



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2018-0098593  
(43) 공개일자 2018년09월04일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*C07D 263/57* (2006.01) *A61K 31/4184* (2006.01)  
*A61K 31/423* (2006.01) *A61K 31/428* (2006.01)  
*C07D 263/58* (2006.01) *C07D 277/64* (2006.01)  
*C07D 277/66* (2006.01) *C07D 413/14* (2006.01)  
*C07D 471/04* (2006.01) *C07D 487/04* (2006.01)  
*C07D 491/04* (2006.01)

## (52) CPC특허분류

*C07D 263/57* (2013.01)*A61K 31/4184* (2013.01)

(21) 출원번호 10-2018-7021065

(22) 출원일자(국제) 2016년11월16일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2018년07월20일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2016/077914

(87) 국제공개번호 WO 2017/108282

국제공개일자 2017년06월29일

(30) 우선권주장

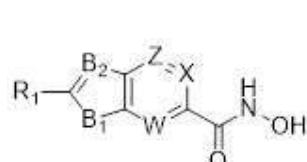
15201841.2 2015년12월22일

유럽특허청(EPO)(EP)

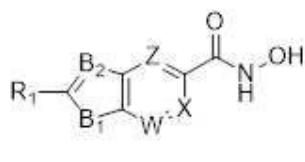
전체 청구항 수 : 총 20 항

(54) 발명의 명칭 **포유류의 히스톤 탈아세틸화효소 활성에 대한 저해제로서 유용한 바이사이클릭 하이드록사믹산****(57) 요 약**

식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공한다. 본 발명의 화합물은 히스톤 탈아세틸화효소의 저해제이며, 테라피, 예를 들어 자가면역 장애, 정신 장애, 신경퇴행성 장애 및 과증식성 장애를 치료하는데 유용하다.



(Ia)



(Ib)

(52) CPC특허분류

*A61K 31/423* (2013.01)

*A61K 31/428* (2013.01)

*C07D 263/58* (2013.01)

*C07D 277/64* (2013.01)

*C07D 277/66* (2013.01)

*C07D 413/14* (2013.01)

*C07D 471/04* (2013.01)

*C07D 487/04* (2013.01)

*C07D 491/04* (2013.01)

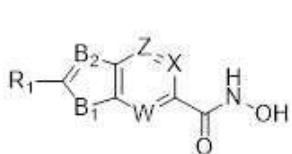
---

## 명세서

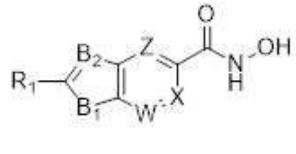
### 청구범위

#### 청구항 1

식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염:



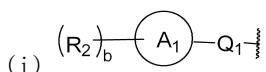
(Ia)



(Ib)

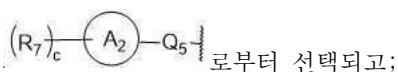
상기 식에서,

R<sub>1</sub>은



상기 식에서,

각각의 R<sub>2</sub>는 독립적으로 C1-C6 알킬, C3-C6 사이클로알킬, 할로겐, 시아노, R<sub>3</sub>Y<sub>1</sub>-Q<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>R<sub>5</sub>N-Q<sub>3</sub>, R<sub>6</sub>S(O)<sub>2</sub>-Q<sub>4</sub> 및



로부터 선택되고;

고리 A<sub>1</sub>의 인접한 원자들에 결합된 2개의 R<sub>2</sub>가 이들에 부착된 원자와 함께, 5 내지 10원성의 단환식 고리 또는 이환식 고리를 형성하고, 상기 고리는 선택적으로 C1-C6 알킬, C1-C6 알콕시, 할로겐 및 하이드록시로부터 선택되는 하나 이상의 모이어티로 치환되며;

R<sub>3</sub>는 H, C1-C6 알킬, R<sub>8</sub>O-Q<sub>6</sub> 및 R<sub>9</sub>R<sub>10</sub>N-Q<sub>7</sub>으로부터 선택되고;

R<sub>4</sub> 및 R<sub>5</sub>는 독립적으로 H, C1-C6 알킬, C3-C8 사이클로알킬 및 R<sub>11</sub>O-Q<sub>8</sub>으로부터 선택되거나; 또는 R<sub>4</sub>와 R<sub>5</sub>는 이들이 모두 결합된 질소 원자와 함께 5-6원성의 고리를 형성하고, 여기서 고리는 C1-C6 알킬 및 R<sub>12</sub>O-Q<sub>9</sub>으로부터 선택되는 하나 이상의 모이어티로 선택적으로 치환되며;

R<sub>6</sub>는 H 및 C1-C6 알킬로부터 선택되고;

각각의 R<sub>7</sub>은 독립적으로 C1-C6 알킬, 할로겐, R<sub>13</sub>O-Q<sub>10</sub>, R<sub>14</sub>R<sub>15</sub>N-Q<sub>11</sub> 및 R<sub>16</sub>S(O)<sub>2</sub>-Q<sub>12</sub>으로부터 선택되고, 고리 A<sub>2</sub>의 인접 원자들에 결합된 2개의 R<sub>7</sub>은 이들에 부착된 원자와 함께 5-6원성의 고리를 형성할 수 있으며;

R<sub>8</sub>은 H 및 C1-C6 알킬로부터 선택되고,

R<sub>9</sub> 및 R<sub>10</sub>은 독립적으로 H 및 C1-C6 알킬로부터 선택되거나; 또는 R<sub>9</sub>과 R<sub>10</sub>은 이들이 모두 결합된 질소 원자와 함께 5-6원성 고리를 형성하며;

R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub> 및 R<sub>13</sub>은 각각 H 및 C1-C6 알킬로부터 선택되고,

R<sub>14</sub> 및 R<sub>15</sub>은 독립적으로 H 및 C1-C6 알킬로부터 선택되거나; 또는 R<sub>14</sub> 및 R<sub>15</sub>은 이들이 모두 결합된 질소 원자와 함께 5-6원성 고리를 형성하며;

R<sub>16</sub>은 H 및 C1-C6 알킬로부터 선택되고,

고리 A<sub>1</sub> 및 고리 A<sub>2</sub>는 독립적으로 폐닐 및 5-6원성 헤테로아릴로부터 선택되고;

b 및 c는 0-3의 정수이고;

Q<sub>1</sub>은 직접 결합, C1-C3 알킬렌, C2-C4 알케닐렌 및 Q<sub>13</sub>-Y<sub>2</sub>-Q<sub>14</sub>으로부터 선택되고;

Q<sub>2</sub>는 직접 결합 및 C1-C3 알킬렌으로부터 선택되고;

Q<sub>3</sub>는 직접 결합, C1-C3 알킬렌 및 C(O)로부터 선택되고;

Q<sub>4</sub>는 직접 결합, C1-C3 알킬렌 및 NR<sub>17</sub>으로부터 선택되고;

Q<sub>5</sub>는 직접 결합, C1-C3 알킬렌, S(O)<sub>2</sub>NR<sub>18</sub>, Q<sub>15</sub>-Y<sub>3</sub>-Q<sub>16</sub> 및 로부터 선택되고;

Q<sub>6</sub>, Q<sub>7</sub> 및 Q<sub>8</sub>은 각각 독립적으로 C1-C3 알킬렌으로부터 선택되고;

Q<sub>9</sub> 및 Q<sub>10</sub>은 각각 독립적으로 직접 결합 및 C1-C3 알킬렌으로부터 선택되고;

Q<sub>11</sub>은 직접 결합, C1-C3 알킬렌 및 C(O)로부터 선택되고;

Q<sub>12</sub>은 직접 결합, C1-C3 알킬렌 및 NR<sub>19</sub>으로부터 선택되고;

Q<sub>13</sub>은 직접 결합, C1-C3 알킬렌 및 R<sub>20</sub> 및 R<sub>21</sub>으로 치환된 C1-C3 알킬렌으로부터 선택되고;

Q<sub>14</sub>, Q<sub>15</sub>, Q<sub>16</sub>, Q<sub>17</sub> 및 Q<sub>18</sub>은 각각 독립적으로 직접 결합 및 C1-C3 알킬렌으로부터 선택되고;

R<sub>17</sub>, R<sub>18</sub>, 및 R<sub>19</sub>은 각각 독립적으로 H 및 C1-C3 알킬로부터 선택되고;

R<sub>20</sub> 및 R<sub>21</sub>은 동일한 탄소 원자에 결합하고, 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 C3-C6 사이클로알킬을 형성하며;

Y<sub>1</sub>은 O 및 S로부터 선택되고;

Y<sub>2</sub>는 O 및 NR<sub>22</sub>로부터 선택되고;

Y<sub>3</sub>는 O 및 NR<sub>23</sub>로부터 선택되고;

R<sub>22</sub>는 H, 페닐 및 C1-C3 알킬로부터 선택되며, 여기서 알킬은 페닐 및 NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>로부터 선택되는 치환기로 선택적으로 치환되며;

R<sub>23</sub>는 H 또는 C1-C3 알킬이고; 및

R<sub>24</sub> 및 R<sub>25</sub>는 독립적으로 H 및 C1-C3 알킬로부터 선택되거나, 또는 R<sub>24</sub> 및 R<sub>25</sub>는 이들이 모두 결합된 질소 원자와 함께 5-6원성 고리를 형성함,

(ii) R<sub>26</sub>R<sub>27</sub>N-Q<sub>19</sub>,

이 식에서,

R<sub>26</sub> 및 R<sub>27</sub>은 독립적으로 H, C1-C6 알킬 및 C3-C8 사이클로알킬로부터 선택되거나; 또는 R<sub>26</sub>와 R<sub>27</sub>은 이들이 모두 결합된 질소 원자와 함께 하나 이상의 R<sub>28</sub> 모이어티로 선택적으로 치환된 5-6원성 고리를 형성하며;

각각의 R<sub>28</sub>은 독립적으로 R<sub>29</sub>OC(O)NR<sub>30</sub> 및 로부터 선택되고;

고리의 인접 원자들에 결합된 2개의 R<sub>28</sub>이 이들에 부착된 원자와 함께 5-6원성의 고리를 형성할 수 있으며;

R<sub>29</sub> 및 R<sub>30</sub>는 독립적으로 H 및 C1-C6 알킬로부터 선택되고;

$R_{31}$ 은 C1-C6 알킬 및 할로겐으로부터 선택되고;

$d$ 는 0-3의 정수이고;

고리  $A_3$ 는 5-10원성 아릴 또는 헤테로아릴로부터 선택되고;

$Q_{19}$ 은 직접 결합 또는 C1-C3 알킬렌이고;

$Q_{20}$ 는 직접 결합, C1-C3 알킬렌 및  $Q_{21}-NR_{32}-Q_{22}$ 로부터 선택되고;

$Q_{21}$  및  $Q_{22}$ 는 독립적으로 직접 결합 및 C1-C3 알킬렌으로부터 선택되고; 및

$R_{32}$ 는 H 및 C1-C6 알킬로부터 선택됨,

(iii) 할로겐; 또는

(iv) 하이드록시-C1-C6 알킬이며;

$B_1$ 은 O, S 또는  $NR_{33}$ 이고;

$B_2$ 는 N 또는  $CR_{34}$ 이고;

$W$ 는 N 또는  $CR_{35}$ 이고;

$X$ 는 N 또는  $CR_{36}$ 이고;

$Z$ 는 N 또는  $CR_{37}$ 이고;

$R_{33}$ 는 H 또는 C1-C3 알킬이고;

$R_{34}$ 는 H, C1-C3 알킬 또는 할로겐이고;

$R_{35}$ ,  $R_{36}$  및  $R_{37}$ 은 독립적으로 H 및 F로부터 선택되고; 및

임의의 알킬 또는 사이클로알킬은 하나 이상의 F로 선택적으로 치환되며;

단, 고리  $A_1$ 이 폐닐이고,  $Q_1$ 이 직접 결합이고,  $B_2$ 가 N이고,  $B_1$ 이  $NR_{33}$ 이면,  $b$ 는 0이 아니며, 상기 화합물은 하기 화합물로부터 선택되지 않음:

2-(4-(3,4-다이메톡시페닐)페리미딘-2-일)-N-하이드록시-1H-인돌-5-카르복사미드, 및 2-아미노-N-하이드록시벤조[d]티아졸-5-카르복사미드.

## 청구항 2

제1항에 있어서,

$R_1$ 이

(i)  $(R_2)_b-A_1-Q_1-$ ; 및

(ii)  $R_{26}R_{27}N-Q_{19}$ 으로부터 선택되며,

상기 식에서,  $R_2$ ,  $b$ , 고리  $A_1$ ,  $Q_1$ ,  $R_{26}$ ,  $R_{27}$  및  $Q_{19}$ 은 제1항에 정의된 바와 같이 정의되는, 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 염.

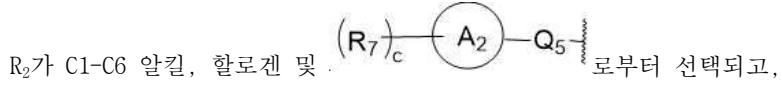
## 청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

$b$ 가 1-3의 정수인, 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 염.

**청구항 4**

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

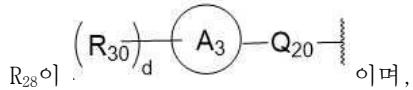


상기 식에서,  $R_7$ ,  $c$ , 고리  $A_2$  및  $Q_5$ 는 제1항에 정의된 바와 같이 정의되는, 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 염.

**청구항 5**

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

$R_{26}$ 과  $R_{27}$ 이 이들이 모두 결합된 질소 원자와 함께 하나의  $R_{28}$  모이어티에 의해 치환된 5-6원성 고리를 형성하며;



상기 식에서,  $R_{30}$ ,  $d$ , 고리  $A_3$  및  $Q_{20}$ 는 제1항에 정의된 바와 같이 정의되는, 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 염.

**청구항 6**

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

$B_2$ 가 N인, 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 염.

**청구항 7**

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,

$B_1$ 이 0 또는 S인, 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 염.

**청구항 8**

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,

$B_1$ 이 0인, 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 염.

**청구항 9**

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

$W$ 가 CR<sub>35</sub>이고,  $X$ 가 CR<sub>36</sub>이고,  $Z$ 가 CR<sub>37</sub>인, 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 염.

**청구항 10**

제1항에 있어서,

하기 화합물들로부터 선택되는, 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 염:

N-하이드록시-2-[4-(1-메틸에틸)페닐]-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,

2-(4-브로모페닐)-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,

2-[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,

2-(4-tert-부틸페닐)-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,

2-(3,4-다이플루오로페닐)-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,

N-하이드록시-2-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 N-하이드록시-2-페닐-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 2-(1,3-벤조다이옥솔-5-일)-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 N-하이드록시-2-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 2-(2,6-다이플루오로페닐)-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 N-하이드록시-2-(4-메톡시페닐)-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 2-(2-클로로페닐)-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 N-하이드록시-2-페리딘-3-일-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 2-(2,5-다이클로로페닐)-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 N-하이드록시-2-(6-모르폴린-4-일페리딘-3-일)-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 2-(3-브로모페닐)-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 2-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 N-하이드록시-2-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 2-(3,4-다이메톡시페닐)-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 2-(2,5-다이메톡시페닐)-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 2-(2'-플루오로바이페닐-4-일)-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 N-하이드록시-2-(4-페리딘-4-일페닐)-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 N-하이드록시-2-(4-페리딘-3-일페닐)-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 2-바이페닐-4-일-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 2-(2'-플루오로-3'-메톡시바이페닐-4-일)-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 N-하이드록시-2-[4-(4-메톡시페리딘-3-일)페닐]-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 N-하이드록시-2-[4-(6-메톡시페리딘-3-일)페닐]-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 N-하이드록시-2-[4-(2-메톡시페리딘-3-일)페닐]-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 2-(4-사이클로프로필페닐)-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 N-하이드록시-2-[4'-(페리딘-1-일메틸)바이페닐-4-일]-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 2-(4-아미노페닐)-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 2-(2-클로로-6-플루오로페닐)-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 2-[4-(다이에틸아미노)페닐]-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 2-(2,6-다이클로로페닐)-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 N-하이드록시-2-페리딘-2-일-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 2-(4-시아노페닐)-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 N-하이드록시-2-{4-[(메틸설포닐)아미노]페닐}-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 N-하이드록시-2-{4-[(페닐설포닐)아미노]페닐}-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 2-(1H-벤조트리아졸-5-일)-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 N-하이드록시-2-(2-메틸페리딘-3-일)-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 N-하이드록시-2-(6-페롤리딘-1-일페리딘-3-일)-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,

N-하이드록시-2-(페닐아미노)-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 N-하이드록시-2-{[4-(1-메틸에틸)페닐]아미노}-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 2-[벤질(메틸)아미노]-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 N-하이드록시-2-[(2-페닐에틸)아미노]-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 2-(3,4-다이하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 2-{[3-(벤질옥시)페닐]아미노}-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 2-(4-벤질피페리딘-1-일)-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 N-하이드록시-2-[4-(1-메틸에틸)페닐]-1,3-벤즈옥사졸-6-카르복사미드,  
 2-(4-플루오로페닐)-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-6-카르복사미드,  
 2-(4-tert-부틸페닐)-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-6-카르복사미드,  
 N-하이드록시-2-(4-메톡시페닐)-1,3-벤즈옥사졸-6-카르복사미드,  
 2-(6-클로로파리딘-3-일)-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-6-카르복사미드,  
 2-(1H-벤조트리아졸-5-일)-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-6-카르복사미드,  
 2-(2,3'-바이파리딘-5-일)-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-6-카르복사미드,  
 N-하이드록시-2-[4-(1-메틸에틸)페닐]-1H-이미다조[4,5-c]파리딘-6-카르복사미드,  
 N-하이드록시-2-[4-(1-메틸에틸)페닐]-1H-이미다조[4,5-b]파리딘-6-카르복사미드,  
 N-하이드록시-2-[4-(1-메틸에틸)페닐]-1H-인돌-6-카르복사미드,  
 N-하이드록시-2-[4-(1-메틸에틸)페닐]-1H-인돌-5-카르복사미드,  
 N-하이드록시-2-[4-(1-메틸에틸)페닐]-1,3-벤조티아졸-6-카르복사미드,  
 2-(1,3-벤조다이옥솔-5-일)-N-하이드록시-1,3-벤조티아졸-6-카르복사미드,  
 N-하이드록시-2-파리딘-4-일-1,3-벤조티아졸-6-카르복사미드,  
 N-하이드록시-2-[4-(메틸설포닐)페닐]-1,3-벤조티아졸-6-카르복사미드,  
 2-(2,3-다이하이드로-1-벤조푸란-5-일)-N-하이드록시-1,3-벤조티아졸-6-카르복사미드,  
 2-(2,3-다이하이드로-1,4-벤조다이옥신-6-일)-N-하이드록시-1,3-벤조티아졸-6-카르복사미드,  
 2-(4-부틸페닐)-N-하이드록시-1,3-벤조티아졸-6-카르복사미드,  
 N-하이드록시-2-티오펜-3-일-1,3-벤조티아졸-6-카르복사미드,  
 2-(1-벤조푸란-2-일)-N-하이드록시-1,3-벤조티아졸-6-카르복사미드,  
 N-하이드록시-2-퀴놀린-8-일-1,3-벤조티아졸-6-카르복사미드,  
 N-하이드록시-2-나프탈렌-2-일-1,3-벤조티아졸-6-카르복사미드,  
 2-[3-(벤질옥시)페닐]-N-하이드록시-1,3-벤조티아졸-6-카르복사미드,  
 2-(2-플루오로-3-메톡시페닐)-N-하이드록시-1,3-벤조티아졸-6-카르복사미드,  
 2-(5-클로로-2-메톡시페닐)-N-하이드록시-1,3-벤조티아졸-6-카르복사미드,  
 N-하이드록시-2-[4-(1-메틸에틸)페닐]-1,3-벤조티아졸-5-카르복사미드,  
 2-(4-플루오로페닐)-N-하이드록시-1,3-벤조티아졸-5-카르복사미드,  
 2-(4-tert-부틸페닐)-N-하이드록시-1,3-벤조티아졸-5-카르복사미드,

N-하이드록시-2-(4-메톡시페닐)-1,3-벤조티아졸-5-카르복사미드,  
 2-(4-플루오로벤질)-N-하이드록시-1,3-벤조티아졸-5-카르복사미드,  
 2-(5-브로모페리딘-3-일)-N-하이드록시-1,3-벤조티아졸-5-카르복사미드,  
 N-하이드록시-2-(7-메톡시-1-벤조푸란-2-일)-1,3-벤조티아졸-5-카르복사미드,  
 2-(4-에틸페닐)-N-하이드록시-1,3-벤조티아졸-5-카르복사미드,  
 N-하이드록시-2-[4-(1-메틸에틸)페닐][1,3]옥사졸로[5,4-b]페리딘-6-카르복사미드,  
 N-하이드록시-2-[4-(1-메틸에틸)페닐]-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-5-카르복사미드,  
 N-하이드록시-2-[4-(1-메틸에틸)페닐]-1H-페롤로[3,2-b]페리딘-5-카르복사미드,  
 N-하이드록시-6-[4-(1-메틸에틸)페닐]-7H-페롤로[2,3-d]페리미딘-2-카르복사미드,  
 N-하이드록시-2-[4-(1-메틸에틸)페닐]티에노[2,3-b]페리딘-5-카르복사미드,  
 N-하이드록시-2-[4-(1-메틸에틸)페닐]-1-벤조티오펜-6-카르복사미드,  
 N-하이드록시-2-[4-(1-메틸에틸)페닐]-1-벤조티오펜-5-카르복사미드,  
 N-하이드록시-2-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1-벤조티오펜-5-카르복사미드,  
 2-[4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]-N-하이드록시-1-벤조티오펜-5-카르복사미드,  
 N-하이드록시-2-(3-메톡시페닐)-1-벤조티오펜-5-카르복사미드,  
 N-하이드록시-2-(4-메톡시페닐)-1-벤조티오펜-5-카르복사미드,  
 N-하이드록시-2-(1H-피라졸-4-일)-1-벤조티오펜-5-카르복사미드,  
 N-하이드록시-2-(1H-인돌-5-일)-1-벤조티오펜-5-카르복사미드,  
 N-하이드록시-2-피리딘-3-일-1-벤조티오펜-5-카르복사미드,  
 N-하이드록시-2-(2-메톡시피리딘-3-일)-1-벤조티오펜-5-카르복사미드,  
 N-하이드록시-2-(6-메톡시피리딘-3-일)-1-벤조티오펜-5-카르복사미드,  
 N-하이드록시-2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1-벤조티오펜-5-카르복사미드,  
 2-(3,5-다이메틸이속사졸-4-일)-N-하이드록시-1-벤조티오펜-5-카르복사미드,  
 N-하이드록시-2-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-1-벤조티오펜-5-카르복사미드,  
 N-하이드록시-2-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]-1-벤조티오펜-5-카르복사미드,  
 2-(4-tert-부틸페닐)-N-하이드록시-1-벤조티오펜-5-카르복사미드,  
 2-[(E)-2-(4-플루오로페닐)에테닐]-N-하이드록시-1-벤조티오펜-5-카르복사미드,  
 2-(5-플루오로-2-하이드록시페닐)-N-하이드록시-1-벤조티오펜-5-카르복사미드,  
 2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-N-하이드록시-1-벤조티오펜-5-카르복사미드,  
 2-[3-클로로-4-(1-메틸에톡시)페닐]-N-하이드록시-1-벤조티오펜-5-카르복사미드,  
 2-[4-(다이메틸카바모일)페닐]-N-하이드록시-1-벤조티오펜-5-카르복사미드,  
 N-하이드록시-2-{4-[(메틸설포닐)아미노]페닐}-1-벤조티오펜-5-카르복사미드,  
 N-하이드록시-2-[4-(1-메틸에틸)페닐]티에노[3,2-b]페리딘-6-카르복사미드,  
 N-하이드록시-2-[4-(1-메틸에틸)페닐]-1-벤조푸란-5-카르복사미드,  
 N-하이드록시-2-[4-(1-메틸에틸)페닐]-1-벤조푸란-6-카르복사미드,  
 N-하이드록시-2-[4-(1-메틸에틸)페닐]푸로[2,3-b]페리딘-5-카르복사미드,

N-하이드록시-2-[4-(1-메틸에틸)페닐]푸로[3,2-b]파리딘-5-카르복사미드,  
 N-하이드록시-2-[4-(1-메틸에틸)페닐]푸로[3,2-b]파리딘-6-카르복사미드,  
 N-하이드록시-2-[4-(1-메틸에틸)페닐]푸로[2,3-b]파리딘-6-카르복사미드,  
 2-[(다이에틸아미노)메틸]-N-하이드록시-1-벤조푸란-6-카르복사미드,  
 N-하이드록시-2-(1-하이드록시-1-메틸에틸)-1-벤조푸란-6-카르복사미드,  
 N-하이드록시-2-(하이드록시메틸)-1-벤조푸란-6-카르복사미드,  
 3-클로로-N-하이드록시-2-페닐-1H-인돌-6-카르복사미드,  
 3-클로로-N-하이드록시-2-[4-(1-메틸에틸)페닐]-1H-인돌-6-카르복사미드,  
 2-브로모-3-클로로-N-하이드록시-1H-인돌-6-카르복사미드,  
 N-하이드록시-2-(페닐아미노)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카르복사미드,  
 N-하이드록시-2-((4-이소프로필페닐)아미노)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카르복사미드,  
 2-(([1,1'-바이페닐]-4-일메틸)아미노)-N-하이드록시-1H-벤조[d]이미다졸-6-카르복사미드,  
 2-(4-(4-플루오로페닐)파페라진-1-일)-N-하이드록시-1H-벤조[d]이미다졸-6-카르복사미드,  
 2-(벤질아미노)-N-하이드록시-1H-벤조[d]이미다졸-6-카르복사미드,  
 2-((4-브로모페닐)아미노)-N-하이드록시-1H-벤조[d]이미다졸-6-카르복사미드,  
 2-((3-브로모페닐)아미노)-N-하이드록시-1H-벤조[d]이미다졸-6-카르복사미드,  
 2-(벤질(메틸)아미노)-N-하이드록시-1H-벤조[d]이미다졸-6-카르복사미드,  
 2-(벤질(페닐)아미노)-N-하이드록시-1H-벤조[d]이미다졸-6-카르복사미드,  
 2-((3-(벤질옥시)페닐)아미노)-N-하이드록시-1H-벤조[d]이미다졸-6-카르복사미드,  
 2-(4-벤질파페리딘-1-일)-N-하이드록시-1H-벤조[d]이미다졸-6-카르복사미드,  
 2-((4-클로로페닐)(메틸)아미노)-N-하이드록시-1H-벤조[d]이미다졸-6-카르복사미드,  
 tert-부틸 (1-(6-(하이드록시카바모일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)파페리딘-4-일)카바메이트,  
 2-(([1,1'-바이페닐]-3-일아미노)-N-하이드록시-1H-벤조[d]이미다졸-6-카르복사미드,  
 N-하이드록시-1-메틸-2-(페닐아미노)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드,  
 N-하이드록시-2-((4-이소프로필페닐)아미노)-1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드,  
 2-(벤질(메틸)아미노)-N-하이드록시-1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드,  
 N-하이드록시-1-메틸-2-(펜에틸아미노)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드,  
 2-(벤질(페닐)아미노)-N-하이드록시-1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드,  
 2-((3-(벤질옥시)페닐)아미노)-N-하이드록시-1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드,  
 2-(4-벤질파페리딘-1-일)-N-하이드록시-1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드,  
 2-(([1,1'-바이페닐]-3-일아미노)-N-하이드록시-1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드,  
 2-(3,4-다이하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-N-하이드록시-1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드,  
 2-((4-클로로페닐)(메틸)아미노)-N-하이드록시-1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드,  
 2-(3,4-다이메톡시페닐)-N-하이드록시-1-벤조티오펜-6-카르복사미드,  
 2-다이벤조[b,d]푸란-4-일-N-하이드록시-1-벤조티오펜-6-카르복사미드,  
 2-푸란-3-일-N-하이드록시-1-벤조티오펜-6-카르복사미드,

N-하이드록시-2-(4-하이드록시-3-메톡시페닐)-1-벤조티오펜-6-카르복사미드,  
 N-하이드록시-2-(하이드록시메틸)-1-벤조푸란-5-카르복사미드,  
 N-하이드록시-2-[6-(4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일]-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 N-하이드록시-2-{6-[1-(페닐에틸)아미노]피리딘-3-일}-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 2-{6-[(cis)-2,6-다이메틸모르폴린-4-일]피리딘-3-일}-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 N-하이드록시-2-{6-[(2-메틸프로필)아미노]피리딘-3-일}-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 2-{6-[비스(2-메톡시에틸)아미노]피리딘-3-일}-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 N-하이드록시-2-{6-[(피리딘-2-일메틸)아미노]피리딘-3-일}-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 2-[6-(사이클로헵틸아미노)피리딘-3-일]-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 N-하이드록시-2-{6-[(2R)-2-(메톡시메틸)피롤리딘-1-일]피리딘-3-일}-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 N-하이드록시-2-{6-[4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일]피리딘-3-일}-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 N-하이드록시-2-(6-페닐피리딘-3-일)-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 2-[(3-플루오로페녹시)메틸]-N-하이드록시-1-벤조푸란-5-카르복사미드,  
 2-[(4-tert-부틸페녹시)메틸]-N-하이드록시-1-벤조푸란-5-카르복사미드,  
 N-하이드록시-2-{6-[(1-메틸에틸)설파닐]피리딘-3-일}-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 2-(4-브로모-2-플루오로페닐)-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 2-[2-플루오로-4-(1-메틸에틸)페닐]-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 N-하이드록시-2-[3-(1-메틸에틸)페닐]-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 2-(4-브로모-2-모르폴린-4-일페닐)-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 2-(4-플루오로페닐)-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 N-하이드록시-2-[4-(1-메틸에틸)페닐]-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 N-하이드록시-2-[6-(1-메틸에틸)피리딘-3-일]-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 2-(4-브로모-2-에톡시페닐)-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 2-(3-플루오로바이페닐-4-일)-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 2-(2',3-다이플루오로바이페닐-4-일)-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 2-(2-플루오로-4-피리딘-3-일페닐)-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 2-[2-플루오로-4-(6-메톡시피리딘-3-일)페닐]-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 N-하이드록시-2-(2'-메톡시바이페닐-4-일)-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 2-(2',5'-다이플루오로바이페닐-4-일)-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 2-(5'-클로로-2'-메톡시바이페닐-4-일)-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 N-하이드록시-2-[4'-(메틸설포닐)바이페닐-4-일]-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 2-[4-(3,5-다이메틸이속사졸-4-일)페닐]-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 N-하이드록시-2-(2'-하이드록시바이페닐-4-일)-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 2-(3'-플루오로-4'-하이드록시바이페닐-4-일)-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 2-(5'-플루오로-2'-하이드록시바이페닐-4-일)-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 N-하이드록시-2-[3'-(메틸설포닐)바이페닐-4-일]-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,

2-(3-플루오로-3', 4'-다이메톡시바이페닐-4-일)-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 2-[3-플루오로-4'-(하이드록시메틸)바이페닐-4-일]-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 2-[3-플루오로-2'-(하이드록시메틸)바이페닐-4-일]-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 2-(3-플루오로-4'-하이드록시바이페닐-4-일)-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 2-[4-(2,3-다이하이드로-1-벤조푸란-5-일)-2-플루오로페닐]-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 2-(3,3'-다이플루오로-2'-하이드록시바이페닐-4-일)-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 2-[4-(2,3-다이하이드로-1,4-벤조다이옥신-6-일)-2-플루오로페닐]-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 2-(3,5'-다이플루오로-2'-메톡시바이페닐-4-일)-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 N-하이드록시-2-[3-(피페리딘-1-일메틸)페닐]-1-벤조티오펜-5-카르복사미드,  
 N-하이드록시-2-(3-메톡시바이페닐-4-일)-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 2-(2'-플루오로-3-메톡시바이페닐-4-일)-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 2-(2'-플루오로-3,3'-다이메톡시바이페닐-4-일)-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 N-하이드록시-2-[3-메톡시-4'-(1-메틸에틸)바이페닐-4-일]-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 2-(4'-플루오로-3-메톡시바이페닐-4-일)-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 2-(4'-아미노-3,3'-다이메톡시바이페닐-4-일)-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 N-하이드록시-2-[3-(피페리딘-1-일메틸)페닐]-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 2-(3-{[(cis)-2,6-다이메틸모르폴린-4-일]메틸}페닐)-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 2-(3-{[비스(2-메틸프로필)아미노]메틸}페닐)-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 2-(3-{[사이클로헥실(메틸)아미노]메틸}페닐)-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 N-하이드록시-2-(3-{[(2-메톡시에틸)(메틸)아미노]메틸}페닐)-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 N-하이드록시-2-[4-(피페리딘-1-일메틸)페닐]-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 2-(4-{[(2R,6S)-2,6-다이메틸모르폴린-4-일]메틸}페닐)-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 2-(4-{[비스(2-메틸프로필)아미노]메틸}페닐)-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 N-하이드록시-2-{4-{[(4-피리딘-4-일피페라진-1-일)메틸}페닐}-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 2-{4-[(tert-부틸아미노)메틸]페닐}-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 2-[3-플루오로-4-(1-메틸에틸)페닐]-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 2-(3,4-다이메틸페닐)-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 N-하이드록시-2-(4-프로필페닐)-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 2-(4-브로모-2-클로로페닐)-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 N-하이드록시-2-(6-메톡시피리딘-3-일)-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 N-하이드록시-2-(2-메톡시피리딘-3-일)-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 2-(4-브로모-3-플루오로페닐)-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 2-(4-브로모-2-메톡시페닐)-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 2-(2,3-다이하이드로-1,4-벤조다이옥신-6-일)-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 N-하이드록시-2-(3-하이드록시페닐)-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,

N-하이드록시-2-(2-하이드록시페닐)-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 N-하이드록시-2-(2-하이드록시나프탈렌-1-일)-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 N-하이드록시-2-(4-하이드록시페닐)-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 N-하이드록시-2-(2-페닐-1H-이미다졸-5-일)-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 N-하이드록시-2-(2-메톡시페닐)-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 2-(5-클로로-2-하이드록시페닐)-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 N-하이드록시-2-(4-하이드록시-2-메톡시페닐)-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 N-하이드록시-2-(2-메틸-1H-인돌-3-일)-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 N-하이드록시-2-[4-프로필페닐]아미노]-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 2-(바이페닐-3-일아미노)-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 2-[(3-플루오로페닐)아미노]-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 2-(사이클로옥틸아미노)-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 N-하이드록시-2-[(3-메톡시페닐)아미노]-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 2-[(바이페닐-4-일메틸)아미노]-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 N-하이드록시-2-[(4-메톡시벤질)아미노]-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 N-하이드록시-2-[(4-메톡시페닐)아미노]-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 N-하이드록시-2-[(나프탈렌-1-일메틸)아미노]-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 N-하이드록시-2-[(2-메톡시페닐)아미노]-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 2-(벤질아미노)-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 2-(사이클로헥실아미노)-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 2-[벤질(페닐)아미노]-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 N-하이드록시-2-[(4-메톡시벤질)(메틸)아미노]-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 N-하이드록시-2-{[2-(4-메톡시페닐)에틸]아미노}-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 2-{(3,4-다이메톡시벤질)[2-(다이메틸아미노)에틸]아미노}-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 N-하이드록시-2-{[4-(2-모르폴린-4-일에톡시)페닐]아미노}-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 2-{[4-(2-에톡시에톡시)페닐]아미노}-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 N-하이드록시-2-{[3-(2-모르폴린-4-일에톡시)페닐]아미노}-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 2-{[3-(2-에톡시에톡시)페닐]아미노}-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 2-(4-클로로벤질)-N-하이드록시-1,3-벤조티아졸-5-카르복사미드,  
 N-하이드록시-2-[2-(메틸설포닐)페닐]-1,3-벤조티아졸-6-카르복사미드,  
 N-하이드록시-2-[3-(하이드록시메틸)페닐]-1,3-벤조티아졸-6-카르복사미드,  
 N-하이드록시-2-[4-(하이드록시메틸)페닐]-1,3-벤조티아졸-6-카르복사미드,  
 N-하이드록시-2-(6-메톡시피리딘-3-일)-1,3-벤조티아졸-6-카르복사미드,  
 N-하이드록시-2-(3-하이드록시페닐)-1,3-벤조티아졸-6-카르복사미드,  
 N-하이드록시-2-(4-하이드록시페닐)-1,3-벤조티아졸-6-카르복사미드,  
 N-하이드록시-2-[4-([(1-메틸-1H-인돌-3-일)메틸]아미노)페닐]피페리딘-1-일]-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,

2-{4-[ (벤질아미노)메틸]페리딘-1-일 }-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 N-하이드록시-2-{ [2-(1-메틸에틸)페닐]아미노}-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 N-하이드록시-2-[ (2-메틸페닐)아미노]-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 N-하이드록시-2-[ 메틸(4-메틸페닐)아미노]-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 N-하이드록시-2-[ (4-메톡시페닐)(메틸)아미노]-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 2-{[1-(3-플루오로페닐)사이클로헥실]아미노}-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 N-하이드록시-2-[ (4-메틸페닐)아미노]-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 2-(다이에틸아미노)-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드,  
 2-(2,6-다이메톡시피리딘-3-일)-N-하이드록시-1,3-벤조티아졸-6-카르복사미드,  
 N-하이드록시-2-[6-(1-메틸에톡시)페리딘-3-일]-1,3-벤조티아졸-6-카르복사미드,  
 N-하이드록시-2-(2-메톡시피리딘-4-일)-1,3-벤조티아졸-6-카르복사미드,  
 N-하이드록시-2-(5-메톡시피리딘-3-일)-1,3-벤조티아졸-6-카르복사미드,  
 2-{4-[ (다이메틸아미노)메틸]페닐}-N-하이드록시-1,3-벤조티아졸-6-카르복사미드,  
 2-[ (벤질옥시)메틸]-N-하이드록시-1,3-벤조티아졸-5-카르복사미드,  
 N-하이드록시-2-(하이드록시메틸)-1,3-벤조티아졸-5-카르복사미드,  
 N-하이드록시-2-(4-페리딘-4-일벤질)-1,3-벤조티아졸-5-카르복사미드,  
 N-하이드록시-2-(페리딘-1-일메틸)-1,3-벤조티아졸-5-카르복사미드,  
 2-{[비스(2-메틸프로필)아미노]메틸}-N-하이드록시-1,3-벤조티아졸-5-카르복사미드,  
 N-하이드록시-2-({[4-(1-메틸에틸)페닐]아미노}메틸)-1,3-벤조티아졸-5-카르복사미드,  
 N-하이드록시-2-페닐-1-벤조푸란-5-카르복사미드,  
 2-(3-플루오로페닐)-N-하이드록시-1-벤조푸란-5-카르복사미드,  
 N-하이드록시-2-(6-메톡시피리딘-3-일)-1-벤조푸란-5-카르복사미드,  
 N-하이드록시-2-(4-메톡시페닐)-1-벤조푸란-5-카르복사미드,  
 N-하이드록시-2-페리미딘-5-일-1-벤조푸란-5-카르복사미드,  
 N-하이드록시-2-[2-(하이드록시메틸)페닐]-1-벤조푸란-5-카르복사미드,  
 N-하이드록시-2-페닐-1-벤조푸란-6-카르복사미드,  
 2-{4-[ (다이메틸아미노)메틸]페닐}-N-하이드록시-1-벤조푸란-6-카르복사미드,  
 N-하이드록시-2-(3-하이드록시페닐)-1-벤조푸란-6-카르복사미드,  
 N-하이드록시-2-(3-메톡시페닐)-1-벤조푸란-6-카르복사미드,  
 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

## 청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서,  
 테라피 (therapy)에 사용하기 위한, 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 염.

## 청구항 12

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 선택적으로 약제학

적으로 허용가능한 부형제를 포함하는, 약학적 조성물.

### 청구항 13

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

자가면역 장애, 정신 장애, 신경퇴행성 장애 또는 과증식성 장애의 치료에 사용하기 위한, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

### 청구항 14

제13항에 있어서,

상기 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 추가적인 치료학적 물질과 조합하여 투여되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

### 청구항 15

제14항에 있어서,

상기 추가적인 치료학적 물질이 텍사메타손인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

### 청구항 16

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 추가적인 치료학적 물질을 포함하는, 조합 산물 (combination product).

### 청구항 17

제16항에 있어서,

상기 추가적인 치료학적 물질이 자가면역 장애, 정신 장애, 신경퇴행성 장애 또는 과증식성 장애의 치료에 이용 가능한 물질인, 조합 산물.

### 청구항 18

제16항에 있어서,

상기 추가적인 치료학적 물질이 텍사메타손인, 조합 산물.

### 청구항 19

자가면역 장애, 정신 장애, 신경퇴행성 장애 또는 과증식성 장애의 치료용 약제의 제조에 있어서의, 제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 용도.

### 청구항 20

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 치료가 필요한 포유류에게 투여하는 단계를 포함하는,

자가면역 장애, 정신 장애, 신경퇴행성 장애 또는 과증식성 장애로부터 선택되는 장애의 치료 방법.

## 발명의 설명

### 기술 분야

[0001] 본 발명은 새로운 바이사이클릭 하이드록사믹산 유도체에 관한 것이다. 보다 상세하게는, 본 발명은 히스톤 탈아세틸화효소의 저해제로서 유용한 새로운 바이사이클릭 하이드록사믹산 유도체 및 이의 치료 용도에 관한 것이다.

### 배경 기술

[0002] 히스톤 탈아세틸화효소 (HDAC)는 다른 단백질, 주로 히스톤으로부터  $\alpha$ -N-아세틸 라이신 아미노산 잔기의 아세

틸 기를 제거하는 반응을 촉매하는 효소 계열이다. 히스톤은 세포 핵 안에 게놈을 보관하는 데에 있어서 필수적인 부분으로서, DNA 발현은 히스톤 아세틸화 및 탈아세틸화에 의해 조절된다. 라이신 아세틸화는 수많은 단백질의 번역 후 수정에 중요하며, 유전자 전사, 세포 신호전달, 세포 수송 및 대사 변화와 같은 여러 측면들에 기여가 된다 (Kouzarides et al. 2007, Choudhary et al. 2009, Zhao et al. 2010). HDAC는 유전자 발현의 조절에 결정적인 역할을 하여, DNA 결합 단백질과 복합체를 형성하며, 그 결과 프로모터 영역에서 히스톤 아세틸화와 염색질 접근성에 영향을 미친다. 이들 효소는 또한 그 생물학적 활성이 아세틸화에 의해 부분적으로 조절되는 전사 인자 및 구조 단백질과 같은 비-히스톤 기질을 가질 수도 있다.

[0003]

인간 탈아세틸화 효소에 대한 일반적인 분류는 일차 구조의 분자적 계통 발생 분석에 기초하여 이루어지며, 추가적으로 효모 효소에 대한 상동성에 따라 그룹으로 분류된다 (Gregoretti et al. 2004). 이런 방식으로 크기 및 기능 측면에서 서로 구분되는 4가지 클래스로 분류된다: 클래스 I (HDAC1, HDAC2, HDAC3 및 HDAC8), 클래스 IIa (HDAC4, HDAC5, HDAC7 및 HDAC9), 클래스 IIb (HDAC6 및 HDAC10) 및 클래스 IV (HDAC11). HDAC는 촉매 반응에 2가 이온이 필요하다. 클래스 III 단백질은 니코틴아미드 아데닌 다이뉴클레오티드 ( $\text{NAD}^+$ ) (시르투인스, Sirt1-Sirt7)에 의존적인, 구조적으로 및 기계적으로 별개의 하이드롤라제 클래스를 형성한다 (Smith et al. 2008). 클래스 I HDAC는 핵에서 주로 발견되는 반면, 클래스 IIa 및 클래스 IIb HDAC는 서로 다른 신호에 따라 핵 안과 밖으로 이동할 수 있다.

[0004]

비정상적인 HDAC 효소 기능과 관련된, 암, 자가면역 및 신경퇴행성 장애 등의 다수 질환들이 존재한다 (Karberg 2009). 예를 들어, 위암 및 전립선암에서 HDAC1, 유방암에서 HDAC1 및 HDAC6, 및 결장직장암에서 HDAC2 및 HDAC3 등의, 특정 HDAC의 과다 발현이 다양한 인간 암들에서 확인되었다 (Ververis et al. 2013). HDAC 저해제를 이용한 광범위한 세포-기반 분석과 임상 실험들에서, HDAC 저해제가 선택적으로 악성 세포 및 형질전환된 세포에서는 증식 저하, 세포 사멸 및 세포자살 유도, 세포 주기 정지 유발, 그리고 분화 및 이동 저해를 보여주었지만, 정상 세포에서는 이러한 효과가 거의 없는 것으로 확인되었다 (Ververis et al. 2013). 따라서, HDAC 저해제는 암에서 단일요법으로서 사용될 가능성이 있다. 또한, HDAC 저해제가, 단일 치료로서 테스트되었을 때 이들 고유의 세포독성 외에도, 화학요법 (안트라사이클린 및 레티노이드) 및 방사선 치료와 같은 통상적인 항암 요법과 조합하여 사용되었을 때, 상가적인 세포독성 효과 (additive cytotoxic effect)를 유도하는 것으로 입증되었다. 또한, 자외선 조사 및 강력한 요오드화 DNA 마이너 그루브-결합성 리간드와 조합한 HDAC 저해제 실험에서, 종양에서 광민감성과 세포독성을 증대시키는 것으로 입증되었다 (Ververis et al. 2013). 현재 (2015), 다양한 암 치료용으로 미국 FDA에서 승인된 HDAC 저해제는 5종이 있다: 보리노스타트 (vorinostat) (서베로일아닐리드 하이드록사믹산, Zolinza), 템시-펩타이드 (로미depsin (romidepsin), Istodax), 벨리노스타트 (belinostat) (PXD101, Beleodaq), 프라시노스타트 (pracinostat) (SB939), 및 파노비노스타트 (panobinostat) (LBH-539, Farydak). 다양한 HDAC 저해제들의 혈액암 및 고형암에 대한 효과를 분석하는 다수의 임상 실험들이 수행되고 있다 (Ververis et al. 2013). 허가된 5종의 저해제는 HDAC 계열의 효소들 수종에 대해 활성을 나타내며, 위장 증상 및 골수억제와 같은 급성 독성 뿐만 아니라 중증 피로감을 유발한다 (Prince et al. 2009). 또한, 심장 기능에 대해 심각하게 부정적인 효과를 미칠 위험성도 상당한 것으로 보인다 (Brana & Tabernero 2010). 몇몇 보고서에서, HDAC 클래스 I 이소형의 저해와 관련된 고유의 독성 부작용이 존재하고, 이로 인해 광범위한 사용이 어렵고, 치료적 범위가 좁아서 암 이외의 분야에서의 클래스 I 선택적인 저해제의 사용이 어려운 것으로, 보고되었다. 선택적인 HDAC6 저해제 ACY-1215를 이용한 초기 임상 실험에서는, 광범위-작용성 또는 클래스 I 선택적인 저해제에서 고전적으로 보고된 부적절한 부작용들을 상당히 회피하는 것으로 나타났다 (Raje et al., 2013). 임상적인 입증은 필요하지만, 특정 HDAC를 높은 선택성으로 타겟팅하는 화합물이 특정 암에 유익 할 수 있다 (Balasubramanian et al. 2009). 예를 들어, 선택적인 HDAC8 저해제 PCI-3405는 HDAC8을 선택적으로 저해하고, T 세포 림프종에서 세포자살을 특이적으로 유도하지만 다른 종양 또는 정상 세포에서는 그렇지 않은 것으로 입증된 바, 이는 HDAC8이 이러한 질환의 병리생리학에 중요한 역할을 하며, HDAC8 특이적인 저해제를 이용한 치료가 부작용을 줄일 수 있다는 것을 의미한다 (Balasubramanian et al. 2008).

