 물(30 mL), 포화 간수(30 mL)로 세척하고 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키고 여과하고

농축했다. 조 물질을 예비-HPLC로 정제하여 흰색 고체로서 **화합물 139**(13 mg, 6%)를 얻었다.  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400MHz)  $\delta$  8.09 (d, 1H), 7.89–7.84 (m, 1H), 7.77–7.69 (m, 2H), 7.51 (d, 2H), 7.36 (d, 2H), 7.13 (s, 1H), 5.22 (s, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.89 (s, 3H); **LCMS** (ESI):  $m/z$  445.0 (M+H).

[0721] **실시예 140**

[0722] 화합물 140의 합성



[0723]

[0724] 단계 1.

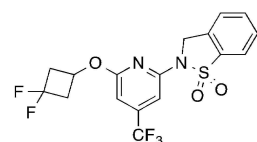
[0725] DMF(2 mL) 중의 **19**(120 mg, 0.56 mmol), 피리딘-3-올(53 mg, 0.56 mmol),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (0.36 mg, 1.11 mmol) 및 CsF(84 mg, 0.56  $\mu\text{mol}$ )의 혼합물을 탈기하고  $\text{N}_2$ (3X)로 퍼지했다. 혼합물을 100℃에서 12h 교반한 다음 물(80 mL)에 부었다. 반응 혼합물을 에틸아세테이트(3 x 40 mL)로 추출했고, 유기층을 포화 간수로 세척하고 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하고 농축하여 연황색 오일로서 **20**(160 mg)을 얻었다.

[0726] 단계 2.

[0727] 다이옥세인(2 mL) 중의 **20**(160 mg, 0.58 mmol), **1**(99 mg, 0.58 mmol),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (380 mg, 1.17 mmol), CuI(33 mg, 0.17 mmol) 및 2-(다이메틸아미노)아세트산 염산염(24 mg, 0.17 mmol)의 혼합물을 탈기하고  $\text{N}_2$ (3X)로 퍼지했다. 혼합물을 100℃에서 12h 교반한 다음 여과하고 농축했다. 조 물질을 예비-HPLC로 정제하여 흰색 고체로서 **화합물 140**(27 mg, 10%)을 얻었다.  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400MHz)  $\delta$  8.98 (s, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.34 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.85–7.79 (m, 1H), 7.71–7.66 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 5.10 (s, 2H); **LCMS** (ESI):  $m/z$  408.0 (M+H).

[0728] **실시예 141**

[0729] 화합물 141의 합성

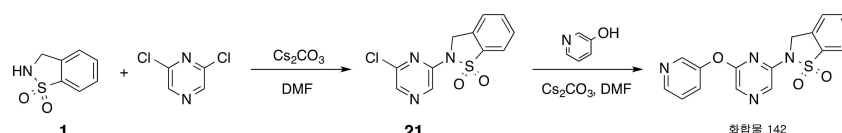


[0730]

[0731] **화합물 141**을 **화합물 140**과 유사한 방식으로 합성했다.  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$  400 MHz)  $\delta$  8.05 (d, 1H), 7.88–7.82 (m, 1H), 7.77–7.68 (m, 2H), 6.99 (d, 2H), 5.22 (br. s., 2H), 5.14 (br. s., 1H), 2.80 (d, 4H); **LCMS** (ESI):  $m/z$  421.0 (M+H).

[0732] **실시예 142**

[0733] 화합물 142의 합성



[0734]

[0735] 단계 1.