[0005]

클래스 IIb 효소, HDAC6 및 HDAC10은 이들이 주로 세포질에 위치한다는 점에서 다른 HDAC와 상이하며, 2개의 촉매 부위를 포함한다는 점에서 구조적으로 차이가 있다. HDAC6는 마이크로튜불린-관련 효소로서,  $\alpha$ -튜불린, 코르탁틴 및 Hsp90과 같은 비-히스톤 단백질을 주로 탈아세틸화한다 (Aldana-Masangkay & Sakamoto 2011).  $\alpha$ -튜불린은 세포골격 구조의 완전성과 세포 이동성에 관여하며, 코르탁틴은 세포 이동성에 역할을 하며, Hsp90 (열 충격 단백질)은 클라이언트 단백질이 적절하게 폴딩되어 기능을 유지하는 것을 돋는 분자 사폐론이다. HDAC6 활성 변형에 가장 취약한 치료 분야는 암, 자가면역 장애 및 신경퇴행성 질환인 것으로 보인다. 다른 HDAC, 특히 클래스 I 이소형과는 대조적으로, HDAC6의 기능 소실은 설치류에서 독성 또는 중요한 발생적 결함을

야기하지 않는다 (Govindarajan et al. 2013; Morris et al. 2010; Zhang et al. 2008). HDAC6의 저해는 클래스 I 이소형의 저해에서 관찰된 것과 동일한 수준의 독성과 연루된 것으로 보이지 않는다. HDAC 클래스 I 이소형의 저해와 비교해 HDAC6 저해와 관련된 낮은 독성 수준은, 선택적인 저해가 독성 문제를 회피하는 방법을 제공할 수 있어, 우수한 부작용 프로파일 및/또는 고 용량을 허용함으로써 타겟에 우수한 효과를 수반할 수 있음을, 시사해준다. 이로 인해 보다 광범위한 암 질환의 치료와, 또한 광범위한 치료학적 윈도우를 요하는 비-암 (non-oncology) 질환의 치료도 가능할 수 있다 (Best & Carey 2010, Zhang et al. 2008).

[0006] 암

[0007] Ras와 같은 발암 유전자 (oncogen)는 기본적인 세포 기능의 조절을 해제하여, 종양 및 전이 발생을 유발할 수 있다. Ras/MAPK 신호전달 경로는 종양 발생에 필요한 것으로 공지되어 있으며, HDAC6는 고정-독립적인 증식 (anchorage-independent proliferation)을 제공함으로써 Ras-유발성 발암성 형질변환에 필수적이다 (Aldana-Masangkay & Sakamoto 2011). 이는 암 세포가 조직의 일부가 아니라 자유롭게 분열할 수 있게 허용하며, 악성 형질변환의 홀마크이다. 나아가, HDAC6는 발암 유전자가, 세포 경직성을 유도하고 세포의 침습성을 촉진시키게 되는, 세포내 세포골격의 비멘틴 섬유의 공간적인 구성을 변화시킬 수 있게 하는데 필요한 것으로 입증되었다 (Rathje et al. 2014). 따라서, HDAC6 활성은 종양 형성 및 종양 세포의 건강한 조직으로의 침입 (전이)을 모두 유도하는 세포 변화에 기여한다.

[0008] HDAC6 저해를 통해 관찰되는 항종양 효과는 아마도 세포 운동성/이동, 침습, 혈관신생, 세포자살 유도 및 DNA 복구의 저해를 수반한 복수의 기전들의 결과일 것이다 (Kalin & Bergman 2013). HDAC6 네아웃 마우스에서, 암생형 마우스에서 유래된 결과에 비해, AKT 및 ERK1/2 (종양 증식에 관여하는 신호전달 경로)의 인산화 감소 및 활성화된 Ras의 수준 감소가 나타났다 (Lee et al. 2008). HDAC6 특이적인 shRNA가 피하 주사된 SCID 유래의 HDAC6 네아웃 세포에서 증식 저연이 나타났다. 촉매적으로 불활성의 돌연변이 HDAC6가 아닌 암생형 HDAC6로 재구성함으로써, 이를 네아웃 세포는 자신의 표현형으로 재획득하였는데, 이는 HDAC6가 종양성 증식에 특히 필요하다는 것을 의미한다 (Lee et al. 2008).

[0009] 암 세포를 퇴치하기 위한 또 다른 방법은 진핵생물 세포에서 2가지 주요 단백질의 턴오버 경로, 즉 유비퀴틴-프로테아좀-시스템 (UPS) 및 HDAC6-의존적인 라이소좀 경로를 타겟팅하는 것이다. HDAC6는 미스-폴딩되거나 또는 폴리-유비퀴틴화된 단백질과 직접 상호작용하여, 애그리좀 (aggresome) 형성 및 자가포식을 통해 라이소좀-매개 단백질 분해되게 타겟팅한다 (Aldana-Masangkay & Sakamoto 2011). 만일 UPS 활성이 충분하지 않으면, HDAC6 의존적인 경로가 세포내 단백질 분해를 보완할 수 있다. 암 세포는 비-악성 세포에 비해 미스-폴딩된 단백질을 더 많이 촉적하게 되고, 세포 생존은 이를 미스-폴딩된 단백질들을 효과적으로 폐기하는데 달려있다. 따라서, 프로테아좀과 HDAC6 활성의 동시적인 저해가 암 세포 사멸을 상승적으로 유도하기 위한 전략으로서 제안된 바 있다. 이러한 방식에 대한 성공 예로, 프로테아좀 저해제 보르테조닙 (bortezomib)가 다른 특이적인 HDAC6 저해제, 예를 들어, 다발성 골수종 세포의 경우 투박신 (tubacin) (Hideshima et al. 2005)과, 난소암 세포의 경우 NK84 (Bazzaro et al. 2008)와, 그리고 다발성 골수종 세포 및 동물 모델의 경우 ACY-1215 (Santo et al., 2012)와 함께 사용되었다. 이를 사례 모두에서, 2종의 저해제는 상승적인 효과를 나타내었으며, 정상 세포와 비교해 암 세포에 높은 선택성을 나타내었다.

[0010] 자가면역 장애

[0011] 다수의 자가면역 장애를 치료하기 위한 타겟으로서 HDAC6를 뒷받침하는 강력한 증거가 존재한다 (Greer et al. 2012). 뮤라인 모델에서, 보리노스타트 (vorinostat) 및 TSA와 같은 pan-HDAC 저해제가 확립된 대장염의 증상을 완화할 수 있으며, 진행을 반전시킬 수 있었다 (de Zoeten et al. 2011). 투박신 및 투바스타틴 A (tubastatin A)와 같은 HDAC6 선택적인 저해제는 생체내 모델에서 보호를 부여할 수 있지만, 엔티노스타트 (entinostat)와 같은 클래스 I 선택적인 HDAC 저해제는 그렇지 않았다. 동종이식 거부 반응 뮤라인 모델에서, 투박신 및 투바스타틴 A를, 임상적으로 사용되는 면역억제제인 저-용량 라파마이신과 조합 사용하면, 라파마이신 단독 처리한 마우스와 비교해, 수명을 약 15일 내지 60일 이상 유의하게 증가시킬 수 있었다 (de Zoeten et al. 2011). 이러한 병용 요법은 불과 14일간 투여되었지만, 동종이식 거부 반응에 대한 장기간의 예방을 부여할 수 있었다.

[0012] 정신 장애

[0013] 포유류 뇌에서, HDAC6는 주로 뉴런에서 발견되며 (Southwood et al., 2007), 정서 행동에 관여하는 뇌 부위인 등쪽 및 중앙 솔기핵에 가장 많이 존재한다. HDAC6-결함 마우스는 행동 실험에서 항우울제-유사 행동을 나타내며, 암생형 마우스에 HDAC6-특이 저해제인 NCT-14b 투여시 모방 행태가 나타났다 (Fukada et al., 2012). 나아

가, 세로토닌 뉴런에서 매우 풍부한 HDAC6의 선택적인 낙아웃이 스테로이드 호르몬 코르티코스테론의 투여에 의해 유발되는 급성 불안을 완화하였으며, 불가피한 외상성 스트레스에 노출된 마우스에서 사회적 손상 발현을 차단하였다 (Espallergues et al., 2012). 선택적인 HDAC6 저해제 ACY-738 및 ACY-775의 투여는 뇌에서  $\alpha$ -튜불린의 극적인 증가를 유도하고, 익숙하지 않은 새로운 환경에서 마우스의 탐사 행동을 자극하는 것으로 입증되었다 (Jochems et al. 2014). SAHA 및 MS-275와 같은 2종의 화합물은, 꼬리 현수 검사 (tail suspension test)에서 pan-HDAC 저해제의 항우울제-유사 특성과 사회적 결핍 패러다임 (social defeat paradigm)을 공유하며, 히스톤 아세틸화에 어떠한 검출 가능한 효과를 나타내진 않는다. ACY-738 및 ACY-775의 이러한 효과는, 뉴런-특이적으로 HDAC6 기능이 소실된 마우스에서 완전히 폐기되기 때문에, 중추적으로 발현된 HDAC6의 저해가 직접적인 원인이다. 요컨대, 이러한 결과는, HDAC6-매개 가역적인 아세틸화가 세로토닌성 뉴론에서 적절한 뉴런 활성을 유지하는데 기여하며, 또한 우울증의 새로운 치료학적 타겟이 된다는 것을, 시사한다. 또한, 글루코코르티코이드 수용체 (GR)를 통한 급성 스트레스는, 고도의 인지 기능을 담당하는 영역인 전전두엽 피질에서 글루타민산염성 신호전달 (glutamatergic signalling)을 강화한다. HDAC6의 저해 또는 낙다운이 급성 스트레스에 의한 글루타민산염성 신호전달의 강화를 차단시키고, GR 샤페론 단백질 Hsp90 (HDAC6 기질)의 저해 또는 낙다운이 글루타민산염성 신호전달의 급성-스트레스-유발성 강화를 유사하게 차단시키는 것으로 확인되었다 (Lee et al. 2012). 이는, HDAC6가 뉴런의 급성 스트레스에 적응하는 주 조절인자이고, HDAC6의 저해가 스트레스-유도성 정신병에 대해 신경보호 효과를 제공할 수 있음을, 시사한다.

#### [0014] 신경퇴행성 장애

HDAC6 저해가, 알츠하이머 질환, 파킨슨병 및 헌팅턴 병과 같은 신경퇴행성 장애를 앓고 있는 환자 뿐만 아니라 외상성 뇌 손상 (TBI) 및 샤르코-마리-투스병 (CMT) 및 레트 증후군과 같은 유전성 신경 장애를 앓고 있는 환자에게 유익할 수 있는, 신경보호 효과를 발휘함을 시사하는, 다수의 보고가 존재한다 (Kalin & Bergman 2013, Simoes-Pires et al. 2013). 한편, HDAC6의 유도는 이론적으로는 다양한 신경퇴행성 장애의 특징적인 단백질 응집체의 분해에 기여할 것이다 (Simoes-Pires et al. 2013). HDAC6는 알츠하이머 질환 (AD)의 발병을 조절하기 위한 잠재적인 치료학적 타겟으로서 확인되었다. 특이적인 HDAC6 저해제들은  $\alpha$ -튜불린의 아세틸화 수준을 증가시킴으로써 신경보호를 발휘하며, 후차적으로 AD와 같은 신경퇴행성 장애에서 통상적으로 손상된 축삭 수송 (axonal transport)을 개선시킨다 (Simoes-Pires et al. 2013). 적절한 축삭 수송의 저하는 손상된 미토콘드리아 및 신경전달물질 이동 (trafficking)을 통해 시냅스 분해를 일으킨다 (Kalin & Bergman 2013). 아밀로이드 베타 ( $A\beta$ ) 올리고머를 사용한 뉴런 치료가 미토콘드리아 연장 및 수송을 현저하게 약화시키고, 후속적으로 HDAC6 저해제인 투바스타틴 A를 사용한 치료에 의해 완화될 수 있다는 것이, 입증되었다 (Kim et al. 2012). 다른 보고에서, AD 마우스 모델에서 내인성 HDAC6 수준 저하가 학습 및 기억을 회복시키는 것으로 입증되었다 (Govindarajan et al. 2013). 이러한 결과들은, HDAC6 저해가  $A\beta$  관련 뉴런 손상을 늦추거나 또는 반전시킬 수 있으며, 따라서 AD 치료를 위한 실현가능한 약물 타겟임이 시사된다. 나아가, HDAC6는 Hsp90 및 유비퀴틴 리가제 CHIP와 함께, 과인산화된 tau - 마이크로튜불린-결합 단백질 -의 수준을 조정하는 샤페론 복합체의 네트워크를 형성하며, AD에서 병리학적 홀마크인 신경섬유 매듭을 형성한다 (Cook & Petrucelli 2013). HDAC6 수준은 tau 하중 (tau burden)과 양의 상관관계가 존재하며, HDAC6 활성 또는 발현 저하가 tau 청소를 촉매하는 것으로 입증되었다 (Cook et al., 2012). HDAC6 저해 또는 고갈은 Hsp90 과아세틸화를 유발하며, tau와 같은 클라이언트 단백질에 대한 동시적인 Hsp90의 친화성 감소는 클라이언트 단백질의 분해를 야기한다 (Kalin & Bergman 2013). 아울러, HDAC6 활성 저하는 Hsp90 저해제의 효능을 증가시켜, 백혈병 세포에서 입증된 바와 같이, HDAC6 및 Hsp90 저해제를 이용한 공동-치료에 의해 Hsp90 클라이언트 단백질의 분해를 상승적으로 촉매할 가능성을 열어주었다 (Cook et al. 2012; Rao et al. 2008; George et al. 2005).

HDAC6 저해의 신경보호 효과는 외상성 뇌 손상을 앓고 있는 환자에게 유익할 수 있다. 예를 들어, HDAC6 저해는 페옥시레독신-1 및 -2의 과아세틸화를 유발하여, 허혈성 발작시 관찰되는 산화 스트레스와 같은 스트레스에 대해 내성 증가를 야기하는 것으로 보고되었다 (Parmigiani et al. 2008). HDAC6 저해는 샤르코-마리-투스병 (CMT) 및 레트 증후군과 같은 유전성 신경 장애를 앓고 있는 환자에게 유익할 수도 있다. 예를 들어, CMT 형질 전환 마우스 모델에서 특이적인 HDAC6 저해제로 치료한 후 중상 개선이 관찰되었으며, 또한 튜불린 아세틸화도 증가되었다 (D' Ydewalle et al. 2011). 투바스타틴 A에 의한 HDAC6 저해가 *Mecp2* 낙아웃 해마 뉴런에서 뇌-유래 신경생장인자 (BDNF: brain-derived neurotropic factor)의 신경 기능을 회복시키는 것으로 입증되었으며, 이는 HDAC6가 레트 증후군의 잠재적인 타겟이라는 것을 의미한다 (Xu et al. 2014).

전술한 데이터는, 암과 같은 과증식성 증상 뿐만 아니라 신경퇴행성 장애, 자가면역 장애 및 정신 장애와 같은 다른 치료학적 영역을 포함하는 장애 및 질환을 치료하는데 있어 HDAC6 활성 조절의 타당성을 설명해준다.

## 선행기술문헌

### 비특허문헌

[0018]

- (비)특허문헌 0001) Aldana-Masangkay GI, Sakamoto KM. The role of HDAC6 in cancer. *J Biomed Biotechnol* 2011, doi:10.1155/2011/875824
- (비)특허문헌 0002) Balasubramanian S, Ramos J, Luo W, Sirisawad M, Verner E, Buggy JJ. A novel histone deacetylase 8 (HDAC8)-specific inhibitor PCI-34051 induces apoptosis in T-cell lymphomas. *Leukemia*. 2008; 22:1026-1034.
- (비)특허문헌 0003) Balasubramanian, S.; Verner, E. V.; Buggy, J. J. Isoform-specific histone deacetylase inhibitors: the next step? *Cancer Lett.* 2009, 280, 211
- (비)특허문헌 0004) Bazzaro M, Lin Z, Santillan A et al., "Ubiquitin proteasome system stress underlies synergistic killing of ovarian cancer cells by bortezomib and a novel HDAC6 inhibitor" *Clinical Cancer Research*, 2008, vol. 14, no. 22, pp. 7340-7347.
- (비)특허문헌 0005) Best, J. D.; Carey, N. Epigenetic therapies for non-oncology indications. *Drug Discovery Today* 2010, 15, 1008-1014.
- (비)특허문헌 0006) Bradner JE, West N, Grachan ML, Greenberg EF, Haggarty SJ, Warnow T et al. Chemical phylogenetics of histone deacetylases. *Nat Chem Biol* 2010, 6, 238-243.
- (비)특허문헌 0007) Brana I, Taberno J. Cardiotoxicity, *Annals of Oncology* 2010, 21, Supplement 7: vii173-vii179.
- (비)특허문헌 0008) Chen, Y.; He, R.; D'Annibale, M. A.; Langley, B.; Kozikowski, A.P. Studies of benzamide- and thiol-based histone deacetylase inhibitorsin models of oxidative-stress-induced neuronal death: identification of some HDAC3-selective inhibitors. *ChemMedChem* 2009, 4, 842-852.
- (비)특허문헌 0009) Choudhary C, Kumar C, Gnad F, Nielsen ML, Rehman M, Walther TC et al. Lysine acetylation targets protein complexes and co-regulates major cellular functions. *Science* 2009, 325, 834-840.
- (비)특허문헌 0010) Cook C, Gendron TF, Scheffel K, Carlomagno Y, Dunmore J, DeTure M, Petruccielli L. Loss of HDAC6, a novel CHIP substrate, alleviates abnormal tau accumulation. *Hum Mol Genet* 2012, 21, 2936-2945.
- (비)특허문헌 0011) Cook C, Petruccielli L. 2013. Tau triage decisions mediated by the chaperone network. *J Alzheimers Dis* 33 Suppl 1:S145-S151.
- (비)특허문헌 0012) de Zoeten, E. F.; Wang, L.; Butler, K.; Beier, U. H.; Akimova, T.; Sai, H.; Bradner, J. E.; Mazitschek, R.; Kozikowski, A. P.; Matthias, P.; Hancock, W. W. Histone deacetylase 6 and heat shock protein 90 control the functions of Foxp3(+) T-regulatory cells. *Mol. Cell. Biol.* 2011, 31, 2066-2078
- (비)특허문헌 0013) D'Ydewalle C, Krishnan J, Chiheb DM, Van Damme P, Irobi J, Kozikowski AP, Vanden Berghe P, Timmerman V, Robberecht W, Van Den Bosch L: HDAC6 inhibitors reverse axonal loss in a mouse model of mutant HSPB1- induced Charcot-Marie-Tooth disease. *Nat Med* 2011, 17:968-974.
- (비)특허문헌 0014) Espallergues J, Teegarden SL, Veerakumar A, Boulden J, Challis C, Jochems J, Chan M, Petersen T, Deneris E, Matthias P, Hahn CG, Lucki I, Beck SG, Berton O. HDAC6 regulates glucocorticoid receptor signaling in serotonin pathways with critical impact on stress resilience. *J Neurosci* 2012, 32, 4400-4416.
- (비)특허문헌 0015) Fukada M, Hanai A, Nakayama A, Suzuki T, Miyata N, Rodriguez RM, Wetsel WC, Yao TP, Kawaguchi Y. Loss of deacetylation activity of HDAC6 affects emotional behavior in mice. *PLoS ONE* 2012, 7, e30924.

- (비)특허문현 0016) George, P., Bali, P., Annavarapu, S., Scuto, A., Fiskus, W., Guo, F., Sigua, C., Sondarva, G., Moscinski, L., Atadja, P. et al. Combination of the histone deacetylase inhibitor LBH589 and the hsp90 inhibitor 17-AAG is highly active against human CML-BC cells and AML cells with activating mutation of FLT-3. *Blood*, 2005, 105, 1768-1776.
- (비)특허문현 0017) Govindarajan N, Rao P, Burkhardt S, Sananbenesi F, Schluter OM, Bradke F, Lu J, Fischer A: Reducing HDAC6 ameliorates cognitive deficits in a mouse model for Alzheimer's disease. *EMBO Mol Med* 2013, 5:52-63.
- (비)특허문현 0018) Greer J. M.; McCombe, P. A. The role of epigenetic mechanisms and processes in autoimmune disorders. *Biologics* 2012, 6, 307-327.
- (비)특허문현 0019) Gregoretti, I.V., Lee, Y.M. & Goodson, H.V. Molecular evolution of the histone deacetylase family: functional implications of phylogenetic analysis. *J. Mol. Biol.* 2004, 338, 17-31.
- (비)특허문현 0020) Hauser AT, Jung M, Jung M. Assays for histone deacetylases. *Curr Top Med Chem* 2009, 9, 227-234.
- (비)특허문현 0021) Hidemitsu, T.; Bradner, J. E.; Wong J. et al., Small-molecule inhibition of proteasome and aggresome function induces synergistic antitumor activity in multiple myeloma, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 2005, 102, 8567-8572.
- (비)특허문현 0022) Jochems J, Boulden J, Lee BG, Blendy JA, Jarpe M, Mazitschek R, Van Duzer JH, Jones S and Berton O. Antidepressant-Like Properties of Novel HDAC6-Selective Inhibitors with Improved Brain Bioavailability. *Neuropsychopharmacology* 2014, 39, 389-400.
- (비)특허문현 0023) Kalin JH, Bergman JA. Development and therapeutic implications of selective histone deacetylase 6 inhibitors. *J Med Chem* 2013, 56, 6297-6313.
- (비)특허문현 0024) Karberg, S. Switching on epigenetic therapy. *Cell* 2009, 139, 1029-1031.
- (비)특허문현 0025) Kawaguchi Y. Loss of deacetylation activity of Hdac6 affects emotional behavior in mice. *PLoS One* 2012, 7, e30924.
- (비)특허문현 0026) Kim, C.; Choi, H.; Jung, E. S.; Lee, W.; Oh, S.; Jeon, N. L.; Mook-Jung, I. HDAC6 inhibitor blocks amyloid beta-induced impairment of mitochondrial transport in hippocampal neurons. *PLoS One* 2012, 7, e42983.
- (비)특허문현 0027) Kim, D.; Frank, C. L.; Dobbin, M. M.; Tsunemoto, R. K.; Tu, W.; Peng, P. L.; Guan, J. S.; Lee, B. H.; Moy, L. Y.; Giusti, P.; Broodie, N.; Mazitschek, R.; Delalle, I.; Haggarty, S. J.; Neve, R. L.; Lu, Y.; Tsai, L. H. Dereulation of HDAC1 by p25/Cdk5 in neurotoxicity. *Neuron* 2008, 60, 803-817.
- (비)특허문현 0028) Kouzarides, T. Chromatin modifications and their function. *Cell* 2007, 128, 693-705.
- (비)특허문현 0029) Lee J.K.; Zheng B. Role of myelin-associated inhibitors in axonal repair after spinal cord injury. *Exp Neurol* 2012, 235:33-42.
- (비)특허문현 0030) Lee, Y. S.; Lim, K. H.; Guo, X.; Kawaguchi, Y.; Gao, Y.; Barrientos, T.; Ordentlich, P.; Wang, X. F.; Counter, C. M.; Yao, T. P. The cytoplasmic deacetylase HDAC6 is required for efficient oncogenic tumorigenesis. *Cancer Res.* 2008, 68, 7561-7569.
- (비)특허문현 0031) Morris MJ, Karra AS, Monteggia LM. Histone deacetylates govern cellular mechanisms underlying behavioral and synaptic plasticity in the developing and adult brain. *Behav Pharmacol*. 2010, 21, 409-419.
- (비)특허문현 0032) Parmigiani, R. B.; Xu, W. S.; Venta-Perez, G.; Erdjument-Bromage, H.; Yaneva, M.; Tempst, P.; Marks, P. A. HDAC6 is a specific deacetylase of peroxiredoxins and is involved in redox regulation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2008, 105, 9633-9638.

(비)특허문현 0033) Prince HM, Bishton MJ, Harrison SJ. Clinical studies of histone deacetylase inhibitors. Clin Cancer Res 2009; 15, 3958-3969.

(비)특허문현 0034) Raje N, Vogl DT, Hari PN, Jagannath S, Jones SS, Supko JG, Leone G, Wheeler C, Orlowski RZ, Richardson PG, and Lonial S. ACY-1215, a Selective Histone Deacetylase (HDAC) 6 Inhibitor: Interim Results Of Combination Therapy With Bortezomib In Patients With Multiple Myeloma (MM). ASH 2013 Annual Meeting Abstract 759.

(비)특허문현 0035) Rao, R., Fiskus, W., Yang, Y., Lee, P., Joshi, R., Fernandez, P., Mandawat, A., Atadja, P., Bradner, J.E. and Bhalla, K. HDAC6 inhibition enhances 17-AAG-mediated abrogation of hsp90 chaperone function in human leukemia cells. Blood, 2008, 112, 1886-1893.

(비)특허문현 0036) Santo L, Hideshima T, Kung AL, Tseng J-C, Tamang D, Yang M, Jarpe M, van Duzer JH, Mazitschek R, Ogier WC, Cirstea D, Rodig S, Eda H, Scullen T, Canavese M, Bradner J, Anderson KC, Jones SS, Raje N. Preclinical activity, pharmacodynamic, and pharmacokinetic properties of a selective HDAC6 inhibitor, ACY-1215, in combination with bortezomib in multiple myeloma. Blood 2012, 119:11, 2579-2589.

(비)특허문현 0037) Simoes-Pires C, Zwick V, Nurisso A, Schenker E, Carrupt P-A and Cuendet M. HDAC6 as a target for neurodegenerative diseases: what makes it different from the other HDACs? Molecular Neurodegeneration 2013, 8:7, 1-16.

(비)특허문현 0038) Smith, B.C., Hallows, W.C. & Denu, J.M. Mechanisms and molecular probes of sirtuins. Chem. Biol. 2008, 15, 1002-1013.

(비)특허문현 0039) Southwood CM, Peppi M, Dryden S, Tainsky MA, Gow A. Microtubule deacetylases, SirT2 and HDAC6, in the nervous system. Neurochem Res 2007, 32, 187-195.

(비)특허문현 0040) Verteris, K., Hiong, A., Karagiannis, T.C., and Licciardi, P.V. "Histone deacetylase inhibitors (HDACIs): multitargeted anticancer agents", Biologics: Targets and Therapy 2013, 7 47-60.

(비)특허문현 0041) Witt, O.; Deubzer, H. E.; Milde, T.; Oehme, I. HDAC family: What are the cancer relevant targets? Cancer Lett. 2009, 277, 8-21.

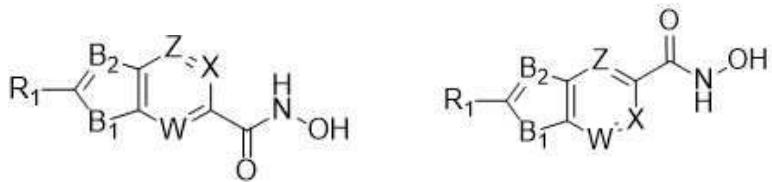
(비)특허문현 0042) Xu X, Kozikowski AP, Pozzo-Miller L. A selective histone deacetylase-6 inhibitor improves BDNF trafficking in hippocampal neurons from MeCP2 knockout mice: implications for Rett syndrome. Frontiers in Cellular Neuroscience 2014, 8:68, 1-9.

(비)특허문현 0043) Zhang, Y.; Kwon, S.; Yamaguchi, T.; Cubizolles, F.; Rousseaux, S.; Kneissel, M.; Cao, C.; Li, N.; Cheng, H. L.; Chua, K.; Lombard, D.; Mizeracki, A.; Matthias, G.; Alt, F. W.; Khochbin, S.; Matthias, P. Mice lacking histone deacetylase 6 have hyperacetylated tubulin but are viable and develop normally. Mol. Cell. Biol. 2008, 28, 1688-1701.

(비)특허문현 0044) Zhao, S. et al. Regulation of cellular metabolism by protein lysine acetylation. Science 2010, 327, 1000-1004.

### 발명의 내용

[0019] 제1 측면은 식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이다.



[0020] (Ia) (Ib)

[0021] 상기 식에서,

[0022] R<sub>1</sub>은

[0023] (i)  $(R_2)_b - A_1 - Q_1$ ,

[0024] 상기 식에서,

[0025] 각각의 R<sub>2</sub>는 독립적으로 C1-C6 알킬, C3-C6 사이클로알킬, 할로겐, 시아노, R<sub>3</sub>Y<sub>1</sub>-Q<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>R<sub>5</sub>N-Q<sub>3</sub>, R<sub>6</sub>S(O)<sub>2</sub>-Q<sub>4</sub> 및  $(R_7)_c - A_2 - Q_5$ 로부터 선택되고;

[0026] 고리 A<sub>1</sub>의 인접한 원자들에 결합된 2개의 R<sub>2</sub>가 이들에 부착된 원자와 함께, 5 내지 10원성의 단환식 고리 또는 이환식 고리를 형성하고, 상기 고리는 선택적으로 C1-C6 알킬, C1-C6 알콕시, 할로겐 및 하이드록시로부터 선택되는 하나 이상의 모이어티로 치환되며;

[0027] R<sub>3</sub>는 H, C1-C6 알킬, R<sub>8</sub>O-Q<sub>6</sub> 및 R<sub>9</sub>R<sub>10</sub>N-Q<sub>7</sub>으로부터 선택되고;

[0028] R<sub>4</sub> 및 R<sub>5</sub>는 독립적으로 H, C1-C6 알킬, C3-C8 사이클로알킬 및 R<sub>11</sub>O-Q<sub>8</sub>으로부터 선택되거나; 또는 R<sub>4</sub> 및 R<sub>5</sub>는 이들이 모두 결합된 질소 원자와 함께 5-6원성의 고리를 형성하고, 여기서 고리는 C1-C6 알킬 및 R<sub>12</sub>O-Q<sub>9</sub>으로부터 선택되는 하나 이상의 모이어티로 선택적으로 치환되며;

[0029] R<sub>6</sub>는 H 및 C1-C6 알킬로부터 선택되고;

[0030] 각각의 R<sub>7</sub>은 독립적으로 C1-C6 알킬, 할로겐, R<sub>13</sub>O-Q<sub>10</sub>, R<sub>14</sub>R<sub>15</sub>N-Q<sub>11</sub> 및 R<sub>16</sub>S(O)<sub>2</sub>-Q<sub>12</sub>으로부터 선택되고, 고리 A<sub>2</sub>의 인접 원자들에 결합된 2개의 R<sub>7</sub>은 이들에 부착된 원자와 함께 5-6원성의 고리를 형성할 수 있으며;

[0031] R<sub>8</sub>은 H 및 C1-C6 알킬로부터 선택되고,

[0032] R<sub>9</sub> 및 R<sub>10</sub>은 독립적으로 H 및 C1-C6 알킬로부터 선택되거나; 또는 R<sub>9</sub> 및 R<sub>10</sub>은 이들이 모두 결합된 질소 원자와 함께 5-6원성 고리를 형성하며;

[0033] R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub> 및 R<sub>13</sub>은 각각 H 및 C1-C6 알킬로부터 선택되고,

[0034] R<sub>14</sub> 및 R<sub>15</sub>은 독립적으로 H 및 C1-C6 알킬로부터 선택되거나; 또는 R<sub>14</sub> 및 R<sub>15</sub>은 이들이 모두 결합된 질소 원자와 함께 5-6원성 고리를 형성하며;

[0035] R<sub>16</sub>은 H 및 C1-C6 알킬로부터 선택되고,

[0036] 고리 A<sub>1</sub> 및 고리 A<sub>2</sub>는 독립적으로 페닐 및 5-6원성 헤테로아릴로부터 선택되고;

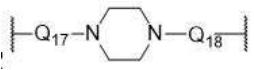
[0037] b 및 c는 0-3의 정수이고;

[0038] Q<sub>1</sub>은 직접 결합, C1-C3 알킬렌, C2-C4 알케닐렌 및 Q<sub>13</sub>-Y<sub>2</sub>-Q<sub>14</sub>으로부터 선택되고;

[0039] Q<sub>2</sub>는 직접 결합 및 C1-C3 알킬렌으로부터 선택되고;

[0040] Q<sub>3</sub>는 직접 결합, C1-C3 알킬렌 및 C(O)로부터 선택되고;

[0041]  $Q_4$ 는 직접 결합, C1-C3 알킬렌 및 NR<sub>17</sub>으로부터 선택되고;

[0042]  $Q_5$ 는 직접 결합, C1-C3 알킬렌, S(O)<sub>2</sub>NR<sub>18</sub>, Q<sub>15</sub>-Y<sub>3</sub>-Q<sub>16</sub>, 및 로부터 선택되고;

[0043] Q<sub>6</sub>, Q<sub>7</sub> 및 Q<sub>8</sub>은 각각 독립적으로 C1-C3 알킬렌으로부터 선택되고;

[0044] Q<sub>9</sub> 및 Q<sub>10</sub>은 각각 독립적으로 직접 결합 및 C1-C3 알킬렌으로부터 선택되고;

[0045] Q<sub>11</sub>은 직접 결합, C1-C3 알킬렌 및 C(O)로부터 선택되고;

[0046] Q<sub>12</sub>은 직접 결합, C1-C3 알킬렌 및 NR<sub>19</sub>으로부터 선택되고;

[0047] Q<sub>13</sub>은 직접 결합, C1-C3 알킬렌, 및 R<sub>20</sub> 및 R<sub>21</sub>으로 치환된 C1-C3 알킬렌으로부터 선택되고;

[0048] Q<sub>14</sub>, Q<sub>15</sub>, Q<sub>16</sub>, Q<sub>17</sub> 및 Q<sub>18</sub>은 각각 독립적으로 직접 결합 및 C1-C3 알킬렌으로부터 선택되고;

[0049] R<sub>17</sub>, R<sub>18</sub>, 및 R<sub>19</sub>은 각각 독립적으로 H 및 C1-C3 알킬로부터 선택되고;

[0050] R<sub>20</sub> 및 R<sub>21</sub>은 동일한 탄소 원자에 결합하고, 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 C3-C6 사이클로알킬을 형성하며;

[0051] Y<sub>1</sub>은 O 및 S로부터 선택되고;

[0052] Y<sub>2</sub>는 O 및 NR<sub>22</sub>로부터 선택되고;

[0053] Y<sub>3</sub>는 O 및 NR<sub>23</sub>로부터 선택되고;

[0054] R<sub>22</sub>는 H, 페닐 및 C1-C3 알킬로부터 선택되며, 여기서 알킬은 페닐 및 NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>로부터 선택되는 치환기로 선택적으로 치환되며;

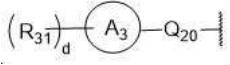
[0055] R<sub>23</sub>는 H 또는 C1-C3 알킬이고; 및

[0056] R<sub>24</sub> 및 R<sub>25</sub>는 독립적으로 H 및 C1-C3 알킬로부터 선택되거나, 또는 R<sub>24</sub> 및 R<sub>25</sub>는 이들이 모두 결합된 질소 원자와 함께 5-6원성 고리를 형성함;

[0057] (ii) R<sub>26</sub>R<sub>27</sub>N-Q<sub>19</sub>,

[0058] 상기 식에서,

[0059] R<sub>26</sub> 및 R<sub>27</sub>은 독립적으로 H, C1-C6 알킬 및 C3-C8 사이클로알킬로부터 선택되거나; 또는 R<sub>26</sub> 및 R<sub>27</sub>은 이들이 모두 결합된 질소 원자와 함께 하나 이상의 R<sub>28</sub> 모이어티로 선택적으로 치환된 5-6원성 고리를 형성하며;

[0060] 각각의 R<sub>28</sub>는 독립적으로 R<sub>29</sub>OC(O)NR<sub>30</sub>, 및 로부터 선택되고;

[0061] 고리의 인접 원자들에 결합된 2개의 R<sub>28</sub>가 이들에 부착된 원자와 함께 5-6원성 고리를 형성할 수 있으며;

[0062] R<sub>29</sub> 및 R<sub>30</sub>는 독립적으로 H 및 C1-C6 알킬로부터 선택되고;

[0063] R<sub>31</sub>은 C1-C6 알킬 및 할로겐으로부터 선택되고;

[0064] d는 0-3의 정수이고;

[0065] 고리 A<sub>3</sub>는 5-10원성 아릴 또는 헤테로아릴로부터 선택되고;

[0066] Q<sub>19</sub>은 직접 결합 또는 C1-C3 알킬렌이고;

- [0067] Q<sub>20</sub>는 직접 결합, C1-C3 알킬렌 및 Q<sub>21</sub>-NR<sub>32</sub>-Q<sub>22</sub>로부터 선택되고;
- [0068] Q<sub>21</sub> 및 Q<sub>22</sub>는 독립적으로 직접 결합 및 C1-C3 알킬렌으로부터 선택되고; 및
- [0069] R<sub>32</sub>는 H 및 C1-C6 알킬로부터 선택됨,
- [0070] (iii) 할로겐; 또는
- [0071] (iv) 하이드록시-C1-C6 알킬이고;
- [0072] B<sub>1</sub>은 O, S 또는 NR<sub>33</sub>이고;
- [0073] B<sub>2</sub>는 N 또는 CR<sub>34</sub>이고;
- [0074] W는 N 또는 CR<sub>35</sub>이고;
- [0075] X는 N 또는 CR<sub>36</sub>이고;
- [0076] Z는 N 또는 CR<sub>37</sub>이고;
- [0077] R<sub>33</sub>는 H 또는 C1-C3 알킬이고;
- [0078] R<sub>34</sub>는 H, C1-C3 알킬 또는 할로겐이고;
- [0079] R<sub>35</sub>, R<sub>36</sub> 및 R<sub>37</sub>은 독립적으로 H 및 F로부터 선택되고; 및
- [0080] 임의의 알킬 또는 사이클로알킬은 하나 이상의 F로 선택적으로 치환되며;
- [0081] 단, 고리 A<sub>1</sub>이 페닐이고, Q<sub>1</sub>이 직접 결합이고, B<sub>2</sub>가 N이고 및 B<sub>1</sub>이 NR<sub>33</sub>이면, b는 0이 아니며, 상기 화합물은 하기 화합물로부터 선택되지 않는다:
- [0082] 2-(4-(3,4-다이메톡시페닐)페리미딘-2-일)-N-하이드록시-1H-인돌-5-카르복사미드, 및
- [0083] 2-아미노-N-하이드록시벤조[d]티아졸-5-카르복사미드.
- [0084] 이하, 구체적인 위치이성질체 (Ia) 또는 (Ib)가 명시되지 않은 한, 식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물들은 총칭하여 식 (I)의 화합물로 지칭될 것이다. 따라서, 일부 구현예에서, "식 (I)의 화합물"에 대한 어떤 언급은 식 (Ia)의 화합물을 지칭하고, 일부 다른 구현예에서, "식 (I)의 화합물"에 대한 어떤 언급은 식 (Ib)의 화합물을 지칭함을 명확히 한다.
- [0085] 식 (I)의 화합물은 요법 (therapy)에 사용 가능하다. 따라서, 일 측면은 요법에 사용하기 위한 식 (I)의 화합물이다.
- [0086] 식 (I)의 화합물은 히스톤 탈아세틸화효소 (HDAC) 저해제이다. 즉, 일 측면은 HDAC 저해제로서 사용하기 위한 식 (I)의 화합물이다.
- [0087] 식 (I)의 화합물은 특히 HDAC6에 대해 특이성을 가진다. 이에, 일 측면은 선택적인 HDAC6 저해제로서 사용하기 위한 식 (I)의 화합물이다.
- [0088] HDAC 관련 또는 이에 의해 매개되는 장애는 본 발명의 화합물을 사용해 치료할 수 있다. 이에, 일 측면은 HDAC, 특히 HDAC6와 관련되거나 또는 이에 의해 매개되는 장애를 앓고 있는 포유류를 치료하는 방법이다.
- [0089] 다른 측면은 식 (I)의 화합물과 선택적으로 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물이다.
- [0090] 다른 측면은 HDAC, 특히 HDAC6와 관련 있거나 또는 이에 의해 매개되는 장애의 치료에 사용하기 위한 식 (I)의 화합물과 선택적으로 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물이다.
- [0091] 다른 측면은 HDAC, 특히 HDAC6와 관련 있거나 또는 이에 의해 매개되는 장애의 치료에 사용하기 위한 식 (I)의 화합물이다.
- [0092] 다른 측면은 자가면역 장애, 정신 장애, 신경퇴행성 장애 및 과증식성 장애, 특히 암으로부터 선택되는 장애를 치료하는데 사용하기 위한 식 (I)의 화합물이다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0093] 정의

[0094] 달리 언급되지 않은 한, 본원에 사용되는 임의 용어는 통상적인 의미를 나타낸다. 예를 들어, 단독으로 또는 라디칼의 일부로서, 용어 알킬은 일반식  $C_nH_{2n+1}$ 의 직쇄 또는 분지쇄를 포함한다.

[0095] 용어 "C1-C6 알킬"은 일반식  $CH_3$ ,  $C_2H_5$ ,  $C_3H_7$ ,  $C_4H_9$ ,  $C_5H_{11}$  또는  $C_6H_{13}$ 의 상기에서 정의되는 알킬을 지칭한다.

[0096] 용어 "C3-C6 사이클로알킬"은 고리에 3, 4, 5 또는 6개의 탄소 원자를 가진 포화된 사이클릭 알킬 모이어티를 지칭한다.

[0097] 용어 "할로겐"은 F, Cl, Br 또는 I를 지칭한다.

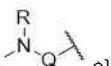
[0098] RO 타입의 용어는 식 의 모이어티를 지칭한다.

[0099] 용어 "하이드록시"는 R이 H인 식 RO의 모이어티를 지칭한다.

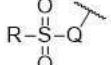
[0100] 용어 "이종원자"는 바람직하게는 N, O 또는 S를 지칭한다.



[0101] RR'N 타입의 용어는 식 의 모이어티를 지칭한다.



[0102] RR'N-Q 타입의 용어는 식 의 모이어티를 지칭한다.



[0103] RS(0)<sub>2</sub>-Q 타입의 용어는 식 의 모이어티를 지칭한다.

[0104] 용어 CN (또는 시아노)는 식 의 모이어티를 지칭한다.

[0105] "이환식 고리"는 2개의 융합된 고리를 가지며 각 고리가 (헤테로)방향족 또는 비-방향족일 수 있는 사이클릭 모이어티를 지칭한다.

[0106] 용어 "헤테로아릴"은 고리에 하나 이상의 이종원자를 포함하는 방향족 고리를 지칭하며, 그 예로 피리디닐 또는 티에닐이 있다.

[0107] 용어 "이환식 헤테로아릴"은 서로 융합된 사이클을 포함하며, 하나 이상이 헤테로아릴이고, 다른 하나는 방향족 또는 헤테로방향족 고리일 수 있는, 헤테로아릴을 지칭한다.

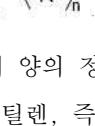


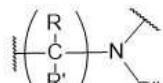
[0108] 용어 "C(0)"는 식 의 모이어티를 지칭한다.



[0109] NR 타입의 용어는 식 의 모이어티를 지칭한다.



[0110]  $(CRR')_n$  타입의 용어는 식 의 모이어티를 지칭하며, 여기서 n은 0 또는 양의 정수이고, n이 0이면 모이어티는 직접 결합이고, n이 양의 정수이면 모이어티는 CRR' 유닛의 체인이다. 예를 들어, n이 1이고 R<sub>1</sub>과 R<sub>1'</sub>이 모두 H이면, 모이어티는 메틸렌, 즉  $-CH_2-$ 이다.



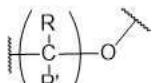
[0111]  $(CR'R'')_nNR''$  타입의 용어는 식 의 모이어티를 지칭하며, 여기서  $n$ 은 0 또는 양의 정수이고,  $n$ 이 0이면  $NR''$ 이다.



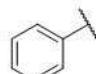
[0112]  $CR=CR'$  타입의 용어는 식 또는 의 모이어티를 지칭한다.



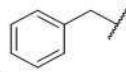
[0113]  $S(O)_2NR$  타입의 용어는 식 의 모이어티를 지칭한다.



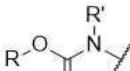
[0114]  $(CR_iR'_i)_nO$  타입의 용어는 식 의 모이어티를 지칭하며, 여기서  $n$ 은 0 또는 양의 정수이고,  $n$ 이 0이면 0 (즉  $-O-$ )이다.



[0115] 용어 폐닐은 모이어티 를 지칭한다.



[0116] 용어 벤질은 모이어티 를 지칭한다.



[0117]  $ROC(O)NR'$  타입의 용어는 식 의 모이어티를 지칭한다.