[0736] DMF(5 mL) 중의 2,6-다이클로로피라진(193 mg, 1.30 mmol)과 **1**(200 mg, 1.18 mmol)의 혼합물에  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (770 mg, 2.36 mmol)을 첨가했다. 결과의 혼합물을 100℃에서 5h 교반했다. 혼합물을 25℃로 냉각하고 얼음물에 부었다. 수성상을 에틸아세테이트(20 mL)로 추출했다. 조합된 유기상을 포화 간수(20 mL)로 세척하고 무수

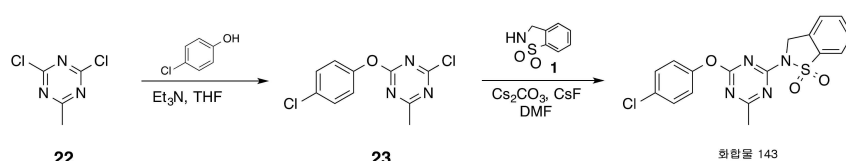
Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고 여과하고 감압하에 농축했다. 잔류물을 TLC(페트롤륨 에테르/에틸아세테이트 = 2:1)로 정제하여 황색 고체로서 **21**(220 mg, 60%)을 얻었다.

[0737] 단계. 2

[0738] DMF(3 mL) 중의 **21**(220 mg, 0.78 mmol)과 피리딘-3-올(74 mg, 0.78 mmol)의 혼합물에 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(509 mg, 1.56 mmol)을 한 번에 첨가했다. 혼합물을 50℃에서 1h 교반하고 25℃로 냉각한 다음 물(5 mL)에 부었다. 수성상을 에틸 아세테이트(20 mL)로 추출했다. 조합된 유기상을 포화 간수(20 mL)로 세척하고 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고 감압하에 농축했다. 잔류물을 예비-HPLC로 정제하여 황색 고체로서 **화합물 142**(22 mg, 13%)를 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400MHz) δ 8.95 (s, 1H); 8.71-8.70 (d, 1H), 8.40-8.37 (d, 2H), 8.32-8.30 (d, 1H), 8.01-8.00 (d, 1H), 7.89-7.82 (m, 2H), 7.72-7.70 (m, 2H), 5.25-5.15 (m, 2 H); LCMS (ESI+): m/z 341 (M+1).

[0739] 실시예 143

[0740] 화합물 143의 합성



[0741]

[0742] 단계 1.

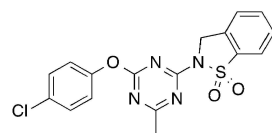
[0743] 무수 THF(15 mL) 중의 **화합물 22**(100 mg, 0.61 mmol)와 Et<sub>3</sub>N(123 mg, 1.22 mmol)의 용액에 0℃에서 4-클로로페놀(78 mg, 0.61 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 15℃에서 1h 교반한 다음 농축하여 연황색 고체로서 **23**(180 mg)을 얻었다.

[0744] 단계 2.

[0745] DMF(3 mL) 중의 **23**(180 mg, 0.70 mmol), **1**(60 mg, 0.35 mmol), CsF(107 mg, 0.70 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(458 mg, 1.41 mmol)의 혼합물을 탈기하고 N<sub>2</sub>(3X)로 퍼지했다. 혼합물을 80℃에서 1h 교반하고 여과한 다음, 예비-HPLC로 정제하여 연황색 고체로서 **화합물 143**(15 mg, 5%)을 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400MHz) δ 7.97 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.31 (s, 2H), 7.18 (s, 2H), 5.09 (s, 2H), 2.33 (s, 3H); LCMS (ESI): m/z 356.0 (M+H).

[0746] 실시예 144

[0747] 화합물 144의 합성

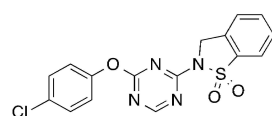


[0748]

[0749] **화합물 144**를 **화합물 143**과 유사한 방식으로 합성했다. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400MHz) δ 8.02 (d, 1H), 7.86-7.81 (m, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.72-7.65 (m, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.38 (d, 2H), 5.15 (br. s., 2H), 2.45 (s, 3H); LCMS (ESI): m/z 389.0 (M+H).