[0118] "선택" 또는 "선택적으로"는 다음에 언급된 현상 또는 상황이 반드시는 아니지만 발생할 수 있으며, 현상 또는 상황이 발생된 경우와 발생되지 않은 경우를 포함하는 것을 의미한다.

[0119] "약제학적으로 허용가능한"은 일반적으로 안전하고 무독성이며 생물학적으로 또는 달리 부적절하지 않은 약학적 조성물의 제조에 사용가능한 것을 의미하며, 인간 약학적 용도 뿐만 아니라 수의학적 용도로도 허용가능한 것을 포함한다.

[0120] 용어 "부형제"는 의약품의 투여를 돋기 위해 약학 분야의 당업자에게 공지된 것과 같은 약제학적으로 허용가능한 화학제를 지칭한다. 이는 약학적 조성물의 제조에 유용하고, 일반적으로 안전하며, 무독성이고, 생물학적으로도 다른 측면으로도 부적절하지 않은 화합물이며, 수의학적 용도 및 인간 약제학적 용도로 허용가능한 부형제를 포함한다. 부형제의 예로는 결합제, 계면활성제, 희석제, 봉해제, 항부착제 및 윤활제 등이 있다.

[0121] "치료학적인 유효량"은 질병 상태를 치료하기 위해 개체에 투여되었을 때, 질병 상태에 대해 치료를 달성하는데 충분한 화합물의 양을 의미한다. "치료학적인 유효량"은 화합물, 치료 중인 질병 상태, 치료받는 질환의 중증도, 개체의 나이와 상대적인 건강 상태, 투여 경로와 형태, 주치의 또는 수의학자의 판단 등에 따라 달라질 것이다.

[0122] 본원에서, 용어 "치료" 또는 "치료하는"은 임상 결과 등의 유익하거나 또는 바람직한 결과를 달성하기 위한 접근법이다. 유익한 또는 바람직한 임상 결과로는, 비-베타적으로, 검출가능하거나 또는 검출불가능하던 간에, 한 가지 이상의 증상 또는 병태의 경감 또는 개선, 질병의 정도 감소, 질병의 안정된 (즉, 악화 안됨) 상태, 질환의 전파 예방, 질병의 진행 저연 또는 서행, 질병 상태의 개선 또는 완화 및 관해 (부분 관해 또는 완전 관해) 등을 포함할 수 있다. 이 용어는 또한 치료하지 않을 경우에 예상되는 생존성과 비교해 생존성 연장을 의미할 수 있다.

[0123] 용어 포유류는 인간 또는 임의의 포유류 동물, 예를 들어, 영장류, 농장 동물, 애완 동물 또는 실험실 동물을 지칭한다. 이러한 동물의 예로는 원숭이, 소, 양, 말, 돼지, 개, 고양이, 토끼, 마우스, 랫 등이 있다. 바람직

하게는, 포유류는 인간이다.

[0124] 용어 "과증식성 장애"는 비정상적이고 제어되지 않은 세포 분열에 의해 유발되는 장애를 지칭한다. 과증식성 장애는 양성 또는 악성 (암)일 수 있다. 따라서, 용어 "암"은 비정상적이고 제어되지 않은 세포 분열에 의해 유발되는 임의의 악성 종식 또는 종양을 지칭하며; 이는 신체의 다른 부위로 림프계 또는 혈류를 통해 퍼질 수 있으며, 고형 종양과 혈액성 종양 모두를 포함한다.

[0125] 암의 예로는 부신피질암, AIDS-관련 암, AIDS-관련 림프종, 항문암, 항문직장암, 충수암, 소아기 소뇌 성상세포종, 소아기 뇌성상세포종, 기저 세포 암종, 담관암, 간외 담관암, 간내 담관암, 방광암, 골관절암, 골육종 및 악성 섬유성 조직구종, 뇌암, 뇌간 신경교종, 소뇌 성상세포종, 뇌성상세포종/악성신경교종, 상의세포종, 수모 세포종, 시각로 및 시상하부 신경교종, 유방암, 기관지 선종/유암종, 신경계 암, 신경계 림프종, 중추신경계 암, 중추 신경계 림프종, 자궁경부암, 소아암, 만성 림프성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 만성 골수증식성 장애, 대장암, 결장직장 암, 피부 T 세포 림프종, 림프성 신생물, 균상 식육종, 세자리 증후군, 자궁내막암, 식도암, 두개외 생식세포종, 고환외 생식세포종, 안구암, 망막모세포종, 담낭암, 위암 (gastric cancer, stomach cancer), 위장 유암종 종양, 위장 기질 종양 (gastrointestinal stromal tumor, GIST), 생식세포종, 난소 생식 세포종, 임신성 융모상피성 종양 신경교종, 두경부암, 간세포성 (간) 암, 호지킨 림프종, 하인두암 (hypopharyngeal cancer), 눈암, 카포시 육종, 신장암, 후두암, 급성 림프모구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 모상 세포 백혈병, 입술 및 구강 암, 폐암, 비-소 세포성 폐암, 소 세포성 폐암, 비-호지킨 림프종, 1차 중추 신경계 림프종, 발덴스트롬의 마크로글로불린혈증, 안내 (눈) 흑색종, 메르켈 세포 암종, 악성중피종, 전이성 편평 목암 (metastatic squamous neck cancer), 혀암, 다발성 내분비 종양증 증후군, 골수이형성 증후군, 골수형성이상성/골수증식성 질환, 비인두 암, 신경모세포종, 구강암 (oral cancer), 구강암 (oral cavity cancer), 구인 두암, 난소암, 난소 상피암, 난소 저 악성 잠재 종양 (ovarian low malignant potential tumor), 췌장암, 섬세포 췌장암, 코결굴 및 비강 암, 부갑상선 암, 음경암, 갈색세포종, 송파체모세포종 및 천막상 원시신경외배엽 종양, 뇌하수체 종양, 형질세포 신생물/다발성 골수종, 가슴막폐 모세포종, 전립선암, 횡문근육종, 침샘암, 종양의 유잉 육종 계열, 연조직 육종, 자궁암, 자궁 육종, 피부암 (비-흑색종), 피부암 (흑색종), 소장암, 편평 세포암, 고환암, 인후암, 흉선종, 흉선종 및 흉선암, 갑상선암, 신우 및 요관 및 기타 비뇨 장기의 이행 세포암, 임신성 융모상피성 종양, 요도암, 질암, 외음부암 및 월류 종양 등이 있다.

[0126] 용어 "양성 과증식성 장애"는 양성 종양 등의 장애를 지칭하며, 예를 들어, 혈관종, 간세포성 선종, 해면상 혈관종, 국소 결절성 과형성증, 청신경종양, 신경섬유종, 담관 선종, 담관 낭샘종, 섬유종, 지방종, 평활근종, 중피종, 기형종, 점액종, 결절성 재생 과형성증 (nodular regenerative hyperplasia), 트라코마 및 화농성 육아종이 있다. 비-악성 과증식성 장애의 다른 타입은 수술 중 신체 조직의 손상, 장기 이식과 관련된 종식성 반응, 비정상적인 혈관신생, 예를 들어, 류마티스 관절염, 허혈성-재판류 관련 뇌 부종 및 상해, 피질 허혈증 (cortical ischemia), 난소 과형성증 및 과혈관화 (다낭성 난소 증후군), 자궁내막증, 건선, 당뇨병성 망막증 및 그외 눈 혈관신생 질환, 예를 들어, 미숙아 망막증 (후수정체 섬유증식증), 횡반 변성, 각막 이식 거부 반응, 신경혈관 (neurovascular) 녹내장 및 오슬러 웨버 (Oster Webber) 증후군 등을 수반하는 비정상적인 혈관신생으로 인한, 비정상적인 세포 증식이다.

[0127] 용어 "자가면역 장애" (또는 자가면역 질환)은 체내에 정상적으로 존재하는 물질 및 조직에 대한 신체의 부적절한 면역 반응으로 유발되는 임의의 장애 (자가면역)를 지칭한다. 이러한 반응은 특정 장기로 한정될 수 있거나, 또는 다른 부위의 특정 조직에서 발생할 수 있다. 자가면역 장애의 예로는 급성 과종성 뇌척수염 (ADEM), 애디슨 질환, 무감마글로불린혈증, 원형 탈모증, 근위축성 측삭 경화증, 강직성 척추염, 항인지질 증후군, 항신테타제 증후군, 아토피성 알레르기, 아토피성 피부염, 자가면역성 재생불량성 빈혈, 자가면역성 심근증, 자가면역성 장병증, 자가면역성 용혈성 빈혈, 자가면역성 간염, 자가면역성 내이 질환, 자가면역성 림프증식성 증후군, 자가면역성 말초 신경병증, 자가면역성 췌장염, 자가면역성 다분비성 증후군, 자가면역성 프로게스테론 피부염, 자가면역성 혈소판 감소성 자반병, 자가면역성 두드러기, 자가면역성 포도막염, 발로 질환/발로 동심성 경화증, 베체트병, 베르거병, 비커스태프 뇌염, Blau 증후군, 수포성 유사천포창, 캐슬만씨 질환, 셀리악병, 샤가스병, 만성 염증성 탈수초 다발성신경병증, 만성 재발성 다발성 골수염, 만성 폐색성 폐 질환, 척-스트라우스 증후군, 반흔성 유천포창, 코간 증후군, 한랭응집소증, 보체 성분 2 결핍증, 접촉성 피부염, 두부 동맥염, CREST 증후군, 크론질환 (2가지 타입의 특발성 염증성 장 질환 "IBD" 중 하나), 쿠싱 증후군, 피부 백혈구파괴성 혈관염, 데고씨 병, 엘컴병, 포진성 피부염, 피부근염, 진성 당뇨병 1형, 미만성 피부 전신성 경화증, 드레슬러 증후군, 약물-유발성 루푸스, 원판상 홍반성 낭창, 습진, 자궁내막증, 부착부위염-관련 관절염, 호산성 근막염, 호산성 위장염, 후천성 수포성 표피박리증, 결절성 홍반, 태아성 적아세포증, 원발성 혼합 한랭 글로불린혈증,

예반스 증후군, 진행성 골화성 섬유이형성증, 섬유성 폐포염 (또는 특발성 폐 섬유증), 위염, 위장 유천포창, 사구체신염, 굿파스처 증후군, 그레이브스 질환, 궤랑 바레 증후군 (GBS), 하시모토 뇌병증, 하시모토 갑상선염, 헤노호-쉔라인 자반증, 임신성 포진증 (aka 임신성 유천포창), 화농성 한선염, 휴즈-스토빈 증후군, 저감마글로불린혈증, 특발성 염증성 탈수초 질환, 특발성 폐 섬유증, 특발성 혈소판 감소성 자반병, IgA 신장병 증, 포함체 근육염, 만성 염증성 탈수초 다발성 신경병증, 간질성 방광염, 소아 특발성 관절염 (aka 소아 류마티스 관절염), 가와사키 질환, 람베르트-이튼 근무력 증후군, 백혈구파괴성 혈관염, 편평태선, 경화태선, 선상 IgA 질환 (LAD), 루포이드 간염 (aka 자가면역 간염), 홍반성 낭창, 마지막 증후군, 메니에르병, 현미경적 다발성 혈관염, 혼성 결합 조직 질환, 반상경피증, 뒤샤-하버만 질환 (aka 급성 두창상 태선양 비강진), 다발성 경화증, 중증 근무력증, 근염, 기면증, 시신경 척수염 (또한, 테비병), 신경근긴장증, 안반흔성 유천포창, 안구간 대경련 근간대경련 증후군, 오르드의 갑상선염, 재발성 류마티즘, PANDAS (스트렙토코커스 관련 소아 자가면역 신경정신성 장애), 부종양성 소뇌 변성, 발작성 야간혈색소 요증 (PNH), 폐리 롤버그 증후군, 파르소니지-터너 증후군, 평면부염 (pars planitis), 심상성 천포창, 악성 빈혈, 정맥주위 뇌척수염, POEMS 증후군, 결절성 다발동맥염, 류마티스성 다발근육통, 다발성 근염, 원발성 담즙성 간경변, 원발성 경화성 담관염, 진행형 염증성 신경병증, 건선, 건선성 관절염, 괴저성 농피증, 진성 적혈구계 무형성증, 라스무센 뇌염, 레이노 현상, 재발성 다발연골염, 라이터 증후군, 하지불안 증후군, 후복막 섬유증, 류마티스 관절염, 류마티스성 열, 유육종증, 정신분열증, 슈미트 증후군, APS의 다른 형태, 슈니츨러 증후군, 공막염, 경피증, 혈청병, 쇼그렌 증후군, 척추관절병증, 강직 인간 증후군, 아급성 세균성 심내막염 (SBE), 수삭 증후군, 스위트 증후군, 교감성 안염, 전신 홍반성 루푸스, 타카야스 동맥염, 측두동맥염 ("자이언트 세포 동맥염"이라고도 함), 혈소판 감소증, 틀로사-현트 증후군, 횡단성 척수염, 케양성 대장염 (2가지 특발성 염증성 장 질환 "IBD"의 하나), 혼합형 결합 조직 질환과는 별개의 미분화된 결합 조직 질환, 미분화된 척추관절병증, 두드러기 혈관염, 혈관염, 백반증 및 베게너 유탄증 등이 있다.

[0128] 용어 "신경퇴행성 장애" (또는 신경퇴행성 질환)는 뇌, 척수 또는 말초신경계의 구조 또는 기능에 작용하는 구조 또는 뉴런의 기능이 점차적으로 소실되는 장애를 지칭한다. 신경퇴행성 장애의 예로는 미토콘드리아성 뇌척수병증 및 장 운동장애 (gut dysmotility) 증후군, 운동실조 증후군, 예로, 프리드라이 운동실조 및 척수소뇌성 실조증 (SCA), 척수 손상, 가족성 및 특발성 근위축성 측삭 경화증 (각각 FALS 및 ALS), 가족성 및 특발성 파킨슨병, 가족성 및 특발성 알츠하이머 질환, 헌팅턴 질환, 올리브고뇌소뇌 위축증, 다계통 위축증, 진행성 핵상안근 마비, 미만성 루이소체 질환 및 시뉴클레인병증 (synucleinopathies), 다운 증후군, 피질기저핵 변성 (corticodentatonigral degeneration), 진행성 가족성 근간대성 간질, 선조흑색질 변성, 염좌 근육긴장이상, 가족성 진전증, 질 드 라 투렛 증후군 및 할러포르덴-스파츠 질환 등을 포함한다.

[0129] 용어 "정신 장애"는, 예를 들어, 미국 정신과협회 (American Psychiatric Publishing Inc., Arlington, Va.)에서 발표한 의학회 정신 장애 진단 및 통계 편람 (DSM)에 언급된 장애를 지칭한다. 정신 장애의 예는 정신병 장애 및 정신분열증 스펙트럼 장애, 예를 들어, 분열형 (성격) 장애, 망상 장애, 단기 정신병적 장애, 정신분열형 장애, 정신분열증, 분역정동성 장애, 물질/약물-유도성 정신이상 및 다른 의학적인 상태로 인한 정신이상; 양극성 장애, 예로, 1형 양극성 장애, 2형 양극성 장애, 순환성 장애, 물질/약물-유도성 양극성 및 관련 장애, 우울 장애, 예로, 과괴적 기분 조절 곤란 장애, 주요 우울장애, 단일 재발성 에피소드, 지속성 우울 장애 (기분저하증), 월경전 불쾌 장애, 물질/약물-유도성 우울장애 및 다른 의학적인 상태로 인한 우울 장애; 불안 장애, 예로, 분리 불안 장애, 선택적 학구증, 특정 공포증, 사회 불안 장애 (사회 공포증), 공황 장애, 광장 공포증, 범불안 장애 등이 있다.

### 화합물

[0131] 제1 측면에서, 본 발명은 식 (I)의 화합물, 즉 식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다.



[0132]

(Ia)

(Ib)

[0133]

상기 식에서, R<sub>1</sub>, B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, W, X 및 Z는 본원에 정의된 바와 같이 정의된다.

식 (I)의 화합물에서,  $R_1$ 은 모이어티

$$(i) \quad (R_2)_b - A_1 - Q_1 -$$

식에서,  $b$ ,  $R_2$ , 고리  $A_1$  및  $Q_1$ 는 본원에 정의된 바와 같이 정의됨;

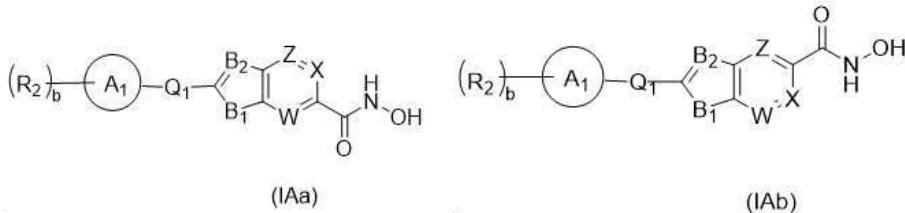
(ii)  $R_{26}R_{27}N-Q_{19}$ , 식에서,  $R_{26}$ ,  $R_{27}$  및  $Q_{19}$ 는 본원에 정의된 바와 같이 정의됨;

(iii) 할로겐; 또는

(iv) 하이드록시-C1-C6 알킬이다.

일부 구현예에서,  $R_1$ 은 (i), (ii) 및 (iv)로부터 선택되는 모이어티이다. 일부 다른 구현예에서,  $R_1$ 은 모이어티 (i) 또는 (ii)이다. 또 다른 구현예에서,  $R_1$ 은 모이어티 (i) 또는 (iv)이다. 또 다른 구현예에서,  $R_1$ 은 모이어티 (ii) 또는 (iv)이다. 일부 구현예에서,  $R_1$ 은 모이어티 (i)이다. 다른 구현예들에서,  $R_1$ 은 모이어티 (ii)이다.

$R_1$ 이 모이어티 (i)이면, 식 (I)의 화합물은 식 (IAa) 및 (IAb) 중 임의의 식으로 표시된다.



상기 식에서,  $b$ ,  $R_2$ , 고리  $A_1$ ,  $Q_1$ ,  $B_1$ ,  $B_2$ ,  $W$ ,  $X$  및  $Z$ 는 본원에 정의된 바와 같이 정의된다.

이하, 구체적인 위치이성질체 (IAa) 또는 (IAb)가 구체적으로 명시되지 않은 한, 식 (IAa) 또는 (IAb)의 화합물은 총칭하여 식 (IA)의 화합물로서 언급될 것이다.

식 (IA)의 화합물에서,  $b$ 는 0-3의 정수이고, 예를 들어, 1-3의 정수이다. 일부 구현예에서,  $b$ 는 0-2의 정수이고, 예를 들어  $b$ 는 1 또는 2이다. 일부 구현예에서,  $b$ 는 2이다. 일부 다른 구현예에서,  $b$ 는 0 또는 1이고, 예를 들어  $b$ 는 1이다.

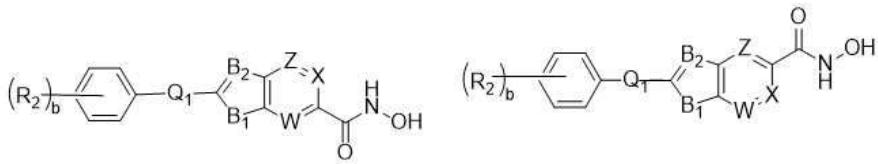
고리 A<sub>1</sub>은 5-6원성 아릴 또는 헤테로아릴로부터 선택되며, 즉 고리 A<sub>1</sub>은 폐닐 및 5-6원성 헤테로아릴로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 고리 A<sub>1</sub>은 폐닐 및 5원성 헤테로아릴로부터 선택된다. 일부 다른 구현예에서, 고리 A<sub>1</sub>은 폐닐 및 6원성 헤테로아릴로부터 선택된다. 또 다른 구현예에서, 고리 A<sub>1</sub>은 5-6원성 헤테로아릴로부터 선택된다. 일부 특정 구현예에서, 고리 A<sub>1</sub>은 폐닐이다.

일부 구현 예에서, 고리  $A_1$ 이 페널이면,  $b$ 는 0이 아니다.

고리 A<sub>1</sub>이 헤테로아릴일 경우, 헤테로아릴은, 예를 들어, 1, 2, 3 또는 4개의 이종원자를, 예로, 1-3개, 또는 1 또는 2개의 이종원자를, 또는 1개의 이종원자를 포함할 수 있으며, 이종원자 각각은 독립적으로 N, O 및 S로부터 선택된다. 예를 들어, 헤테로아릴은 푸릴, 티에닐, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, (is)옥사졸릴, 피리딜 및 피리미디닐로부터, 예를 들어, 푸릴, 티에닐, 피라졸릴, (is)옥사졸릴, 및 피리딜로부터 선택될 수 있다.

일부 구현예에서, 고리  $A_1$ 가 페닐 또는 6원성 헤테로아릴이면, 상기 고리는 파라 위치에서  $R_2$ 로 치환되거나, 또는 파라 위치에 고리 이종원자를 가진다.

고리 A<sub>1</sub>이 페닐이면, 식 (IA)의 화합물은 식 (IBa) 또는 (IBb)로 표시된다.



[0151]

(IBa)

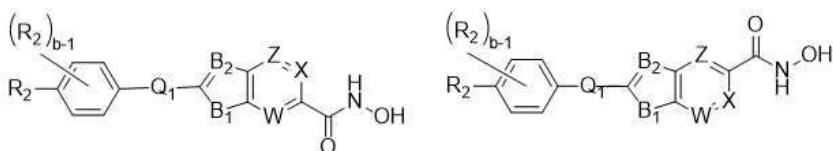
(IBb)

[0152]

상기 식에서, b, R<sub>2</sub>, Q<sub>1</sub>, B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, W, X 및 Z는 본원에 정의된 바와 같이 정의되며, 화합물은 총칭하여 식 (IB)의 화합물로 지칭될 수 있다.

[0153]

일부 구현예에서, 고리 A<sub>1</sub>이 페닐이고 b가 적어도 1이면, 고리 A<sub>1</sub>은 파라 위치에서 모이어티 R<sub>2</sub>로 치환된다. 이러한 구현예에서, 식 (IB)의 화합물은 식 (ICa) 또는 (ICb)로 표시된다.



[0154]

(ICa)

(ICb)

[0155]

상기 식에서, b는 적어도 1이고, 예컨대 b는 1 또는 2이거나, 또는 b는 1이고; R<sub>2</sub>, Q<sub>1</sub>, B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, W, X 및 Z는 본원에 정의된 바와 같이 정의되며; 화합물은 총칭하여 식 (IC)의 화합물로 지칭될 수 있다.

[0156]

식 (IA)의 화합물에서, Q<sub>1</sub>은 직접 결합, C1-C3 알킬렌, C2-C4 알케닐렌 또는 Q<sub>13</sub>-Y<sub>2</sub>-Q<sub>14</sub>이다. 일부 구현예에서, Q<sub>1</sub>은 직접 결합, C1-C3 알킬렌 또는 C2-C4 알케닐렌이다. 일부 다른 구현예에서, Q<sub>1</sub>은 직접 결합, C1-C3 알킬렌 또는 Q<sub>13</sub>-Y<sub>2</sub>-Q<sub>14</sub>이다. 일부 다른 구현예에서, Q<sub>1</sub>은 Q<sub>13</sub>-Y<sub>2</sub>-Q<sub>14</sub>이다. 또 다른 구현예에서, Q<sub>1</sub>은 직접 결합 또는 C1-C3 알킬렌이다. 일부 구현예에서, Q<sub>1</sub>은 직접 결합 또는 Q<sub>13</sub>-Y<sub>2</sub>-Q<sub>14</sub>이다.

[0157]

일부 구현예에서, Q<sub>1</sub>이 직접 결합 또는 C1-C3 알킬렌이면, b는 0이 아니다. 예를 들어, 일부 구현예에서, Q<sub>1</sub>이 직접 결합 또는 C1-C3 알킬렌이고 고리 A<sub>1</sub>이 페닐이면, b는 0이 아니다. 일부 구현예에서, Q<sub>1</sub>은 직접 결합 또는 CH<sub>2</sub>이다. 일부 바람직한 구현예에서, Q<sub>1</sub>은 직접 결합이다.

[0158]

Q<sub>1</sub>이 C1-C3 알킬렌이면, 상기 알킬렌은 더 구체적으로 C1-C2 알킬렌일 수 있다.

[0159]

일부 구현예에서, Q<sub>1</sub>이 C1-C3 알킬렌이면, 상기 알킬렌은 CH<sub>2</sub>, CH(CH<sub>3</sub>), CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 및 CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)로부터 선택되고; 예를 들어, CH<sub>2</sub>, CH(CH<sub>3</sub>), C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>로부터; 또는 CH<sub>2</sub> 및 CH(CH<sub>3</sub>)로부터 선택되며, 특히 상기 알킬렌은 CH<sub>2</sub>이다.

[0160]

일부 구현예에서, Q<sub>1</sub>이 C2-C4 알케닐렌이면, 상기 알케닐렌은 일반식 -CR<sub>A</sub>=CR<sub>B</sub>-이며, 식에서, R<sub>A</sub> 및 R<sub>B</sub>는 둘다 독립적으로 H 및 메틸로부터 선택되고; 예를 들어, 둘다 H이다. 일부 구현예에서, Q<sub>1</sub>이 C2-C4 알케닐렌이면, 이중 결합은 E 배위이다. 일부 다른 구현예에서, Q<sub>1</sub>이 C2-C4 알케닐렌이면, 이중 결합은 Z 배위이다. 일부 구현예에서, Q<sub>1</sub>이 C1-C4 알케닐렌이면, Q<sub>1</sub>은 특히 -CH=CH-이고, E 배위이다.

[0161]

Q<sub>1</sub>이 Q<sub>13</sub>-Y<sub>2</sub>-Q<sub>14</sub>이면, Q<sub>13</sub>은 직접 결합, C1-C3 알킬렌, 및 R<sub>20</sub> 및 R<sub>21</sub>으로 치환된 C1-C3 알킬렌으로부터 선택되고; Q<sub>14</sub>은 직접 결합 및 C1-C3 알킬렌으로부터 선택되고; Y<sub>2</sub>는 O 및 NR<sub>22</sub>로부터 선택된다. 이에 대한 일부 구현예에서, Q<sub>13</sub>은 직접 결합, C1-C2 알킬렌, 및 R<sub>20</sub> 및 R<sub>21</sub>으로 치환된 C1-C2 알킬렌으로부터 선택되고; 및 Q<sub>14</sub>은 직접 결합 및 C1-C2 알킬렌으로부터 선택되며; 예를 들어, Q<sub>13</sub>은 직접 결합, 메틸렌, 에틸렌, 및 R<sub>20</sub> 및 R<sub>21</sub>로 치환된 메틸렌으로부터 선택되고; 및 Q<sub>14</sub>은 직접 결합 및 메틸렌으로부터 선택되거나; 또는 Q<sub>13</sub>은 직접 결합, 메틸렌 및 에틸렌으로부터 선택되고; 및 Q<sub>14</sub>은 직접 결합 및 메틸렌으로부터 선택되거나; 또는 Q<sub>13</sub> 및 Q<sub>14</sub> 둘다 직접

결합 및 메틸렌으로부터 선택되거나; 또는  $Q_{13}$  및  $Q_{14}$  둘다 직접 결합이다.

[0162]  $Q_{13}$ 이  $R_{20}$  및  $R_{21}$ 으로 치환된 C1-C3 알킬렌이면,  $R_{20}$  및  $R_{21}$ 은 동일한 탄소 원자에 결합하여, 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 C3-C6 사이클로알킬, 예를 들어 C5-C6 사이클로알킬, 예로, 사이클로헥실을 형성한다.

[0163] 일부 구현예에서,  $Q_{13}$  및  $Q_{14}$  중 하나는 직접 결합이고, 다른 하나는 본원에 정의된 바와 같이 정의되며, 예를 들어, 다른 하나는 직접 결합, 메틸렌 및 에틸렌으로부터 또는 직접 결합 및 메틸렌으로부터 선택된다. 일부 구현예에서,  $Q_{13}$ 은 직접 결합 또는 메틸렌이고,  $Q_{14}$ 은 직접 결합이다.

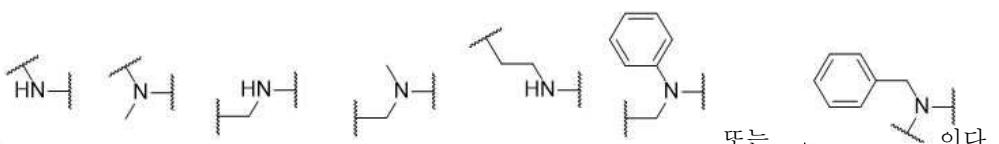
[0164] 모이어티  $Q_{13}-Y_2-Q_{14}$ 이 고리 A<sub>1</sub>에 "Q<sub>13</sub> 사이드" 또는 "Q<sub>14</sub> 사이드"에 의해 결합될 수 있는 것으로 인지되어야 한다. 일부 구현예에서,  $Q_1$ 이  $Q_{13}-Y_2-Q_{14}$ 이면,  $Q_{14}$ 은 고리 A<sub>1</sub>에 결합된다.

[0165] 모이어티  $Q_{13}-Y_2-Q_{14}$ 에서,  $Y_2$ 는 O 또는 NR<sub>22</sub>이다. 일부 구현예에서,  $Y_2$ 는 0이다. 일부 다른 구현예에서,  $Y_2$ 는 NR<sub>22</sub>이고; 여기서,  $R_{22}$ 은 H, 페닐 및 C1-C6 알킬로부터 선택되고, 알킬은 페닐 및 NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>로부터 선택되는 치환기로 선택적으로 치환되고; 및 R<sub>24</sub> 및 R<sub>25</sub>는 독립적으로 H 및 C1-C3 알킬로부터 선택되거나, 또는 R<sub>24</sub> 및 R<sub>25</sub>는 이들이 모두 결합된 질소 원자와 함께 5-6원성 고리를 형성한다.

[0166] 일부 구현예에서,  $R_{22}$ 은 H, 페닐 및 C1-C3 알킬로부터 선택되며, 여기서 알킬은 페닐 및 NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>로부터 선택되는 치환기로 선택적으로 치환된다. 일부 다른 구현예에서,  $R_{22}$ 은 H, 페닐 및 C1-C6 알킬로부터 선택되고, 알킬은 페닐로부터 선택되는 치환기로 선택적으로 치환된다. 일부 다른 구현예에서,  $R_{22}$ 은 H 및 C1-C6 알킬로부터 선택되고, 예를 들어  $R_{22}$ 은 H 및 C1-C3 알킬로부터 선택되고; 특히,  $R_{22}$ 은 H 및 CH<sub>3</sub>로부터 선택된다. 일부 구현예에서,  $R_{22}$ 은 H이다.

[0167] 일부 구현예에서,  $Q_1$ 이  $Q_{13}-Y_2-Q_{14}$ 이면,  $Q_{14}$ 은 직접 결합이고,  $Y_2$ 는 NR<sub>22</sub>이며, 즉 모이어티  $Q_{13}-Y_2-Q_{14}$ 는 식  $Q_{13}-NR_{22}$ 의 모이어티이고, 여기서  $R_{22}$ 은 본원에 정의된 바와 같이 정의된다. 이에 대한 일부 구현예에서,  $R_{22}$ 은 H, C1-C6 알킬, 페닐 및 벤질로부터 선택된다. 이에 대한 일부 구현예에서,  $R_{22}$ 은 H, C1-C6 알킬 또는 페닐이고, 예를 들어, H 또는 C1-C6 알킬이거나, 또는  $R_{22}$ 은 H이다.  $R_{22}$ 가 C1-C6 알킬이면, 특히 C1-C3 알킬, 예컨대 메틸일 수 있다.

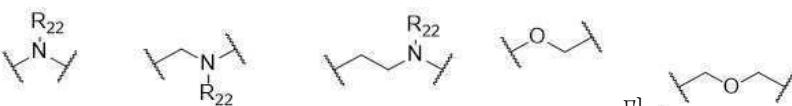
[0168] 일부 구현예에서,  $Q_{13}-NR_{22}$ 는



[0169] 또는 이다.

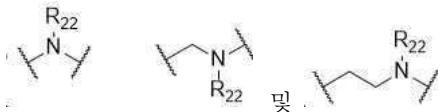
[0170] 일부 바람직한 구현예에서,  $Q_1$ 은 직접 결합, CH<sub>2</sub>, NH 또는 N(CH<sub>3</sub>)로부터 선택되고; 예를 들어 직접 결합, CH<sub>2</sub> 또는 NH로부터; 또는 직접 결합, NH 또는 N(CH<sub>3</sub>)로부터, 특히 직접 결합 또는 NH로부터 선택된다. 일부 다른 구현예에서,  $Q_1$ 은 직접 결합 및 본원에 정의된  $Q_{13}-Y_2-Q_{14}$ 로부터 선택되고, 예를 들어 직접 결합 및 본원에 정의된  $Q_{13}-NR_{22}-Q_{14}$ 로부터 선택되며, 예를 들어 직접 결합 및  $Q_{13}-NR_{22}$ 로부터 선택된다.

[0171] 일부 다른 구현예에서,  $Q_{13}-Y_2-Q_{14}$ 은



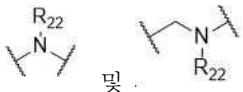
[0172] 및로부터 선택되며, 식에서, R<sub>22</sub>는 전술한 정의와 같이 정의된다.

[0173] 또 다른 구현예에서,  $Q_{13}-Y_2-Q_{14}$ 은



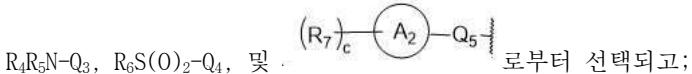
[0174]로부터 선택되며, 식에서, R<sub>22</sub>는 전술한 정의와 같이 정의된다.

[0175]또 다른 구현예에서, Q<sub>13</sub>-Y<sub>2</sub>-Q<sub>14</sub>은



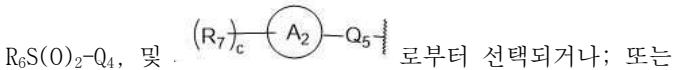
[0176]로부터 선택되며, 식에서, R<sub>22</sub>는 전술한 정의와 같이 정의된다.

[0177]식 (IA)의 화합물에서, 각각의 R<sub>2</sub>는 독립적으로 C1-C6 알킬, C3-C6 사이클로알킬, 할로겐, 시아노, R<sub>3</sub>Y<sub>1</sub>-Q<sub>2</sub>,



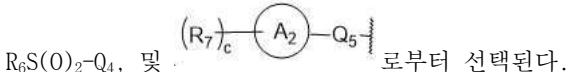
[0178]고리 A<sub>1</sub>의 인접 원자에 결합된 2개의 R<sub>2</sub>가, 이들에 부착된 원자와 함께, 5-10원성 단환식 또는 이환식 고리를 형성할 수 있으며, 고리는 선택적으로 C1-C6 알킬, C1-C6 알콕시, 할로겐 및 하이드록시로부터 선택되는 하나 이상의 모이어티로 치환된다.

[0179]일부 구현예에서, 각각의 R<sub>2</sub>는 독립적으로 C1-C6 알킬, C3-C6 사이클로알킬, 할로겐, 시아노, R<sub>3</sub>Y<sub>1</sub>-Q<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>R<sub>5</sub>N-Q<sub>3</sub>,



[0180]고리 A<sub>1</sub>의 인접 원자들에 결합된 2개의 R<sub>2</sub>가, 이들에 부착된 원자와 함께, 본원에 기술된 바와 같이 선택적으로 치환된 5-10원성 단환식 또는 이환식 고리를 형성한다.

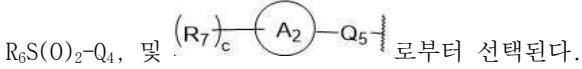
[0181]일부 구현예에서, 각각의 R<sub>2</sub>는 독립적으로 C1-C6 알킬, C3-C6 사이클로알킬, 할로겐, 시아노, R<sub>3</sub>Y<sub>1</sub>-Q<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>R<sub>5</sub>N-Q<sub>3</sub>,



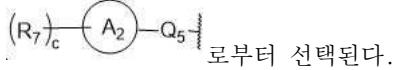
[0182]일부 다른 구현예에서, 각각의 R<sub>2</sub>는 독립적으로 C1-C6 알킬, C3-C6 사이클로알킬, 할로겐, R<sub>3</sub>Y<sub>1</sub>-Q<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>R<sub>5</sub>N-Q<sub>3</sub>,

R<sub>6</sub>S(O)<sub>2</sub>-Q<sub>4</sub>, 및 (R<sub>7</sub>)<sub>c</sub>-A<sub>2</sub>-Q<sub>5</sub>로부터 선택되고, 고리 A<sub>1</sub>의 인접 원자에 결합된 2개의 R<sub>2</sub>가, 이들에 부착된 원자와 함께, 본원에 기술된 바와 같이 선택적으로 치환된 5 내지 10원성의 단환식 고리 또는 이환식 고리를 형성할 수 있다.

[0183]또 다른 구현예에서, 각각의 R<sub>2</sub>는 독립적으로 C1-C6 알킬, C3-C6 사이클로알킬, 할로겐, R<sub>3</sub>Y<sub>1</sub>-Q<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>R<sub>5</sub>N-Q<sub>3</sub>,



[0184]또 다른 구현예에서, 각각의 R<sub>2</sub>는 독립적으로 C1-C6 알킬, C3-C6 사이클로알킬, 할로겐, R<sub>3</sub>Y<sub>1</sub>-Q<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>R<sub>5</sub>N-Q<sub>3</sub>, 및



[0185]또 다른 구현예에서, 각각의 R<sub>2</sub>는 독립적으로 C1-C6 알킬, C3-C6 사이클로알킬, 할로겐, 시아노, R<sub>3</sub>Y<sub>1</sub>-Q<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>R<sub>5</sub>N-Q<sub>3</sub> 및 R<sub>6</sub>S(O)<sub>2</sub>-Q<sub>4</sub>로부터 선택된다.

[0186]또 다른 구현예에서, 각각의 R<sub>2</sub>는 독립적으로 C1-C6 알킬, C3-C6 사이클로알킬, 할로겐, R<sub>3</sub>Y<sub>1</sub>-Q<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>R<sub>5</sub>N-Q<sub>3</sub> 및 R<sub>6</sub>S(O)<sub>2</sub>-Q<sub>4</sub>로부터 선택된다.

[0187]또 다른 구현예에서, 각각의 R<sub>2</sub>는 독립적으로 C1-C6 알킬, C3-C6 사이클로알킬, 할로겐, R<sub>3</sub>Y<sub>1</sub>-Q<sub>2</sub> 및 R<sub>4</sub>R<sub>5</sub>N-Q<sub>3</sub>로부터 선택된다.

터 선택된다.

[0188] 또 다른 구현예에서, 각각의 R<sub>2</sub>는 독립적으로 C1-C6 알킬, C3-C6 사이클로알킬, 할로겐 및 R<sub>3</sub>Y<sub>1</sub>-Q<sub>2</sub>로부터 선택된다.

[0189] 또 다른 구현예에서, 각각의 R<sub>2</sub>는 독립적으로 C1-C6 알킬, 할로겐 및 R<sub>3</sub>Y<sub>1</sub>-Q<sub>2</sub>로부터 선택된다.

[0190] 또 다른 구현예에서, 각각의 R<sub>2</sub>는 독립적으로 C1-C6 알킬, C3-C6 사이클로알킬 및 할로겐으로부터 선택된다.

[0191] 또 다른 구현예에서, 각각의 R<sub>2</sub>는 독립적으로 C1-C6 알킬 및 C3-C6 사이클로알킬로부터, 예를 들어 C1-C6 알킬로부터 선택된다.

[0192] 또 다른 구현예에서, 2개의 R<sub>2</sub>가 고리 A<sub>1</sub>의 인접 원자들에 결합하여, 이들에 부착된 원자와 함께, 본원에 기술된 바와 같이 선택적으로 치환된 5-10원성 단환식 또는 이환식 고리를 형성한다.

[0193] 임의의 R<sub>2</sub>가 C1-C6 알킬로부터 선택되는 경우, 이는 보다 구체적으로 C1-C5 알킬, 또는 C1-C4 알킬, 또는 C2-C4 알킬, 또는 C3-C4 알킬로부터 선택될 수 있다. 일부 구현예에서, R<sub>2</sub>가 C1-C6 알킬이면, 알킬은 메틸, 에틸, 이소프로필, n-부틸 및 tert-부틸 및 트리플루오로메틸과 같이 이들의 임의의 불소화된 유사체로부터 선택된다. 일부 구현예에서, R<sub>2</sub>는 이소프로필 또는 tert-부틸이고, 특히 R<sub>2</sub>는 이소프로필이다.

[0194] R<sub>2</sub>가 C3-C6 사이클로알킬로부터 선택되는 경우, 사이클로알킬은, 예를 들어, C3-C5 사이클로알킬, 또는 C3-C4 사이클로알킬, 예컨대 사이클로프로필일 수 있다.

[0195] 임의의 R<sub>2</sub>가 할로겐으로부터 선택되는 경우, 이는 특히 F, Cl 및 Br으로부터 선택될 수 있다.

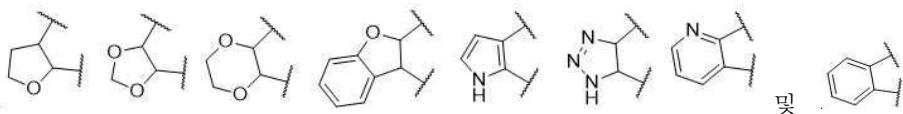
[0196] 일부 구현예에서, b가 2이면, 각각의 R<sub>2</sub>는 독립적으로 C1-C6 알킬, 할로겐, 및 R<sub>3</sub>O로부터 선택되거나; 또는 2개의 R<sub>2</sub>가 고리 A<sub>1</sub>의 인접 원자들에 결합하여, 이들에 부착된 원자와 함께, 본원에 기술된 바와 같이 선택적으로 치환된 5-10원성 단환식 또는 이환식 고리를 형성한다.

[0197] 일부 구현예에서, b가 2인 경우, 각각의 R<sub>2</sub>는 독립적으로 C1-C6 알킬, 할로겐 및 R<sub>3</sub>Y<sub>1</sub>-Q<sub>2</sub>로부터 선택된다.

[0198] 고리 A<sub>1</sub>의 인접 원자들에 결합된 2개의 R<sub>2</sub>가 이들에 부착된 원자와 함께, 5-10원성 단환식 또는 이환식 고리를 형성하는 경우, 이 고리는 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭일 수 있으며, 방향족, 비-방향족일 수 있으며, 또는 - 이환식일 경우 - 부분 방향족 및 부분 비-방향족일 수 있다. 일부 구현예에서, 고리는 5-6원성이다. 일부 구현예에서, 고리는 5-6원성, 비-방향족이며, 1 또는 2개의 고리 이종원자, 예를 들어 고리에 1 또는 2개의 산소 원자를 포함한다. 일부 다른 구현예에서, 고리 A<sub>1</sub>의 인접 원자들에 결합된 2개의 R<sub>2</sub>는, 이들에 부착된 원자와 함께, 5-10원성 방향족 또는 헤테로방향족 고리, 예를 들어 5-6원성 방향족 또는 헤�테로방향족 고리를 형성한다. 일부 구현예에서, 고리 A<sub>1</sub>의 인접 원자들에 결합된 2개의 R<sub>2</sub>는, 이들에 부착된 원자와 함께, 5-10원성 헤테로방향족 고리, 예를 들어 5-6원성 헤�테로방향족 고리를 형성한다. 일부 구현예에서, 고리 A<sub>1</sub>의 인접 원자들에 결합된 2개의 R<sub>2</sub>는, 이들에 부착된 원자와 함께, 비-치환된다.

[0199] 2개의 인접한 R<sub>2</sub>에 의해 형성되는 고리는 C1-C6 알킬, C1-C6 알콕시, 할로겐 및 하이드록시로부터, 예를 들어 C1-C6 알킬 및 C1-C6 알콕시로부터, 또는 C1-C6 알콕시로부터 선택되는 하나 이상의 모이어티, 예를 들어 1 또는 2개의 모이어티, 또는 2개의 모이어티에 의해 선택적으로 치환된다. 일부 구현예에서, 이들 모이어티는 C1-C3 알킬, C1-C3 알콕시, 할로겐 및 하이드록시로부터; 예를 들어 메틸, 메톡시, 할로겐 및 하이드록시로부터, 또는 메틸, 메톡시 및 하이드록시로부터 선택되며, 예를 들어 메톡시이다. 일부 구현예에서, 고리는 비-치환된다.

[0200] 일부 구현예에서, 고리 A<sub>1</sub>의 인접 원자들에 결합된 2개의 R<sub>2</sub>가, 이들에 부착된 원자와 함께, 선택적으로 치환된 5-10원성 단환식 또는 이환식 고리를 형성하는 경우, 이 고리는 하기로부터 선택된다:



[0201]

[0202] 일부 구현예에서, 하나 이상의  $R_2$ , 예를 들어 1 또는 2개의  $R_2$ 는 모이어티  $R_3Y_1-Q_2$ 이다.

[0203]

모이어티  $R_3Y_1-Q_2$ 에서,  $Y_1$ 은 O 및 S로부터 선택되고; 예를 들어,  $Y_1$ 은 O이고;  $Q_2$ 는 직접 결합 또는 C1-C3 알킬렌이고, 예를 들어 직접 결합 또는 C1-C2 알킬렌이거나, 또는 직접 결합 및 메틸렌로부터 선택된다. 일부 바람직한 구현예에서,  $Q_2$ 는 직접 결합이다. 일부 다른 바람직한 구현예에서,  $Y_1$ 은 O이고, 즉 모이어티는  $R_3O-Q_2$ 이다. 일부 특히 바람직한 구현예에서,  $Y_1$ 은 O이고,  $Q_2$ 는 메틸렌 또는 직접 결합이며; 보다 상세하게는,  $Y_1$ 은 O이고,  $Q_2$ 는 직접 결합이며, 즉  $R_3Y_1-Q_2$ 는 식  $R_3O$ 의 모이어티이다.