[0750] 실시예 145

[0751] 화합물 145의 합성



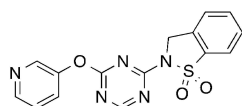
[0752]

[0753] **화합물 145**를 **화합물 143**과 유사한 방식으로 합성했다.  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400MHz)  $\delta$  8.86 (s, 1 H), 8.04 (d, 1 H), 7.88-7.81 (m, 1 H), 7.79-7.67 (m, 2 H), 7.54 (d, 2 H), 7.40 (d, 2 H), 5.17 (br. s., 2 H); LCMS (ESI):  $m/z$  375.0 (M+H).

[0754] **실시예 146**

[0755] 화합물 146의 합성

[0756]



[0757] **화합물 146**를 **화합물 143**과 유사한 방식으로 합성했다.  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400MHz)  $\delta$  8.91 (s, 1 H), 8.80 (d, 1 H), 8.65 (d, 1 H), 8.10 (d, 1 H), 8.04 (d, 1 H), 7.88-7.82 (m, 1 H), 7.77-7.68 (m, 3 H), 5.18 (s, 2 H); LCMS (ESI):  $m/z$  342.0 (M+H).

[0758] **생물학적 실시예**

[0759] 실시예 147

[0760] GPR120  $\beta$ -어레스틴 충원 검정

[0761] 이 시험관내 검정은 화합물이 이중 발현된 인간 GPR120에 대한  $\beta$ -어레스틴 충원을 통해 세포내 신호전달을 활성화하는 능력을 테스트한다. 이 기능성 세포 검정은 기능성 리포터(DiscoverX PathHunter®  $\beta$ -어레스틴 검정 플랫폼)로  $\beta$ -갈락토시다제( $\beta$ -gal)과의 효소 단편 상보를 활용한다. 인간 GPR120 수용체(GenBank 승인 번호 NM\_181745)를 작은 효소 단편 ProLink™와 프레임으로 융합시키고 CHO-K1 세포에서  $\beta$ -어레스틴 2 및  $\beta$ -gal의 더 큰, N-말단 결실 돌연변이의 융합 단백질과 동시 발현시켰다. GPR120 작용물질에 의한 활성화는 ProLink-태그 GPCR에 대한  $\beta$ -어레스틴의 결합을 자극하고 두 효소 단편의 상보를 강요하여 활성  $\beta$ -gal 효소의 형성을 초래한다. 이 상호작용은 화학발광 PathHunter® 검출 시약을 사용하여 측정될 수 있는 효소 활성의 증가로 이어진다.

[0762] 검정 하루 전에, 세포를 20  $\mu$ l의 성장 배지의 총 부피로 백색 벽의 384-웰 마이크로플레이트에 시딩하고 37°C/5% CO<sub>2</sub>에서 밤새도록 인큐베이션하였다. 검정하는 날에, 성장 배지를 제거하고 20  $\mu$ l의 검정 완충액(HBSS + 10mM HEPES + 0.1% 열-비활성화 BSA)을 각 웰에 첨가하였다.

[0763] 테스트 화합물을 100% DMSO에 10mM의 농도로 용해시켜서 스톡 용액을 준비하였다. 스톡 용액으로부터 검정 완충액으로 연속 희석을 수행하여 테스트하고자 하는 농도보다 5배 높은 중간 농도를 얻었다. 5  $\mu$ l의 5× 화합물 용액을 세포에 첨가하고 검정 플레이트를 37°C에서 90분 동안 인큐베이션하였다. 검정에서 테스트된 화합물들의 최종 농도는 1.5nM 내지 100  $\mu$ M 범위였다. 인큐베이션 후에, 12.5  $\mu$ l의 PathHunter® 검출 시약을 각 웰에 첨가하고, 플레이트를 실온에서 60분 동안 인큐베이션하였다. 화학발광을 EnVision 플레이트 판독기(PerkinElmer)를 사용하여 판독하고, 미가공 데이터를 상대 광 단위(RLU)로서 표시하였다.