[0204]

모이어티  $R_3$ 는 H, C1-C6 알킬,  $R_8O-Q_6$  및  $R_9R_{10}N-Q_7$ 으로부터 선택된다. 일부 구현예에서,  $R_3$ 는 H, C1-C6 알킬 및  $R_8O-Q_6$ 로부터 선택되고, 예를 들어 C1-C6 알킬 및  $R_8O-Q_6$ 로부터 선택된다. 일부 다른 구현예에서,  $R_3$ 는 H 및 C1-C6 알킬로부터 선택되고, 예를 들어 C1-C6 알킬로부터 선택된다. 또 다른 구현예에서,  $R_3$ 는 C1-C6 알킬,  $R_8O-Q_6$  및  $R_9R_{10}N-Q_7$ 으로부터 선택된다.

[0205]

$R_3$ 가 C1-C6 알킬일 경우, 더 구체적으로 C1-C4 알킬, 또는 C1-C3 알킬일 수 있으며, 예를 들어 메틸 또는 이소프로필 (디아플루오로메틸 및 트리플루오로메틸 등의 임의의 불소화된 유사체 포함)일 수 있다.

[0206]

$R_3$ 가  $R_8O-Q_6$ 일 경우,  $R_8$ 은 H 및 C1-C6 알킬로부터 선택되고; 및  $Q_6$ 는 C1-C3 알킬렌이고, 예를 들어  $Q_6$ 는 C2-C3 알킬렌, 예를 들어  $CH_2CH_2$ ,  $CH(CH_3)CH_2$  또는  $CH_2CH_2CH_2$ 이다.

[0207]

일부 구현예에서,  $R_8$ 은 H 및 C1-C4 알킬로부터, 또는 H 및 C1-C3 알킬로부터, 또는 H, 메틸 및 에틸로부터 선택된다. 일부 구현예에서,  $R_8$ 은 C1-C6 알킬로부터, 예를 들어 C1-C4 알킬로부터, 또는 C1-C3 알킬로부터 선택되고, 예컨대  $R_8$ 은 에틸이다.

[0208]

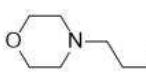
일부 구현예에서, 모이어티  $R_8O-Q_6$ 는  $CH_3CH_2OC_2H_4$ 이다.

[0209]

$R_3$ 가  $R_9R_{10}N-Q_7$ 일 경우,  $R_9$  및  $R_{10}$ 은 독립적으로 H 및 C1-C6 알킬로부터 선택되거나; 또는  $R_9$  및  $R_{10}$ 은 이들이 모두 결합된 질소 원자와 함께 5-6원성 고리를 형성하고;  $Q_7$ 은 C1-C3 알킬렌이고, 예컨대  $Q_7$ 은 C2-C3 알킬렌, 예로  $CH_2CH_2$ ,  $CH(CH_3)CH_2$  또는  $CH_2CH_2CH_2$ 이다.

[0210]

일부 구현예에서, 모이어티  $R_9R_{10}N$ 은 5-6원성 고리이고, 예컨대 모르폴리노이다. 일부 특정 구현예에서,  $R_9R_{10}N-Q_7$ 은 모이어티



이다.

[0211]

일부 구현예에서, 하나 이상의  $R_2$ , 예를 들어 하나의  $R_2$ 는 모이어티  $R_4R_5N-Q_3$ 이며, 여기서,  $R_4$  및  $R_5$ 는 독립적으로 H, C1-C6 알킬, C3-C8 사이클로알킬 및  $R_{11}O-Q_8$ 으로부터 선택되거나; 또는  $R_4$  및  $R_5$ 는 이들이 모두 결합된 질소 원자와 함께 5-6원성의 고리를 형성하고, 여기서 고리는 C1-C6 알킬 및  $R_{12}O-Q_9$ 으로부터 선택되는 하나 이상의 모이어티로 선택적으로 치환되며;  $Q_3$ 는 직접 결합, C1-C3 알킬렌 및 C(O)으로부터 선택된다.

[0212]

일부 구현예에서,  $R_4$  및  $R_5$ 는 독립적으로 H, C1-C6 알킬 및 C3-C8 사이클로알킬로부터 선택되거나; 또는  $R_4$  및  $R_5$ 는 이들이 모두 결합된 질소 원자와 함께 5-6원성의 고리를 형성한다. 또 다른 구현예에서,  $R_4$  및  $R_5$ 는 독립적으로 C1-C6 알킬, C3-C8 사이클로알킬 및  $R_{11}O-Q_8$ 으로부터 선택되거나; 또는  $R_4$  및  $R_5$ 는 이들이 모두 결합된 질소 원자와 함께 5-6원성의 고리를 형성하며, 여기서 고리는 C1-C6 알킬 및  $R_{12}O-Q_9$ 으로부터 선택되는 하나 이상의 모이어티로 선택적으로 치환된다.

- [0213] 일부 구현예에서,  $R_4$  및  $R_5$  중 적어도 하나는 H가 아니다.
- [0214] 일부 구현예에서,  $R_4$  및  $R_5$ 는 독립적으로 H 및 C1-C6 알킬로부터 선택되거나; 또는  $R_4$  및  $R_5$ 는 이들이 모두 결합된 질소 원자와 함께 5-6원성의 고리를 형성한다. 일부 다른 구현예에서,  $R_4$  및  $R_5$ 는 독립적으로 H 및 C1-C6 알킬로부터 선택된다. 또 다른 구현예에서,  $R_4$  및  $R_5$ 는 이들이 모두 결합된 질소 원자와 함께 5-6원성 고리를 형성한다.
- [0215]  $R_4$  및  $R_5$ 가 독립적으로 H 및 C1-C6 알킬로부터 선택되는 경우, 이들은, 예를 들어, 둘다 H일 수 있거나, 또는 둘다 C1-C6 알킬일 수 있으며, 예를 들어, 둘다 C1-C4 알킬일 수 있거나, 또는 둘다 C1-C3 알킬일 수 있으며, 예를 들어 둘다 메틸 또는 에틸일 수 있다. 예를 들어, 일부 구현예에서,  $R_4$  및  $R_5$ 가 독립적으로 H 및 C1-C6 알킬로부터 선택되는 경우,  $NR_4R_5$ 는 아미노 (즉  $NH_2$ ), 다이메틸아미노 및 다이에틸아미노로부터 선택된다.
- [0216] 일부 다른 구현예에서,  $R_4$  및  $R_5$ 가 독립적으로 H 및 C1-C6 알킬로부터 선택되되는 경우,  $NR_4R_5$ 는
- 
- [0217] [0217]로부터 선택되는 모이어티이다.
- [0218]  $R_4$  및  $R_5$ 가 이들이 모두 결합된 질소 원자와 함께 5-6원성의 고리를 형성하는 경우, 이 고리는 예를 들어 비-방향족일 수 있으며, 예를 들어, 선택적으로 하나 이상의 다른 이종원자를 포함하는, 예를 들어 하나의 다른 이종원자를 포함하는 포화된 고리일 수 있다.
- [0219] 일부 구현예에서,  $R_4$  및  $R_5$ 가 이들이 모두 결합된 질소 원자와 함께 5-6원성의 고리를 형성하는 경우, 고리는 하나의 다른 이종원자를 선택적으로 포함하는 포화된 고리이고, 예를 들어 고리는 피롤리디닐, 피페리디닐 또는 모르폴리노이거나; 또는 고리는 피롤리디닐 또는 모르폴리노이다. 일부 구현예에서,  $R_4$  및  $R_5$ 가 이들이 모두 결합된 질소 원자와 함께 5-6원성의 고리를 형성하는 경우, 그 고리는 C1-C6 알킬 및  $R_{12}O-Q_9$ , 예를 들어 C1-C3 알킬 및  $R_{12}O-Q_9$ , 예로 메틸 및  $R_{12}O-Q_9$ 로부터 선택되는 하나 이상의, 예컨대 1, 2 또는 3, 예로 1 또는 2의 치환기로 치환된다.
- [0220] 모이어티  $R_{12}O-Q_9$ 에서,  $R_{12}$ 은 H 및 C1-C6 알킬로부터 선택되고, 예를 들어 H 및 C1-C3 알킬로부터 선택되고, 예를 들어  $R_{12}$ 은 H 또는  $CH_3$ 이다. 일부 구현예에서,  $R_{12}$ 은 C1-C6 알킬로부터, 예를 들어 C1-C3 알킬로부터 선택되며, 예를 들어  $R_{12}$ 은  $CH_3$ 이다. 모이어티  $Q_9$ 은 직접 결합 또는 C1-C3 알킬렌이고, 예를 들어  $Q_9$ 은 직접 결합 또는 C1-C2 알킬렌이거나, 또는  $Q_9$ 은 직접 결합 또는 메틸렌이다. 일부 구현예에서,  $Q_9$ 은 C1-C3 알킬렌 또는 C1-C2 알킬렌이고, 예를 들어  $Q_9$ 은 메틸렌이다. 일부 구현예에서,  $R_{12}O-Q_9$ 은  $CH_3OCH_2$ 이다.
- [0221] 일부 특정 구현예에서,  $R_4$  및  $R_5$ 가 이들이 모두 결합된 질소 원자와 함께 5-6원성 고리를 형성하는 경우, 고리는 C1-C3 알콕시 및 C1-C3 알킬로부터, 예컨대 메톡시 및 메틸로부터 선택되는 하나 이상, 예를 들어 1-3개의 치환기로 치환된다.
- [0222] 예를 들어, 일부 구현예에서,  $R_4$  및  $R_5$ 가 이들이 모두 결합된 질소 원자와 함께 선택적으로 치환된 5-6원성 고리를 형성하는 경우,  $NR_4R_5$ 는
- 
- [0223] [0223]로부터 선택되는 모이어티이다.
- [0224]  $R_4$  및  $R_5$ 가 C3-C8 사이클로알킬일 경우, 사이클로알킬은 예를 들어 C5-C8 사이클로알킬 또는 C6-C8 사이클로알킬일 수 있으며, 예컨대 사이클로옥틸일 수 있다. 일부 구현예에서,  $R_4$  및  $R_5$  중 하나가 C3-C8 사이클로알킬일 경

우, 다른 하나는 H 또는 C1-C6 알킬이고, 예컨대 H 또는 C1-C3 알킬이며, 특히 H이다.

[0225] 일부 구현예에서, R<sub>4</sub> 및 R<sub>5</sub> 중 하나 이상은 모이어티 R<sub>11</sub>O-Q<sub>8</sub>이다. 일부 구현예에서, R<sub>4</sub> 및 R<sub>5</sub> 둘다 R<sub>11</sub>O-Q<sub>8</sub>이며, 즉 R<sub>4</sub>R<sub>5</sub>N은 식 (R<sub>11</sub>O-Q<sub>8</sub>)<sub>2</sub>N의 모이어티이다.

[0226] R<sub>11</sub>O-Q<sub>8</sub>에서, R<sub>11</sub>은 H 및 C1-C6 알킬로부터 선택되고; 및 Q<sub>8</sub>은 C1-C3 알킬렌이며, 예컨대 Q<sub>8</sub>은 C2-C3 알킬렌, 예로, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub> 또는 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>이다.

[0227] 일부 구현예에서, R<sub>11</sub>은 H 및 C1-C4 알킬로부터, 또는 H 및 C1-C3 알킬로부터, 또는 H, 메틸 및 에틸로부터 선택된다. 일부 구현예에서, R<sub>11</sub>은 C1-C6 알킬로부터, 예를 들어 C1-C4 알킬로부터, 또는 C1-C3 알킬로부터 선택되고, 예를 들어 R<sub>11</sub>은 메틸이다.

[0228] 일부 구현예에서, 모이어티 R<sub>11</sub>O-Q<sub>8</sub>은 CH<sub>3</sub>OC<sub>2</sub>H<sub>4</sub>이다.

[0229] 모이어티 R<sub>4</sub>R<sub>5</sub>N-Q<sub>3</sub>에서, Q<sub>3</sub>는 직접 결합, C1-C3 알킬렌 및 C(O)으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, Q<sub>3</sub>는 직접 결합 또는 C1-C3 알킬렌이다. 일부 다른 구현예에서, Q<sub>3</sub>는 C(O)이다.

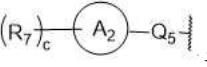
[0230] Q<sub>3</sub>가 C1-C3 알킬렌일 경우, 알킬렌은 더 구체적으로 C1-C2 알킬렌일 수 있다. 일부 구현예에서, Q<sub>3</sub>가 C1-C3 알킬렌일 경우, 알킬렌은 CH<sub>2</sub>, CH(CH<sub>3</sub>), CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 및 CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)로부터; 예를 들어 CH<sub>2</sub>, CH(CH<sub>3</sub>), C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>로부터 선택되거나; 또는 CH<sub>2</sub> 및 CH(CH<sub>3</sub>)로부터 선택되며, 특히 상기 알킬렌은 CH<sub>2</sub>이다.

[0231] 일부 구현예에서, Q<sub>3</sub>는 직접 결합, CH<sub>2</sub> 및 C(O)로부터, 특히 직접 결합 및 CH<sub>2</sub>로부터 선택된다. 일부 구현예에서, Q<sub>3</sub>는 직접 결합이다.

[0232] 일부 구현예에서, 하나 이상의 R<sub>2</sub>, 예를 들어 하나의 R<sub>2</sub>는 모이어티 R<sub>6</sub>S(O)<sub>2</sub>-Q<sub>4</sub>이다. 모이어티 R<sub>6</sub>S(O)<sub>2</sub>-Q<sub>4</sub>에서, R<sub>6</sub>는 H 또는 C1-C6 알킬이다. 일부 구현예에서, R<sub>6</sub>는 H 또는 C1-C4 알킬이다. 일부 다른 구현예에서, R<sub>6</sub>는 H 또는 C1-C3 알킬이다. 또 다른 구현예에서, R<sub>6</sub>는 H 또는 메틸이다.

[0233] 일부 구현예에서, R<sub>6</sub>는 C1-C6 알킬로부터 또는 C1-C4 알킬로부터, 또는 C1-C3 알킬로부터 선택된다. 일부 구현예에서, R<sub>6</sub>는 메틸이다.

[0234] 모이어티 R<sub>6</sub>S(O)<sub>2</sub>-Q<sub>4</sub>에서, Q<sub>4</sub>는 직접 결합, C1-C3 알킬렌 또는 NR<sub>17</sub>이다. 일부 구현예에서, Q<sub>4</sub>는 직접 결합 또는 C1-C3 알킬렌, 예컨대 직접 결합 또는 C1-C2 알킬렌이거나, 또는 직접 결합 또는 CH<sub>2</sub>, 특히 직접 결합이다. 일부 다른 구현예에서, Q<sub>4</sub>는 NR<sub>17</sub>이다. 모이어티 NR<sub>17</sub>에서, R<sub>17</sub>은 H 또는 C1-C3 알킬, 예컨대 H 또는 메틸, 특히 H이다. 일부 구현예에서, Q<sub>4</sub>는 직접 결합 또는 NH이다. 일부 구현예에서, 모이어티 R<sub>6</sub>S(O)<sub>2</sub>-Q<sub>4</sub>는 CH<sub>3</sub>S(O)<sub>2</sub> 및 CH<sub>3</sub>S(O)NH로부터 선택된다.

[0235] 일부 구현예에서, 하나 이상의 R<sub>2</sub>, 예를 들어 하나의 R<sub>2</sub>는 본원에 정의된 바와 같이 정의되는 식  
의 모이어티이다.

[0236] 상기 식에서, c는 0-3의 정수이다. 일부 구현예에서, c는 0-2의 정수이며, 예를 들어, c는 0 또는 1이다. 일부 구현예에서, c는 0이다. 일부 다른 구현예에서, c는 1이다.

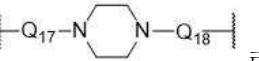
[0237] 고리 A<sub>2</sub>는 5-6원성 아릴 또는 헤테로아릴로부터 선택되고, 즉 고리 A<sub>2</sub>는 폐닐 및 5-6원성 헤�테로아릴로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 고리 A<sub>2</sub>는 폐닐 및 5원성 헤�테로아릴로부터 선택된다. 일부 다른 구현예에서, 고리 A<sub>2</sub>는 폐닐 및 6원성 헤�테로아릴로부터 선택된다. 또 다른 구현예에서, 고리 A<sub>2</sub>는 5-6원성 헤�테로아릴로부터 선택되고, 예를 들어 고리 A<sub>2</sub>는 6원성 헤�테로아릴이다. 고리 A<sub>2</sub>가 헤�테로아릴일 경우, 헤�테로아릴은 예를 들어 1, 2, 3 또는 4개의 이종원자, 예를 들어 1-3개 또는 1 또는 2개의 이종원자, 또는 1개의 이종원자를 포함할 수 있으며, 각 이종원자는 N, O 및 S로부터 선택된다. 고리 A<sub>2</sub>가 6원성 헤�테로아릴일 경우, 예를 들어, 이는 피리딜일 수

있다. 일부 특정 구현예에서, 고리 A<sub>2</sub>는 페닐이다.



[0238] 모이어티 Q<sub>5</sub>는 직접 결합, C1-C3 알킬렌, S(O)<sub>2</sub>NR<sub>18</sub>, Q<sub>15</sub>-Y<sub>3</sub>-Q<sub>16</sub> 및 로부터 선택된다.

[0239] 일부 구현예에서, Q<sub>5</sub>는 직접 결합, C1-C3 알킬렌, S(O)<sub>2</sub>NR<sub>18</sub> 및 Q<sub>15</sub>-Y<sub>3</sub>-Q<sub>16</sub>으로부터 선택되고; 예컨대 Q<sub>5</sub>는 직접 결합, S(O)<sub>2</sub>NR<sub>18</sub> 및 Q<sub>15</sub>-Y<sub>3</sub>-Q<sub>16</sub>으로부터 선택되고; 예를 들어 직접 결합 및 Q<sub>15</sub>-Y<sub>3</sub>-Q<sub>16</sub>으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, Q<sub>5</sub>는 직접 결합 및 C1-C3 알킬렌으로부터 선택된다. 일부 바람직한 구현예에서, Q<sub>5</sub>는 직접 결합이다.



[0240] 일부 다른 구현예에서, Q<sub>5</sub>는 직접 결합, S(O)<sub>2</sub>NR<sub>18</sub>, Q<sub>15</sub>-Y<sub>3</sub>-Q<sub>16</sub> 및 로부터 선택된다.

[0241] 일부 구현예에서, Q<sub>5</sub>는 이며, 식에서 Q<sub>17</sub> 및 Q<sub>18</sub>은 본원에 정의된 바와 같이 정의된다.

[0242] Q<sub>5</sub>가, 예를 들어, C1-C3 알킬렌일 경우, 알킬렌은, 예를 들어, 메틸 기 1 또는 2개로 선택적으로 치환된 메틸렌일 수 있거나, 또는 알킬렌은 CH<sub>2</sub>일 수 있다.

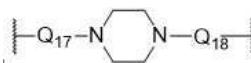
[0243] 모이어티 S(O)<sub>2</sub>NR<sub>18</sub>에서, R<sub>18</sub>은 H 및 C1-C3 알킬로부터, 예를 들어 H 및 메틸로부터 선택되며, 특히 R<sub>18</sub>은 H일 수 있다. 모이어티 S(O)<sub>2</sub>NR<sub>18</sub>은 S 또는 N에 결합에 의해 고리 A<sub>2</sub>에 결합될 수 있다. 일부 구현예에서, 모이어티 S(O)<sub>2</sub>NR<sub>18</sub>은 S에의 결합에 의해 고리 A<sub>2</sub>에 결합될 수 있다.

[0244] 모이어티 Q<sub>15</sub>-Y<sub>3</sub>-Q<sub>16</sub>에서, Q<sub>15</sub> 및 Q<sub>16</sub>은 독립적으로 직접 결합 및 C1-C3 알킬렌으로부터 선택되고; Y<sub>3</sub>는 O 및 NR<sub>23</sub>로부터 선택된다. Q<sub>15</sub> 및 Q<sub>16</sub> 중 임의의 것이 C1-C3 알킬렌일 경우, 알킬렌은 예를 들어 메틸기 1 또는 2개로 선택적으로 치환된 메틸렌일 수 있거나, 또는 알킬렌은 CH<sub>2</sub>일 수 있다. 일부 구현예에서, Q<sub>15</sub> 및 Q<sub>16</sub> 중 임의의 것이 C1-C3 알킬렌일 경우, 알킬렌은 CH(CH<sub>3</sub>) 및 CH<sub>2</sub>로부터 선택된다. 일부 구현예에서, Q<sub>16</sub>은 직접 결합이고, Q<sub>15</sub>은 본원에 정의된 바와 같이 정의되는 C1-C3 알킬렌이고, 즉 Q<sub>15</sub>-Y<sub>3</sub>-Q<sub>16</sub>은 식 Q<sub>15</sub>-Y<sub>3</sub>의 모이어티이다. 이러한 구현예에 대한 일부 구현예에서, Q<sub>15</sub>은 CH(CH<sub>3</sub>) 또는 CH<sub>2</sub>이다.

[0245] 모이어티 Q<sub>15</sub>-Y<sub>3</sub>-Q<sub>16</sub>에서, Y<sub>3</sub>는 O 및 NR<sub>23</sub>로부터 선택된다. 일부 구현예에서, Y<sub>3</sub>는 O이다. 일부 다른 구현예에서, Y<sub>3</sub>는 NR<sub>23</sub>이다. Y<sub>3</sub>가 NR<sub>23</sub>일 경우, R<sub>23</sub>은 H 또는 C1-C3 알킬이며, 예를 들어 R<sub>23</sub>은 H 또는 CH<sub>3</sub>거나, 또는 R<sub>23</sub>은 H이다. 일부 구현예에서, Y<sub>3</sub>는 O 및 NH로부터 선택된다.

[0246] 모이어티 Q<sub>15</sub>-Y<sub>3</sub>-Q<sub>16</sub>은 Q<sub>15</sub> 사이드 또는 Q<sub>16</sub> 사이드에서 고리 A<sub>2</sub>에 결합될 수 있다. 일부 구현예에서, Q<sub>16</sub>은 직접 결합이고, Q<sub>15</sub>은 C1-C15 알킬렌이다. 일부 구현예에서, Q<sub>16</sub>은 직접 결합이고, Q<sub>15</sub>은 C1-C13 알킬렌이며, 모이어티 Q<sub>15</sub>-Y<sub>3</sub>는 Q<sub>15</sub> 사이드에서 고리 A<sub>2</sub>에 결합된다. 일부 구현예에서, Q<sub>15</sub>-Y<sub>3</sub>-Q<sub>16</sub>은 메틸렌 기를 경유하여 고리 A<sub>2</sub>에 결

합된 CH<sub>2</sub>O이다. 일부 다른 구현예에서, Q<sub>15</sub>-Y<sub>3</sub>-Q<sub>16</sub>은 및 로부터 선택된다.

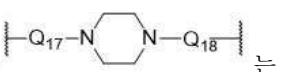
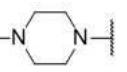
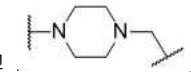


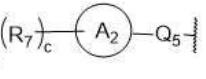
[0247] Q<sub>5</sub>가 모이어티 일 경우,

[0248] Q<sub>17</sub> 및 Q<sub>18</sub>은 독립적으로 직접 결합 및 C1-C3 알킬렌로부터 선택된다. 일부 구현예에서, Q<sub>17</sub> 및 Q<sub>18</sub> 중 하나는 직접 결합이고, 다른 하나는 직접 결합 및 C1-C3 알킬렌으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, Q<sub>17</sub> 및 Q<sub>18</sub> 둘다 직접 결합이다.

[0249] Q<sub>17</sub> 및 Q<sub>18</sub> 중 어느 것이 C1-C3 알킬렌일 경우, 알킬렌은 예를 들어, 하나 또는 2개의 메틸기로 선택적으로 치환

된 메틸렌일 수 있으며, 예를 들어, 알킬렌은  $\text{CH}_2$ 일 수 있다.

[0250] 일부 구현예에서, 모이어티  는  및 로부터 선택된다.

[0251] 식  의 모이어티에서,

고리  $A_2$ 는 하나 이상의 모이어티  $R_7$ 으로 치환될 수 있으며, 모이어티는 독립적으로 C1-C6 알킬, 할로겐,  $R_{13}O-Q_{10}$ ,  $R_{14}R_{15}N-Q_{11}$ , 및  $R_{16}S(O)_2-Q_{12}$ 으로부터 선택되고, 고리  $A_2$ 가 고리  $A_2$ 의 인접한 원자들에 결합된 2개 이상의 모이어티  $R_7$ 으로 치환되는 경우, 모이어티는 이들에 부착된 원자와 함께 5-6원성 고리를 형성할 수 있다.

[0253] 일부 구현예에서, 각각의  $R_7$ 은 C1-C6 알킬, 할로겐,  $R_{13}O-Q_{10}$  및  $R_{14}R_{15}N-Q_{11}$ 으로부터 선택되며, 고리  $A_2$ 가 고리  $A_2$ 의 인접한 원자들에 결합된 2개 이상의 모이어티  $R_7$ 으로 치환되는 경우, 모이어티는 이들에 부착된 원자와 함께 5-6원성 고리를 형성할 수 있다. 일부 다른 구현예에서, 각각의  $R_7$ 은 C1-C6 알킬, 할로겐,  $R_{13}O-Q_{10}$ ,  $R_{14}R_{15}N-Q_{11}$  및  $R_{16}S(O)_2-Q_{12}$ 으로부터 선택된다.

[0254] 일부 구현예에서, 각각의  $R_7$ 은 할로겐,  $R_{13}O-Q_{10}$  및  $R_{14}R_{15}N-Q_{11}$ 으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 각각의  $R_7$ 은 할로겐 및  $R_{13}O-Q_{10}$ 으로부터 선택된다. 일부 다른 구현예에서, 각각의  $R_7$ 은  $R_{13}O-Q_{10}$ 으로부터 선택된다. 일부 또 다른 구현예에서, 각각의  $R_7$ 은 할로겐 및  $R_{14}R_{15}N-Q_{11}$ 으로부터 선택되며, 예를 들어 각각의  $R_7$ 은  $R_{14}R_{15}N-Q_{11}$ 으로부터 선택된다.

[0255] 일부 구현예에서, 각각의  $R_7$ 은 할로겐,  $R_{13}O-Q_{10}$  및  $R_{14}R_{15}N-Q_{11}$ 으로부터 선택되고, 고리  $A_2$ 가 고리  $A_2$ 의 인접한 원자들에 결합된 2개 이상의 모이어티  $R_7$ 으로 치환되는 경우, 모이어티는 이들에 부착된 원자와 함께 5-6원성 고리를 형성할 수 있다.

[0256] 일부 구현예에서, 각각의  $R_7$ 은 할로겐 및  $R_{13}O-Q_{10}$ 으로부터 선택되거나, 또는 고리  $A_2$ 가 고리  $A_2$ 의 인접한 원자들에 결합된 2개 이상의 모이어티  $R_7$ 으로 치환되는 경우, 모이어티는 이들에 부착된 원자와 함께 5-6원성 고리를 형성할 수 있다.

[0257]  $R_7$ 이 할로겐일 경우, 이는 예컨대 F 또는 Cl일 수 있으며, 특히 F일 수 있다.

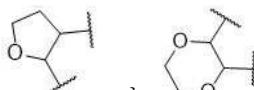
[0258] 모이어티  $R_{13}O-Q_{10}$ 에서,  $R_{13}$ 은 H 또는 C1-C6 알킬이고, 특히  $R_{13}$ 은 H 또는 C1-C3 알킬이며, 예컨대  $R_{13}$ 은 H 또는 메틸이다. 일부 구현예에서,  $R_{13}$ 은 H이다. 일부 다른 구현예에서,  $R_{13}$ 은 본원에 정의된 바와 같이 정의되나, H는 아니다.

[0259] 모이어티  $R_{13}O-Q_{10}$ 에서,  $Q_{10}$ 은 직접 결합 또는 C1-C3 알킬렌이다.  $Q_{10}$ 이 C1-C3 알킬렌일 경우, 알킬렌은 보다 구체적으로 메틸기 1 또는 2개로 선택적으로 치환된 메틸렌일 수 있다. 일부 구현예에서,  $Q_{10}$ 이 C1-C3 알킬렌일 경우, 알킬렌은  $\text{CH}(\text{CH}_3)$  또는  $\text{CH}_2$ 이고, 특히  $\text{CH}_2$ 이다. 일부 구현예에서,  $Q_{10}$ 은 직접 결합 또는  $\text{CH}_2$ 이다. 일부 바람직한 구현예에서,  $Q_{10}$ 은 직접 결합이다.

[0260]  $R_7$ 이  $R_{14}R_{15}N-Q_{11}$ 일 경우,  $R_{14}$  및  $R_{15}$ 은 독립적으로 H 및 C1-C6 알킬로부터 선택되고, 예컨대 H 및 C1-C3 알킬로부터 선택되거나; 또는  $R_{14}$  및  $R_{15}$ 은 이들이 모두 결합된 질소 원자와 함께 5-6원성 고리를 형성하며, 예를 들어, 하나의 다른 이종원자를 선택적으로 포함하는 포화된 고리, 예컨대 피페리디닐을 형성하며;  $Q_{11}$ 은 직접 결합 또는 C1-C3 알킬렌이다.

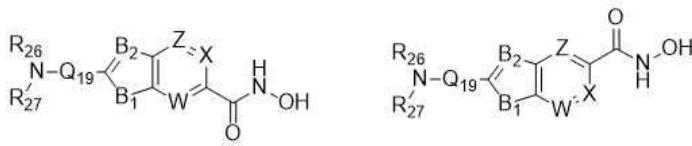
[0261]  $Q_{11}$ 은 직접 결합 또는 C1-C3 알킬렌이다.  $Q_{11}$ 이 C1-C3 알킬렌일 경우, 알킬렌은 보다 구체적으로 메틸기 1 또는 2개로 선택적으로 치환된 메틸렌일 수 있다. 일부 구현예에서,  $Q_{11}$ 이 C1-C3 알킬렌일 경우, 알킬렌은  $\text{CH}(\text{CH}_3)$  또는  $\text{CH}_2$ 이고, 특히  $\text{CH}_2$ 이다. 일부 구현예에서,  $Q_{11}$ 은 직접 결합 또는  $\text{CH}_2$ 이다.

[0262] 일부 구현예에서, 2개의 R<sub>7</sub>이 고리 A<sub>2</sub>의 인접한 원자들에 결합하여, 이들에 부착된 원자와 함께 5-6원성 고리를 형성한다. 고리 A<sub>2</sub>의 인접 원자들에 결합된 2개의 R<sub>7</sub>가 이들에 부착된 원자와 함께 5-6원성 고리를 형성하는 경우, 이 고리는 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭일 수 있으며, 방향족 또는 비-방향족일 수 있다. 일부 구현예에서, 고리는 비-방향족이며, 예를 들어 포화된 것이다. 일부 구현예에서, 고리는 헤�테로사이클릭이다. 일부 구현예에서, 고리는 포화된 헤�테로사이클, 예를 들어 고리에 1 또는 2개의 이종원자, 예를 들어 1 또는 2개의 산소 원자를 포함하는 포화된 헤�테로사이클이며, 예를 들어 고리는 테트라하이드로푸란, 1,3-다이옥솔란, 테트라하이드로-2H-피란, 1,3-다이옥산 또는 1,4-다이옥산 고리이다. 일부 구현예에서, 고리는 테트라하이드로푸란 또 는 1,4-다이옥산이며, 예를 들어, 고리는



로부터 선택된다.

[0263] 일부 구현예에서, R<sub>1</sub>은 R<sub>26</sub>R<sub>27</sub>N-Q<sub>19</sub>이다. 이러한 구현예에서, 식 (I)의 화합물은 식 (IDa) 또는 (IDb)로 표시된다.



(IDa)

(IDb)

[0264]

[0265] 상기 식에서, R<sub>26</sub>, R<sub>27</sub>, Q<sub>19</sub>, B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, W, X 및 Z는 본원에 정의된 바와 같이 정의되며, 화합물을 총칭하여 식 (ID)의 화합물로 지칭할 수 있다.

[0266]

식 (ID)의 화합물, Q<sub>19</sub>은 직접 결합 또는 C1-C3 알킬렌이다. Q<sub>19</sub>이 C1-C3 알킬렌일 경우, 알킬렌은 메틸기 1 또는 2개로 선택적으로 치환된 메틸렌일 수 있으며, 예를 들어 알킬렌은 CH(CH<sub>3</sub>) 또는 CH<sub>2</sub>일 수 있으며, 특히 CH<sub>2</sub>일 수 있다. 일부 구현예에서, Q<sub>19</sub>은 직접 결합 또는 CH<sub>2</sub>이다. 일부 구현예에서, Q<sub>19</sub>은 직접 결합이다.

[0267]

모이어티 R<sub>26</sub> 및 R<sub>27</sub>은 독립적으로 H, C1-C6 알킬 및 C3-C8 사이클로알킬로부터 선택되거나; 또는 R<sub>26</sub> 및 R<sub>27</sub>은 이들이 모두 결합된 질소 원자와 함께 본원에 정의된 R<sub>28</sub> 모이어티 하나 이상으로 선택적으로 치환된 5-6원성 고리를 형성한다.

[0268]

일부 구현예에서, R<sub>26</sub> 및 R<sub>27</sub>이 독립적으로 H 및 C1-C6 알킬로부터 선택되는 경우, R<sub>26</sub> 및 R<sub>27</sub>은 더 구체적으로 둘다 H 및 C1-C5 알킬로부터, 예를 들어 H 및 C1-C4 알킬로부터 선택된다. 일부 다른 구현예에서, R<sub>26</sub> 및 R<sub>27</sub>이 독립적으로 H 및 C1-C6 알킬로부터 선택되는 경우, R<sub>26</sub> 및 R<sub>27</sub>은 더 구체적으로 둘다 C1-C6 알킬로부터, 예컨대 둘다 C1-C5 알킬로부터 또는 C1-C4 알킬로부터 선택된다.

[0269]

일부 구현예에서, R<sub>26</sub> 및 R<sub>27</sub> 중 하나가 C3-C8 사이클로알킬일 경우, 다른 하나는 H이다.

[0270]

일부 구현예에서, R<sub>26</sub> 및 R<sub>27</sub>은 독립적으로 H 및 C1-C6 알킬로부터 선택되거나; 또는 R<sub>26</sub> 및 R<sub>27</sub>은 이들이 모두 결합된 질소 원자와 함께 본원에 정의된 R<sub>28</sub> 모이어티 하나 이상으로 선택적으로 치환된 5-6원성 고리를 형성한다.

[0271]

일부 구현예에서, R<sub>26</sub> 및 R<sub>27</sub>은 독립적으로 H, C1-C6 알킬 및 C3-C8 사이클로알킬로부터 선택되고, 예를 들어 H, C1-C5 알킬 및 C5-C8 사이클로알킬로부터 선택되거나, 또는 H, C1-C4 알킬 및 C6-C8 사이클로알킬로부터 선택된다. 일부 구현예에서, R<sub>26</sub>은 H 및 C1-C6 알킬로부터 선택되고, 예를 들어 H 및 C1-C4 알킬로부터 선택되고, R<sub>27</sub>은 H, C1-C6 알킬 또는 C3-C8 사이클로알킬로부터 선택되거나, 또는 R<sub>26</sub> 및 R<sub>27</sub>은 이들이 모두 결합된 질소 원자와 함께 본원에 정의된 R<sub>28</sub> 모이어티 하나 이상으로 선택적으로 치환된 5-6원성 고리를 형성한다.

[0272]

일부 구현예에서, R<sub>26</sub> 및 R<sub>27</sub>은 독립적으로 H 및 C1-C6 알킬로부터 선택되고, 예를 들어 H 및 C1-C4 알킬로부터, 또는 H 및 C1-C3 알킬로부터 선택된다. 일부 구현예에서, R<sub>26</sub> 및 R<sub>27</sub>이 독립적으로 H 및 C1-C6 알킬로부터 선택

되는 경우, 모이어티는 H가 아니고; 예를 들어 R<sub>26</sub> 및 R<sub>27</sub>은 독립적으로 C1-C4 알킬로부터 선택되거나, 또는 C1-C3 알킬로부터 선택되며, 예를 들어 R<sub>26</sub> 및 R<sub>27</sub>은 둘다 에틸이다.

[0273] 일부 다른 구현예에서, R<sub>26</sub> 및 R<sub>27</sub>은 C1-C6 알킬로부터 선택되거나; 또는 R<sub>26</sub>는 H이고, R<sub>27</sub>은 C3-C8 사이클로알킬로부터 선택되거나; 또는 R<sub>26</sub> 및 R<sub>27</sub>은 이들이 모두 결합된 질소 원자와 함께 본원에 정의된 R<sub>28</sub> 모이어티 하나 이상으로 선택적으로 치환된 5-6원성 고리를 형성한다

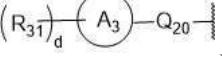
[0274] 일부 다른 구현예에서, R<sub>26</sub> 및 R<sub>27</sub>은 C1-C4 알킬로부터 선택되거나; 또는 R<sub>26</sub>는 H이고, R<sub>27</sub>은 C5-C8 사이클로알킬로부터 선택되거나; 또는 R<sub>26</sub> 및 R<sub>27</sub>은 이들이 모두 결합된 질소 원자와 함께 본원에 정의된 R<sub>28</sub> 모이어티 하나 이상으로 선택적으로 치환된 5-6원성 고리를 형성한다

[0275] 일부 다른 구현예에서, R<sub>26</sub> 및 R<sub>27</sub>은 C2-C4 알킬로부터 선택되거나; 또는 R<sub>26</sub>는 H이고, R<sub>27</sub>은 C6-C8 사이클로알킬로부터 선택되거나; 또는 R<sub>26</sub> 및 R<sub>27</sub>은 이들이 모두 결합된 질소 원자와 함께 본원에 정의된 R<sub>28</sub> 모이어티 하나 이상으로 선택적으로 치환된 5-6원성 고리를 형성한다.

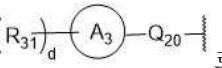
[0276] 일부 구현예에서, R<sub>26</sub> 및 R<sub>27</sub>은 이들이 모두 결합된 질소 원자와 함께 본원에 정의된 R<sub>28</sub> 모이어티 하나 이상으로 선택적으로 치환된 5-6원성 고리를 형성한다.

[0277] R<sub>26</sub> 및 R<sub>27</sub>이 이들이 모두 결합된 질소 원자와 함께 5-6원성 고리를 형성하는 경우, 고리는 선택적으로 하나 이상의 다른 이종원자, 예를 들어, N, O 및 S로부터, 예를 들어 N 및 O로부터 또는 N으로부터 선택되는 하나 이상의 다른 이종원자를 포함할 수 있으며, 고리는 혼테로방향족 또는 비-방향족이고, 포화 또는 불포화될 수 있다. 일부 구현예에서, 고리는 비-방향족이다. 일부 구현예에서, 고리는 포화된다. 일부 구현예에서, 고리는 포화되며, 추가의 이종원자를 포함하지 않거나, 또는 오직 하나의 다른 이종원자, 예를 들어, N 및 O로부터 선택되는 하나의 다른 이종원자를, 특히 하나의 다른 N을 포함한다. 일부 구현예에서, 고리는 피페리디닐 또는 피페라지닐이고, 예를 들어 고리는 피페리디닐이다.

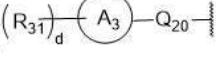
[0278] R<sub>26</sub>, R<sub>27</sub>와 이들이 결합된 질소 원자에 의해 형성된 고리는, 선택적으로 하나 이상의 모이어티 R<sub>28</sub>에 의해, 예를 들어, 하나 또는 2개의 모이어티 R<sub>28</sub>에 의해 치환되며, 각각의 R<sub>28</sub>은 독립적으로 R<sub>29</sub>OC(O)NR<sub>30</sub> 및

로부터 선택되거나;

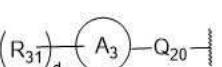
[0279] 또는 고리의 인접 원자들에 결합된 2개의 모이어티 R<sub>28</sub>은 이들에 부착된 원자와 함께 5-6원성 고리를 형성한다. 이에 대한 일부 구현예에서, R<sub>26</sub>, R<sub>27</sub>와 이들이 결합된 질소 원자에 의해 형성된 고리는, R<sub>29</sub>OC(O)NR<sub>30</sub> 및

로부터 선택되는 하나의 모이어티 R<sub>28</sub>에 의해 치환되거나;

[0280] 또는 고리의 인접 원자들에 결합된 2개의 모이어티 R<sub>28</sub>은 이들에 부착된 원자와 함께 5-6원성 고리를 형성한다.

[0281] 일부 구현예에서, R<sub>26</sub>, R<sub>27</sub>와 이들이 결합된 질소 원자에 의해 형성된 고리는 인 하나의 모이어티 R<sub>28</sub>에 의해 치환되거나;

[0282] 또는 고리의 인접 원자들에 결합된 2개의 모이어티 R<sub>28</sub>은 이들에 부착된 원자와 함께 5-6원성 고리를 형성한다.

[0283] 일부 구현예에서, R<sub>26</sub>, R<sub>27</sub>와 이들이 결합된 질소 원자에 의해 형성된 고리는 인 하나의 모이어티 R<sub>28</sub>에 의해 치환된다.

[0284] 일부 구현예에서, R<sub>26</sub>, R<sub>27</sub>와 이들이 결합된 질소 원자에 의해 형성된 고리는 고리의 인접 원자들에 결합된 2개의 모이어티 R<sub>28</sub>에 의해 치환되며, 이들에 부착된 원자와 함께 5-6원성 고리를 형성한다.

- [0285] 일부 다른 구현예에서, R<sub>26</sub>, R<sub>27</sub>와 이들이 결합된 질소 원자에 의해 형성된 고리는 하나의 모이어티 R<sub>28</sub>, 즉 R<sub>29</sub>OC(O)NR<sub>30</sub>에 의해 치환되거나; 또는 고리의 인접 원자들에 결합된 2개의 모이어티 R<sub>28</sub>은, 이들에 부착된 원자와 함께 5-6원성 고리를 형성한다.
- [0286] 또 다른 구현예에서, R<sub>26</sub>, R<sub>27</sub>와 이들이 결합된 질소 원자에 의해 형성된 고리는, 하나의 모이어티 R<sub>28</sub>, 즉 R<sub>29</sub>OC(O)NR<sub>30</sub>에 의해 치환된다.
- [0287] 2개의 모이어티 R<sub>28</sub>이 고리의 인접한 원자들에 결합하여, 이들에 부착된 원자와 함께, 5-6원성 고리를 형성하는 경우, 고리는 (헤테로)방향족 (즉, 헤테로방향족 또는 방향족) 또는 비-방향족이다. 일부 구현예에서, 고리는 (헤테로)방향족이다. 일부 구현예에서, 고리는 6원성, 예컨대 6원성 및 (헤테로)방향족이다. 일부 구현예에서, 고리는 벤젠이다.
- [0288] 모이어티 R<sub>29</sub>OC(O)NR<sub>30</sub>에서, R<sub>29</sub> 및 R<sub>30</sub>는 둘다 독립적으로 H 및 C1-C6 알킬로부터 선택된다. 일부 구현예에서, R<sub>29</sub>은 C1-C6 알킬, 예컨대 C1-C5 알킬, 또는 C1-C4 알킬, 예컨대 tert-부틸이다. 일부 다른 구현예에서, R<sub>29</sub>은 C2-C6 알킬, 예컨대 C3-C6 알킬, 또는 C3-C5 알킬이다. 일부 구현예에서, R<sub>30</sub>는 H 또는 C1-C3 알킬, 예컨대 H 또는 메틸이거나, 또는 R<sub>30</sub>는 H이다. 일부 구현예에서, R<sub>29</sub>은 본원에서 정의되는 알킬기이고, R<sub>30</sub>는 H이고; 예를 들어, R<sub>29</sub>은 tert-부틸이고, R<sub>30</sub>는 H이다.
- [0289] 모이어티  $(R_{31})_{d} A_3 - Q_{20}$ 에서,
- [0290] R<sub>31</sub>은 C1-C6 알킬 또는 할로겐이고;
- [0291] 고리 A<sub>3</sub>는 5-10원성 아릴 또는 헤테로아릴이고;
- [0292] Q<sub>20</sub>는 직접 결합, C1-C3 알킬렌 및 Q<sub>21</sub>-NR<sub>32</sub>-Q<sub>22</sub>로부터 선택되고; 및
- [0293] d는 0-3의 정수이다.
- [0294] 일부 구현예에서, R<sub>31</sub>은 C1-C6 알킬 또는 할로겐이고; 고리 A<sub>3</sub>는 5-10원성 아릴 또는 헤�테로아릴이고; Q<sub>20</sub>는 직접 결합 또는 C1-C3 알킬렌이고; d는 0-3의 정수이다.
- [0295] 일부 구현예에서, R<sub>31</sub>은 C1-C4 알킬 또는 할로겐이거나; 또는 R<sub>31</sub>은 C1-C3 알킬 또는 할로겐이거나, 예를 들어 R<sub>31</sub>은 할로겐이다. 일부 구현예에서, R<sub>31</sub>이 할로겐일 경우, 이는 더 구체적으로 F이다. 고리 A<sub>3</sub>에 결합된 d로 표시된 치환기 R<sub>31</sub>의 수는 0-3이고, 0-2이며, 특히 d는 0 또는 1이다. 일부 구현예에서, d는 0이다. 일부 다른 구현예에서, d는 1이다.
- [0296] 고리 A<sub>3</sub>는 5-10원성 아릴 또는 헤�테로아릴이다. 일부 구현예에서, 고리 A<sub>3</sub>는 폐닐 또는 5-6원성 헤테로아릴이다. 일부 구현예에서, 고리 A<sub>3</sub>는 폐닐이다.
- [0297] 모이어티 Q<sub>20</sub>는 직접 결합, C1-C3 알킬렌 및 Q<sub>21</sub>-NR<sub>32</sub>-Q<sub>22</sub>로부터 선택된다. 일부 구현예에서, Q<sub>20</sub>는 직접 결합 또는 C1-C3 알킬렌으로부터 선택된다. 일부 다른 구현예에서, Q<sub>20</sub>는 C1-C3 알킬렌 또는 Q<sub>21</sub>-NR<sub>32</sub>-Q<sub>22</sub>로부터 선택된다. 또 다른 구현예에서, Q<sub>20</sub>는 C1-C3 알킬렌이다. 또 다른 구현예에서, Q<sub>20</sub>는 Q<sub>21</sub>-NR<sub>32</sub>-Q<sub>22</sub>이다. 또 다른 구현예에서, Q<sub>20</sub>는 직접 결합이다.
- [0298] Q<sub>20</sub>가 C1-C3 알킬렌일 경우, 알킬렌은 예를 들어 메틸기 1 또는 2개로 선택적으로 치환된 메틸렌일 수 있으며, 예를 들어 알킬렌은 CH(CH<sub>3</sub>) 또는 CH<sub>2</sub>, 특히 CH<sub>2</sub>일 수 있다.
- [0299] 모이어티 Q<sub>21</sub>-NR<sub>32</sub>-Q<sub>22</sub>에서, Q<sub>21</sub> 및 Q<sub>22</sub>는 독립적으로 직접 결합 및 C1-C3 알킬렌으로부터 선택된다. Q<sub>21</sub> 및 Q<sub>22</sub> 중 어느 것이 C1-C3 알킬렌일 경우, 알킬렌은 예를 들어 메틸기 1 또는 2개로 선택적으로 치환된 메틸렌일 수 있으며, 예를 들어 알킬렌은 CH(CH<sub>3</sub>) 또는 CH<sub>2</sub>, 특히 CH<sub>2</sub>일 수 있다. 일부 구현예에서, Q<sub>21</sub> 및 Q<sub>22</sub> 둘다 C1-C3 알킬렌

으로부터 선택되며, 예를 들어  $Q_{21}$  및  $Q_{22}$  둘다 메틸기 1 또는 2개로 선택적으로 치환된 메틸렌이고, 예를 들어  $\text{CH}(\text{CH}_3)$  또는  $\text{CH}_2$ 이며, 특히  $Q_{21}$  및  $Q_{22}$  둘다  $\text{CH}_2$ 이다.