[0764] 작용물질 효능(EC<sub>50</sub> 값)을 측정하기 위해 미가공 데이터(RLU)의 비선형 최소-제곱 곡선 조정을 GraphPad Prism 소프트웨어 패키지로 가변 경사 기울기(variable Hill Slope)를 가진 4-매개변수 모델을 사용하여 수행하였다:

$$Y = \text{바닥} + \frac{\text{상부} - \text{바닥}}{1 + 10^{((\log EC_{50} - x) * \text{경사 기울기})}}$$

[0765]

[0766] 이 검정에서 식 I의 화합물에 대한 pEC<sub>50</sub> 값(pEC<sub>50</sub> = 곡선 조정으로부터의 -log(EC<sub>50</sub>)),  $\beta$ -Arr pEC<sub>50</sub>을 하기 표 1에 기록한다. 또는 달리, 단일 농도에서의 활성화 퍼센트가 기록된다.

[0767] 실시예 148

[0768] 인간 GPR120 칼슘-방출 검정

[0769] 이 시험관내 검정은 화합물이 이노시톨 1,4,5-트라이포스페이트의 생성 및 세포내 칼슘의 고정으로 이어지는 G-

단백질 결합을 통해 이중 발현된 인간 GPR120을 활성화하는 능력을 테스트한다. 이 기능성 세포 검정은 세포내  $Ca^{2+}$  방출 후에 미토콘드리아의 에퀴린(aequorin)의 발광을 기반으로 한다. 에퀴린은 해파리 에퀴레아 빅토리아(*Aequorea victoria*)로부터 분리된 광단백질이다. 활성 단백질은 아포에퀴린 및 그것의 조인자 코엘렌테라진(coelenterazine)으로부터의 분자 산소의 존재 하에 형성된다. 활성 단백질에 대한  $Ca^{2+}$ 의 결합은 형태 변화를 유도하여, 코엘렌테라진의 산화 및 후속되는 청색 발광을 초래한다.

[0770] 인간 GPR120 수용체(GenBank 승인 번호 AA101176)의 짧은 변종은 G a 16 및 미토콘드리아 에퀴린을 동시발현하는 CHO-K1 세포주에서 안정적으로 발현되었다.

[0771] 세포를 항생물질이 없는 배양 배지에서 중간-로그 단계로 성장시키고, PBS/EDTA로 탈착시킨 후, 원심분리하고 검정 완충액(15mM HEPES pH 7.0 및 0.1% 프로테아제 무함유 BSA가 첨가된 DMEM-F12 배지)에  $10^6$  세포/ml의 농도로 재현탁하였다. 세포를 실온에서 적어도 4시간 동안 5  $\mu$ M의 코엘렌테라진 h와 함께 인큐베이션하였다.

[0772] 테스트 화합물을 100% DMSO에 20mM의 농도로 용해시켜서 스톱 용액을 준비하였다. 스톱 용액으로부터 100% DMSO에 연속 희석을 수행하여 테스트하고자 하는 농도보다 200배 더 높은 중간 농도를 얻었다. 각 샘플을 검정 완충액으로 100배 희석하였다. 50  $\mu$ l의 이 화합물 용액들을 96-웰 검정 플레이트의 각 웰에 분배하였다. 검정에서 테스트된 화합물들의 최종 농도는 5nM 내지 100  $\mu$ M 범위였다.  $\alpha$ -리놀렌산을 기준 화합물로서 사용하였다. 각 테스트를 2개 한 벌로 수행하였다.

[0773] 검정을 시작하기 위해 50  $\mu$ l의 세포 현탁액을 검정 플레이트의 각 웰에 첨가하였다. 결과의 발광을 Hamamatsu Functional Drug Screening System 6000(FDSS 6000)을 사용하여 기록하고, 미가공 데이터를 상대 광 단위(RLU)로서 표시하였다.