[0300]  $Q_{21}-\text{NR}_{32}-Q_{22}$ 에 존재하는 모이어티  $R_{32}$ 는 H 및 C1-C6 알킬로부터 선택되고, 특히 H 및 C1-C3 알킬로부터 또는 H 및  $\text{CH}_3$ 로부터 선택된다. 일부 구현예에서,  $R_{32}$ 는 H이다.

[0301] 일부 구현예에서,  $Q_{21}-\text{NR}_{32}-Q_{22}$ 에서,  $Q_{21}$  및  $Q_{22}$ 는 둘다 본원에 정의된 C1-C3 알킬렌이고,  $R_{32}$ 는  $\text{CH}_3$  또는 H, 특히 H이다. 일부 구현예에서,  $Q_{21}-\text{NR}_{32}-Q_{22}$ 는  $\text{CH}_2\text{NHCH}_2$ 이다.

[0302] 일부 특정 구현예에서,  $Q_{20}$ 는 직접 결합,  $\text{CH}_2$  및  $\text{CH}_2\text{NHCH}_2$ 로부터 선택되고; 예를 들어  $Q_{20}$ 는  $\text{CH}_2$  또는  $\text{CH}_2\text{NHCH}_2$ 이다.

[0303] 식 (ID)의 화합물에 대한 일부 특정 구현예에서,  $R_{26}$  및  $R_{27}$ 은 독립적으로 C1-C6 알킬로부터 선택되거나; 또는  $R_{26}$ 과  $R_{27}$ 은 이들이 모두 결합된 질소 원자와 함께 하나의  $R_{28}$ 으로 선택적으로 치환된,  $\text{R}_{29}\text{OC(O)NR}_{30}$  및  $(\text{R}_{31})_d-\text{A}_3-\text{Q}_{20}-$ 로부터 선택되는 5-6원성 고리를 형성하거나,

[0304] 또는 고리의 인접 원자들에 결합된 2개의  $R_{28}$ 에 의해 이들에 부착된 원자와 함께 6원성 고리를 형성하고;

[0305]  $R_{29}$ 은 C1-C6 알킬이고;

[0306]  $R_{30}$ 은 H이고;

[0307]  $R_{31}$ 은 C1-C6 알킬 또는 할로겐이고;

[0308] 고리  $A_3$ 는 페닐이고;

[0309]  $Q_{19}$ 은 직접 결합 또는  $\text{CH}_2$ 이고;

[0310]  $Q_{20}$ 는 직접 결합 또는  $\text{CH}_2$ 이고;

[0311]  $d$ 는 0 또는 1이다.

[0312] 식 (ID)의 화합물에 대한 일부 특정 구현예에서,

[0313]  $R_{26}$  및  $R_{27}$ 은 이들이 모두 결합된 질소 원자와 함께 하나의  $R_{28}$ 으로 선택적으로 치환된,  $\text{R}_{29}\text{OC(O)NR}_{30}$  및  $(\text{R}_{31})_d-\text{A}_3-\text{Q}_{20}-$ 로부터 선택된, 5-6원성 고리를 형성하거나;

[0314] 또는 고리의 인접 원자들에 결합된 2개의  $R_{28}$ 에 의해 이들에 부착된 원자와 함께 6원성 고리를 형성하고;

[0315]  $R_{29}$ 은 C1-C6 알킬이고;

[0316]  $R_{30}$ 은 H이고;

[0317]  $R_{31}$ 은 C1-C6 알킬 또는 할로겐이고;

[0318] 고리  $A_3$ 는 페닐이고;

[0319]  $Q_{19}$ 은 직접 결합 또는  $\text{CH}_2$ 이고;

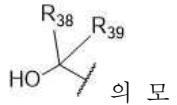
[0320]  $Q_{20}$ 는 직접 결합 또는  $\text{CH}_2$ 이고;

[0321]  $d$ 는 0 또는 1이다.

[0322] 식 (I)의 화합물에 대한 일부 다른 구현예에서,  $R_1$ 은 (iii) 할로겐이고, 예를 들어,  $R_1$ 은 Cl, Br 또는 I이거나,

또는  $R_1$ 은 Cl 또는 Br이고; 특히  $R_1$ 은 Br이다.

[0323] 식 (I)의 화합물에 대한 또 다른 구현예에서,  $R_1$ 은 하이드록시-C1-C6 알킬이고, 예를 들어  $R_1$ 은 하이드록시-C1-C4 알킬이다. 일부 구현예에서,  $R_1$ 이 하이드록시-C1-C6 알킬일 경우,  $R_1$ 은 더 구체적으로 식



이어티이고, 여기서

[0324]  $R_{38}$ 은 H 또는 식  $C_pH_{2p-1}$ 의 알킬 라디칼이고;  $R_{39}$ 은 H 또는 식  $C_qH_{2q-1}$ 의 알킬 라디칼이고;  $p+q$ 는 2-5의 정수이고, 예를 들어 2-4의 정수이거나, 또는 2-3의 정수이다.

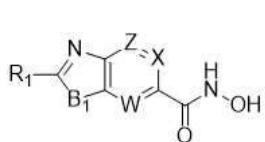
[0325] 일부 구현예에서,  $R_{38}$ 은 식  $C_pH_{2p-1}$ 의 알킬 라디칼이고;  $R_{39}$ 은 식  $C_qH_{2q-1}$ 의 알킬 라디칼이고,  $p+q$ 는 2-5의 정수이고, 예를 들어, 2-4의 정수이거나, 또는 2-3의 정수이다. 또 다른 구현예에서,  $R_{38}$  및  $R_{39}$ 은 독립적으로 H 및  $CH_3$ 로부터 선택되고, 예를 들어, 둘다 H이거나, 또는 둘다  $CH_3$ 이다. 일부 다른 구현예에서,  $R_{38}$  및  $R_{39}$ 은 둘다 H이다.

[0326] 식 (I)의 화합물에서,  $B_1$ 은 O, S 또는  $NR_{33}$ 이고;  $B_2$ 는 N 또는  $CR_{34}$ 이며, 여기서  $R_{33}$ 은 H 또는 C1-C3 알킬이고;  $R_{34}$ 는 H, C1-C3 알킬 또는 할로겐이다.

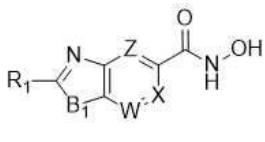
[0327] 일부 구현예에서,  $B_1$ 은 O 또는 S이다. 일부 다른 구현예에서,  $B_1$ 은 O 또는  $NR_{33}$ 이다. 일부 다른 구현예에서,  $B_1$ 은 S 또는  $NR_{33}$ 이다.

[0328] 또 다른 구현예에서,  $B_1$ 은 O이다. 다른 구현예들에서,  $B_1$ 은 S이다. 일부 다른 구현예에서,  $B_1$ 은  $NR_{33}$ 이다.

[0329] 식 (I)의 화합물에 대한 일부 구현예에서,  $B_2$ 는 N이며, 즉, 화합물은 식 (IEa) 또는 (IEb)로 표시된다.



(IEa)



(IEb)

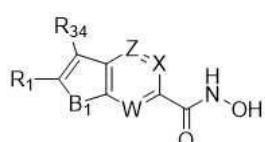
[0330]

[0331] 상기 식에서,  $R_1$ ,  $B_1$ ,  $W$ ,  $X$  및  $Z$ 는 본원에 정의된 바와 같이 정의되며, 화합물을 총칭하여 식 (IE)의 화합물로 지칭될 수 있다.

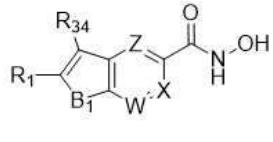
[0332] 식 (IE)의 화합물에 대한 일부 구현예에서,  $B_1$ 은 O 또는 S이다. 식 (IE)의 화합물에 대한 일부 다른 구현예에서,  $B_1$ 은 O 또는  $NR_{33}$ 이다. 식 (IE)의 화합물에 대한 또 다른 구현예에서,  $B_1$ 은 S 또는  $NR_{33}$ 이다. 식 (IE)의 화합물에 대한 또 다른 구현예에서,  $B_1$ 은 O이다. 다른 구현예들에서,  $B_1$ 은 S이다. 식 (IE)의 화합물에 대한 일부 다른 구현예에서,  $B_1$ 은  $NR_{33}$ 이다.

[0333]

일부 구현예에서,  $B_2$ 는  $CR_{34}$ 이며, 즉, 식 (I)의 화합물은 식 (IFa) 또는 (IFb)로 표시된다.



(IFa)

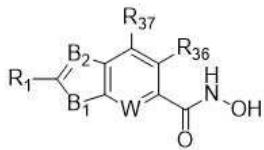


(IFb)

[0334]

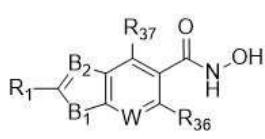
[0335] 상기 식에서,  $R_1$ ,  $R_{34}$ ,  $B_1$ ,  $W$ ,  $X$  및  $Z$ 는 본원에 정의된 바와 같이 정의되며, 총칭하여 식 (IF)의 화합물로 지칭될 수 있다.

- [0336] 식 (IF)의 화합물에 대한 일부 구현예에서,  $B_1$ 은 0 또는 S이다. 일부 다른 구현예에서,  $B_1$ 은 0 또는  $NR_{33}$ 이다. 일부 다른 구현예에서,  $B_1$ 은 S 또는  $NR_{33}$ 이다. 또 다른 구현예에서,  $B_1$ 은 0이다. 다른 구현예들에서,  $B_1$ 은 S이다. 식 (IF)의 화합물에 대한 일부 다른 구현예에서,  $B_1$ 은  $NR_{33}$ 이다.
- [0337]  $B_1$ 이  $NR_{33}$ 일 경우, 모이어티  $R_{33}$ 는 H 또는 C1-C3 알킬이다. 일부 구현예에서,  $R_{33}$ 는 H 또는 메틸이다. 일부 특정 구현예에서,  $R_{33}$ 은 H이다. 일부 다른 구현예에서,  $R_{33}$ 은 C1-C3 알킬이고, 예를 들어  $R_{33}$ 은 메틸이다.
- [0338]  $B_2$ 가  $CR_{34}$ 일 경우, 모이어티  $R_{34}$ 는 H, C1-C3 알킬 또는 할로겐이다. 일부 구현예에서,  $R_{34}$ 는 H 또는 C1-C3 알킬이거나, 또는  $R_{34}$ 는 H이다. 일부 다른 구현예에서,  $R_{34}$ 는 H 또는 할로겐이고, 예를 들어  $R_{34}$ 는 할로겐이다. 또 다른 구현예에서,  $R_{34}$ 는 할로겐 또는 C1-C3 알킬이다.  $R_{34}$ 가 C1-C3 알킬일 경우, 구체적으로 메틸일 수 있다.  $R_{34}$ 가 할로겐일 경우, 이는 예를 들어 F, Cl 또는 Br일 수 있으며, 특히 Cl일 수 있다.
- [0339] 본 발명의 화합물은 상호 배타적으로 양립가능하지 않지 않은 한 전술한 구현예들 중 2 이상의 일부일 수 있음은 말할 필요도 없다. 즉, 예를 들어, 일부 구현예에서, 식 (IA)의 화합물은 또한 식 (IE)의 화합물이다. 일부 다른 구현예에서, 식 (IA)의 화합물은 또한 식 (IF)의 화합물이다. 마찬가지로, 일부 구현예에서, 식 (ID)의 화합물은 또한 식 (IE)의 화합물이다. 일부 다른 구현예에서, 식 (IA)의 화합물은 또한 식 (IF)의 화합물이다.
- [0340] 식 (IA)의 화합물에 대한 일부 구현예에서, 이는 또한, 일부 구현예에서,  $B_1$ 이  $NR_{33}$ 이고, b가 0가 아닌 식 (IE)의 화합물이다.
- [0341] 식 (I)의 화합물에서, W는 N 또는  $CR_{35}$ 이고; X는 N 또는  $CR_{36}$ 이고; Z는 N 또는  $CR_{37}$ 이다. 일부 구현예에서, W, X 및 Z 중 최대 2개가 N이다. 일부 구현예에서, W, X 및 Z 중 최대 하나가 N이다. 일부 구현예에서, W는  $CR_{35}$ 이고; X는  $CR_{36}$ 이고; Z는  $CR_{37}$ 이다.
- [0342] 일부 구현예에서, W, X 및 Z 중 2개는 N이고, 예를 들어 W 및 X는 N이고, Z는  $CR_{37}$ 이다.
- [0343] 일부 구현예에서, W는 N이다. 이에 대한 일부 구현예에서, X는  $CR_{36}$ 이고; Z는  $CR_{37}$ 이다.
- [0344] 일부 다른 구현예에서, X는 N이다. 이에 대한 일부 구현예에서, W는  $CR_{35}$ 이고; Z는  $CR_{37}$ 이다. 일부 다른 구현예에서, Z는 N이다. 이에 대한 일부 구현예에서, W는  $CR_{35}$ 이고; X는  $CR_{36}$ 이다.
- [0345] 일부 다른 구현예에서, W는  $CR_{35}$ 이다. 이에 대한 일부 구현예에서, X는  $CR_{36}$ 이고; Z는 N 또는  $CR_{37}$ 이다. 이를 구현예에 대한 일부 다른 구현예에서, X는 N 또는  $CR_{36}$ 이고; Z는  $CR_{37}$ 이다. 이를 구현예에 대한 또 다른 구현예에서, X 및 Z는 둘다 N이다.
- [0346] 일부 다른 구현예에서, X는  $CR_{36}$ 이다. 이에 대한 일부 구현예에서, W는  $CR_{35}$ 이고; Z는 N 또는  $CR_{37}$ 이다. 이를 구현예에 대한 일부 다른 구현예에서, W는 N 또는  $CR_{35}$ 이고; Z는  $CR_{37}$ 이다. 이를 구현예에 대한 또 다른 구현예에서, W 및 Z는 둘다 N이다.
- [0347] 일부 다른 구현예에서, Z는  $CR_{36}$ 이다. 이에 대한 일부 구현예에서, W는  $CR_{35}$ 이고; X는 N 또는  $CR_{36}$ 이다. 이를 구현예에 대한 일부 다른 구현예에서, W는 N 또는  $CR_{35}$ 이고; X는  $CR_{36}$ 이다. 이를 구현예에 대한 또 다른 구현예에서, W 및 X는 둘다 N이다.
- [0348] 식 (I)의 화합물에서, 각각의  $R_{35}$ ,  $R_{36}$  및  $R_{37}$ 은 존재하는 경우 독립적으로 H 및 F로부터 선택된다. 일부 구현예에서,  $R_{35}$ ,  $R_{36}$  및  $R_{37}$  중 하나 이상은 존재하는 경우 H이다. 일부 구현예에서,  $R_{35}$ ,  $R_{36}$  및  $R_{37}$  중 2 이상은 존재하는 경우 H이다. 일부 구현예에서,  $R_{35}$ ,  $R_{36}$  및  $R_{37}$  중 임의의 것은 존재하는 경우 H이다.
- [0349] 일부 구현예에서, 식 (I)의 화합물은 식 (IGa) 또는 (IGb)로 표시된다.



[0350]

(IGa)



(IGb)

[0351]

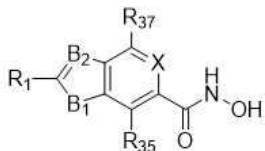
상기 식에서,  $R_1$ ,  $R_{36}$ ,  $R_{37}$ ,  $B_1$ ,  $B_2$  및  $W$ 는 본원에 정의된 바와 같이 정의되며, 예를 들어  $R_{36}$  및  $R_{37}$ 은 H이고, 화합물을 총칭하여 식 (IG)의 화합물로 지칭될 수 있다.

[0352]

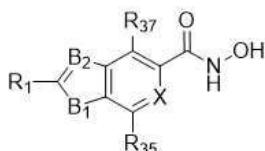
식 (IG)의 화합물에 대한 일부 구현예에서, 화합물은 또한 식 (IA)의 화합물이고, 식 (IB) 또는 식 (IC)의 화합물이다. 식 (IG)의 화합물에 대한 일부 다른 구현예에서, 화합물은 또한 식 (ID)의 화합물이다.

[0353]

일부 구현예에서, 식 (I)의 화합물은 식 (IH<sub>a</sub>) 또는 (IH<sub>b</sub>)로 표시된다.



[0354]

(IH<sub>a</sub>)(IH<sub>b</sub>)

[0355]

상기 식에서,  $R_1$ ,  $R_{35}$ ,  $R_{37}$ ,  $B_1$ ,  $B_2$  및  $X$ 는 본원에 정의된 바와 같이 정의되며, 예를 들어  $R_{35}$  및  $R_{37}$ 은 H이고, 총칭하여 식 (IH)의 화합물로 지칭될 수 있다.

[0356]

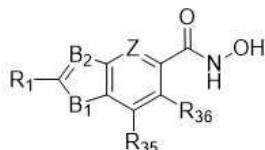
식 (IH)의 화합물에 대한 일부 구현예에서, 화합물은 또한 식 (IA)의 화합물, 특히 식 (IB) 또는 식 (IC)의 화합물이다. 식 (IH)의 화합물에 대한 일부 다른 구현예에서, 화합물은 또한 식 (ID)의 화합물이다.

[0357]

다른 구현예들에서, 식 (I)의 화합물은 식 (II<sub>a</sub>) 또는 (II<sub>b</sub>)로 표시된다.



[0358]

(II<sub>a</sub>)(II<sub>b</sub>)

[0359]

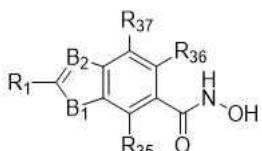
상기 식에서,  $R_1$ ,  $R_{35}$ ,  $R_{36}$ ,  $B_1$ ,  $B_2$  및  $Z$ 는 본원에 정의된 바와 같이 정의되며, 예를 들어  $R_{35}$  및  $R_{36}$ 은 H이고, 총칭하여 식 (II)의 화합물로 지칭될 수 있다.

[0360]

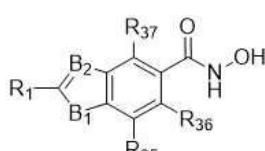
식 (II)의 화합물에 대한 일부 구현예에서, 화합물은 또한 식 (IA)의 화합물, 특히 식 (IB) 또는 식 (IC)의 화합물이다. 식 (II)의 화합물에 대한 일부 다른 구현예에서, 화합물은 또한 식 (ID)의 화합물이다.

[0361]

다른 구현예들에서, 식 (I)의 화합물은 식 (IJ<sub>a</sub>) 또는 (IJ<sub>b</sub>)로 표시된다.



[0362]

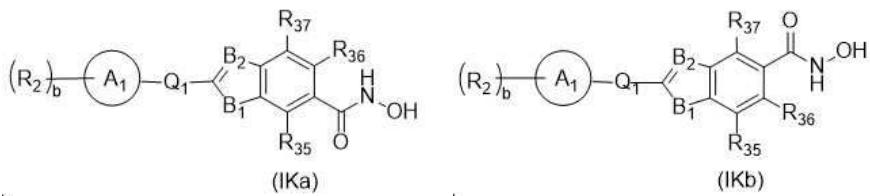
(IJ<sub>a</sub>)(IJ<sub>b</sub>)

[0363]

상기 식에서,  $R_1$ ,  $R_{35}$ ,  $R_{36}$ ,  $R_{37}$ ,  $B_1$  및  $B_2$ 는 본원에 정의된 바와 같이 정의되며, 예를 들어  $R_{35}$ ,  $R_{36}$  및  $R_{37}$ 은 H이고, 화합물을 총칭하여 식 (IJ)의 화합물로 지칭될 수 있다.

[0364]

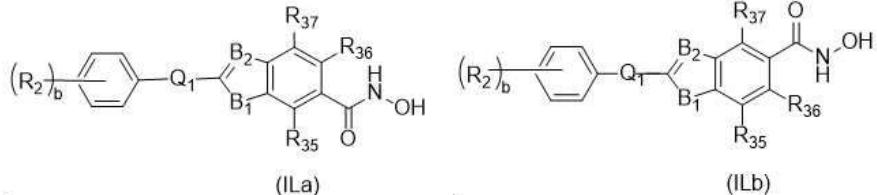
일부 구현예에서, 식 (IA)의 화합물은 또한 식 (IJ)의 화합물이며, 즉 화합물은 식 (IK<sub>a</sub>) 또는 (IK<sub>b</sub>)로 표시된다.



[0365]

[0366] 상기 식에서,  $b$ ,  $R_2$ , 고리  $A_1$ ,  $Q_1$ ,  $B_1$ ,  $B_2$ ,  $R_{35}$ ,  $R_{36}$ ,  $R_{37}$ 은 본원에 정의된 바와 같이 정의되며, 총칭하여 식 (I K)의 화합물로 지칭될 수 있다.

[0367] 식 (IK)의 화합물에 대한 일부 구현예에서, 화합물은 또한 식 (IB)의 화합물이고, 식 (ILa) 또는 (ILb)로 표시된다.

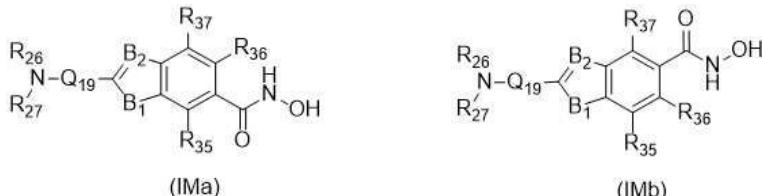


[0368]

[0369] 상기 식에서,  $b$ ,  $R_2$ ,  $Q_1$ ,  $B_1$ ,  $B_2$ ,  $R_{35}$ ,  $R_{36}$ ,  $R_{37}$ 은 본원에 정의된 바와 같이 정의되며, 화합물은 총칭하여 식 (I-L)로 지칭될 수 있다.

[0370] 일부 구현예에서, 식 (IL)의 화합물은 또한 본원에 정의된 식 (IC)의 화합물이다. 일부 다른 구현예에서, 식 (IL)의 화합물은 또한 본원에 정의된 식 (IE)의 화합물이다. 일부 다른 구현예에서, 식 (IL)의 화합물은 또한 본원에 정의된 식 (IF)의 화합물이다.

[0371] 마찬가지로, 식 (IJ)의 화합물에 대한 일부 구현예에서, 화합물은 또한 식 (ID)의 화합물이며, 식 (IMa) 또는 (IMb)로 표시된다.



[0372]

[0373] 상기 식에서,  $R_{26}$ ,  $R_{27}$ ,  $R_{35}$ ,  $R_{36}$ ,  $R_{37}$ ,  $Q_{19}$ ,  $B_1$  및  $B_2$ 는 본원에 정의된 바와 같이 정의된다. 식 (IM)의 화합물에 대한 일부 구현예에서, 화합물은 또한 식 (IE)의 화합물이다. 식 (IM)의 화합물에 대한 일부 다른 구현예에서, 화합물은 또한 식 (IF)의 화합물이다.

[0374] 일부 구현예에서, 식 (I)의 화합물은 더 구체적으로 식 (IA)의 화합물 및 식 (ID)의 화합물로부터 선택되며, 여기서 R<sub>26</sub> 및 R<sub>27</sub>은 이들이 모두 결합된 질소 원자와 함께 본원에 정의된 R<sub>28</sub> 모이어티 하나 이상으로 선택적으로 치환된 5-6원성 고리를 형성한다.

[0375] 일부 구현예에서, 식 (I)의 화합물은 식 (IA)의 화합물, 예컨대 식 (IB)의 화합물, 또는 식 (IC)의 화합물, 및 식 (ID)의 화합물로부터 선택되며, 여기서  $R_{26}$  및  $R_{27}$ 은 이들이 모두 결합된 질소 원자와 함께 식

(R<sub>31</sub>)<sub>d</sub> A<sub>3</sub> Q<sub>20</sub> 의 R<sub>28</sub> 모이어티 하나로 선택적으로 치환된 5-6위성 고리를 형성하거나;

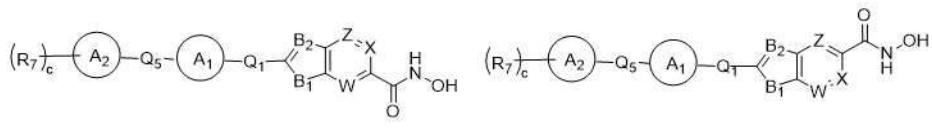
[0376] 또는  $R_{26}$  및  $R_{27}$ 에 의해 형성된 고리의 인접한 원자들에 결합된 2개의 모이어티  $R_{28}$ 에 의해, 모이어티  $R_{28}$ 이 이들에 부착된 원자와 함께 5-6원성 고리를 형성한다.

[0377] 일부 다른 구현예에서, 식 (I)의 화합물은 식 (IA)의 화합물, 예컨대 식 (IB)의 화합물, 또는 식 (IC)의 화합물 및 식 (ID)의 화합물로부터 선택되며, 여기서  $R_{26}$  및  $R_{27}$ 은 이들이 모두 결합된 질소 원자와 함께 5-6원성 고리

를 형성하고, 고리는 선택적으로 치환된 식  $(R_{31})_d - A_3 - Q_{20} -$ 의  $R_{28}$  모이어티 하나로 선택적으로 치환된다.

일부 구현예에서, 식 (I)의 화합물은 식 (IA)의 화합물, 예컨대 식 (IB)의 화합물, 또는 식 (IC)의 화합물, 및 식 (ID)의 화합물로부터 선택되며, 여기서  $R_{26}$  및  $R_{27}$ 은 이들이 모두 결합된 질소 원자와 함께 5-6원성 고리를 형성하고, 고리는  $R_{26}$  및  $R_{27}$ 에 의해 형성된 고리의 인접한 원자들에 결합된 2개의 모이어티  $R_{28}$ 에 의해 선택적으로 치환되고, 이 모이어티  $R_{28}$ 은 이들에 부착된 원자와 함께 5-6원성 고리를 형성한다.

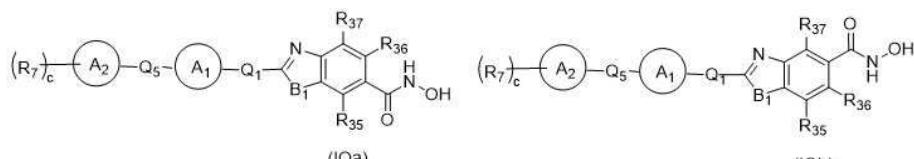
일부 구현 예에서, 식 (I)의 화합물은 식 (INa) 또는 (INb)로 표시되는 화합물이다.



상기 식에서,  $c$ ,  $R_7$ , 고리  $A_1$ , 고리  $A_2$ ,  $Q_1$ ,  $Q_5$ ,  $B_1$ ,  $B_2$ ,  $W$ ,  $X$  및  $Z$ 는 본원에 정의된 바와 같이 정의되며, 화합물은 총칭하여 식 (IN)으로 언급될 수 있다.

식 (IN)의 화합물에 대한 일부 구현예에서, 고리  $A_1$  및 고리  $A_2$  둘다 6원성이며, 예를 들어, 이 둘다 독립적으로 페닐 및 피리딜로부터 선택되거나, 또는 이 둘다 페닐이거나; 또는 고리  $A_1$ 은 페닐이고, 고리  $A_2$ 는 페닐 또는 피리딜이다. 이를 구현예들 중 일부 구현예에서, 고리  $A_2$ 는 고리  $A_1$ 의 메타 위치 또는 파라 위치에서 고리  $A_1$ 에 결합되며, 예를 들어, 고리  $A_1$ 의 파라 위치에서 고리  $A_1$ 에 결합된다.

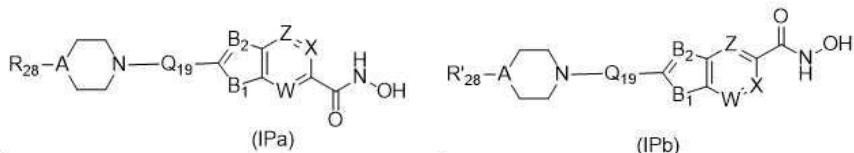
식 (IN)의 화합물에 대한 일부 구현예에서, 화합물은 또한 식 (IE)의 화합물, 예를 들어,  $B_1$ 이 0 또는 S이거나, 또는  $B_1$ 이 0인, 식 (IE)의 화합물이다. 식 (IN)의 화합물에 대한 일부 구현예에서, 화합물은 또한 식 (IJ)의 화합물이다. 즉, 일부 구현예에서, 식 (IN)의 화합물은 식 (I0a) 또는 (I0b)로 표시되는 화합물이다.



상기 식에서,  $c$ ,  $R_7$ , 고리  $A_1$ , 고리  $A_2$ ,  $Q_1$ ,  $Q_5$ ,  $B_1$ ,  $R_{35}$ ,  $R_{36}$  및  $R_{37}$ 는 본원에 정의된 바와 같이 정의되며, 화합물은 총칭하여 식 (I0)로 언급될 수 있다.

식 (I0)의 화합물에 대한 일부 구현예에서, 고리  $A_1$  및 고리  $A_2$ 는 둘다 6원성이며, 예를 들어, 이 둘다 페닐 및 피리딜로부터 선택되거나, 또는 이 둘다 페닐이거나; 또는 고리  $A_1$ 은 페닐이고, 고리  $A_2$ 는 페닐 또는 피리딜이다. 이들 구현예들 중 일부 구현예에서, 고리  $A_2$ 는 고리  $A_1$ 의 메타 위치 또는 파라 위치에서 고리  $A_1$ 에 결합되며, 예를 들어, 고리  $A_1$ 의 파라 위치에서 고리  $A_1$ 에 결합된다. 식 (I0)의 화합물에 대한 일부 구현예에서,  $B_1$ 은 0 또는 S이거나, 또는  $B_1$ 은 0이다.

식 (I)의 화합물에 대한 일부 다른 구현예에서, 식 (ID)의 화합물에 대한 일부 구현예에서, 화합물은 더 구체적으로 식 (IPa) 또는 (IPb)로 표시된다.



상기 식에서,  $Q_{19}$ ,  $B_1$ ,  $B_2$ ,  $W$ ,  $X$  및  $Z$ 는 본원에 정의된 바와 같이 정의되며,  $R'_{28}$ 은  $H$  또는 본원에 정의된

$R_{28}$ 이고, A는 CH 또는 N이며, 화합물들은 총칭하여 식 (IP)의 화합물로 지칭될 수 있다.

[0390] 일부 구현예에서, 식 (IP)의 화합물은 또한 식 (IE)의 화합물이다. 일부 다른 구현예에서 식 (IP)의 화합물은 또한 식 (IF)의 화합물이다.

[0391] 일부 구현예에서, 식 (IP)의 화합물은 또한 식 (IG)의 화합물이다.

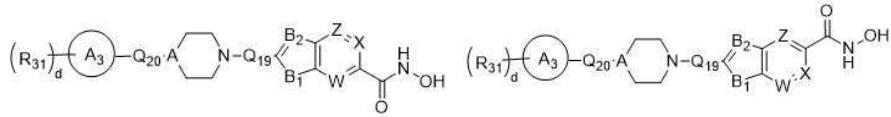
[0392] 일부 구현예에서, 식 (IP)의 화합물은 또한 식 (IH)의 화합물이다.

[0393] 일부 구현예에서, 식 (IP)의 화합물은 또한 식 (II)의 화합물이다.

[0394] 일부 구현예에서, 식 (IP)의 화합물은 또한 식 (IJ)의 화합물이다.

[0395] 식 (IP)의 화합물에 대한 일부 구현예에서, A는 CH이다. 이에 대한 일부 구현예에서,  $R'_{28}$ 은  $R_{28}$ 이다. 식 (IP)의

화합물에 대한 일부 구현예에서,  $R_{28}$ 은  $(R_{31})_d - \text{A}_3 - Q_{20} -$ 이고, 즉, 이들 화합물 식 (Ia) 또는 (Ib)로 표시될 수 있다.



[0396]

(Ia)

(Ib)

[0397] 상기 식에서, k,  $R_{31}$ , 고리  $A_3$ ,  $Q_{20}$ , A,  $Q_{19}$ ,  $B_1$ ,  $B_2$ , W, X 및 Z는 본원에 정의된 바와 같이 정의되며, 화합물을 총칭하여 식 (IQ)의 화합물로 지칭될 수 있다.

[0398] 식 (IQ)의 화합물에 대한 일부 구현예에서,  $Q_{19}$ 은 직접 결합이고,  $Q_{20}$ 는 직접 결합 또는 메틸렌기이다. 식 (IQ)의 화합물에 대한 일부 구현예에서, 고리  $A_3$ 는 페닐 또는 5-6원성 헤테로아릴이고, 특히 고리  $A_3$ 는 페닐이다. 일부 구현예에서, 식 (IQ)의 화합물은 또한 식 (IE)의 화합물이다. 일부 다른 구현예에서, 식 (IQ)의 화합물은 또한 식 (IF)의 화합물이다. 일부 구현예에서, 식 (IQ)의 화합물은 또한 식 (IG)의 화합물이다.

[0399]

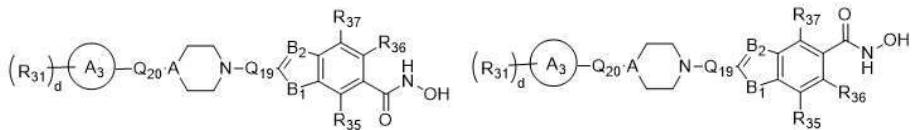
일부 구현예에서, 식 (IQ)의 화합물은 또한 식 (IH)의 화합물이다.

[0400]

일부 구현예에서, 식 (IQ)의 화합물은 또한 식 (II)의 화합물이다.

[0401]

일부 구현예에서, 식 (IQ)의 화합물은 또한 식 (IJ)의 화합물이며, 즉 식 (IRa) 또는 (IRb)로 표시될 수 있는 화합물이다.



[0402]

(IRa)

(IRb)

[0403]

상기 식에서, k,  $R_{31}$ , 고리  $A_3$ ,  $Q_{20}$ , A,  $Q_{19}$ ,  $B_1$ ,  $B_2$ ,  $R_{35}$ ,  $R_{36}$  및  $R_{37}$ 는 본원에 정의된 바와 같이 정의되며, 화합물을 총칭하여 식 (IR)의 화합물로 지칭될 수 있다.

[0404]

식 (IR)의 화합물에 대한 일부 구현예에서,  $Q_{19}$ 은 직접 결합이고,  $Q_{20}$ 는 직접 결합 또는 메틸렌기이다. 식 (IR)의 화합물에 대한 일부 구현예에서, 고리  $A_3$ 는 페닐 또는 5-6원성 헤�테로아릴, 특히 페닐이다. 일부 구현예에서, 식 (IR)의 화합물은 또한 식 (IE)의 화합물이다. 일부 다른 구현예에서, 식 (IR)의 화합물은 또한 식 (IF)의 화합물이다.

[0405]

일부 구현예에서, 식 (I)의 화합물은 더 구체적으로 식 (IN) 또는 (IQ)로 표시된다. 일부 다른 구현예에서, 식 (I)의 화합물은 식 (IO) 또는 (IR)로 표시된다.

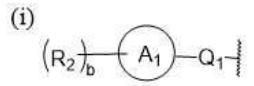
[0406]

일부 구현예에서, 식 (IA), (IB), (IC), (ID), (IF), (IG), (IH), (II), (IJ), (IK), (IL), (IM), (IN), (IO), (IP), (IQ) 또는 (IR) 중 임의의 하나의 화합물은 식 (Ia)의 화합물이다. 일부 다른 구현예에서, 식

(IA), (IB), (IC), (ID), (IF), (IG), (IH), (II), (IJ), (IK), (IL), (IM), (IN), (IO), (IP), (IQ) 또는 (IR) 중 임의의 하나의 화합물은 식 (IB)의 화합물이다.

[0407] 식 (I)의 화합물에서, 임의의 알킬은 하나 이상의 F로 선택적으로 치환됨에 유념하여야 한다. 예를 들어, 임의의 메틸기는 1, 2 또는 3개의 F, 예컨대 2 또는 3개의 F, 특히 3개의 F로 치환될 수 있다.

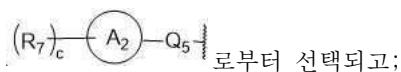
[0408] 일부 구현예에서, R<sub>1</sub>은



[0409]

상기 식에서,

[0410] 각각의 R<sub>2</sub>는 독립적으로 C1-C6 알킬, C3-C6 사이클로알킬, 할로겐, 시아노, R<sub>3</sub>O, R<sub>4</sub>R<sub>5</sub>N-Q<sub>3</sub>, R<sub>6</sub>S(O)<sub>2</sub>-Q<sub>4</sub> 및



[0411] R<sub>7</sub>로부터 선택되고;

[0412] 고리 A<sub>1</sub>의 인접한 원자들에 결합된 2개의 R<sub>2</sub>가 이들에 부착된 원자와 함께, 본원에 언급된 바와 같이 선택적으로 치환된 5 내지 10원성의 단환식 고리 또는 이환식 고리를 형성하며;

[0413] R<sub>3</sub>는 H 또는 C1-C6 알킬이고;

[0414] R<sub>4</sub> 및 R<sub>5</sub>는 독립적으로 H 및 C1-C6 알킬로부터 선택되거나; 또는 R<sub>4</sub> 및 R<sub>5</sub>는 이들이 모두 결합된 질소 원자와 함께 5-6원성의 고리를 형성하고;

[0415] R<sub>6</sub>는 H 또는 C1-C6 알킬이고;

[0416] R<sub>7</sub>은 할로겐, R<sub>13</sub>O, 또는 R<sub>14</sub>R<sub>15</sub>N-Q<sub>11</sub>이고;

[0417] R<sub>13</sub>은 H 또는 C1-C6 알킬이고;

[0418] R<sub>14</sub> 및 R<sub>15</sub>은 독립적으로 H 및 C1-C6 알킬로부터 선택되거나; 또는 R<sub>14</sub> 및 R<sub>15</sub>는 이들이 모두 결합된 질소 원자와 함께 5-6원성 고리를 형성하며;

[0419] 고리 A<sub>1</sub> 및 고리 A<sub>2</sub>는 독립적으로 5-6원성 아릴 또는 헤테로아릴로부터 선택되고;

[0420] Q<sub>1</sub>은 직접 결합, C1-C3 알킬렌, C2-C4 알케닐렌 또는 Q<sub>13</sub>-NR<sub>22</sub>이고;

[0421] Q<sub>3</sub>는 직접 결합, C1-C3 알킬렌 또는 C(0)이고;

[0422] Q<sub>4</sub>는 직접 결합, C1-C3 알킬렌 또는 NR<sub>17</sub>이고;

[0423] Q<sub>5</sub>는 직접 결합, C1-C3 알킬렌, S(O)<sub>2</sub>NR<sub>18</sub> 또는 Q<sub>15</sub>-O이고;

[0424] Q<sub>11</sub>은 직접 결합 또는 C1-C3 알킬렌이고;

[0425] Q<sub>13</sub>은 직접 결합 또는 C1-C3 알킬렌이고;

[0426] Q<sub>15</sub>은 직접 결합 또는 C1-C3 알킬렌이고;

[0427] R<sub>17</sub> 및 R<sub>18</sub>은 독립적으로 H 및 C1-C3 알킬로부터 선택되고;

[0428] R<sub>22</sub>는 H, C1-C6 알킬, 페닐 및 벤질으로부터 선택되고;

[0429] b는 0-3의 정수이고; 및

[0430] c는 0-3의 정수임,

[0431] (ii) R<sub>26</sub>R<sub>27</sub>N-Q<sub>19</sub>, 여기서,

[0432]  $R_{26}$  및  $R_{27}$ 은 독립적으로  $H$  및 C1-C6 알킬로부터 선택되거나; 또는  $R_{26}$  및  $R_{27}$ 은 이들이 모두 결합된 질소 원자와 함께 하나 이상의  $R_{28}$  모이어티로 선택적으로 치환된 5-6원성 고리를 형성하며;

[0433] 각각의  $R_{28}$ 는 독립적으로  $R_{29}OC(O)NR_{30}$  및  $(R_{31})_d-A_3-Q_{20}-$ 로부터 선택되고;

[0434] 고리의 인접 원자들에 결합된 2개의  $R_{28}$ 가 이들에 부착된 원자와 함께 5-6원성의 고리를 형성할 수 있으며;

[0435]  $R_{29}$ 은  $H$  또는 C1-C6 알킬이고;

[0436]  $R_{30}$ 은  $H$  또는 C1-C6 알킬이고;

[0437]  $R_{31}$ 은 C1-C6 알킬 또는 할로겐이고;

[0438] 고리  $A_3$ 는 5-10원성 아릴 또는 헤테로아릴이고,

[0439]  $Q_{19}$ 은 직접 결합 또는 C1-C3 알킬렌이고; 및

[0440]  $Q_{20}$ 은 직접 결합 또는 C1-C3 알킬렌이고; 및

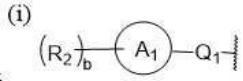
[0441]  $d$ 는 0-3의 정수임,

[0442] (iii) 할로겐; 또는

[0443] (iv) 하이드록시-C1-C6 알킬이고,

[0444] 여기서, 임의의 알킬 또는 사이클로알킬은 하나 이상의 F로 선택적으로 치환되고; 임의의 C1-C3 알킬렌은 바람직하게는 메틸렌이고, 임의의 C2-C4 알케닐렌은 바람직하게는 에테닐렌이다.