[0774] 작용물질 효능( $EC_{50}$  값)을 측정하기 위하여, 미가공 데이터(RLU)의 비선형 최소-제곱 곡선 조정을 GraphPad Prism 소프트웨어 패키지로, 가변 경사 기울기를 가진 4-매개변수 모델을 사용하여 수행하였다:

$$Y = \text{바닥} + \frac{\text{상부} - \text{바닥}}{1 + 10^{((\log EC_{50} - x) * \text{경사 기울기})}}$$

[0775]

[0776] 이 검정에서 식 I의 대표적인 화합물에 대한  $pEC_{50}$  값( $pEC_{50} = \text{곡선 조정으로부터의 } -\log(EC_{50})$ ),  $Ca^{2+}$   $pEC_{50}$ 을 하기 표 1에 기록한다.

### 표 1

[0777]

시험관내 검정에서의 식 I의 화합물의 활성

화합물 #	$\beta$ -Arr $pEC_{50}$	$Ca^{2+}$ $pEC_{50}$
1	5.1	5.1
2	18% @ 10 $\mu$ M	
3	< 4.5	
4	< 4.5	
5	< 5.0	
6	< 5.0	
7	4.9	
8	4.9	
9	< 4.5	
10	< 4.5	
11	< 5.0	
12	< 4.5	
13	9% @ 10 $\mu$ M	
14	8% @ 10 $\mu$ M	
15	3% @ 10 $\mu$ M	
16	5.2	5.9
17	4% @ 10 $\mu$ M	
18	<5	
19	5.3	6.1
20	5.2	5.4

21	<5.1	6.3
22	5.8	< 4.0
23	5.5	
24	1% @ 10uM	
25	16% @ 10uM	
26	4.9	
27	9% @ 10uM	
28	4.9	
29	4.8	
30	17% @ 10uM	
31	11% @ 10uM	
32	4.6	
33	5.1	<4
34	5.8	6.7
35	5.8	< 4.0
36	6.2	5.1
37	6	6.7
38	4.8	
39	< 5.0	
40	< 5.0	
41	5.6	6.1
42	6	6.5
43	< 4.5	
44	< 5.0	5.8
45	5.8	< 4.0
46	5.3	
47	5.2	
48	< 5.0	
49	5.6	
50	5.3	5.2
51	5	6
52	4.9	
53	< 5.0	
54	< 5.0	
55	< 5.0	
56	< 5.0	6.1
57	6	
58	5.6	6.2
59	5.2	4.9
60	5.8	6.3
61	< 4.5	< 4.0
62	< 5.0	
63	6.3	< 4.0
64	< 5.0	
65	< 5.0	
66	< 5.0	
67	< 5.0	5.2
68	5.6	
69	5.4	
70	4.8	
71	1% @ 10uM	
72	< 5.0	< 4.0
73	< 5.0	
74	< 4.5	
75	< 4.5	
76	< 4.5	
77	5.6	6
78	5.8	5.4



79	5.8	6.3
80	6.3	5.6
81	5.2	
82	5.6	5.9
83	5.6	6.1
84	< 5.0	
85	< 4.5	
86	6.6	6.4
87	6.1	5.8
88	< 5.0	
89	5.6	4.7
90	4.9	
91	5.4	
92	5.5	
93	5.1	6.2
94	< 5.0	
95	6.4	
96	6	< 5.0
97	6.2	6
98	6.1	5.6
99	6.3	6.8
100	6.8	
101	6.4	< 7.0
102	6.1	
103	5.7	
104	5.4	
105	5.6	
106	6	6.7
107	6.1	
108	< 4.5	
109	< 4.5	
110	< 4.5	
111	< 5.0	
112	< 4.5	
113	4.9	
114	4.9	4.8
115	5.2	
116	4.4	
117	<5	
118	6	
119	4.5	
120	< 4.5	
121	5.8	6.7
122	<5	6.3
123	< 4.5	< 4.0
124	< 4.5	
125	< 4.5	< 5.0
126	< 4.5	
127	< 4.5	
128	7.4	7.1
129	< 4.5	
130	< 4.5	
131	6.8	6.5
132	< 4.5	
133	< 4.5	
134	5	
135	< 5.0	
136	6.2	