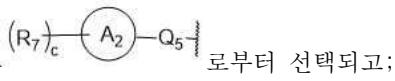
[0445] 일부 다른 구현예에서,  $R_1$ 은



[0446]

[0447] 상기 식에서,

[0448] 각각의  $R_2$ 는 독립적으로 C1-C4 알킬, C3-C6 사이클로알킬, 할로겐, 시아노,  $R_3O$ ,  $R_4R_5N-Q_3$ ,  $R_6S(O)_2-Q_4$ , 및



로부터 선택되고;

[0449] 2개의  $R_2$ 가 고리  $A_1$ 의 인접 원자들에 결합하여, 이들에 부착된 원자와 함께, 본원에 기술된 바와 같이 선택적으로 치환된 5-6원성 단환식 고리를 형성할 수 있으며;

[0450]  $R_3$ 은  $H$  또는 C1-C4 알킬이고;

[0451]  $R_4$  및  $R_5$ 는 독립적으로  $H$  및 C1-C4 알킬로부터 선택되거나; 또는  $R_4$  및  $R_5$ 는 이들이 모두 결합된 질소 원자와 함께 5-6원성의 고리를 형성하고;

[0452]  $R_6$ 은  $H$  또는 C1-C4 알킬이고;

[0453]  $R_7$ 은 할로겐,  $R_{13}O$ , 또는  $R_{14}R_{15}N-Q_{11}$ 이고;

[0454]  $R_{13}$ 은  $H$  또는 C1-C4 알킬이고;

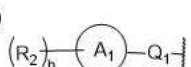
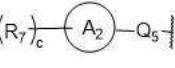
[0455]  $R_{14}$  및  $R_{15}$ 은 독립적으로  $H$  및 C1-C4 알킬로부터 선택되거나; 또는  $R_{14}$  및  $R_{15}$ 는 이들이 모두 결합된 질소 원자와 함께 5-6원성 고리를 형성하며;

- [0456] 고리 A<sub>1</sub> 및 고리 A<sub>2</sub>는 독립적으로 5-6원성 아릴 또는 헤테로아릴로부터 선택되고;
- [0457] Q<sub>1</sub>은 직접 결합, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬렌, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 알케닐렌 또는 Q<sub>13</sub>-NR<sub>22</sub>이고;
- [0458] Q<sub>3</sub>는 직접 결합, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬렌 또는 C(O)이고;
- [0459] Q<sub>4</sub>는 직접 결합, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬렌 또는 NR<sub>17</sub>이고;
- [0460] Q<sub>5</sub>는 직접 결합, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬렌, S(O)<sub>2</sub>NR<sub>18</sub> 또는 Q<sub>15</sub>-O이고;
- [0461] Q<sub>11</sub>은 직접 결합 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬렌이고;
- [0462] R<sub>17</sub>은 H 및 메틸로부터 선택되고;
- [0463] R<sub>18</sub>은 H 및 메틸로부터 선택되고;
- [0464] R<sub>22</sub>는 H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, 페닐 및 벤질로부터 선택되고;
- [0465] b는 0-2의 정수이고; 및
- [0466] c는 0-2의 정수임,
- [0467] (ii) R<sub>26</sub>R<sub>27</sub>N-Q<sub>19</sub>, 여기서,
- [0468] R<sub>26</sub> 및 R<sub>27</sub>은 독립적으로 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬로부터 선택되거나; 또는 R<sub>26</sub> 및 R<sub>27</sub>은 이들이 모두 결합된 질소 원자와 함께,  

$$\text{R}_{26}\text{OC(O)NR}_{30} \text{ 및 } \left(\text{R}_{31}\right)_d \text{---} \textcircled{A}_3 \text{---} \text{Q}_{20} \text{---}$$
로부터 선택되는 하나의 모이어티 R<sub>28</sub>로 선택적으로 치환된, 5-6원성 고리를 형성하거나;  
 또는 고리의 인접 원자들에 결합된 2개의 모이어티 R<sub>28</sub>은 이들에 부착된 원자와 함께 5-6원성 고리를 형성하고;
- [0469] R<sub>29</sub>은 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이고;
- [0470] R<sub>30</sub>은 H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬이고;
- [0471] R<sub>31</sub>은 F이고;
- [0472] 고리 A<sub>3</sub>는 5-6원성 아릴 또는 헤테로아릴이고;
- [0473] Q<sub>19</sub>은 직접 결합 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬렌이고;
- [0474] Q<sub>20</sub>는 직접 결합 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬렌이고; 및
- [0475] d는 0-3의 정수임,
- [0476] (iii) 할로겐; 또는
- [0477] (iv) 하이드록시-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이고; 및
- [0478] 임의의 알킬 또는 사이클로알킬은 하나 이상의 F로 선택적으로 치환되고; 임의의 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬렌은 CH<sub>2</sub>이고, 임의의 C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 알케닐렌은 바람직하게는 에테닐렌이다.
- [0479] 일부 다른 구현예에서, R<sub>1</sub>은
- (i)  

$$\left(\text{R}_2\right)_b \text{---} \textcircled{A}_1 \text{---} \text{Q}_1 \text{---}$$
- [0480] 상기 식에서,

- [0483] 각각의  $R_2$ 는 독립적으로 C1-C4 알킬, C3-C6 사이클로알킬, 할로겐, 시아노,  $R_3O$ ,  $R_4R_5N-Q_3$ ,  $R_6S(O)_2-Q_4$ , 및  $(R_7)_c-A_2-Q_5-$ 로부터 선택되고;
- [0484] 2개의  $R_2$ 가 고리  $A_1$ 의 인접 원자들에 결합하여, 이들에 부착된 원자와 함께, 본원에 기술된 바와 같이 선택적으로 치환된 5-6원성 단환식 고리를 형성할 수 있으며;
- [0485]  $R_3$ 는 H 또는 C1-C4 알킬이고;
- [0486]  $R_4$  및  $R_5$ 는 독립적으로 H 및 C1-C4 알킬로부터 선택되거나; 또는  $R_4$  및  $R_5$ 는 이들이 모두 결합된 질소 원자와 함께 5-6원성의 고리를 형성하고;
- [0487]  $R_6$ 는 C1-C4 알킬이고;
- [0488]  $R_7$ 은 할로겐,  $R_{13}O$ , 또는  $R_{14}R_{15}N-Q_{11}$ 이고;
- [0489]  $R_{13}$ 은 C1-C4 알킬이고;
- [0490]  $R_{14}$  및  $R_{15}$ 은 독립적으로 H 및 C1-C4 알킬로부터 선택되거나; 또는  $R_{14}$  및  $R_{15}$ 는 이들이 모두 결합된 질소 원자와 함께 5-6원성 고리를 형성하며;
- [0491] 고리  $A_1$  및 고리  $A_2$ 는 독립적으로 5-6원성 아릴 또는 헤테로아릴로부터 선택되고;
- [0492]  $Q_1$ 은 직접 결합, C1-C3 알킬렌, C2-C4 알케닐렌 또는  $Q_{13}-NR_{22}$ 이고;
- [0493]  $Q_3$ 는 직접 결합 또는 C(0)이고;
- [0494]  $Q_4$ 는 직접 결합 또는  $NR_{17}$ 이고;
- [0495]  $Q_5$ 는 직접 결합,  $S(O)_2NR_{18}$  또는  $Q_{15}-O$ 이고;
- [0496]  $Q_{11}$ 은 직접 결합 또는 C1-C3 알킬렌이고;
- [0497]  $R_{17}$ 은 H 및 메틸로부터 선택되고;
- [0498]  $R_{18}$ 은 H 및 메틸로부터 선택되고;
- [0499]  $R_{22}$ 는 H, C1-C4 알킬, 페닐 및 벤질로부터 선택되고;
- [0500] b는 0-2의 정수이고; 및
- [0501] c는 0-2의 정수임,
- [0502] (ii)  $R_{26}R_{27}N-Q_{19}$ , 여기서,
- [0503]  $R_{26}$  및  $R_{27}$ 은 독립적으로 C1-C4 알킬로부터 선택되거나; 또는  $R_{26}$  및  $R_{27}$ 은 이들이 모두 결합된 질소 원자와 함께  $R_{29}OC(O)NR_{30}$  및  $(R_{31})_d-A_3-Q_{20}-$ 로부터 선택되는 하나의 모이어티  $R_{28}$ 에 의해 선택적으로 치환된 5-6원성 고리를 형성하거나;
- [0504] 또는 고리의 인접 원자들에 결합된 2개의 모이어티  $R_{28}$ 은 이들에 부착된 원자와 함께 5-6원성 고리를 형성하고;
- [0505]  $R_{29}$ 은 C1-C6 알킬이고;
- [0506]  $R_{30}$ 은 H 또는 C1-C3 알킬이고;
- [0507]  $R_{31}$ 은 F이고;

- [0508] 고리  $A_3$ 는 5-6원성 아릴 또는 헤테로아릴이고,
- [0509]  $Q_{19}$ 은 직접 결합 또는 C1-C3 알킬렌이고;
- [0510]  $Q_{20}$ 은 직접 결합 또는 C1-C3 알킬렌이고; 및
- [0511] d는 0 또는 1임,
- [0512] (iii) 할로겐; 또는
- [0513] (iv) 하이드록시-C1-C6 알킬이며, 및
- [0514] 임의의 알킬 또는 사이클로알킬은 하나 이상의 F로 선택적으로 치환되고; 임의의 C1-C3 알킬렌은 바람직하게는  $\text{CH}_2$ 이고, 임의의 C2-C4 알케닐렌은 바람직하게는 에테닐렌이다.
- [0515] 또 다른 구현예에서,  $R_1$ 은
- (i) 
- [0516]
- [0517] 상기 식에서,
- [0518] 각각의  $R_2$ 는 독립적으로 C1-C4 알킬, C3-C6 사이클로알킬, 할로겐, 시아노,  $R_3\text{O}$ ,  $R_4R_5\text{N}-Q_3$ ,  $R_6\text{S}(\text{O})_2-Q_4$  및 로부터 선택되고;
- [0519] 2개의  $R_2$ 가 고리  $A_1$ 의 인접 원자들에 결합하여, 이들에 부착된 원자와 함께, 본원에 기술된 바와 같이 선택적으로 치환된 5-6원성 단환식 고리를 형성할 수 있으며;
- [0520]  $R_3$ 는 H 또는 C1-C4 알킬이고;
- [0521]  $R_4$  및  $R_5$ 는 독립적으로 H 및 C1-C4 알킬로부터 선택되거나; 또는  $R_4$  및  $R_5$ 는 이들이 모두 결합된 질소 원자와 함께 5-6원성의 고리를 형성하고;
- [0522]  $R_6$ 는 C1-C4 알킬이고;
- [0523]  $R_7$ 은 할로겐,  $R_{13}\text{O}$ , 또는  $R_{14}R_{15}\text{N}-Q_{11}$ 이고;
- [0524]  $R_{13}$ 은 C1-C4 알킬이고;
- [0525]  $R_{14}$  및  $R_{15}$ 는 독립적으로 H 및 C1-C4 알킬로부터 선택되거나; 또는  $R_{14}$  및  $R_{15}$ 는 이들이 모두 결합된 질소 원자와 함께 5-6원성 고리를 형성하며;
- [0526] 고리  $A_1$  및 고리  $A_2$ 는 독립적으로 5-6원성 아릴 또는 헤테로아릴로부터 선택되고;
- [0527]  $Q_1$ 은 직접 결합,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}=\text{CH}$ ,  $(\text{CH}_2)\text{NR}_{22}$  또는  $\text{NR}_{22}$ 이고;
- [0528]  $Q_3$ 는 직접 결합 또는  $\text{C}(\text{O})$ 이고;
- [0529]  $Q_4$ 는 직접 결합 또는  $\text{NH}$ 이고;
- [0530]  $Q_5$ 는 직접 결합,  $\text{S}(\text{O})_2\text{NH}$  또는  $(\text{CH}_2)\text{O}$ 이고;
- [0531]  $Q_{11}$ 은  $\text{CH}_2$ 이고;
- [0532]  $R_{22}$ 는 H, C1-C4 알킬, 페닐 및 벤질로부터 선택되고;
- [0533] b는 0-2의 정수이고; 및

[0534] c는 0-2의 정수임,

[0535] (ii)  $R_{26}R_{27}N-Q_{19}$ , 여기서

[0536]  $R_{26}$  및  $R_{27}$ 은 독립적으로 C1-C4 알킬로부터 선택되거나; 또는  $R_{26}$  및  $R_{27}$ 은 이들이 모두 결합된 질소 원자와 함께

$(R_{31})_d - A_3 - Q_{20} -$ 로부터 선택되는 하나의 모이어티  $R_{28}$ 에 의해 선택적으로 치환된 5-6원성 고리를 형성하거나,

[0537] 또는 고리의 인접 원자들에 결합된 2개의 모이어티  $R_{28}$ 은 이들에 부착된 원자와 함께 5-6원성 고리를 형성하고;

[0538]  $R_{29}$ 은 C1-C6 알킬이고;

[0539]  $R_{30}$ 은 H 또는 C1-C3 알킬이고;

[0540]  $R_{31}$ 은 F이고;

[0541] 고리  $A_3$ 는 5-6원성 아릴 또는 헤테로아릴이고,

[0542]  $Q_{19}$ 은 직접 결합 또는  $CH_2$ 이고;

[0543]  $Q_{20}$ 은 직접 결합 또는  $CH_2$ 이고; 및

[0544] d는 0 또는 1임,

[0545] (iii) 할로겐; 또는

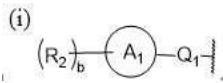
[0546] (iv) 하이드록시-C1-C6 알킬이며, 및

[0547] 임의의 알킬 또는 사이클로알킬은 하나 이상의 F로 선택적으로 치환된다.

[0548] 상기 구현예들 중 일부 구현예에서,  $R_1$ 은 (i) 및 (ii)로부터 선택된다. 상기 구현예들 중 일부 다른 구현예에서,  $R_1$ 은 (i)으로부터 선택된다. 상기 구현예들 중 일부 다른 구현예에서,  $R_1$ 은 (ii)로부터 선택된다.

[0549] 일부 다른 구현예에서,

[0550]  $R_1$ 은



[0551]

[0552] 상기 식에서,

[0553] b은 1이고,  $R_2$ 는 C3-C6 사이클로알킬,  $R_4R_5N-Q_3$  및  $(R_7)_c - A_2 - Q_5 -$ 로부터 선택되거나;

[0554] 또는 b는 2이고, 2개의  $R_2$ 가 고리  $A_1$ 의 인접 원자에 결합하여 이들에 부착된 원자와 함께, 본원에 언급된 바와 같이 선택적으로 치환된 5-10원성 단환식 또는 이환식 고리를 형성하고;

[0555]  $R_4$  및  $R_5$ 는 이들이 모두 결합된 질소 원자와 함께 5-6원성의 고리를 형성하고;

[0556]  $R_7$ 은 할로겐,  $R_{13}O$ , 또는  $R_{14}R_{15}N-Q_{11}$ 이고;

[0557]  $R_{13}$ 은 H 또는 C1-C6 알킬이고;

[0558]  $R_{14}$  및  $R_{15}$ 는 독립적으로 H 및 C1-C6 알킬로부터 선택되거나; 또는  $R_{14}$  및  $R_{15}$ 는 이들이 모두 결합된 질소 원자와 함께 5-6원성 고리를 형성하며;

[0559] 고리 A<sub>1</sub> 및 고리 A<sub>2</sub>는 독립적으로 5-6원성 아릴 또는 헤테로아릴로부터 선택되고;

[0560] Q<sub>1</sub>은 직접 결합, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬렌, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 알케닐렌 또는 NR<sub>22</sub>이고;

[0561] Q<sub>3</sub>는 직접 결합, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬렌 또는 C(O)이고;

[0562] Q<sub>5</sub>는 직접 결합, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬렌, S(O)<sub>2</sub>NR<sub>18</sub> 또는 Q<sub>15</sub>-O이고;

[0563] Q<sub>11</sub>은 직접 결합, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬렌이고;

[0564] 각각의 R<sub>18</sub>은 독립적으로 H 및 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬로부터 선택되고;

[0565] R<sub>22</sub>는 H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 폐닐 및 벤질으로부터 선택되고; 및

[0566] c는 0-3의 정수임,

[0567] (ii) R<sub>26</sub>R<sub>27</sub>N-Q<sub>19</sub>, 여기서

[0568] R<sub>26</sub> 및 R<sub>27</sub>은 이들이 모두 결합된 질소 원자와 함께  $(R_{31})_d - A_3 - Q_{20} -$  인 하나의 R<sub>28</sub>에 의해 치환된 5-6원성 고리를 형성하거나;

[0569] 또는 고리의 인접한 원자들에 결합된 2개의 R<sub>28</sub>은 이들에 부착된 원자와 함께 5-6원성 고리를 형성하고;

[0570] R<sub>31</sub>은 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 또는 할로겐이고;

[0571] 고리 A<sub>3</sub>는 5-10원성 아릴 또는 헤�테로아릴이고;

[0572] Q<sub>19</sub>은 직접 결합 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬렌이고;

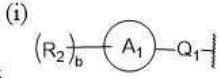
[0573] Q<sub>20</sub>는 직접 결합 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬렌이고; 및

[0574] d는 0-3의 정수이고,

[0575] 임의의 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬렌은 바람직하게는 메틸렌이고, 임의의 C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 알케닐렌은 바람직하게는 에테닐렌이다.

[0576] i)에 대한 일부 구현예에서,

[0577] R<sub>1</sub>은



[0578] 상기 식에서,

[0580] b는 1이고, R<sub>2</sub>는 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 사이클로알킬, R<sub>4</sub>R<sub>5</sub>N-Q<sub>3</sub> 및  $(R_7)_c - A_2 - Q_5 -$ 로부터 선택되거나;

[0581] 또는 b는 2이고, 2개의 R<sub>2</sub>가 고리 A<sub>1</sub>의 인접 원자에 결합하여 이들에 부착된 원자와 함께, 5-10원성 단환식 또는 이환식 고리를 형성하고;

[0582] R<sub>4</sub> 및 R<sub>5</sub>는 이들이 모두 결합된 질소 원자와 함께 본원에 기술된 바와 같이 선택적으로 치환된 5-6원성의 고리를 형성하고;

[0583] R<sub>7</sub>은 할로겐, R<sub>13</sub>O, 또는 R<sub>14</sub>R<sub>15</sub>N-Q<sub>11</sub>이고;

[0584] R<sub>13</sub>은 H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이고;

[0585] R<sub>14</sub> 및 R<sub>15</sub>은 독립적으로 H 및 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬로부터 선택되거나; 또는 R<sub>14</sub> 및 R<sub>15</sub>은 이들이 모두 결합된 질소 원자와

함께 5-6원성 고리를 형성하며;

[0586] 고리 A<sub>1</sub> 및 고리 A<sub>2</sub>는 독립적으로 5-6원성 아릴 또는 헤테로아릴로부터 선택되고;

[0587] Q<sub>1</sub>은 직접 결합, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬렌, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 알케닐렌 또는 Q<sub>13</sub>-NR<sub>22</sub>o]고;

[0588] Q<sub>3</sub>는 직접 결합 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬렌 또는 C(0)이고;

[0589] Q<sub>5</sub>는 직접 결합, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬렌, S(O)<sub>2</sub>NR<sub>18</sub> 또는 Q<sub>15</sub>-O이고;

[0590] Q<sub>11</sub>은 직접 결합 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬렌이고;

[0591] 각각의 R<sub>18</sub>은 독립적으로 H 및 메틸로부터 선택되고;

[0592] R<sub>22</sub>는 H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 폐닐 및 벤질으로부터 선택되고; 및

[0593] c는 0-3의 정수임,

[0594] (ii) R<sub>26</sub>R<sub>27</sub>N-Q<sub>19</sub>, 여기서

[0595] R<sub>26</sub> 및 R<sub>27</sub>은 이들이 모두 결합된 질소 원자와 함께  $(R_{31})_d - \text{A}_3 - Q_{20} - |$ 인 하나의 R<sub>28</sub>에 의해 치환된 5-6원성 고리를 형성하거나;

[0596] 또는 고리의 인접한 원자들에 결합된 2개의 R<sub>28</sub>은 이들에 부착된 원자와 함께 5-6원성 고리를 형성하고;

[0597] R<sub>31</sub>은 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 또는 할로겐이고;

[0598] 고리 A<sub>3</sub>는 5-10원성 아릴 또는 헤�테로아릴이고,

[0599] Q<sub>19</sub>은 직접 결합 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬렌이고;

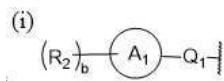
[0600] Q<sub>20</sub>는 직접 결합 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬렌이고; 및

[0601] d는 0-3의 정수이며,

[0602] 임의의 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬렌은 바람직하게는 메틸렌이고, 임의의 C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 알케닐렌은 바람직하게는 에테닐렌이다.

[0603] i)에 대한 일부 구현예에서,

[0604] R<sub>1</sub>은



[0605] 상기 식에서,

[0607] b는 1이고, R<sub>2</sub>는 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 사이클로알킬, R<sub>4</sub>R<sub>5</sub>N-Q<sub>3</sub> 및  $(R_7)_c - \text{A}_2 - Q_5 - |$ 로부터 선택되고;

[0608] R<sub>4</sub> 및 R<sub>5</sub>는 이들이 모두 결합된 질소 원자와 함께 5-6원성의 고리를 형성하고;

[0609] R<sub>7</sub>은 할로겐, R<sub>13</sub>O, 또는 R<sub>14</sub>R<sub>15</sub>N-Q<sub>11</sub>o이고;

[0610] R<sub>13</sub>은 H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이고;

[0611] R<sub>14</sub> 및 R<sub>15</sub>은 독립적으로 H 및 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬로부터 선택되거나; 또는 R<sub>14</sub> 및 R<sub>15</sub>은 이들이 모두 결합된 질소 원자와 함께 5-6원성 고리를 형성하며;

[0612] 고리 A<sub>1</sub> 및 고리 A<sub>2</sub>는 독립적으로 5-6원성 아릴 또는 헤�테로아릴로부터 선택되고;

- [0613]  $Q_1$ 은 직접 결합, C1-C3 알킬렌, C2-C4 알케닐렌 또는  $Q_{13}-NR_{22}$ 이고;
- [0614]  $Q_3$ 는 직접 결합, C1-C3 알킬렌 또는 C(0)이고;
- [0615]  $Q_5$ 는 직접 결합, C1-C3 알킬렌,  $S(O)_2NR_{18}$  또는  $Q_{15}-O$ 이고;
- [0616]  $Q_{11}$ 은 직접 결합 또는 C1-C3 알킬렌이고;
- [0617] 각각의  $R_{18}$ 은 독립적으로 H 및 메틸로부터 선택되고;
- [0618]  $R_{22}$ 는 H, C1-C6 알킬, 페닐 및 벤질으로부터 선택되고; 및
- [0619] c는 0-3의 정수임,
- [0620] (ii)  $R_{26}R_{27}N-Q_{19}$ , 여기서
- [0621]  $R_{26}$  및  $R_{27}$ 은 이들이 모두 결합된 질소 원자와 함께  $(R_{31})_d-A_3-Q_{20}-$ 인 하나의  $R_{28}$ 에 의해 치환된 5-6원성 고리를 형성하고;
- [0622]  $R_{31}$ 은 C1-C6 알킬 또는 할로겐이고;
- [0623] 고리  $A_3$ 는 5-10원성 아릴 또는 헤테로아릴이고,
- [0624]  $Q_{19}$ 은 직접 결합 또는 C1-C3 알킬렌이고;
- [0625]  $Q_{20}$ 은 직접 결합 또는 C1-C3 알킬렌이고; 및
- [0626] d는 0-3의 정수이며,
- [0627] 임의의 C1-C3 알킬렌은 바람직하게는 메틸렌이고, 임의의 C2-C4 알케닐렌은 바람직하게는 에테닐렌이다.
- [0628] 상기 구현예들 중 일부 구현예에서,  $R_1$ 은 (i)으로부터 선택된다. 상기한 구현예들의 다른 일부 구현예에서,  $R_1$ 은 (ii)로부터 선택된다.
- [0629] 상기한 구현예에서,  $R_1$ 은 (i)으로부터 선택되고,  $Q_1$ 은 바람직하게는 직접 결합 또는 메틸렌이며, 특히  $Q_1$ 은 바람직하게는 직접 결합이다.
- [0630] 상기 구현예들 중 일부 구현예에서, 화합물은 식 (Ia)의 화합물이다. 상기 구현예들 중 일부 다른 구현예에서, 화합물은 식 (IB)의 화합물이다. 상기 구현예들 중 또 다른 구현예에서, 화합물은 식 (IE)의 화합물이다. 상기 구현예들 중 다른 구현예에서, 화합물은 식 (IF)의 화합물이다. 상기 구현예들 중 일부 다른 구현예에서, 화합물은 식 (IG)의 화합물이다. 상기 구현예들 중 일부 다른 구현예에서, 화합물은 식 (IH)의 화합물이다. 상기 구현예들 중 또 다른 구현예에서, 화합물은 식 (II)의 화합물이다. 상기 구현예들 중 또 다른 구현예에서, 화합물은 식 (IJ)의 화합물이다.
- [0631] 일부 구현예에서, 식 (I)의 화합물에서, 임의의  $R_{17}$  및 임의의  $R_{18}$ 은 존재하는 경우 독립적으로 H 및 메틸로부터 선택된다. 일부 특정 구현예에서, 임의의  $R_{17}$  및 임의의  $R_{18}$ 은 존재하는 경우 H이다.
- [0632] 입체이성질체
- [0633] 키랄 탄소가 식 (I)의 화합물에 존재하는 경우, 그 키랄 탄소와 관련된 모든 입체이성질체들은 달리 언급되지 않은 한 식 (I)에 내포되는 것으로 의도된다. Cahn-Ingold-Prelog RS 주석 시스템을 이용해, 임의의 비대칭 탄소 원자는 (R)-배위 또는 (S)-배위로 존재할 수 있으며, 화합물은 이의 입체이성질체들의 혼합물로서, 예를 들어 라세믹 (동등한) 또는 비-동등한 혼합물로서, 또는 단독 입체이성질체로서 존재할 수 있다. 입체이성질체는 거울상 이성질체 및 부분입체이성질체를 포함한다.
- [0634] 약제학적으로 허용가능한 염
- [0635] 식 (I)의 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염은 산 부가 염 또는 염기 부가 염일 수 있다.

[0636]

산 또는 염기 부가 염의 제조시, 상기한 산 또는 염기는 적절한 약제학적으로 허용가능한 염을 형성하는데 사용된다. 이러한 산의 예는 할로겐화수소산, 황산, 인산, 질산과 같은 무기산; 유기 지방족, 지환식, 방향족 또는 헤테로사이클릭 카르복실산 또는 살포산, 예를 들어 포름산, 아세트산, 프로피온산, 숙신산, 글리콜산, 락트산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 말레산, 하이드록시말레산, 피루브산, p-하이드록시벤조산, 엠본산(embonic acid), 메탄살포산, 에탄살포산, 하이드록시에탄살포산, 할로겐벤젠살포산, 툴루엔살포산 또는 나프탈렌살포산이다.

[0637]

염기 부가 염으로는 암모늄 또는 알칼리 토금속 하이드록사이드, 카보네이트, 바이카보네이트 등과 같은 무기 염기, 및 알콕사이드, 알킬 아미드, 알킬 및 아릴 아민 등과 같은 유기 염기로부터 유래되는 염을 포함한다. 본 발명의 염 제조에 이용가능한 염기로는 소듐 하이드록사이드, 포타슘 하이드록사이드, 암모늄 하이드록사이드, 포타슘 카보네이트 등이 있다.

[0638]

#### 약학적 제형

[0639]

본 발명에 따른 약학적 조성물은 국부(국소) 또는 전신 투여용일 수 있으며, 예를 들어, 직장 또는 경구 투여와 같은 장 투여용 또는 포유류(특히, 인간)에 비경구 투여용일 수 있으며, 본 발명에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 활성 성분으로 치료학적인 유효량으로, 약제학적으로 허용가능한 부형제, 예를 들어, 약제학적으로 허용가능한 담체와 조합하여 포함한다. 활성 성분의 치료학적 유효량은 본원의 전술한 바와 같이 정의되며, 예를 들어 포유류 종, 체중, 연령, 개별 증상, 개별 약동학적 데이터, 치료할 질병 및 투여 경로에 따라 결정된다.

[0640]

장(enteral), 예를 들어, 경구 투여를 위해, 본 발명의 화합물은 매우 다양한 투약 형태(dosage form)로 제형화될 수 있다. 약학적 조성물 및 투약 형태는 활성 성분으로서 본 발명의 화합물 또는 화합물들 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염(들)을 포함할 수 있다. 약제학적으로 허용가능한 담체는 고체 또는 액체일 수 있다. 고체 형태 제제로는 산제, 정제, 환제, 로젠제(lozenges), 캡슐제, 카세제, 좌제 및 분산성 과립제 등이 있다. 고체 담체는 희석제, 향제, 가용화제, 윤활제, 혼탁화제, 결합제, 보존제, 정제 봉해제 또는 캡슐화 물질로서 작용할 수 있는 하나 이상의 물질일 수 있다. 산제의 경우, 담체는 일반적으로 미분화된 활성 성분과의 혼합물이 되는 미분화된 고체이다. 정제의 경우, 활성 성분은 일반적으로 필요한 결합력을 가진 담체와 적정 비율로 혼합되어, 원하는 형태 및 크기로 압축된다. 적합한 담체로는, 비-배타적으로, 마그네슘 카보네이트, 마그네슘 스테아레이트, 탈크, 당류(sugar), 락토스, 펙틴, 텍스트린, 전분, 젤라틴, 트라가칸트, 메틸셀룰로스, 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 저용점 왁스, 코코아 버터 등이 있다. 활성 화합물의 제형은 담체로서 캡슐화 물질을 포함하여, 활성 성분이 담체와 함께 또는 담체 없이 담체에 의해 둘러싸인, 그 안에 조합된, 캡슐로 제공될 수 있다.

[0641]

경구 투여에 적합한 다른 형태로는 에멀젼제, 시럽제, 엘리서제, 수성 용액제, 수성 혼탁제 등의 액체 형태의 제제, 또는 사용 직전에 액체 형태의 제제로 변환시키도록 고안된 고체 형태의 제제 등이 있다. 에멀젼제는 용액, 예를 들어, 프로필렌 글리콜 수용액 중에 조제되거나, 또는 예를 들어 레시틴, 소르비탄 모노올리에이트 또는 아카시아 등의 유화제를 포함할 수 있다. 수성 용액은, 활성 성분을 물에 용해시킨 다음 적절한 착색제, 향제, 안정화제 및 증점제를 첨가함으로써 제조할 수 있다. 수성 혼탁제는 미분화된 활성 성분을 천연 또는 합성 검, 수지, 메틸셀룰로스, 소듐 카르복시메틸셀룰로스 및 그외 널리 공지된 혼탁화제 등의 점성 물질과 함께 물에 분산시켜, 제조할 수 있다. 고체 형태의 제제는 용액제, 혼탁제 및 에멀젼제 등일 수 있으며, 활성 성분 외에도, 착색제, 향제, 안정화제, 완충제, 인공 및 천연 감미제, 분산제, 증점제, 가용화제 등을 포함할 수 있다.

[0642]

직장 투여용 조성물의 예로는, 일반 온도에서는 고체이지만 직장 강내에서는 액화 및/또는 용해되어 약물을 방출하는, 예를 들어, 코코아 버터, 합성 글리세라이드 에스테르 또는 폴리에틸렌 글리콜 등의 적절한 무-자극성 부형제를 포함할 수 있는, 좌제 등이 있다.

[0643]

또한, 본 발명의 화합물은, 비경구로, 예를 들어, 흡입, 주사 또는 주입에 의해, 예를 들어, 정맥내, 동맥내, 골내, 근육내, 뇌내, 뇌실내, 활액내, 흉골내, 척추강내, 병소내, 두개강내, 종양내, 피내 및 피하 주사 또는 주입에 의해 투여될 수 있다.

[0644]

따라서, 비경구 투여하는 경우, 본 발명의 약학적 조성물은 무균 주사용 또는 주입용 제제, 예를 들어, 멸균 수성 또는 유성 혼탁물의 형태일 수 있다. 이 혼탁물은 적절한 분산제 또는 습윤제(예, Tween 80) 및 혼탁화제를 사용하여 당해 기술 분야에 공지된 기법에 따라 제형화할 수 있다. 또한, 무균 주사용 또는 주입용 제제는 무독성의 비경구로 허용가능한 희석제 또는 용매 중의 무균 주사용 또는 주입용 용액 또는 혼탁액일 수 있다. 예를

들어, 약학적 조성물은 1,3-부탄다이올 중의 용액일 수 있다. 본 발명의 조성물에 사용될 수 있는 허용가능한 비히를 및 용매에 대한 다른 예로는, 비-베타적으로, 만니톨, 물, 링거액 및 등장성 염화나트륨 용액 등이 있다. 또한, 멸균된 비-휘발성 오일 (fixed oil)도 용매 또는 혼탁 매질로서 편리하게 사용된다. 이를 위해, 합성 모노- 또는 다이글리세라이드 등의 임의의 블랜드 비휘발성 오일이 사용될 수 있다. 올레산 및 이의 글리세라이드 유도체와 같은 지방산이, 올리브 오일 또는 캐스터 오일, 특히 폴리옥시에틸화된 베전 형태의 오일 등의 약제학적으로 허용가능한 천연 오일과 같이, 주사제의 제조에 사용가능하다. 또한, 이들 오일 용액 또는 혼탁액은 장쇄 알코올 희석제 또는 분산제를 포함할 수 있다.

[0645] 또한, 비경구 용도의 용액 역시 적절한 안정화제를 포함할 수 있으며, 필요한 경우 완충제 물질을 포함할 수도 있다. 적절한 안정화제로는, 항산화제, 예를 들어 단독으로 또는 조합하여 포함되는 소듐 바이설페이트, 소듐 설파이트 또는 아스코르브산, 그리고 시트르산 및 이의 염 및 소듐 EDTA 등이 있다. 또한, 비경구 용액은 벤즈 알코늄 클로라이드, 메틸- 또는 프로필-파라벤 및 클로로부탄올 등의 보존제를 포함할 수도 있다.

[0646] 흡입 또는 코 투여용인 경우, 적합한 약제학적 제형은 입자 (particle), 에어로졸, 분말, 미스트 또는 액적 (droplet)으로서, 예를 들어, 평균 크기는 직경 약 10  $\mu\text{m}$  이하이다. 예를 들어, 흡입용 조성물은, 벤질 알코올 또는 기타 적절한 보존제, 생체이용성을 강화하기 위한 흡수 촉진제, 플루오로탄소 및/또는 당해 기술 분야에 공지된 기타 용해제 또는 분산화제를 사용하여, 식염수 중의 용액으로서 제조할 수 있다.

[0647] 또한, 본 발명의 약학적 조성물은 피부 또는 점막에 국소적으로 투여될 수 있다. 국소 적용하는 경우, 약학적 조성물은 예를 들어, 로션, 젤, 페이스트, 텅크제, 경피 패치, 경점막 전달용 젤일 수 있다. 조성물은 활성 성분을 담체에 혼탁 또는 용해하여 포함하는 적절한 연고로 제형화될 수 있다. 본 발명의 화합물을 국소 투여하기 위한 담체로는 미네랄 오일, 액체 페트롤륨, 백색 페트롤륨, 프로필렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌, 폴리옥시프로필렌 화합물, 애멀젼화 왁스 및 물 등이 있으나, 이로 한정되는 것은 아니다. 다른 예로, 약학적 조성물은 담체에 혼탁 또는 용해된 활성 성분을 포함하는 적절한 로션 또는 크림제로서 제형화될 수 있다. 적절한 담체로는 미네랄 오일, 소르비탄 모노스테아레이트, 폴리소르베이트 60, 세틸 에스테르 왁스, 세타릴 알코올, 2-옥틸도케놀, 벤질 알코올 및 물 등이 있으나, 이로 한정되는 것은 아니다. 또한, 본 발명의 약학적 조성물은 직장 좌제 제형에 의해 또는 적절한 관장제 제형 형태로 하부 장관에 국소적으로 적용될 수 있다.

[0648] 적절한 약제학적 부형제, 예를 들어 담체와 약제학적 투약 형태의 제조 방법은 약물 제형화 기술 분야의 표준 참조 문헌인 Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company에 언급되어 있다.

[0649] 약학적 조성물은, 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제와 함께 대략 1 % 내지 대략 95%, 바람직하게는 대략 20% 내지 대략 90%의 식 (I)의 화합물을 포함할 수 있다. 일반적으로, 본 발명의 화합물은 비슷한 용도를 제공하는 물질의 허용가능한 임의의 투여 방식을 통해 치료학적인 유효량으로 투여될 것이다. 적절한 1일 투여량은 전형적으로 치료할 질병의 중증도, 환자의 나이와 상대적인 건강 상태, 사용되는 화합물의 효능, 투여 경로와 형태 및 투여가 처방되는 증상 등의 여러가지 인자들에 따라, 1-1000 mg, 예를 들어 매일 1-500 mg 또는 매일 1-50 mg 범위이다. 이러한 질환의 치료 분야의 당업자라면, 과도한 실험 없이도, 당업자의 지식 및 본 발명의 내용에 기반하여, 해당 질환에 대한 본 발명의 화합물의 치료학적인 유효량을 정할 수 있을 것이다. 본 발명의 화합물은 장 또는 비경구 투여에 적합한 제형 등의 약제학적 제형으로서 투여될 수 있다. 바람직한 투여 방식은 통상적으로 편리한 매일 투약 용법을 이용한 경구이며, 이는 고통 정도에 따라 조정될 수 있다.

[0650] 본 발명의 화합물은 또한 하나 이상의 부가적인 치료학적 활성 물질, 예를 들어, 자가면역 장애, 정신 장애, 신경퇴행성 장애 및 암으로부터 선택되는 장애의 치료에 사용가능한 약물과 조합하여, 사용 또는 투여될 수 있다. 이를 성분들은 동시 또는 순차적으로 투여하기 위한 별개 제형 또는 동일 제형일 수 있다.

[0651] 일부 구현예에서, 본 화합물은 텍사메타손과 조합하여 사용 또는 투여된다.

[0652] 이에, 본 발명은 다른 측면에서 하기를 포함하는 조합 산물을 제공하며:

[0653] (A) 본원에 정의된 본 발명의 화합물; 및

[0654] (B) 다른 치료학적 물질, 예를 들어, 자가면역 장애, 정신 장애, 신경퇴행성 장애 및 암으로부터 선택되는 장애의 치료에 유용한 물질;

[0655] (A) 및 (B)는 약제학적으로 허용가능한 부형제와 혼합물 형태로 제형화된다.

[0656] 일부 구현예에서, 조합 산물은 다른 치료학적 물질로서 텍사메타손을 포함한다.

[0657] 이러한 조합 산물은 본 발명의 화합물을 다른 치료학적 물질과 조합하여 투여하기 위해 제공되며, 따라서 하나 이상의 제형이 본 발명의 화합물을 포함하고 하나 이상의 제형이 다른 치료학적 물질을 포함하는 개별 제형으로서 존재하거나, 또는 조합된 제제로서 (즉 본 발명의 화합물과 다른 치료학적 물질을 포함하는 단일 제형으로서) 존재 (제형화)할 수 있다.

[0658] 이에, 추가적으로 하기를 제공한다:

[0659] (1) 전술한 바와 같이 정의된 본 발명의 화합물, 다른 치료학적 물질 및 약제학적으로 허용가능한 부형제, 예를 들어, 보강제, 희석제 또는 담체를 포함하는 약학적 제형; 및

[0660] (2) 구성 성분으로서 하기 (a) 및 (b)를 포함하는 부품 키트 (kit of part):

[0661] (a) 약제학적으로 허용가능한 부형제, 예를 들어, 보강제, 희석제 또는 담체와 혼합물 형태의, 전술한 바와 같이 정의된 본 발명의 화합물을 포함하는 약학적 제형; 및

[0662] (b) 약제학적으로 허용가능한 부형제, 예를 들어, 보강제, 희석제 또는 담체와 혼합물 형태의, 다른 치료학적 물질을 포함하는 약학적 제형을 포함하며, 구성 성분 (a) 및 (b)는 각각 서로 조합하여 투여하기에 적합한 형태로 제공된다.

[0663] 본 발명의 화합물은 암을 치료하기 위한 방사선 치료와 같은 다른 치료와 조합하여 사용 또는 투여될 수 있다.

#### 치료 방법

[0665] 본 발명은, 일 측면에서, 치료학적 유효량의 식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 치료가 필요한 온혈 동물, 예를 들어, 인간과 같은 포유류에 투여하는 단계를 포함하는, 히스톤 탈아세틸화효소 6의 저해에 반응하는 질환, 예를 들어, 자가면역 장애, 신경퇴행성 장애 및 과증식성 장애, 예를 들어 암으로부터 선택되는 장애의 치료 방법에 관한 것이다.

[0666] 본 발명의 화합물은 예를 들어 상기에 대략적으로 기술된 바와 같은 약학적 제형 및 투여 경로를 사용함으로써 치료가 필요한 개체에게 투여될 수 있지만, 정확한 치료 용법, 예를 들어 투여량은 일반적으로 치료 의사에 의해 결정될 것임을 인지하여야 한다.

[0667] 일부 구현예에서, 치료할 장애는 전술한 자가면역 장애와 같은 자가면역 장애, 예를 들어 대장염 또는 동종이식 거부 반응이다.

[0668] 일부 구현예에서, 장애는 전술한 신경퇴행성 장애와 같은 신경퇴행성 장애, 예를 들어 알츠하이머 질환, 파킨슨 질환 또는 헌팅턴 질환이다.

[0669] 일부 구현예에서, 장애는 전술한 정신 장애와 같은 정신 장애, 예를 들어 우울 장애 또는 스트레스-유발성 정신 장애이다.

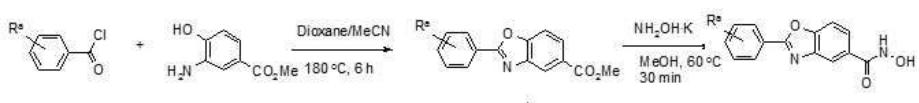
[0670] 일부 구현예에서, 장애는 전술한 임의의 과증식성 장애와 같은 과증식성 장애, 예를 들어 악성 과증식성 장애 (암)이다.

#### 제조 방법

[0672] 식 (Ia) 및 (1b)의 화합물은 통상적인 화학 합성 방법을 이용해 당해 기술 분야의 당업자에 의해 제조될 수 있다. 일부 중간산물 및 본 발명에 따른 화합물의 제조 방법은 특히 하기 반응식으로 예시될 수 있다.

[0673] 식 (1a) 또는 (1b)의 화합물은, 예를 들어, 반응식 1에 나타낸 경로에 따라 제조할 수 있다. 산 클로라이드 및 메틸 3-아미노-4-하이드록시벤조에이트를 다이옥산/MeCN 중에 180°C로 가열하여 식 (1)의 벤즈옥사졸을 제조한다 (Pelzman, B. et. al. WO 2008129276 A1). 에스테르 (1)에 하이드록실아민 포타슘 염을 메탄올 중에 처리하여 하이드록사믹산 (2)을 제조한다.

#### 반응식 1

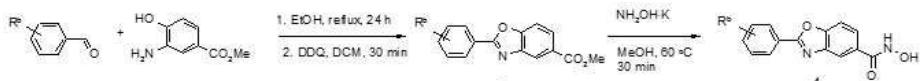


[0675]

[0676] 식 (1a) 또는 (1b)의 화합물은, 예를 들어, 반응식 2에 나타낸 경로에 따라 제조할 수 있다. 알데하이드를 메틸

3-아미노-4-하이드록시벤조에이트와 축합한다. 이민 중간산물을 DDQ를 사용해 원하는 벤즈옥사졸 (3)로 산화한다 (Chang, J. and Pan, S. US 20030148387 A1). 에스테르 (3)를 메탄올 중의 하이드록실아민 포타슘 염을 사용해 하이드록사믹산 (4)으로 변환한다.

#### [0677] 반응식 2

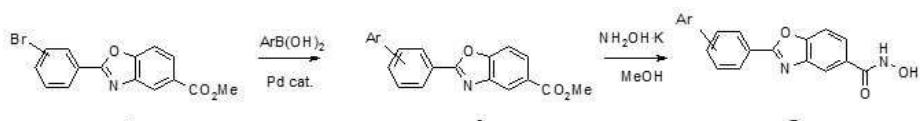


[0678]

식 (1a) 또는 (1b)의 화합물은, 예를 들어, 반응식 3에 나타낸 경로에 따라 제조할 수 있다. 2-브로모페닐 벤즈옥사졸 (5)과 아릴 보론산을 팔라듐 촉매의 존재 하에 스즈키 커플링 조건에서 가열하여 (Suzuki, A. et al. *Tetrahedron Letters* (1979) 20 (36): 3437-3440), 바이아릴 중간산물 (6)을 수득한다. 에스테르 (6)를 하이드록사믹산(7) 메탄올 중의 하이드록실아민 포타슘 염을 사용해 변환한다.

[0679]

#### [0680] 반응식 3

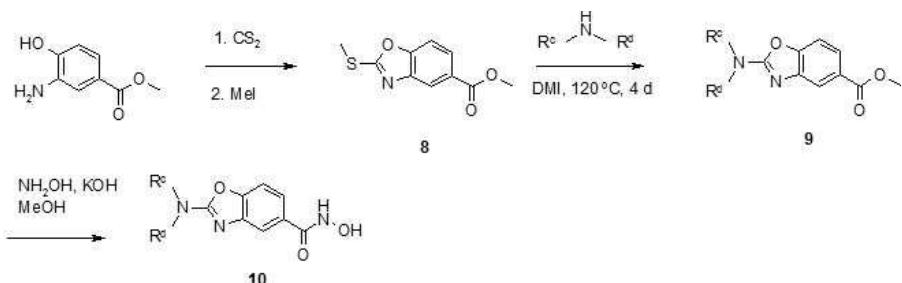


[0681]

식 (1a) 또는 (1b)의 화합물은, 예를 들어, 반응식 4에 나타낸 경로에 따라 제조할 수 있다. 메틸 3-아미노-4-하이드록시벤조에이트에 카본다이설파이드를 처리한 다음 요오도메탄을 첨가한다. 2-메틸설파닐벤즈옥사졸 (8)을 제조하여, 아민 및 아닐린과 후속 반응에 사용하여 2-아미노벤즈옥사졸 (9)을 제조한다 (Jonckers, T.H. et al. WO 2009071650 A2). 마지막으로, 에스테르 (9)를 메탄올 중의 하이드록실아민 및 KOH를 처리하여 하이드록사믹산 (10)을 수득한다.

[0682]

#### [0683] 반응식 4

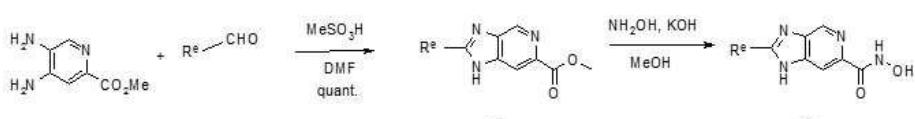


[0684]

식 (1a) 또는 (1b)의 화합물은, 예를 들어, 반응식 5에 나타낸 경로에 따라 제조할 수 있다. 메틸 4,5-다이아미노피리딘-2-카르복실레이트를 산성 촉매 하에 바이얼에서 공기 노출된 상태에서 알데하이드와 축합하여, 피리디노이미다졸 (11)을 제조하고 이를 메탄올 중의 하이드록실아민 및 KOH를 사용해 하이드록사믹산 (12)으로 변환한다.

[0685]

#### [0686] 반응식 5

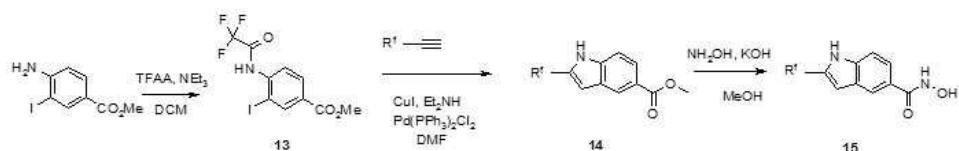


[0687]

식 (1a) 또는 (1b)의 화합물은, 예를 들어, 반응식 6에 나타낸 경로에 따라 제조할 수 있다. 메틸 4-아미노-3-요오도벤조에이트를 트리플루오로무수아세트산을 사용해 아실화하여 중간산물 (13)을 제조한다. 중간산물 (13)을 소노고시라 조건 하에 아세틸렌을 사용한 커플링 반응에 사용한다 (Liu, F. et al. *J. Org. Chem* (2007), 72(13), 4844-4850). 인돌 (14)을 수득하고, 메탄올 중의 하이드록실아민 및 KOH를 사용해 하이드록사믹산 (15)으로 변환한다.

[0689]

## 반응식 6



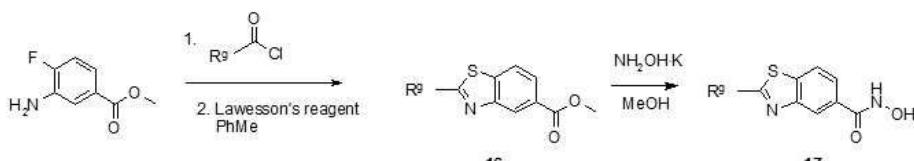
[0690]

[0691]

식 (1a) 또는 (1b)의 화합물은, 예를 들어, 반응식 7에 나타낸 경로에 따라 제조할 수 있다. 메틸 3-아미노-4-플루오로벤조에이트를 아실 클로라이드를 사용해 아실화한다. 로손 시약을 처리해 벤조티아졸 (16)을 제조하고 (Finlay, H. et.al. WO 2014015088 A1), 메탄올 중의 하이드록실아민 및 KOH를 사용해 하이드록사믹산 (17)으로 변환한다.