137	5.6	
138	5.5	
139	< 5.0	
140	6	
141	5.2	
142	4.4	5.9
143	< 4.5	
144	5.7	
145	5.1	
146	4.8	

[0778] 상기 결과는, 상기 실시예에서 예시되고 일반적으로 식 1에 의해 정의된 것과 같은, 발명의 화합물들이 T2D의 치료에 적용될 강력한 GPR120 작용물질인 것을 보여준다. 한편으로, 상기 상세한 설명에서 개시된 것과 같이, 이 화합물들은 임의의 투여 경로를 통해서 및 다양한 빈도로 투여될 수 있고, 한 바람직한 구체예에서, 이 화합물들은 T2D 환자에게 그 질병의 치료 및 제어를 위해 정제 또는 캡슐의 형태로 하루에 한 번 경구로 투여된다.

[0779] 실시예 149

[0780] GPR120 C57BL/6J 마우스 경구 내당능 검사

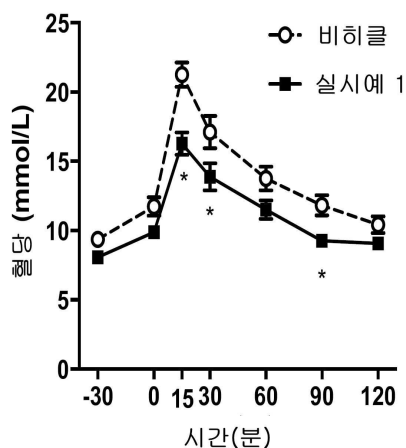
[0781] 글루코오스 일탈(glucose excursions)에 미치는 화합물의 급성 영향을 측정하기 위하여 경구 내당능 검사(oral glucose tolerance test, OGTT)를 특정 화합물로 수행하였다.

[0782] 생후 8 내지 10주령이고 규칙적인 식단을 유지해 온 수컷 C57BL/6J 마우스를 연구에 사용하였다. 치료 그룹당 10마리의 마우스를 사용하였고, 연구일에 각각의 마우스의 체중은 24 내지 30 그램의 범위였으며, 각 치료 그룹에 대해 평균 체중은 27.2 내지 27.3 그램이었다.

[0783] 테스트 물품을 투약 비히클(물 중의 0.5% 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스 및 2% Tween-20) 중의 현탁액으로서 10 mg/mL의 농도로 혼합 및 음파처리에 의해 제조하였다.

[0784] 마우스를 6시간 동안 금식시킨 후 비히클 또는 테스트 물품을 100 mg/kg(10 mL/kg)으로 경구 섭취에 의해 투여하였다. 글루코오스를 테스트 물품의 투여 후 30분 후에 3 g/kg으로 투여하였다(P0). 동물들을 꼬리 자르기를 통해 출혈시켜서 글루코오스 도전 전 30분 전의 기저 글루코오스 수준을 측정하고, 다시 글루코오스 도전 후 0, 15, 30, 60, 90 및 120분째에 출혈시켜서 글루코오스 수준을 측정하였다. Johnson & Johnson 원터치 혈당계를 사용하여 모든 혈액 샘플의 글루코오스 수준을 측정하였다.

[0785] 글루코오스 값을 엑셀 시트에 넣고 평균값  $\pm$  평균의 표준 오차를 GraphPad Prism에 그래프로 그렸다. 그룹간 차이의 유의성을 시간 경과 연구에 대한 이원 변량 반복 측정을 수행함으로써 분석하였다. 0.05 미만의 P 값을 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다.