[0692]

## 반응식 7



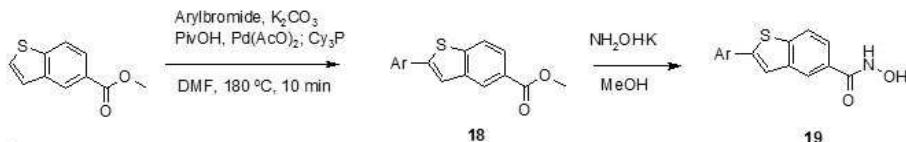
[0693]

[0694]

식 (1a) 또는 (1b)의 화합물은, 예를 들어, 반응식 8에 나타낸 경로에 따라 제조할 수 있다. 메틸 벤조티오펜-5-카르복실레이트를 아릴브로마이드 및 팔라듐 촉매를 이용해 2-위치에서 직접 아릴화하여 중간산물 (18)을 제조한다 (Baghbanzadeh, M. et. al. Journal of Organic Chemistry (2011), 76(19), 8138-8142). 에스테르를 메탄올 중의 하이드록실아민 및 KOH를 사용해 하이드록사믹산 (19)으로 변환한다.

[0695]

## 반응식 8



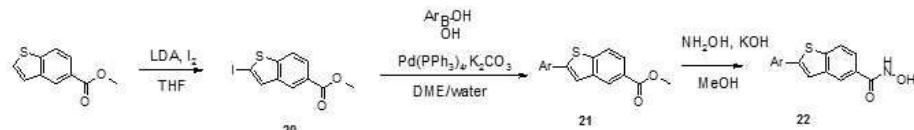
[0696]

[0697]

식 (1a) 또는 (1b)의 화합물은, 예를 들어, 반응식 9에 나타낸 경로에 따라 제조할 수 있다. 메틸 벤조티오펜-5-카르복실레이트의 2번 위치를 LDA 및 요오드를 사용해 요오드화한다. 요오드 중간산물 (20)을 스스키 커플링 용 기질로 사용하고, 메탄올 중의 하이드록실아민 및 KOH를 사용해 하이드록사메이트 (22)를 제조한다.

[0698]

## 반응식 9



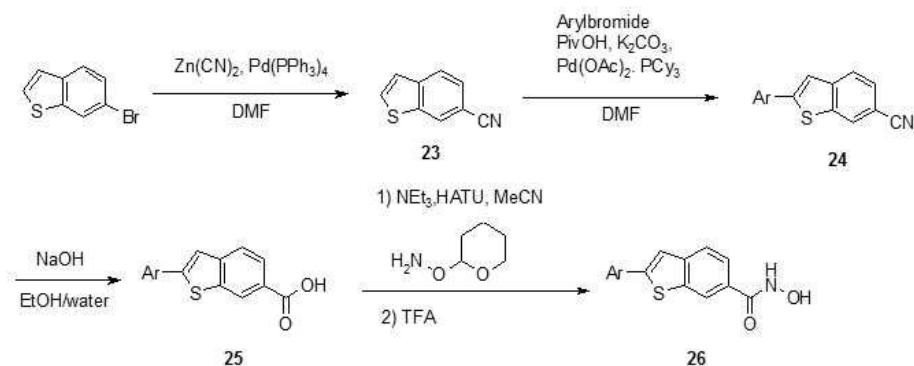
[0699]

[0700]

식 (1a) 또는 (1b)의 화합물은, 예를 들어, 반응식 10에 나타낸 경로에 따라 제조할 수 있다. 6-브로모벤조티오펜을 팔라듐으로 촉매화된 Zn(CN)2와 함께 가열하여 니트릴 (23)을 제조한다. 이 중간산물을 Baghbanzadeh, M. et. al. (Baghbanzadeh, M. et. al. Journal of Organic Chemistry (2011), 76(19), 8138-8142)에 기술된 방법을 이용해 2-위치에서 직접 아릴화한다. 아릴화 니트릴 (24)을 가수분해하고, 카르복시산 (25)을 O-(테트라하이드로파란-2-일)-하이드록실아민을 이용한 아미드 커플링과 이후의 TFA 털보호에 의해 하이드록사믹산 (26)으로 변환한다.

[0701]

반응식 10



[0702]

[0703]

식 (Ia) 및 (1b)의 화합물을 제조하기 위해 필요한 출발 물질은 상업적으로 구입하거나 또는 당해 기술 분야에 공지된 방법에 의해 제조할 수 있다.

[0704]

실험 섹션에 후술한 반응들을 수행하여, 본 발명의 화합물을 유리 염기 형태로 또는 산 부가 염 또는 염기 부가 염의 형태로 수득할 수 있다. 용어 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염은 본원에 정의된 바와 같이 약제학적으로 허용가능하며 모 화합물의 바람직한 약리학적 활성을 가진 염을 지칭한다. 약제학적으로 허용가능한 산 부가 염은, 유리 염기로부터 산 부가 염을 제조하는 통례적인 절차에 따라, 유리 염기를 적절한 유기 용매에 용해한 다음 이 용액에 산을 처리함으로써, 수득할 수 있다.

[0705]

식 (I)의 화합물은 하나 이상의 키랄 탄소 원자를 가질 수 있으며, 따라서 광학 이성질체 형태로, 예를 들어 순수한 거울상 이성질체로서 또는 거울상 이성질체들의 혼합물 (라세메이트) 또는 부분 입체 이성질체들의 혼합물로서 수득할 수 있다. 순수한 거울상 이성질체를 수득하기 위한 광학 이성질체들의 혼합물의 분리 방법은 당해 기술 분야에 잘 알려져 있으며, 예를 들어 염을 광학 활성 (카릴) 산을 사용해 분획 결정화하거나 또는 키랄 컬럼에서의 크로마토그래피 분리에 의해 달성할 수 있다.

[0706]

본원에 기술된 합성 경로에 사용되는 화학제들은, 예를 들어, 용매, 시약, 촉매 및 보호기 및 탈보호기 시약을 포함할 수 있다. 보호기의 예로는 t-부톡시카르보닐 (Boc), 벤질, 트리틸 (트리페닐닐메틸) 및 트리메틸실릴이 있다. 또한, 전술한 방법들은 부가적으로 본원에 명시된 단계 이전에 또는 이후에, 궁극적으로 화합물의 합성을 달성하기 위해 적절한 보호기를 부가 또는 제거하기 위한 단계를 포함할 수 있다. 또한, 다양한 합성 단계들은 얼터네이트 배열 또는 순서로 수행하여 원하는 화합물을 수득할 수 있다. 화학 합성 변환 및 보호기 방법들은 당해 기술 분야에 공지되어 있으며, 예를 들어, R. C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); L. A. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995); T. H. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3<sup>rd</sup> Ed., John Wiley and Sons (1999); 및 P. J. Kocienski, *Protecting Groups*, Georg Thieme Verlag, (2000) 및 이의 수정 버전에 언급된 방법 등이 있다.

[0707]

비-베타적인 예로, 초록, 기사, 논문, 간행물, 텍스트, 저작물, 기술 데이터 시트, 인터넷 웹 사이트, 데이터베이스, 특히, 특히 출원 및 특허 공개공보 등의 본원에 언급된 모든 참조문헌들은, 인쇄물, 전자적 형태, 컴퓨터 판독가능한 저장 매체 또는 기타 형태이던 간에, 그 전체가 원용에 의해 명확하게 본 발명에 포함된다.

[0708]

이제 본 발명은 후술한 비-베타적인 실시예들을 들어 추가로 예시될 것이다. 하기 구체적인 실시예들은 단순 예로서 해석되어야 하며, 어떠한 방식으로도 본 발명의 나머지 내용을 한정하는 것은 아니다. 당해 기술 분야의 당업자라면, 추가적인 노력 없이도, 본원의 내용을 토대로 본 발명을 최대 수준까지 활용할 수 있다.

[0709]

실시예

[0710]

아래 약어들이 본원에 사용된다:

107111

A-OUU\_01\_01

507127

DABCO 1:4 텐신이자비아시아클로[3,3,2]오픈

53-1-23

PGE 1-2 디자인 쿠션 세트

[0714]	DCM 다이클로로메탄
[0715]	DDQ 2,3-다이클로로-5,6-다이시아노-1,4-벤조퀴논
[0716]	DEAD 다이에틸아조다이카르복실레이트
[0717]	DIPEA N,N-다이이소프로필에틸아민
[0718]	DME 1,2-다이메톡시에탄
[0719]	DMF N,N-다이메틸포름아미드
[0720]	DMI 1,3-다이메틸-2-이미다졸리디논
[0721]	DMSO 다이메틸 셀록사이드
[0722]	dppf 1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센
[0723]	ESI 전자분무 이온화
[0724]	Et <sub>3</sub> N 트리에틸아민
[0725]	EtOAc 에틸 아세테이트
[0726]	HATU (1-[비스(다이메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리디늄-3-옥시드 혼사플루오로포스페이트)
[0727]	HPLC 고 성능 액체 크로마토그래피
[0728]	MeCN 아세토니트릴
[0729]	MeOH 메탄올
[0730]	MS 질량 분광측정
[0731]	NMR 핵 자기 공명
[0732]	NMP N-메틸-2-파롤리돈
[0733]	PEPPSI-iPr 1,3-비스(2,6-다이이소프로필페닐)이미다졸-2-일리텐](3-클로로피리딜)-팔라듐(II) 다이클로라이드
[0734]	rt 실온
[0735]	TBAF 테트라부틸암모늄 플루오라이드
[0736]	THF 테트라하이드로푸란
[0737]	TFA 트리플루오로아세트산
[0738]	p-TSA p-톨루엔설폰산
[0739]	실험 방법
[0740]	<sup>1</sup> H NMR 스펙트럼은 트리플 공명 프로브가 장착된 Varian Inova 600에서 기록하였다. 모든 스펙트럼은 잔류 용매 프로톤 공명 또는 테트라메틸실란 (TMS)을 내부 표준물질로 사용해 기록하였다. 분석용 HPLC는, ACE C8 (3 μm, 3.0x50 mm) 컬럼에서 이동상으로서 MilliQ H <sub>2</sub> O 중의 0.1% TFA/ CH <sub>3</sub> CN (Acidic system)을 사용하거나 또는 XTerra (3.5μm 3.0x50mm) 컬럼에서 이동상으로서 10mM pH10 NH <sub>4</sub> HCO <sub>3</sub> / CH <sub>3</sub> CN (Basic system)을 사용하여, Agilent Series 1100 시스템에서 수행하였다. 전자분무 이온화 질량 분광측정 (ES-MS)은 Agilent 1100 시리즈 액체 크로마토그래피/질량 선택 검출기 (MSD)를 사용해 수행하고, 타겟 분자의 슈도 분자 [M+H] <sup>+</sup> 이온을 수득하였다. 분취용 HPLC는, ACE C8 (5 μm, 21x50mm) 컬럼 또는 Kinetex C18 (5 μm, 21x100mm) 컬럼에서 이동상으로서 MilliQ H <sub>2</sub> O 중의 0.1% TFA/ CH <sub>3</sub> CN (Acidic system)을 사용하거나 (유속 25 ml/min, 6분 또는 12분간 농도 구배) 또는 Gemini-NX C18 (5μm, 21x50mm) 컬럼에서 이동상으로서 50mM pH10 NH <sub>4</sub> HCO <sub>3</sub> / CH <sub>3</sub> CN (Basic system)을 사용하여 (유속 25 ml/min, 12분간 농도 구배), Gilson 306 HPLC 시스템에서 수행하였다. 254nm에서 UV 신호를 이용해 분획들을 수집하였다. 분취용 플래시 크로마토그래피는 Merck 실리카 젤 60 (230~400 mesh) 또는 YMC 젤

120 Å S-150 μm 상에서 수행하였다. 화합물은 소프트웨어 ACD Labs 10.0 Name module을 사용해 명명하였다.

[0741] MeOH 중의 하이드록실아민 포타슘 용액은 C. Blackburn *et.al.* (U.S. Pat. Appl. Publ. 20120015943)에 발표된 방법에 따라 제조하였다. 메탄올 (10 mL) 중의 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (2.0 g, 29 mmol)을 15분간 90°C에서 가열하였다. 모두 용해하였다. KOH (2.85 g, 50.8 mmol)를 MeOH (6 mL)에 용해하고, 하이드록실아민 하이드로클로라이드 용액에 첨가하였다 (첨가시 백색 석출물이 형성됨). 혼합물을 30분간 90°C에서 가열하였다. 실온으로 냉각시켜 원심분리하였다. 투명한 용액을 시린지에 의해 취하였다.

[0742] 중간산물 1

#### 메틸 2-(4-브로모페닐)-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복실레이트

[0744] 다이옥산 (1 mL) 및 MeCN (1 mL) 중에 4-브로모벤조일 클로라이드 (438 mg, 2.00 mmol) 및 메틸 3-아미노-4-하이드록시벤조에이트 (334 mg, 2.00 mmol)를 6시간 동안 180°C에서 가열하였다. 백색 물질이 석출되었다. 이 물질을 클로로포름에 용해하고, 포화 NaHCO<sub>3</sub>를 첨가하였다. 혼합물을 상 분리기 카트리지로 여과하고, 용매를 증발시켰다. 수율: 587 mg (88%); 백색 고체. MS (ESI+) *m/z* 332/334 [M+H]<sup>+</sup>. HPLC 순도: 95%. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.32 (d, *J*=1.5 Hz, 1 H) 8.10 – 8.15 (m, 2 H) 8.05 (dd, *J*=8.5, 1.8 Hz, 1 H) 7.91 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H) 7.83 (d, *J*=8.5 Hz, 2 H) 3.89 (s, 3 H).

[0745] 중간산물 2

#### 메틸 2-(4-아미노페닐)-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복실레이트

[0747] 메틸 3-아미노-4-하이드록시벤조에이트 (250 mg, 1.50 mmol) 및 4-니트로벤조일 클로라이드 (277 mg, 1.50 mmol)를 MeCN (2.5 mL) 및 다이옥산 (2.5 mL) 중에서 마이크로웨이브 반응조에서 6시간 동안 180°C에서 가열하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 MeOH (80 mL) 및 EtOAc (50 mL)에 혼탁하였다. 팔라듐/차콜 (10%, 50 mg)을 첨가하고, 혼합물을 H<sub>2</sub> 분위기 하 45°C에서 2시간 교반하였다. 혼합물을 셀라이트로 여과하고 용매를 증발시켰다. 수율: 508 mg. 이 물질은 추가적인 정제없이 사용하였다.

[0748] 중간산물 3

#### 메틸 2-(6-클로로페리딘-3-일)-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복실레이트

[0750] 티오닐 클로라이드 (3 mL) 중의 6-클로로니코틴산 (266 mg, 1.69 mmol)을 1시간 환류 가열한 후 용매를 증발시켰다.

[0751] 상기에서 수득한 산 클로라이드 (99.5 mg, 0.565 mmol) 및 메틸 3-아미노-4-하이드록시벤조에이트 (94.5 mg, 0.565 mmol)를 다이옥산 (1.5 mL) 및 MeCN (1.5 mL) 중에서 6시간 동안 180°C에서 가열하였다. 혼합물을 EtOAc에 용해하고, 실리카 (1 mg)를 통해 여과한 다음 용매를 증발시켰다. 수율: 183 mg. MS (ESI+) *m/z* 299 [M+H]<sup>+</sup>. HPLC 순도: 70%.

[0752] 중간산물 4

#### 메틸 2-(메틸설파닐)-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복실레이트

[0754] 메틸 3-아미노-4-하이드록시벤조에이트 (0.47 g, 2.8 mmol), 탄소 다이설파이드 (0.43 mg, 5.6 mmol) 및 1 M NaOH (aq, 4.2 mL)를 메탄올 (20 mL) 중에서 밀폐된 시험관에서 밤새 50°C로 가열하였다. 물 (5 mL) 및 소듐바이카보네이트 (1 g, 과량)을 첨가한 다음 요오도메탄 (0.27 g, 4.2 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 50°C에서 밤새 교반하였다. 산물을 여과를 통해 수집한 다음, 메탄올/물로 세척 후 건조하였다. 수율: 0.55 g (89%). 밝은 갈색 고체. MS (ESI+) *m/z* 224 [M+H]<sup>+</sup>. HPLC 순도: 97%. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.13 – 8.17 (m, 1 H) 7.95 (dd, *J*=8.5, 1.8 Hz, 1 H) 7.77 (dd, 1 H) 3.88 (s, 3 H) 2.79 (s, 3 H).

[0755] 중간산물 5

#### 에틸 2-요오도-1,3-벤조티아졸-6-카르복실레이트

[0757] 에틸 2-아미노-1,3-벤조티아졸-6-카르복실레이트 (50 mg, 0.24 mmol) 및 이소아밀 나이트라이트 (78 μL, 0.96 mmol)를 MeCN (2 mL)에 용해하고, 0°C까지 냉각하였다. 다이요오도메탄 (39 μL, 0.48 mmol)을 첨가하고, 냉각조

를 제거하였다. 혼합물을 실온에서 3일간 교반하였다. 물 및 EtOAc를 첨가하고, 상 분리하였다. 유기층을 5% 소듐 티오설페이트 용액 및 브린으로 행구고, 소듐 설페이트 상에서 건조하였다. 유기 용매를 진공 제거하였다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 20% EtOAc/n-헵탄을 이용해 정제하였다. 수율: 37 mg (49%); 오프-화이트 고체. MS (ESI+) m/z 334 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 8.55 - 8.58 (m, 1 H) 8.10 - 8.14 (m, 1 H) 8.05 (dd, 1 H) 4.42 (q, J=7.22 Hz, 2 H) 1.42 (t, J=7.02 Hz, 3 H).

[0758] 중간산물 6

#### 메틸 5-아미노-6-하이드록시피리딘-3-카르복실레이트

[0760] 메틸 6-하이드록시-5-니트로니코티네이트 (200 mg, 1.01 mmol)를 abs. EtOH (10 ml)에 용해하고, Pd/C (107 mg, 0.101 mmol, 10% w/w)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 수소 분위기 하에 16시간 동안 교반하였다. 조 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 MeOH를 사용해 여과하였다. 용매를 진공 제거하여, 추가적인 정제없이 다음 단계에 사용되는 조 산물을 수득하였다. 수율: 63 mg (37%); 오프-화이트 고체. MS (ESI+) m/z 169 [M+H]<sup>+</sup>.

[0761] 중간산물 7

#### 메틸 벤조티오펜-5-카르복실레이트

[0763] 진한 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (2 ml)을 1-벤조티오펜-5-카르복시산 (425 mg, 2.38 mmol)/MeOH (15 ml) 용액에 첨가하였다. 혼합물을 3시간 환류하였다. 냉각 후, EtOAc 및 물을 첨가하였다. 유기층을 물 및 포화 NaHCO<sub>3</sub>로 행구고, 건조 (MgSO<sub>4</sub>) 및 증발시켰다. 수율: 437 mg (96%); 백색 고체.

[0764] 중간산물 8

#### 메틸 2-요오도벤조티오펜-5-카르복실레이트

[0766] 메틸 벤조티오펜-5-카르복실레이트 (380 mg, 1.98 mmol)/THF (16 ml) 용액을 -78°C까지 냉각시켰다. 금방 제조한 LDA 용액 (4.35 ml, ca. THF/헥산 중의 0.5 M, 2.17 mmol)을 점적 첨가하고, 혼합물을 15분간 교반하였다. 요오드 (602 mg, 2.37 mmol)를 첨가하고, 반응물을 4시간에 걸쳐 실온이 되게 하였다. 1 M HCl 및 DCM을 첨가하였다. 유기 상을 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 용액으로 행구고, 증발시켰다. 조산물을 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 10-20% EtOAc/n-헵탄을 용리제로 사용해 정제하였다. 수율: 477 mg (76%); 노란색 고체. MS (ESI+) m/z 319 [M+H]<sup>+</sup>.

[0767] 중간산물 9

#### 메틸 3-클로로-1H-인돌-6-카르복실레이트

[0769] 메틸 인돌-6-카르복실레이트 (1.75 g, 10 mmol) 및 N-클로로숙신이미드 (1.33 g, 10 mmol)를 에틸 아세테이트 (200 ml) 중에 혼합하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 물을 첨가하였다. 유기 상을 1 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (aq) 및 브린으로 행구고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조 및 여과하고, 농축하였다. 남아있는 고체를 물/아세토니트릴로 행구고, 여과에 의해 수집하였다. 수율: 1.45 g (70%). 백색 고체. MS (ESI+) m/z 210 [M+H]<sup>+</sup>. HPLC 순도: 100%. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 11.78 (br. s., 1 H) 8.02 - 8.12 (m, 1 H) 7.79 (d, J=2.75 Hz, 1 H) 7.72 (dd, J=8.39, 1.37 Hz, 1 H) 7.58 (d, J=8.24 Hz, 1 H) 3.86 (s, 3 H).

[0770] 중간산물 10

#### 메틸 2-브로모-3-클로로-1H-인돌-6-카르복실레이트

[0772] 메틸 3-클로로-1H-인돌-6-카르복실레이트, 즉 중간산물 9 (0.55 g, 2.6 mmol) 및 N-브로모숙신이미드 (0.52 g, 2.9 mmol)를 에틸 아세테이트 (10 ml) 중에 혼합하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 교반하였다. 물을 첨가하였다. 유기 상을 1 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (aq) 및 브린으로 행구고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조 및 여과한 다음 농축하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피로 정제하였다 (실리카, 10-30% 에틸 아세테이트/헥산). 순수 분획들을 모아 농축하였다. 잔류물을 물/메탄올로부터 재결정화하였다. 수율: 0.22 g (29%); 갈색 고체. MS (ESI+) m/z 288 [M+H]<sup>+</sup>. HPLC 순도: 90%. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.72 (br. s., 1 H) 7.97 (s, 1 H) 7.74 (dd, J=8.4, 1.4

Hz, 1 H) 7.56 (d,  $J=8.2$  Hz, 1 H) 3.87 (s, 3 H).

[0773] 중간산물 11

#### 메틸 2-클로로-1H-벤즈이미다졸-6-카르복실레이트

[0775] 메틸 2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-벤즈이미다졸-5-카르복실레이트 (4.0 g, 21 mmol)를 포스포르러스 옥시클로라이드 20 mL과 혼합하였다. 반응 혼합물을 90°C에서 1시간 동안 교반하고, 열음/물 슬러리에 부었다. 수성 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 상을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조 및 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 일차로 아세토니트릴/물로부터 재결정화하고, 2차로 톤휴엔/에틸 아세테이트로부터 재결정화하였다. 1차 석출물을 톤휴엔/아세테이트 용액에서 폐기하였다. 모액을 약간 농축시킨 후 표제 산물이 석출되었다. 수율: 1.6 g (36%). 백색 고체. MS (ESI+)  $m/z$  211 [M+H]<sup>+</sup>. HPLC 순도: 97%. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 13.66 (br. s., 1 H) 8.10 (br. s., 1 H) 7.86 (d,  $J=7.9$  Hz, 1 H) 7.61 (br. s., 1 H) 3.87 (s, 3 H).

[0776] 중간산물 12

#### 메틸 2-클로로-1-메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카르복실레이트

[0778] 단계 1. 메틸 3-아미노-4-(메틸아미노)벤조에이트 (0.91 g, 5.0 mmol) 및 카르보닐다이이미다졸 (0.89 g, 5.5 mmol)을 아세토니트릴 30 mL에서 혼합하였다. 반응 혼합물을 70°C에서 3시간 동안 교반하였다. 석출물이 생성되었다. 물 20 mL을 첨가하여 반응을 퀸칭하였다. 냉각 후, 중간산물 메틸 1-메틸-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-벤즈이미다졸-5-카르복실레이트를 여과를 통해 수집한 다음, 아세토니트릴 및 물로 행구었다. 수율: 0.97 g (94%). 밝은 갈색 고체. MS (ESI+)  $m/z$  207 [M+H]<sup>+</sup>. HPLC 순도: 100%. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 11.12 (br. s., 1 H) 7.71 (dd,  $J=8.2$ , 1.5 Hz, 1 H) 7.51 (d,  $J=1.8$  Hz, 1 H) 7.20 (d,  $J=8.2$  Hz, 1 H) 3.83 (s, 3 H) 3.32 (s, 3 H).

[0779] 단계 2. 상기 산물 (0.65 g, 3.2 mmol)을 포스포르러스 옥시클로라이드 5 mL과 혼합하였다. 반응 혼합물을 90°C에서 1시간 동안 교반하고, 열음/물 슬러리에 부었다. 수성 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 상을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조 및 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 아세토니트릴/물로부터 재결정화하였다. 표제 산물을 여과에 의해 분리하였다. 수율: 0.50 g (69%). 밝은 갈색 고체. MS (ESI+)  $m/z$  225 [M+H]<sup>+</sup>. HPLC 순도: 100%. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.18 (d, 1 H) 7.94 (dd,  $J=8.5$ , 1.8 Hz, 1 H) 7.72 (d,  $J=8.9$  Hz, 1 H) 3.87 (s, 3 H) 3.84 (s, 3 H).

[0780] 중간산물 13

#### 1-벤조티오펜-6-카르보니트릴

[0782] DMF (6 mL) 중의 6-브로모벤조티오펜 (500 mg, 2.35 mmol) 용액에 Zn(CN)<sub>2</sub> (413 mg, 3.52 mmol) 및 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (136 mg, 0.117 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 마이크로웨이브에서 30분간 100°C까지 가열하였다. 혼합물을 EtOAc를 사용해 셀라이트 패드로 여과하고, 용매를 진공 제거한 다음 조산물을 플래시 크로마토그래피에 의해 10-20% EtOAc/n-헵탄을 용리제로 사용해 정제하였다. 수율: 325 mg (87%); 노란색 고체. HPLC 순도: 100 %.

[0783] 중간산물 14

#### 2-요오도-1-벤조티오펜-6-카르보니트릴

[0785] THF (10 mL) 중의 1-벤조티오펜-6-카르보니트릴, 즉 중간산물 13 (230 mg, 1.45 mmol) 용액을 -78°C까지 냉각시켰다. 금방 제조한 LDA 용액 (3.47 mL, ca. THF/헥산 중의 0.5 M, 1.73 mmol)을 점진 첨가하고, 혼합물을 15분간 교반하였다. 요오드 (440 mg, 1.73 mmol)를 첨가하고, 반응물을 1.5시간 동안 -50°C에 도달하게 하였다. 1 M HCl 및 DCM을 첨가하였다. 유기 상을 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 용액으로 행구었다. 유기 상을 수집하고, 용매를 진공 제거한 다음 조산물을 추가적으로 정제하지 않고 사용하였다. 수율: 394 mg (96%); 노란색 고체. MS(ESI+)  $m/z$  286 [M+H]<sup>+</sup>.

[0786] 중간산물 15

#### 메틸 2-(6-클로로페리딘-3-일)-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복실레이트

- [0788] 티오닐 클로라이드 (5 mL) 중의 6-클로로니코틴산 (1.00 g, 6.35 mmol)을 1시간 동안 환류시킨 후 용매를 증발시켰다. 산 클로라이드를 추가적인 정제없이 사용하였다.
- [0789] 다이옥산 (2.5 mL) 및 MeCN (2.5 mL) 중에, 메틸 3-아미노-4-하이드록시벤조에이트 (298 mg, 1.78 mmol) 및 상기한 6-클로로파리딘-3-카르보닐 클로라이드 (313 mg, 1.78 mmol)를 180°C에서 6시간 동안 가열하였다. 고체 물질이 석출되었다. 혼합물을 MeCN/EtOAc 중에서 가열하고 여과 후, 여과물을 농축하였다. 수율: 500 mg (97%); 백색 고체. 이 물질은 추가적인 정제없이 사용하였다.
- [0790] 중간산물 16
- [0791] **메틸 2-(4-브로모-2-플루오로페닐)-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복실레이트**
- [0792] 티오닐 클로라이드 (3 mL) 및 툴루엔 (3 mL) 중의 4-브로모-2-플루오로벤조산 (677 mg, 3.09 mmol)을 4시간 동안 환류 후 용매를 증발시켰다. 수율: 710 mg (97%); 고형화된 무색 오일.
- [0793] 상기의 산 클로라이드 (171 mg, 0.720 mmol) 및 메틸 3-아미노-4-하이드록시벤조에이트 (120 mg, 0.720 mmol)를 다이옥산 (1 mL) 및 MeCN (1 mL) 중에서 6시간 동안 180°C에서 가열하였다. 용매를 증발시키고, 잔사를 플래시 크로마토그래피에 의해 혁산/EtOAc 4:1 및 2:1을 용리제로 사용해 정제하였다. 수율: 194 mg (77%); 백색 고체. MS(ESI+)  $m/z$  350/352 [M+H]<sup>+</sup>. HPLC 순도: 100%.
- [0794] 중간산물 17
- [0795] **메틸 2-(4-브로모-2-메톡시페닐)-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복실레이트**
- [0796] 4-브로모-2-메톡시벤조산 (535 mg, 2.32 mmol)을 툴루엔 (4 mL) 및 티오닐 클로라이드 (4 mL) 중에서 3시간 동안 60°C에서 가열한 후 용매를 증발시켰다. 산 클로라이드를 MeCN (10 mL) 및 다이옥산 (10 mL)에 용해시키고, 메틸 3-아미노-4-하이드록시벤조에이트 (388 mg, 2.32 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 180°C에서 6시간 동안 가열하였다. 메탄설휠산 (300  $\mu$ L)을 첨가하고, 혼합물을 180°C에서 4시간 동안 가열하였다. 물 및 DCM 중의 20% THF를 첨가하였다. 수상을 20% THF/DCM으로 추출하고, 유기층을 조합하여 포화 NaHCO<sub>3</sub>로 행구었다. 혼합물을 상분리 카트리지를 통해 여과하고, 증발시켰다. 수율: 1.2 g. MS(ESI+)  $m/z$  362/364 [M+H]<sup>+</sup>. HPLC 순도: 90%. 이 물질은 추가적인 정제없이 사용하였다.
- [0797] 중간산물 18
- [0798] **메틸 2-(4-브로모-3-플루오로페닐)-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복실레이트**
- [0799] 옥살릴 클로라이드 (575  $\mu$ L, 6.68 mmol)를, THF (10 mL) 중의 4-브로모-3-플루오로벤조산 (731 mg, 3.34 mmol) 및 DMF (10  $\mu$ L) 용액에 점적 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 후 용매를 증발시켰다.
- [0800] 상기 산 클로라이드 및 메틸 3-아미노-4-하이드록시벤조에이트 (558 mg, 3.34 mmol)를, 다이옥산 (10 mL) 및 MeCN (10 mL) 중에서, 6시간 동안 180°C에서 가열하였다. 용매를 증발시키고, 잔사를 플래시 크로마토그래피에 의해 5% EtOAc/툴루엔을 용리제로 사용해 정제하였다. 수율: 914 mg (78%); 백색 고체. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 8.35 (d, *J*=1.22 Hz, 1 H) 8.05 - 8.14 (m, 2 H) 7.96 - 8.03 (m, 2 H) 7.94 (d, *J*=8.55 Hz, 1 H) 3.91 (s, 3 H).
- [0801] 중간산물 19
- [0802] **메틸 2-클로로-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복실레이트**
- [0803] 메틸 3-아미노-4-하이드록시벤조에이트 (3.18 g, 19.0 mmol), 탄소다이실파이드 (1.88 mL, 38.0 mmol) 및 1 M NaOH (30 mL)을 MeOH (150 mL) 중에서 3일간 50°C에서 가열하였다. 2 M HCl (20 mL) 및 EtOAc를 첨가하였다. 수상을 EtOAc로 추출하고, 유기층을 조합하여 건조 (MgSO<sub>4</sub>) 및 증발시켰다. 수율: 4.74 g; 백색 고체. 티오닐 클로라이드 (30 mL) 및 DMF (2 mL)를 잔류물에 첨가하고, 혼합물을 주위 조건에서 밤새 교반하였다. 용매를 증발시키고, 클로로포름 및 물을 첨가하였다. 수상을 클로로포름으로 추출하고, 유기층을 조합하여 증발시킨 다음, 잔사를 플래시 크로마토그래피에 의해 10-20% EtOAc/헵坦을 용리제로 사용해 정제하였다. 수율: 1.53 g (38%, 2 단계); 백색 고체. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 8.28 (d, *J*=1.22 Hz, 1 H) 8.08 (dd, *J*=8.70, 1.68 Hz, 1 H) 7.91 (d, *J*=9.16 Hz, 1 H) 3.90 (s, 3 H).

- [0804] 중간산물 20
- [0805] 메틸 2-[(벤질옥시)메틸]-1,3-벤조티아졸-5-카르복실레이트
- [0806] 벤질옥시아세틸 클로라이드 (454 mg, 2.46 mmol) 및 메틸 3-아미노-4-플루오로벤조에이트 (416 mg, 2.46 mmol)를 툴루엔 (25 ml) 중에서 1시간 환류 가열하였다. 라슨 시약 (1.99 g, 4.92 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 8일간 110°C에서 가열하였다. 물 및 EtOAc를 첨가하였다. 수상을 EtOAc로 추출하고, 유기층을 조합하여 증발시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피에 의해 20% EtOAc/헥산을 용리제로 사용해 정제하였다. 수율: 393 mg (51%); 베이지색 고체.  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.48 (d,  $J=1.22$  Hz, 1 H) 8.28 (d,  $J=8.55$  Hz, 1 H) 8.01 (dd,  $J=8.39$ , 1.68 Hz, 1 H) 7.26 – 7.47 (m, 5 H) 5.02 (s, 2 H) 4.73 (s, 2 H) 3.91 (s, 3 H).
- [0807] 중간산물 21
- [0808] 메틸 2-(하이드록시메틸)-1,3-벤조티아졸-5-카르복실레이트
- [0809] 메틸 2-[(벤질옥시)메틸]-1,3-벤조티아졸-5-카르복실레이트, 즉 중간산물 20 (360 mg, 1.15 mmol)을 DCM (10 ml)에 용해하고, 메탄설폰산 (3 ml)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 물 및 DCM을 첨가하였다. 수상을 DCM으로 추출하고, 유기층을 조합하여 포화  $\text{NaHCO}_3$ 로 헹구고, 상 분리기를 통해 전개시키고, 증발시켰다. 수율: 286.6 mg. 이 물질은 추가적인 정제없이 사용하였다.
- [0810] 중간산물 22
- [0811] 메틸 2-브로모메틸-1,3-벤조티아졸-5-카르복실레이트
- [0812] 포스포러스 트리브로마이드 ( $160 \mu\ell$ , 1.70 mmol)를 메틸 2-(하이드록시메틸)-1,3-벤조티아졸-5-카르복실레이트, 즉 중간산물 21 / 툴루엔 (15 ml)에 첨가하고, 혼합물을 15분 환류하였다. 물 및 EtOAc를 첨가하였다. 유기층을  $\text{NaHCO}_3$ 로 헹구고, 건조 ( $\text{MgSO}_4$ ) 및 증발시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피에 의해 15% EtOAc/헥산을 용리제로 사용해 정제하였다. 수율: 68.2 mg (20%); 백색 고체. MS(ESI+)  $m/z$  286/288 [ $\text{M}+\text{H}$ ]<sup>+</sup>. HPLC 순도: 100%.
- [0813] 중간산물 23
- [0814] 메틸 2-브로모-1-벤조푸란-5-카르복실레이트
- [0815] *tert*-부틸다이메틸실릴 트리플루오로메탄설포네이트 (0.95 g, 3.60 mmol)를, DCM (10 ml) 중의 메틸 3-포르밀-4-하이드록시벤조에이트 (0.50 g, 2.80 mmol) 및 루티딘 (0.60 g, 5.60 mmol) 용액에 0°C에서 점적 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 실온에 도달하게 하였다. 물을 첨가하고, 대부분의 DCM을 증발시켰다. 이소프로필 아세테이트를 첨가하였다. 유기 상을 물, 포화  $\text{NaHCO}_3$  및 브린으로 헹구고,  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조 및 여과한 다음 농축하였다. 무색 오일을 플래시 크로마토그래피로 정제하였다 (실리카, 10% 에틸 아세테이트/헥산). 수율: 0.66 g (79%), 무색 오일.  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 10.45 (s, 1 H) 8.49 (d,  $J=2.1$  Hz, 1 H) 8.14 (dd,  $J=8.9$ , 2.4 Hz, 1 H) 6.93 (d,  $J=8.5$  Hz, 1 H) 3.91 (s, 3 H) 1.03 (s, 9 H) 0.32 (s, 6 H).
- [0816] 상기에서 수득한 물질 (0.66 g, 2.20 mmol), 탄소 테트라브로마이드 (1.5 g, 4.4 mmol) 및 트리페닐닐포스핀 (1.7 g, 6.60 mmol)을 DCM (30 ml)에 0°C에서 용해하였다. 반응 혼합물을 밤새 실온에 도달하게 하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 물 및 이소프로필 아세테이트를 첨가하였다. 유기 상을 소듐 티오실레이트 (aq), 포화  $\text{NaHCO}_3$ , 물 및 브린으로 헹구고,  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조 및 여과한 다음 농축하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피로 정제하였다 (실리카, 0-20% 에틸 아세테이트/헥산). 수율: 0.96 g (95%); 무색 오일.  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.34 (d,  $J=2.1$  Hz, 1 H) 7.92 (dd,  $J=8.5$ , 2.4 Hz, 1 H) 7.52 (s, 1 H) 6.83 (d,  $J=8.5$  Hz, 1 H) 3.89 (s, 3 H) 1.02 (s, 9 H) 0.24 (s, 6 H).
- [0817] 상기에서 수득한 물질 (0.66 g, 2.20 mmol) 및 TBAF 수화물 (0.86 g, 3.3 mmol)을 THF (30 ml) 중에서 10분간 실온에서 교반하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 물 및 이소프로필 아세테이트로 분별하였다. 유기 상을 물, 포화  $\text{NaHCO}_3$  및 브린으로 헹구고,  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조 및 여과한 다음 농축하였다. 잔류물을 물/메탄올로부터 재결정화하였다. 수율: 0.57 g (77%); 백색 고체.  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.24 (d,  $J=1.8$  Hz, 1 H) 7.94 (dd,  $J=8.4$ , 2.0 Hz, 1 H) 7.52 (s, 1 H) 6.87 (d,  $J=8.5$  Hz, 1 H) 5.54 (s, 1 H) 3.90 (s, 3 H).

- [0818] 상기에서 수득한 물질 (0.25 g, 0.74 mmol), CuI (42 mg, 0.20 mmol) 및 트리소듐 포스페이트 (0.25 g, 1.50 mmol)를 THF (10 ml) 중에서 밀폐된 바이얼에서 3일간 60°C에서 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 농축한 다음 잔류물을 플래시 크로마토그래피로 정제하였다 (실리카, 5~20% 에틸 아세테이트/헥산). 수율: 0.18 g (96%); 백색 고체.  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.26 (d,  $J=1.2$  Hz, 1 H) 7.93 (dd,  $J=8.9, 1.8$  Hz, 1 H) 7.69 - 7.77 (m, 1 H) 7.26 (d,  $J=0.9$  Hz, 1 H) 3.87 (s, 3 H).
- [0819] 중간산물 24
- [0820] 메틸 2-브로모-1-벤조푸란-6-카르복실레이트
- [0821] 4-포르밀-3-하이드록시벤조산 (0.75 g, 4.5 mmol) 및 메탄설폰산 (300  $\mu\text{l}$ )을 MeOH (20 ml) 중에서 밤새 환류하였다. 물을 첨가하였다. 혼합물을 냉각시키고, 고체 물질을 여과를 통해 분리하였다. 고체 물질을 물/MeOH로 헹구고, 건조하였다. 수율: 0.64 g (80%); 밝은 갈색 고체.  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 10.95 (s, 1 H) 9.99 (s, 1 H) 7.59 - 7.71 (m, 3 H) 3.95 (s, 3 H).
- [0822] *tert*-부틸다이메틸실릴 트리플루오로메탄설포네이트 (1.2 g, 4.7 mmol)를 DCM (20 ml) 중의 상기에서 수득한 물질 (0.64 g, 3.6 mmol) 및 루티딘 (0.77 g, 7.2 mmol) 용액에 0°C에서 점적 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 실온에 도달하게 한 다음, 출발 물질이 완전히 용해될 때까지 *tert*-부틸다이메틸실릴 트리플루오로메탄설포네이트를 추가로 점적 첨가하였다. 물을 첨가하여 반응을 퀸칭하고, 대부분의 DCM을 감압 하에 제거하였다. 이소프로필 아세테이트를 첨가하고, 유기 상을 물, 포화 NaHCO<sub>3</sub> 및 브린으로 헹구고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조 및 여과한 다음 농축하였다. 밝은 갈색 오일을 그대로 다음 단계에 사용하였다.
- [0823] 상기에서 수득한 조 물질 (3.6 mmol), 카본 테트라브로마이드 (2.4 g, 7.2 mmol) 및 트리페닐닐포스핀 (2.9 g, 11.0 mmol)을 DCM (50 ml) 중에서 0°C에서 혼합하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 소듐 티오설레이트 (aq)를 첨가하여 반응을 퀸칭하고, 10분간 교반한 후 유기 용매를 감압 하에 제거하였다. 이소프로필 아세테이트를 첨가하고, 유기 상을 물, 포화 NaHCO<sub>3</sub> (aq) 및 브린으로 헹구고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조 및 여과한 다음 농축하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피로 정제하였다 (실리카, 0~10% 에틸 아세테이트/헥산). 수율: 1.4 g (86%); 무색 오일.  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 7.71 (d,  $J=7.9$  Hz, 1 H) 7.64 (dd,  $J=7.8, 1.4$  Hz, 1 H) 7.58 (s, 1 H) 7.46 (d,  $J=1.8$  Hz, 1 H) 3.91 (s, 3 H) 1.03 (s, 9 H) 0.23 (s, 6 H).
- [0824] 상기에서 수득한 물질 (1.4 g, 3.1 mmol) 및 TBAF 수화물 (0.17 g, 6.2 mmol)을 THF (50 ml) 중에서 20분간 실온에서 교반하였다. CuI (0.17 mg, 0.9 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 3일간 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔사를 물 및 이소프로필 아세테이트로 분별하였다. 유기 상을 물, 1 M HCl, 포화 NaHCO<sub>3</sub>, 브린으로 헹구고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조 및 여과한 다음 농축하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피로 정제하였다 (실리카, 5~20% 에틸 아세테이트/헥산). 수율: 0.41 g (52%); 백색 고체.  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.14 (s, 1 H) 7.89 (dd,  $J=8.2, 1.5$  Hz, 1 H) 7.73 (d,  $J=8.2$  Hz, 1 H) 7.27 (d, 1 H) 3.88 (s, 3 H).
- [0825] 실시예 1
- [0826] *N*-하이드록시-2-[4-(1-메틸에틸)페닐]-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드
- [0827] 일반 공정 A
- [0828] 메틸 3-아미노-4-하이드록시벤조에이트 (35.0 mg, 0.209 mmol) 및 4-이소프로필벤조일 클로라이드 (38.2 mg, 0.209 mmol)를 다이옥산 (1 ml) 및 MeCN (1 ml) 중에서 마이크로웨이브 반응조에서 180°C에서 6시간 동안 가열하였다. 용매를 증발시키고, 하이드록실아민 포타슘 염 / MeOH (ca. 1.7 M, 3 ml)를 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 60°C에서 가열한 후 AcOH (1.5 ml)로 퀸칭하였다. 표제 화합물을 역상 크로마토그래피로 분리하였다 (Kinetex C18, 5  $\mu\text{m}$ , 21.2 x 100 mm, 유속 25 ml/min, 농도 구배 0.1% TFA 수용액 / 아세토니트릴, 15분간). 수율: 31.5 mg (51%, 2단계); 백색 고체.
- [0829] 실시예 17
- [0830] 2-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-*N*-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드
- [0831] 일반 공정 B

- [0832] 메틸 3-아미노-4-하이드록시벤조에이트 (22 mg, 0.131 mmol) 및 4-다이플루오로메톡시)벤즈알데하이드 (0.131 mmol)를 EtOH (2 ml) 중에서 70°C에서 밤새 가열하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 DCM (2 ml)에 용해하였다. DDQ (30 mg, 0.131 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 주위 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 포화 NaHCO<sub>3</sub> (2 ml) 및 DCM (5 ml)을 첨가하였다. 유기층을 짧은 실리카 플러그로 여과하고 (1g), EtOA로 용출 후 용매를 증발시켰다.
- [0833] 하이드록실아민 포타슘 염 용액 (ca 1.7 M/MeOH, 2 ml)을 상기에서 수득한 조 물질에 첨가하였다. 혼합물을 60 °C에서 45분간 교반한 후 AcOH (0.5 ml)로 퀸칭하였다. 표제 화합물을 역상 크로마토그래피로 분리하였다 (Kinetex C18, 5 μm, 21.2 x 100 mm, 유속 25 ml/min, 농도 구배 0.1% TFA 수용액 / 아세토니트릴, 15분간). 수율: 2.5 mg (6%); 백색 고체.
- [0834] 실시예 21
- [0835] 2-(2'-플루오로바이페닐-4-일)-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드
- [0836] 일반 공정 C
- [0837] PEPPSI-iPr<sup>TM</sup> (ca 2 mg)을, 툴루엔 (1 ml) 및 MeOH (1 ml) 중의 메틸 2-(4-브로모페닐)-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복실레이트, 즉 중간산물 1 (26.0 mg, 0.0783 mmol), 2-플루오로벤젠보론산 (16.4 mg, 0.117 mmol) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (21.6 mg, 0.157 mmol)로 된 질소 플러싱된 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 100°C에서 30분간 마이크로웨이브 반응조에서 가열하고, EtOAc로 희석한 다음 짧은 실리카 플러그로 여과하였다 (1g). 용매를 증발시키고, 금방 제조한 하이드록실아민 포타슘 염/MeOH (ca 1.7 M, 1.5 ml)을 잔류물에 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 60°C에서 가열한 후 AcOH (0.5 ml)로 퀸칭하였다. 산물을 역상 크로마토그래피로 분리하였다 (Kinetex C18, 5 μm, 21.2 x 100 mm, 유속 25 ml/min, 농도 구배 0.1% TFA 수용액 / 아세토니트릴, 15분간). 수율: 8.1 mg (30%); 백색 고체.
- [0838] 실시예 29
- [0839] 2-(4-사이클로프로필페닐)-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드
- [0840] 팔라듐 아세테이트 (2 mg, 0.009 mmol)을, 툴루엔 (2 ml) 및 물 (100 μl) 중의 메틸 2-(4-브로모페닐)-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복실레이트, 즉 중간산물 1 (36 mg, 0.100 mmol), 사이클로프로필보론산 (13 mg, 0.150 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>.H<sub>2</sub>O (69 mg, 0.300 mmol) 및 트리사이클로헥실포스핀 (5.2 mg, 0.018 mmol)으로 된 질소 플러싱된 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 130°C에서 2시간 동안 마이크로웨이브 반응조에서 가열하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 짧은 실리카 플러그로 여과하였다 (1 g). 용매를 증발시키고, 하이드록실아민 포타슘 염 / MeOH (ca 1.7 M, 2 ml)을 잔류물에 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 60°C에서 가열한 후 AcOH (1 ml)로 퀸칭하고, 표제 화합물 역상 크로마토그래피로 분리하였다 (Kinetex C18, 5 μm, 21.2 x 100 mm, 유속 25 ml/min, 농도 구배 0.1% TFA 수용액 / 아세토니트릴, 15분간). 수율: 20.1 mg (68%, 2 단계); 백색 고체.
- [0841] 실시예 30
- [0842] N-하이드록시-2-[4'-(피페리딘-1-일메틸)바이페닐-4-일]-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드 트리플루오로아세테이트
- [0843] PEPPSI-iPr<sup>TM</sup> (2 mg)을, MeOH (2 ml) 및 툴루엔 (2 ml) 중의 메틸 2-(4-브로모페닐)-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복실레이트, 즉 중간산물 1 (110 mg, 0.331 mmol), 4-포르밀페닐보론산 (60 mg, 0.397 mmol) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (69 mg 0.497 mmol)로 된 질소 플러싱된 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 100°C에서 30분간 마이크로웨이브 반응조에서 가열하였다. 백색 고체가 석출되었다. 고체를 물과 MeOH로 헹구고, 건조하였다. 수율: 87 mg (74%); 회색 고체. MS (ESI+) *m/z* 358 [M+H]<sup>+</sup>. HPLC 순도: 100%. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 10.07 (s, 1 H) 8.29 – 8.41 (m, 3 H) 7.99 – 8.14 (m, 7 H) 7.94 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H) 3.90 (s, 3 H).
- [0844] 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드 (18.2 mg, 0.086 mmol)를, THF (2 ml) 중의 상기에서 수득한 물질 (20.5 mg, 0.0573 mmol) 및 피페리딘 (8.5 μl, 0.086 mmol) 혼탁액에 첨가하였다. 혼합물을 주위 온도에서 1주일간 교반하였다. 용매를 증발시키고, 하이드록실아민 포타슘 염 / MeOH (ca 1.7 M, 1.5 ml)를 첨가하였다. 혼합물을 60°C에서 1시간 동안 교반한 다음, AcOH (0.5 ml)로 퀸칭하고, 산물을 역상 크로마토그래피로 분리하였다

(Kinetex C18, 5  $\mu\text{m}$ , 21.2 x 100 mm, 유속 25 ml/min, 농도 구배 0.1% TFA 수용액 / 아세토니트릴, 15분간). 수율: 8.0 mg (26%, 2 단계); 백색 고체.