[0786]

[0787] 실시예 150

[0788] LPS-자극된 인간 말초혈 단핵 세포에서의 항염증성 활성

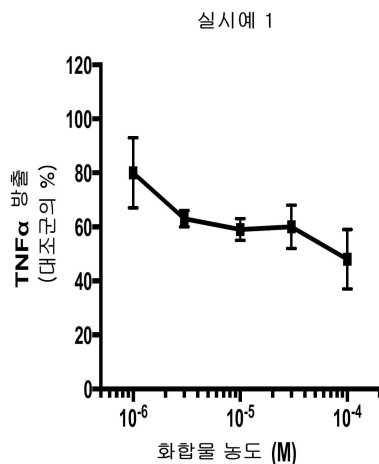
[0789] 본 발명의 화합물이 TNF  $\alpha$  생성을 억제하는 능력을 리포다당(LPS)으로 자극되었을 때 TNF  $\alpha$ 를 합성하고 분비하는 인간 말초혈 단핵 세포(hPBMC)를 사용하여 평가하였다.

[0790] Key Biologics에 의해 수집되고 그곳으로부터 구매한 단핵 세포 팩을 hPBMC의 제조를 위해 사용하였다. 간단히 말하면, 세포 생성물을 전달 주머니(phoresis bag)로부터 멸균 제거하고, 사전에 가온시켜 놓은 Ficoll(Histopaque 1077) 위에 조심스럽게 층을 쌓은 후, 1,800x g에서 15분 동안 실온에서 브레이크 없이 원심분리하였다. 원심분리 후에, 인터페이스를 제거하고 멸균 튜베코 인산염 완충 식염수(DPBS)에 첨가하였다. 그런 다음 세포를 300x g에서 10분 동안 실온에서 펠릿화하였다. 세포를 신선한 DPBS에 재현탁시킨 후 다시 펠릿화하여 혈소판 오염을 최소화하였다. 계속해서 펠릿을 DPBS에 재현탁하고 세포를 계수하였다. 세포를 재펠릿화한 후 DMEM/30% FBS/10% DMSO에 ml당  $1 \times 10^8$  개 세포로 저온보존하였다. 모든 hPBMC에 대해, 개별적인 도너를 전 과정을 통해 별도로 유지하였다. 검정을 위해, hPBMC를 평평한 바닥의 96-웰 플레이트에 80  $\mu$ l의 검정 배지(DMEM, 0.1% FBS, 1% 페니실린/스트렙토마이신)에 500,000개 세포/웰로 시딩하고 37°C 인큐베이터에서 1시간 동안 회복되도록 놓아둔 후 화합물을 첨가하였다.

[0791] 화합물을 분말로부터 20mM 스톱크로서 100% DMSO로 용해시킨 후 검정 배지로 연속적으로 희석시켜서 10x 스톱크를 제조하여 검정에서 5개의 농도(100  $\mu$ M, 30  $\mu$ M, 10  $\mu$ M, 3  $\mu$ M 및 1  $\mu$ M)를 만들었다. 모든 화합물 희석을 hPBMC를 함유한 플레이트에 첨가하고(100  $\mu$ l의 최종 검정 부피에 10  $\mu$ l) 37°C에서 1시간 동안 인큐베이션한 후에 자극제를 첨가하였다. 대조군 웰에는 10  $\mu$ l의 비히클(5% DMSO를 함유한 배지)을 넣었다.

[0792] LPS 시험감염을 위해 리포다당(LPS)의 1 mg/ml 스톱크 용액을 검정 배지(10  $\mu$ l LPS + 10ml 배지)로 1000배로 희석하였다. "자극되지 않은" 대조군 웰을 제외한 모든 웰에 10  $\mu$ l의 LPS를 넣었다. "자극되지 않은" 대조군 웰에는 10  $\mu$ l의 배지를 넣었다. 플레이트를 4시간 동안 37°C에서 인큐베이션하였다. 4시간 후에, 플레이트를 1,200rpm에서 5분 동안 원심분리하고 배양 배지 상층액을 신선한 96-웰 플레이트에 수집하였다.

[0793] 배양 상층액 중의 TNF $\alpha$  수준을 Meso Scale Diagnostics 전기화학발광 면역검정 시스템을 사용한 면역검정에 의해 측정하였다. Meso Scale V-plex 96-웰 플레이트(Meso Scale Diagnostics, Rockville, MD)를 TNF  $\alpha$ 의 검출을 위해 제조사에 의해 지시된 대로(밤샘 인큐베이션 프로토콜) 사용하였다. 샘플을 100배로 희석하였다. TNF  $\alpha$  농도를 표준 곡선에 대해 내삽함으로써 측정한 후 100을 곱해 "pg/ml" 값을 얻었다. TNF  $\alpha$  방출을 LPS-자극 세포로 처리된 비히클의 %로서 기록하였다.



[0794]

[0795] 특정 구체예들이 예시되고 기술된 한편, 이어지는 청구범위에서 규정된 바와 같이 발명의 더 넓은 측면으로 본 발명으로부터 벗어나지 않으면서 통상적인 기술을 따라 변화 및 수정이 그 안에서 이루어질 수 있는 것이 인지될 것이다.

[0796] 참고문헌

[0797] 1. Data for diabetes: World Health Organization, Fact Sheet No. 312 (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/>)

[0798] 2. Hirasawa et al. *Nat. Med.* **2005**, 11:90-94.

[0799] 3. Oh et al. *Cell* **2010**, 142:687-698.

- [0800] 4. Ichimura et al. *Nature* **2012**, 483:350-354.
- [0801] 5. Cornall et al. *Drug Disc. Today* **2014**, 19:670-679.
- [0802] 5a. Nobili et al. *PLoSone* **2014**, 9: e88005.
- [0803] 6a. Wellhauser et al. *J Neuroinflamm* **2014**, 11: 60.
- [0804] 7a. Dragano et al. *J Neuroinflamm* **2017**, 17:91.
- [0805] 8a. Heneka et al. *Nature* **2013**, 493: 674.
- [0806] 9a. Yan et al. *Immunity* **2013**, 38: 1154.
- [0807] 10a. Tan et al. *Cell Death Dis* **2014**, 5: e1382.
- [0808] 11a. Kaushal et al. *Cell Death Differentiation* **2015**, 22: 1676.
- [0809] 6. Suzuki et al. *J. Med. Chem.* **2008**, 51:7640-7644.
- [0810] 7. Hara et al. *Naunyn Schmied. Arch. Pharmacol.* **2009**, 380:247-255.
- [0811] 8. Shimpukade et al. *J. Med. Chem.* **2012**, 55:4511-4515.
- [0812] 9. Hudson et al. *Mol Pharmacol.* **2013**, 84:710-725.
- [0813] 10. Oh et al. *Nat. Med.* **2014**, 20:942-947.
- [0814] 11. Sparks et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, 24:3100-3103.
- [0815] 12. Tanaka et al. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* **2008**, 377:523-527.
- [0816] 13. Lu et al. *Am. J. Gastrointest. Liver Physiol.* **2012**, 303:G367-G376.
- [0817] 14. Suckow et al. *J. Bio. Chem.* **2014**, 289: 15751-15763.
- [0818] 15. US 20080167378
- [0819] 16. WO 2008066131
- [0820] 17. WO 2008103501
- [0821] 18. WO 2008139987
- [0822] 19. WO 2009147990
- [0823] 20. US 20100130559
- [0824] 21. WO 2010048207
- [0825] 22. WO 2010080537
- [0826] 23. WO 2011159297
- [0827] 24. US 20110313003
- [0828] 25. WO2013139341
- [0829] 26. WO 2014069963
- [0830] 27. US 20140275172
- [0831] 28. US 20140275179
- [0832] 29. WO 20140275182
- [0833] 30. WO 2014059232
- [0834] 31. WO 2014159794
- [0835] 32. US 20140275173

[0836] 33. WO 2010104195