[0845] 실시예 31

#### 2-(4-아미노페닐)-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드 트리플루오로아세테이트

금방 제조한 하이드록실아민 포타슘 염 용액 (ca 1.7 M/MeOH, 1.5 ml)을 메틸 2-(4-아미노페닐)-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복실레이트, 즉 중간산물 2 (21.5 mg, 0.080 mmol)에 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 60°C에서 가열한 후 AcOH (0.5 ml)로 퀸칭하였다. 표제 화합물을 역상 크로마토그래피로 분리하였다 (Kinetex C18, 5  $\mu\text{m}$ , 21.2 x 100 mm, 유속 25 ml/min, 농도 구배 0.1% TFA 수용액 / 아세토니트릴, 15분간). 수율: 7.0 mg (23%); 백색 고체.

[0848] 실시예 32

#### 2-(2-클로로-6-플루오로페닐)-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드

메틸 3-아미노-4-하이드록시벤조에이트 (28.8 mg, 0.172 mmol) 및 2-클로로-3-플루오로벤조일 클로라이드 (33.3 mg, 0.172 mmol)를 다이옥산 (1 ml) 및 MeCN (1 ml) 중에서 210°C에서 30분간 마이크로웨이브 반응조에서 가열하였다. 메탄설휠산 (20  $\mu\ell$ )을 첨가하여 혼합물을 210°C에서 3시간 가열하였다. 용매를 증발시키고, 잔사를 플래시 크로마토그래피에 의해 헥산/EtOAc 4:1을 용리제로 사용해 정제하였다. 수율: 23 mg (44%); 백색 고체.

[0851] 하이드록실아민 포타슘 염 / MeOH (ca 1.7 M, 1.5 ml)을 상기에서 수득한 물질에 첨가하고, 혼합물을 60°C에서 45분간 가열한 다음 AcOH (0.5 ml)로 퀸칭하였다. 표제 화합물을 역상 크로마토그래피로 분리하였다 (Kinetex C18, 5  $\mu\text{m}$ , 21.2 x 100 mm, 유속 25 ml/min, 농도 구배 0.1% TFA 수용액 / 아세토니트릴, 15분간). 수율: 4.1 mg (18%); 백색 고체.

[0852] 실시예 33

#### 2-[4-(다이에틸아미노)페닐]-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드 트리플루오로아세테이트

메틸 3-아미노-4-하이드록시벤조에이트 (24.2 mg, 0.145 mmol) 및 4-다이에틸아미노벤즈알데하이드 (25.6 mg, 0.145 mmol)를 물 (700  $\mu\ell$ ) 및 톨루엔 (700  $\mu\ell$ ) 중에서 밀폐된 시험관에서 120°C에서 36시간 가열하였다. 용매를 증발시키고, 잔사를 플래시 크로마토그래피에 의해 헥산/EtOAc 2:1을 용리제로 사용해 정제하였다. 수율: 21 mg (44%).

[0855] 하이드록실아민 포타슘 염 (ca 1.7 M/MeOH, 1 ml)을 상기 산물에 첨가하고, 혼합물을 60°C에서 20분간 가열한 다음 AcOH (0.5 ml)로 퀸칭하였다. 표제 화합물을 역상 크로마토그래피로 분리하였다 (Kinetex C18, 5  $\mu\text{m}$ , 21.2 x 100 mm, 유속 25 ml/min, 농도 구배 0.1% TFA 수용액 / 아세토니트릴, 15분간). 수율: 수율: 11.9 mg (42%); 노란색 오일.

[0856] 실시예 34

#### 2-(2,6-다이클로로페닐)-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드

메틸 3-아미노-4-하이드록시벤조에이트 (28.5 mg, 0.170 mmol) 및 2,6-다이클로로벤조일 클로라이드 (35.7 mg, 0.170 mmol)를 다이옥산 (1 ml) 및 MeCN (1 ml) 중에서 180°C에서 20분간 마이크로웨이브 반응조에서 가열하였다. 메탄설휠산 (20  $\mu\ell$ )을 첨가하고, 6시간 동안 계속 180°C에서 가열하였다. 혼합물을 CHCl<sub>3</sub> (10 ml)로 희석하고 실리카로 여과하였다 (0.5 g). 상기에서 수득한 물질에 하이드록실아민 포타슘 염 (ca 1.7 M/MeOH, 1.5 ml)을 첨가하고, 혼합물을 60°C에서 45분간 가열한 다음 AcOH (0.5 ml)로 퀸칭하였다. 표제 화합물을 역상 크로마토그래피로 분리하였다 (Kinetex C18, 5  $\mu\text{m}$ , 21.2 x 100 mm, 유속 25 ml/min, 농도 구배 0.1% TFA 수용액 / 아세토니트릴, 15분간). 수율: 25.9 mg (47%, 2 단계); 백색 고체.

[0859] 실시예 35

#### N-하이드록시-2-피리딘-2-일-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드 트리플루오로아세테이트

HATU (116 mg, 0.305 mmol)를 DMF (2 ml) 중의 피콜린산 (37.5 mg, 0.305 mmol) 및 DIPEA (66  $\mu\ell$ , 0.381 mmol)에 첨가하였다. 15분 후, DMF (1 ml) 중의 메틸 3-아미노-4-플루오로벤조에이트 (43 mg, 0.254 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 주위 온도에서 10일간 교반한 다음 용매를 증발시키고, 잔류물을 EtOAc에 용해하였다. 용

액을 포화  $\text{NaHCO}_3$ 로 헹구고, 건조 ( $\text{MgSO}_4$ ) 및 증발시켰다.

[0862] 상기에서 수득한 조 물질의 절반 (0.127 mmol)을 다이옥산 (1.5 ml) 및 MeCN (1.5 ml)에 용해하였다. 포타슘 카보네이트 (35 mg, 0.254 mmol)를 첨가하고, 혼합물을  $180^\circ\text{C}$ 에서 2시간 동안 마이크로웨이브 반응조에서 가열하였다. 실리카겔을 첨가하고, 용매를 증발시켰다. 건조 실리카를 플래시 컬럼에 적용하고, 35–50% EtOAc/헥산으로 용출시켰다. 수율: 6 mg (18%); 무색 오일.

[0863] 하이드록실아민 포타슘 염 / MeOH (ca 1.7 M, 1.5 ml)를 상기에서 수득한 물질에 첨가하고, 혼합물을  $60^\circ\text{C}$ 에서 45분간 가열한 다음 AcOH (0.5 ml)로 퀸칭하고, 역상 크로마토그래피로 정제하였다 (Kinetex C18, 5  $\mu\text{m}$ , 21.2 x 100 mm, 유속 25 ml/min, 농도 구배 0.1% TFA 수용액 / 아세토니트릴, 15분간). 수율: 1.9 mg; 무색 오일.

[0864] 실시예 36

#### 2-(4-시아노페닐)-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드

[0866] 메틸 3-아미노-4-하이드록시벤조에이트 (321 mg, 1.92 mmol) 및 4-시아노벤조일 클로라이드 (318 mg, 1.92 mmol)를 다이옥산 (2 ml) 및 아세토니트릴 (2 ml) 중에  $180^\circ\text{C}$ 에서 8시간 동안 마이크로웨이브 반응조에서 가열하였다. 석출물을 여과하고, MeCN으로부터 재결정화하였다. 수율: 338 mg (64%); 백색 고체. MS (ESI+)  $m/z$  279  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . HPLC 순도: 95%.

[0867] 상기에서 수득한 물질 (70.7 mg, 0.254 ml)을 다이옥산 (500  $\mu\text{l}$ ) 및 1 M NaOH (254  $\mu\text{l}$ ) 중에서  $60^\circ\text{C}$ 에서 밤새 가열하였다. 물 및 EtOAc를 첨가하였다. 유기층 제거한 다음, 수성 층을 1 M HCl로 산성화하였다. 수성 층을 EtOAc로 추출하고, 유기층을 증발시킨 다음 높은 진공 하에 건조시켰다. 수율: 48.4 mg (72%); 백색 고체.

[0868] HATU (30.4 mg, 0.080 mmol)를, DMF (0.8 ml) 중의 상기에서 수득한 물질 (16.2 mg, 0.061 mmol),  $O$ -테트라하이드로파란-2-일)-하이드록실아민 (9.3 mg, 0.080 mmol) 및 DIPEA (16.7  $\mu\text{l}$ , 0.096 mmol) 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음 TFA (300  $\mu\text{l}$ ) 및 물 (150  $\mu\text{l}$ )를 첨가하고, 혼합물을  $50^\circ\text{C}$ 에서 1시간 교반한 후 표지 화합물을 역상 크로마토그래피로 분리하였다 (Kinetex C18, 5  $\mu\text{m}$ , 21.2 x 100 mm, 유속 25 ml/min, 농도 구배 0.1% TFA 수용액 / 아세토니트릴, 15분간). 수율: 8.7 mg (51%); 백색 고체.

[0869] 실시예 37

#### N-하이드록시-2-{4-[(메틸설포닐)아미노]페닐}-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드

[0871] 메탄설포닐 클로라이드 (0.100 mmol)를 THF (1.5 ml) 및 피리딘 (0.5 ml) 중의 메틸 2-(4-아미노페닐)-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복실레이트, 즉 중간산물 2 (22 mg, 0.085 mmol) 및 트리에틸아민 (25  $\mu\text{l}$ , 0.200 mmol) 용액에 첨가하였다. 혼합물을 주위 온도에서 밤새 교반하고, 용매를 증발시켰다. 하이드록실아민 포타슘 염 / MeOH (ca 1.7 M, 1.5 ml)를 첨가하여, 혼합물을  $60^\circ\text{C}$ 에서 30분간 가열한 후 AcOH (0.5 ml)로 퀸칭하였다. 산물을 역상 크로마토그래피로 정제하였다 (Kinetex C18, 5  $\mu\text{m}$ , 21.2 x 100 mm, 유속 25 ml/min, 농도 구배 0.1% TFA 수용액 / 아세토니트릴, 15분간). 수율: 6.4 mg (22%, 2 단계); 백색 고체.

[0872] 실시예 38

#### N-하이드록시-2-{4-[(페닐설포닐)아미노]페닐}-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드

[0874] 벤젠설포닐 클로라이드 (0.100 mmol)를 THF (1.5 ml) 및 피리딘 (0.5 ml) 중의 메틸 2-(4-아미노페닐)-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복실레이트, 즉 중간산물 2 (22 mg, 0.085 mmol) 및 트리에틸아민 (25  $\mu\text{l}$ , 0.200 mmol) 용액에 첨가하였다. 혼합물을 주위 온도에서 밤새 교반하고, 용매를 증발시켰다. 하이드록실아민 포타슘 염 / MeOH (ca 1.7 M, 1.5 ml)를 첨가하고, 혼합물을  $60^\circ\text{C}$ 에서 30분간 가열한 다음 AcOH (0.5 ml)로 퀸칭하였다. 산물을 역상 크로마토그래피로 정제하였다 (Kinetex C18, 5  $\mu\text{m}$ , 21.2 x 100 mm, 유속 25 ml/min, 농도 구배 0.1% TFA 수용액 / 아세토니트릴, 15분간). 수율: 12.3 mg (35%, 2 단계); 백색 고체.

[0875] 실시예 39

#### 2-(1H-벤조트리아졸-5-일)-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드

[0877] 벤조트리아졸-5-카르복시산 (99 mg, 0.540 mmol)을 티오닐 클로라이드 (3 ml) 중에서 1시간 동안 환류시킨 후 용매를 증발시켰다.

[0878] 메틸 3-아미노-4-하이드록시벤조에이트 (31.2 mg, 0.187 mmol) 및 상기에서 수득한 산 클로라이드 (33.8 mg,

0.187 mmol)를 다이옥산 (1.5 ml) 및 아세토니트릴 (1.5 ml) 중에서 6시간 동안 180°C에서 마이크로웨이브 반응조에서 가열하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 짙은 실리카 플러그로 여과 (1 g) 후, 용매를 증발시켰다.

[0879] 하이드록실아민 포타슘 염 / MeOH (ca 1.7 M, 2 ml)를 상기에서 수득한 잔사에 첨가하고, 혼합물을 60°C에서 45분간 가열한 후 AcOH (1 ml)로 퀸칭하였다. 표제 화합물을 역상 크로마토그래피로 분리하였다 (Kinetex C18, 5  $\mu$ m, 21.2 x 100 mm, 유속 25 ml/min, 농도 구배 0.1% TFA 수용액 / 아세토니트릴, 15분간). 수율: 5.5 mg (10%); 백색 고체.

[0880] 실시예 40

*N*-하이드록시-2-(2-메틸피리딘-3-일)-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드 트리플루오로아세테이트

2-메틸니코틴산 (100 mg, 0.730 mmol)을 티오닐 클로라이드 (3 ml) 중에서 1시간 환류 가열한 다음 용매를 증발시켰다.

[0883] 메틸 3-아미노-4-하이드록시벤조에이트 (32.4 mg, 0.194 mmol) 및 상기에서 수득한 산 클로라이드 (30.2 mg, 0.194 mmol)를 다이옥산 (1.5 ml) 및 아세토니트릴 (1.5 ml) 중에서 6시간 동안 180°C에서 가열하였다. 메탄올 폰산 (50  $\mu$ l)을 첨가하고, 혼합물을 180°C에서 2시간 동안 가열하였다. 용매를 증발시키고, 하이드록실아민 포타슘 염 / MeOH (ca 1.7 M, 2 ml)를 첨가하였다. 혼합물을 60°C에서 45분간 가열한 다음 AcOH (1 ml)로 퀸칭하였다. 표제 화합물을 역상 크로마토그래피로 분리하였다 (Kinetex C18, 5  $\mu$ m, 21.2 x 100 mm, 유속 25 ml/min, 농도 구배 0.1% TFA 수용액 / 아세토니트릴, 15분간). 수율: 14.0 mg (19%, 2 단계); 백색 고체.

[0884] 실시예 41

*N*-하이드록시-2-(6-페롤리딘-1-일피리딘-3-일)-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드 트리플루오로아세테이트

[0886] 메틸 2-(6-클로로페리딘-3-일)-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복실레이트, 즉 중간산물 3 (50 mg, 0.173 mmol) 및 페롤리딘 (43  $\mu$ l, 0.520 mmol)을 다이옥산 (1.5 ml) 및 MeCN (1.5 ml) 중에서 150°C에서 20분간 마이크로웨이브 반응조에서 가열하였다. 용매를 증발시키고, 산물을 플래시 크로마토그래피에 의해 35-50% EtOAc/헥산을 사용해 정제하였다. 수율: 14.2 mg

[0887] 하이드록실아민 포타슘 염 / MeOH (ca 1.7 M, 1.5 ml)를 상기에서 수득한 물질에 첨가하여, 혼합물을 60°C에서 45분간 교반한 다음 AcOH (0.5 ml)로 퀸칭하였다. 표제 화합물을 역상 크로마토그래피로 분리하였다 (Kinetex C18, 5  $\mu$ m, 21.2 x 100 mm, 유속 25 ml/min, 농도 구배 0.1% TFA 수용액 / 아세토니트릴, 15분간). 수율: 10.8 mg (14%, 2 단계); 백색 고체.

[0888] 실시예 42

*N*-하이드록시-2-(페닐아미노)-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드

[0889] 일반 공정 D

[0891] 메틸 2-(메틸설파닐)-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복실레이트, 즉 중간산물 4 (11 mg, 0.050 mmol) 및 아닐린 (0.075 mmol)을 1,3-다이메틸-2-이미다졸리디논 (400  $\mu$ l) 중에서 4일간 120°C에서 가열하였다. 반응 혼합물을 메탄올/물로 희석하고, 역상 크로마토그래피로 정제하였다 (Gemini-NX, C18, 5  $\mu$ m, 21x100 mm, 유속 25 ml/min, 농도 구배: 물 (50 mM 암모늄 바이카보네이트, pH 10) / 아세토니트릴, 15분간). 순수한 분획들을 모아, 농축하고, 진공 건조하였다.

[0892] 잔류물을 메탄올 (500  $\mu$ l)에 용해하였다. 하이드록실아민 용액 (50% w/w 수용액, 500  $\mu$ l) 및 포타슘 하이드록사이드 (메탄올 중의 10 mg/ml, 500  $\mu$ l)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 60°C에서 1시간 동안 교반한 다음 AcOH (500  $\mu$ l)로 퀸칭하였다. 표제 화합물을 역상 크로마토그래피로 분리하였다 (Kinetex C18, 5  $\mu$ m, 21.2 x 100 mm, 유속 25 ml/min, 농도 구배 0.1% TFA 수용액 / 아세토니트릴, 15분간). 수율: 4 mg (30%, 2 단계); 백색 고체.

[0893] 실시예 49

*N*-하이드록시-2-[4-(1-메틸에틸)페닐]-1,3-벤즈옥사졸-6-카르복사미드

[0895] 메틸 4-아미노-3-하이드록시벤조에이트 (50 mg, 0.30 mmol) 및 4-(1-메틸에틸)벤조일 클로라이드 (55 mg, 0.30 mmol)를 마이크로웨이브 바이얼에 넣고, 1,4-다이옥산 (1 ml)에 용해하였다. 혼합물을 마이크로웨이브 반응조에서 20분간 120°C까지 가열하였다. 포스포르옥시 클로라이드 (84  $\mu$ l, 0.90 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 마이크로

웨이브에서 추가로 30분간 130°C에서 가열하였다. 혼합물을 EtOAc를 사용해 실리카 패드를 통해 여과하였다 (1 g). 유기 용매를 진공 제거하였다. 화합물을 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 20% EtOAc/n-헵탄을 용리제로 사용해 정제하였다. 수율: 44 mg (50%); 백색 고체. MS (ESI+) m/z 296 [M+H]<sup>+</sup>.

[0896] 상기에서 수득한 메틸 2-[4-(1-메틸에틸)페닐]-1,3-벤즈옥사졸-6-카르복실레이트 (33 mg, 0.112 mmol)를 MeOH/물 (3 ml/1 ml)에 용해하고, 리튬 하이드록사이드 일수화물 (27 mg, 1.12 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 18시간 동안 50°C까지 가열하였다. 혼합물을 1M HCl에 의해 산성화하고, DCM을 첨가하였다. 상 분리시켜, 유기상을 수집하고, 증발시켰다. 조 화합물은 추가적인 정제없이 다음 단계에 사용하였다. 수율: 31 mg (99%); 백색 고체. MS (ESI+) m/z 282 [M+H]<sup>+</sup>.

[0897] 상기에서 수득한 2-[4-(1-메틸에틸)페닐]-1,3-벤즈옥사졸-6-카르복시산 (30 mg, 0.107 mmol) 및 트리에틸아민 (30 μl, 0.213 mmol)을 아세토니트릴 (3 ml)에 용해하였다. HATU (61 mg, 0.16 mmol)를 첨가하여, 혼합물을 30분간 교반한 다음 O-(테트라하이드로파란-2-일)-하이드록실아민 (25 mg, 0.213 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 50°C에서 1시간 교반하였다. TFA (150 μl)를 첨가하여 50°C에서 3시간 동안 계속 교반하였다. 표제 화합물을 역상 크로마토그래피로 분리하였다 (Kinetex C18, 5 μm, 21.2 x 100 mm, 유속 25 ml/min, 농도 구배 0.1% TFA 수용액 / 아세토니트릴, 15분간). 수율: 14 mg (44%); 백색 고체.

[0898] 실시예 50

**2-(4-플루오로페닐)-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-6-카르복사미드**

[0900] 일반 공정 E

[0901] 메틸 4-아미노-3-하이드록시벤조에이트 (18.0 mg, 0.108 mmol) 및 4-플루오로벤조일 클로라이드 (17.1 mg, 0.108 mmol)를 다이옥산 (1 ml) 및 MeCN (1 ml) 중에서 6시간 동안 180°C에서 마이크로웨이브 반응조에서 가열하였다. 메탄설휠산 (20 μl)을 첨가하여, 180°C에서 4시간 동안 계속 가열하였다. 용매를 증발시키고, 잔사를 톨루엔 중에 짧은 실리카 플러그를 통해 20% EtOAc/헥산을 용리제로 사용해 여과하였다. 용매를 증발시키고, 하이드록실아민 포타슘 염 / MeOH (ca. 1.7 M, 1.5 ml)를 첨가하였다. 혼합물을 60°C에서 45분간 가열한 다음 AcOH (0.5 ml)로 퀸칭하였다. 표제 화합물을 역상 크로마토그래피로 분리하였다 (Kinetex C18, 5 μm, 21.2 x 100 mm, 유속 25 ml/min, 농도 구배 0.1% TFA 수용액 / 아세토니트릴, 15분간). 수율: 3.8 mg (13%, 2 단계); 백색 고체.

[0902] 실시예 53

**2-(6-클로로피리딘-3-일)-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-6-카르복사미드**

[0904] 티오닐 클로라이드 (3 ml) 중의 6-클로로니코틴산 (266 mg, 1.69 mmol)을 1시간 환류 가열한 다음 용매를 증발시켰다.

[0905] 메틸 4-아미노-3-하이드록시벤조에이트 (46 mg, 0.275 mmol) 및 상기에서 수득한 산 클로라이드 (48.4 mg, 0.275 mmol)를 다이옥산 (1.5 ml) 및 MeCN (1.5 ml) 중에서 180°C에서 2시간 동안 가열하였다. EtOAc를 혼합물에 첨가하고, 용액을 실리카를 통해 여과하였다 (1 g). 수율: 76 mg. MS (ESI+) m/z 289 [M+H]<sup>+</sup>.

[0906] 하이드록실아민 수용액 (50%, 0.5 ml) 및 포타슘 하이드록사이드 (5 mg/ml, 1 ml)를 상기에서 수득한 조 물질에 첨가하였다 (21.4 mg). 혼합물을 60°C에서 밤새 가열한 다음 AcOH (0.5 ml)로 퀸칭하였다. 표제 화합물을 역상 크로마토그래피로 분리하였다 (Kinetex C18, 5 μm, 21.2 x 100 mm, 유속 25 ml/min, 농도 구배 0.1% TFA 수용액 / 아세토니트릴, 15분간). 수율: 2.0 mg.

[0907] 실시예 54

**2-(1H-벤조트리아졸-5-일)-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-6-카르복사미드**

[0909] 티오닐 클로라이드 (3 ml) 중의 벤조트리아졸-5-카르복시산 (99 mg, 0.540 mmol)을 1시간 동안 환류시킨 후 용매를 증발시켰다.

[0910] 메틸 4-아미노-3-하이드록시벤조에이트 (24.9 mg, 0.149 mmol) 및 상기에서 수득한 산 클로라이드 (27.0 mg, 0.149 mmol)를 다이옥산 (1.5 ml) 및 아세토니트릴 (1.5 ml) 중에서 180°C에서 6시간 동안 마이크로웨이브 반응조에서 가열하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 실리카 (1 g)를 통해 여과한 후 용매를 증발시켰다.

- [0911] 하이드록실아민 포타슘 염 / MeOH (ca 1.7 M, 2 ml)를 상기에서 수득한 잔사에 첨가하고, 혼합물을 60°C에서 45분간 가열한 다음 AcOH (1 ml)로 퀸칭하였다. 표제 화합물을 역상 크로마토그래피로 분리하였다 (Kinetex C18, 5  $\mu\text{m}$ , 21.2 x 100 mm, 유속 25 ml/min, 농도 구배 0.1% TFA 수용액 / 아세토니트릴, 15분간). 수율: 6.7 mg (15%); 백색 고체.
- [0912] 실시예 55
- [0913] 2-(2,3'-바이피리딘-5-일)-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-6-카르복사미드 트리플루오로아세테이트
- [0914] 티오닐 클로라이드 (3 ml) 중의 6-클로로니코틴산 (266 mg, 1.69 mmol)을 1시간 환류 가열한 후 용매를 증발시켰다.
- [0915] 메틸 4-아미노-3-하이드록시벤조에이트 (46 mg, 0.275 mmol) 및 상기에서 수득한 산 클로라이드 (48.4 mg, 0.275 mmol)을 다이옥산 (1.5 ml) 및 MeCN (1.5 ml) 중에서 180°C에서 2시간 동안 가열하였다. EtOAc를 혼합물에 첨가하고, 용액을 실리카 (1 g)를 통해 여과하였다. 수율: 76 mg. MS (ESI+)  $m/z$  289 [M+H]<sup>+</sup>. HPLC 순도: 70%.
- [0916] PEPPSI-iPr<sup>TM</sup> (ca 5 mg)을, 툴루엔 (1 ml) 및 MeOH (1 ml) 중의 상기에서 수득한 물질 (50 mg, 0.175 mmol), 3-피리딘 보론산 (26 mg, 0.208 mmol) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.350 mmol)로 된 질소 플러싱된 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 100°C에서 30분간 마이크로웨이브 반응조에서 가열한 다음 물 및 EtOAc를 첨가하였다. 유기상을 분리하고, 중간산물을 플래시 크로마토그래피에 의해 35-100% EtOAc/헥산을 용리제로 사용해 분리하였다. 수율: 6.9 mg (12%); 백색 고체.
- [0917] 하이드록실아민 포타슘 염 / MeOH (ca 1.7 M, 1.5 ml)를 상기에서 수득한 물질에 첨가하여 혼합물을 60°C에서 45분간 가열한 다음 AcOH (0.5 ml)로 퀸칭하였다. 표제 화합물을 역상 크로마토그래피로 분리하였다 (Kinetex C18, 5  $\mu\text{m}$ , 21.2 x 100 mm, 유속 25 ml/min, 농도 구배 0.1% TFA 수용액 / 아세토니트릴, 15분간). 수율: 수율: 3.8 mg (5%, 2 단계); 백색 고체.
- [0918] 실시예 56
- [0919] N-하이드록시-2-[4-(1-메틸에틸)페닐]-1*H*-이미다조[4,5-c]페리딘-6-카르복사미드
- [0920] DMF (1 ml) 중의 4-아미노프로필벤즈알데하이드 (33 mg, 0.224 mmol)를, DMF (1 ml) 중의 메틸 4,5-다이아미노페리딘-2-카르복실레이트 (25 mg, 0.15 mmol) 및 메탄설폰산 (5  $\mu\text{l}$ , 0.075 mmol) 용액에 90°C에서 개방된 플라스크에서 점적 첨가하였다. 24시간 후, 용매를 진공 제거하였다. 물 및 DCM을 첨가하여 상 분리하였다. 유기상을 수집하고, 용매를 진공 제거하였다. 조산물을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.
- [0921] MeOH (0.5 ml) 중의 상기에서 수득한 물질 (20 mg, 0.068 mmol)을 KOH/MeOH (10 mg/ml, 0.5 ml) 및 50% 하이드록실아민 수용액 (1 ml)에 첨가하였다. 혼합물을 60°C에서 3시간 동안 교반한 다음 산물을 역상 크로마토그래피로 분리하였다 (Gemini-NX C18, 5  $\mu\text{m}$ , 21x50 mm, 유속 25 ml/min, 농도 구배: 물 (50 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> pH 10)/ 아세토니트릴, 12분간). 수율: 12.5 mg (62%); 백색 고체.
- [0922] 실시예 57
- [0923] N-하이드록시-2-[4-(1-메틸에틸)페닐]-1*H*-이미다조[4,5-b]페리딘-6-카르복사미드
- [0924] 메틸 6-클로로-5-나트로페리딘-3-카르복실레이트 (200 mg, 0.92 mmol)에, EtOH (1.85 ml, 3.69 mmol) 중의 2 M 암모니아 용액을 0°C에서 첨가하였다. 냉각조를 제거한 다음, 혼합물을 3시간 교반하였다. 용매를 진공 제거한 다음 조산물을 다음 단계로 이동시켰다. 노란색 고체. MS (ESI+)  $m/z$  198 [M+H]<sup>+</sup>.
- [0925] 상기에서 수득한 메틸 6-아미노-5-나트로페리딘-3-카르복실레이트 (182 mg, 0.92 mmol)를 abs. EtOH (5 ml) 및 EtOAc (1 ml)에 용해하고, Pd/C (98 mg, 0.092 mmol, 10% w/w)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 수소 분위기 하에 1시간 동안 교반하였다. 조 혼합물을 EtOAc를 사용해 셀라이트 패드로 여과하였다. 용매를 진공 제거하여, 추가적인 정제없이 다음 단계에 사용되는 조 산물을 수득하였다. 수율: 180 mg (quant.); 노란색 고체. MS (ESI+)  $m/z$  168 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm 8.03 (d,  $J$ =1.83 Hz, 1 H) 7.38 (d,  $J$ =2.14 Hz, 1 H) 3.83 (s, 3 H).

- [0926] DMF (1.5 ml) 중의 4-이소프로필벤즈알데하이드 (67 mg, 0.45 mmol)를, DMF (1.5 ml) 중의 상기에서 수득한 메틸 5,6-다이아미노페리딘-3-카르복실레이트 (50 mg, 0.30 mmol) 및 메탄설휠산 (10  $\mu\ell$ , 0.15 mmol) 용액에 개방된 플라스크에서 80°C에서 점적 첨가하였다. 혼합물을 24시간 교반하였다. 용매를 진공 제거하였다. 물 및 DCM을 첨가하여 상 분리하였다. 유기 상을 수집하고, 용매를 진공 제거하였다. 조산물을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다. 수율: 51 mg (58%); 노란색 고체. MS (ESI+) m/z 296 [M+H]<sup>+</sup>.
- [0927] MeOH (0.4 ml) 중의 상기에서 수득한 물질 (15 mg, 0.051 mmol)에 KOH-용액 (MeOH 중의 10 mg/ml, 0.4 ml) 및 하이드록실 아민 (50% w/w 수용액, 0.8 ml)을 첨가하였다. 혼합물을 4시간 60°C에서, 그리고 실온에서 밤새 교반하였다. 표제 화합물을 역상 크로마토그래피로 분리하였다 (Kinetex C18, 5  $\mu\text{m}$ , 21.2 x 100 mm, 유속 25 ml/min, 농도 구배 0.1% TFA 수용액/아세토니트릴, 15분간). 수율: 6.5 mg (43%); 백색 고체.
- [0928] 실시예 58
- [0929] *N*-하이드록시-2-[4-(1-메틸에틸)페닐]-1*H*-이미다조[4,5-c]페리딘-6-카르복사미드
- [0930] 메틸 6-아미노-5-니트로페리딘-2-카르복실레이트 (60 mg, 0.304 mmol)를 abs. EtOH (5 ml)에 용해하고, Pd/C (31 mg, 0.030 mmol, 10% w/w)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 수소 분위기 하에 16시간 동안 교반하였다. 조 혼합물을 EtOAc를 사용해 셀라이트 패드로 여과하였다. 용매를 진공 제거하여, 추가적인 정제없이 다음 단계에 사용되는 조 산물을 수득하였다. 수율: 61 mg (quant.).
- [0931] DMF (0.75 ml) 중의 4-이소프로필벤즈알데하이드 (40 mg, 0.27 mmol)를 DMF (0.75 ml) 중의 상기에서 수득한 메틸 2,3-다이아미노페리딘-6-카르복실레이트 (30 mg, 0.179 mmol) 및 메탄설휠산 (6  $\mu\ell$ , 0.09 mmol) 용액에 80°C에서 개방된 플라스크에서 점적 첨가하였다. 혼합물을 2시간 교반하였다 (LCMS로 모니터링함). 용매를 진공 제거하였다. 물 및 DCM을 첨가하여, 상 분리하였다. 유기 상을 수집하고, 용매를 진공 제거하였다. 조산물을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다. 노란색 고체. MS (ESI+) m/z 296 [M+H]<sup>+</sup>.
- [0932] MeOH (0.5 ml) 중의 상기에서 수득한 메틸 2-[4-(1-메틸에틸)페닐]-3*H*-이미다조[4,5-b]페리딘-5-카르복실레이트 (20 mg, 0.068 mmol)에, KOH-용액 (MeOH 중의 10 mg/ml, 0.5 ml) 및 하이드록실 아민 (50% w/w 수용액, 1.0 ml)을 첨가하였다. 혼합물을 90분간 60°C에서 그리고 실온에서 밤새 교반하였다. 표제 화합물을 역상 크로마토그래피로 분리하였다 (Gemini-NX C18, 5  $\mu\text{m}$ , 21x50 mm, 유속 25 ml/min, 농도 구배: 물 (50 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> pH 10)/아세토니트릴, 12분간). 수율: 2 mg (10%); 백색 고체.
- [0933] 실시예 59
- [0934] *N*-하이드록시-2-[4-(1-메틸에틸)페닐]-1*H*-인돌-6-카르복사미드
- [0935] DCM (3 ml) 중의 메틸 3-아미노-4-요오도벤조에이트 (115 mg, 0.415 mmol) 및 트리에틸아민 (116  $\mu\ell$ , 0.83 mmol) 용액을, DCM (1 ml) 중의 트리플루오로아세트산 무수물 (147  $\mu\ell$ , 1.04 mmol) 냉각 (0°C) 용액에 점적 첨가하였다. 냉각조를 제거한 다음, 혼합물을 2시간 교반하였다. 조산물을 빙수에 붓고, DCM을 첨가하였다. 상 분리하였다. 용매를 진공 제거하고, 조 산물을 추가로 정제하지 않고 다음 단계로 이동시켰다. 수율: 150 mg (96%); 베이지색 고체. MS (ESI+) m/z 374 [M+H]<sup>+</sup>. HPLC 순도: 100%. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 8.76 (d, J=1.83 Hz, 1 H) 8.30 (br. s., 1 H) 7.95 (d, J=8.24 Hz, 1 H) 7.64 (dd, J=8.24, 2.14 Hz, 1 H) 3.93 (s, 3 H).
- [0936] DMF (0.5 ml) 중의 상기에서 수득한 메틸 4-요오도-3-[(트리플루오로아세틸)아미노]벤조에이트 (25 mg, 0.067 mmol), 1-에티닐-4-(1-메틸에틸)벤젠 (14.5 mg, 0.080 mmol), 구리(I)-아이오다이드 (1.3 mg, 0.007 mmol), L-프롤린 (2.3 mg, 0.020 mmol) 및 포타슘 카보네이트 (18.5 mg, 0.134 mmol) 혼합물을 밀폐된 시험관에서 20시간 동안 80°C에서 가열하였다. 조산물을 물에 붓고, DCM을 첨가하였다. 수상을 DCM으로 추출하였다. 유기층을 조합하여 증발시키고, 조산물을 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 20% EtOAc/n-헵탄을 용리제로 사용해 정제하였다. 수율: 11 mg; 백색 고체. MS (ESI+) m/z 294 [M+H]<sup>+</sup>. HPLC 순도: 50%.
- [0937] MeOH (1 ml) 중의 상기에서 수득한 물질 (5 mg, 0.017 mmol)에 KOH/MeOH (10 mg/ml, 0.5 ml) 및 50% 하이드록실아민 수용액 (0.75 ml)을 첨가하고, 혼합물을 60°C에서 19시간 동안 가열하였다. 표제 화합물을 역상 크로마토그래피로 분리하였다 (Kinetex C18, 5  $\mu\text{m}$ , 21.2 x 100 mm, 유속 25 ml/min, 농도 구배 0.1% TFA 수용액/아세토니트릴, 15분간). 수율: 2 mg (40%); 백색 고체.

- [0938] 실시예 60
- [0939] *N*-하이드록시-2-[4-(1-메틸에틸)페닐]-1H-인돌-5-카르복사미드
- [0940] DCM (3 mL) 중의 메틸 4-아미노-3-요오도벤조에이트 (100 mg, 0.36 mmol) 및 트리에틸아민 (101  $\mu$ L, 0.72 mmol) 용액을, DCM (1 mL) 중의 트리플루오로아세트산 무수물 (127  $\mu$ L, 0.90 mmol)의 냉각 (0°C) 용액에 점적 첨가하였다. 냉각조를 제거한 다음, 혼합물을 1.5시간 교반하였다. 조산물을 빙수에 봇고, DCM을 첨가하였다. 상 분리하고; 용매를 진공 제거한 다음 조산물을 추가로 정제하지 않고 다음 단계로 이동시켰다. 수율: 129 mg (96%); 백색 고체. MS (ESI+) m/z 374 [M+H]<sup>+</sup>. HPLC 순도: 96%. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 8.51 (d, *J*=1.83 Hz, 1 H) 8.47 (br. s., 1 H) 8.36 (d, *J*=8.54 Hz, 1 H) 8.08 (dd, *J*=8.85, 1.83 Hz, 1 H) 3.93 (s, 3 H).
- [0941] DMF (0.5 mL) 중의 상기에서 수득한 메틸 3-요오도-4-[(트리플루오로아세틸)아미노]벤조에이트 (25 mg, 0.067 mmol), 1-에티닐-4-(1-메틸에틸)벤젠 (14.5 mg, 0.101 mmol), 구리(I)-아이오다이드 (2.6 mg, 0.013 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4.7 mg, 0.007 mmol) 및 다이에틸아민 (20  $\mu$ L, 0.101 mmol) 혼합물을 밀폐된 시험관에서 80°C에서 20시간 동안 가열하였다. 혼합물을 물에 봇고, DCM을 첨가하였다. 수상을 DCM으로 추출하였다. 유기층을 조합하여 증발시키고, 조산물을 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 20% EtOAc/n-헵탄을 용리제로 사용해 정제하였다. 수율: 13 mg (66%); 백색 고체. MS (ESI+) m/z 294 [M+H]<sup>+</sup>. HPLC 순도: 89%.
- [0942] MeOH (0.5 mL) 중의 상기에서 수득한 물질 (13 mg, 0.044 mmol)에 KOH / MeOH (10 mg/mL, 0.5 mL) 및 50% 하이드록실아민 수용액 (1 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 60°C에서 교반한 후 표제 화합물을 역상 크로마토그래피로 분리하였다 (Kinetex C18, 5  $\mu$ m, 21.2 x 100 mm, 유속 25 mL/min, 농도 구배 0.1% TFA 수용액/아세토니트릴, 15분간). 수율: 4.5 mg (34%); 오프-화이트 고체.
- [0943] 실시예 61
- [0944] *N*-하이드록시-2-[4-(1-메틸에틸)페닐]-1,3-벤즈옥사졸-6-카르복사미드
- [0945] 에틸 2-요오도-1,3-벤조티아졸-6-카르복실레이트, 즉 중간산물 5 (15 mg, 0.045 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (5.2 mg, 0.005 mmol), 4-이소프로필페닐보론산 (11.1 mg, 0.068 mmol) 및 포타슘 카보네이트 (12.4 mg, 0.090 mmol)을 마이크로웨이브 바이얼에 넣었다. 1,4-다이옥산/물 (0.6 mL/0.15 mL)을 첨가하고, 혼합물을 마이크로웨이브 반응조에서 30분간 140°C에서 가열하였다. 혼합물을 EtOAc를 사용해 실리카 패드를 통해 여과하였다 (1 g). 유기 용매를 진공 제거하였다. 조 화합물을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다. MS (ESI+) m/z 298.
- [0946] HATU (27 mg, 0.071 mmol)를, MeCN (0.5 mL) 중의 상기에서 수득한 물질 (14 mg, 0.047 mmol) 및 트리에틸아민 (13  $\mu$ L, 0.094 mmol) 혼합물에 첨가하였다. MeCN (0.5 mL) 중의 O-(테트라하이드로페란-2-일)-하이드록실아민 (11 mg, 0.094 mmol)을 첨가하여 혼합물을 50°C에서 2시간 교반한 다음 TFA 수용액 (0.1 M, 250  $\mu$ L) 및 TFA (20  $\mu$ L)를 첨가하였다. 혼합물을 50°C에서 2시간 동안 교반한 다음 표제 화합물을 역상 크로마토그래피로 분리하였다 (Kinetex C18, 5  $\mu$ m, 21.2 x 100 mm, 유속 25 mL/min, 농도 구배 0.1% TFA 수용액/아세토니트릴, 15분간). 수율: 2.0 mg (14%, 2 단계); 백색 고체.
- [0947] 실시예 62
- [0948] 2-(1,3-벤조다이옥솔-5-일)-*N*-하이드록시-1,3-벤조티아졸-6-카르복사미드
- [0949] 일반 공정 F
- [0950] DME (0.6 mL) 및 물 (0.15 mL) 중의 에틸 2-요오도-1,3-벤조티아졸-6-카르복실레이트 중간산물 5 (20 mg, 0.060 mmol) 및 1,3-벤조다이옥솔-5-보론산 (14.9 mg, 0.090 mmol)에, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (3.5 mg, 0.003 mmol) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (17 mg, 0.120 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 100°C에서 30분간 마이크로웨이브 반응조에서 가열하였다. 혼합물을 짧은 실리카 플러그 (1 g)로 여과하고, 용매를 증발시켰다. KOH / MeOH (5 mg/mL, 0.8 mL) 및 50% 하이드록실아민 수용액 (0.6 mL)을 잔사에 첨가하고, 혼합물을 60°C에서 밤새 가열하였다. 표제 화합물을 역상 크로마토그래피로 분리하였다 (Kinetex C18, 5  $\mu$ m, 21.2 x 100 mm, 유속 25 mL/min, 농도 구배 0.1% TFA 수용액/아세토니트릴, 15분간). 수율: 0.7 mg (4%, 2 단계); 백색 고체.
- [0951] 실시예 75

- [0952] *N*-하이드록시-2-[4-(1-메틸에틸)페닐]-1,3-벤조티아졸-5-카르복사미드
- [0953] DCM (3 mL) 중의 메틸 3-아미노-4-플루오로벤조에이트 (100 mg, 0.591 mmol)용액에, 4-(1-메틸에틸)벤조일 클로라이드 (162 mg, 0.887 mmol) 및 피리딘 (96  $\mu$ L, 1.18 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 1시간 교반하였다. 1 M HCl 및 DCM을 첨가하여 상 분리하고, 유기상을 수집한 후 휘발성 물질을 진공 제거하였다. 화합물을 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 수율: 135 mg (72%); 백색 고체. MS (ESI+) m/z 316 [M+H]<sup>+</sup>. HPLC 순도: 99%.
- [0954] 툴루엔 (1 mL) 중의 상기한 메틸 4-플루오로-3-([4-(1-메틸에틸)페닐]카르보닐)아미노)벤조에이트 (50 mg, 0.159 mmol) 용액에 로손 시약 (32 mg, 0.079 mmol)을 첨가하여, 반응 혼합물을 22시간 동안 110°C까지 가열하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 수율: 15 mg (29%); 백색 고체. MS (ESI+) m/z 312 [M+H]<sup>+</sup>. HPLC 순도: 99%.
- [0955] MeOH (0.6 mL) 중의 상기한 메틸 2-[4-(1-메틸에틸)페닐]-1,3-벤조티아졸-5-카르복실레이트 (15 mg, 0.048 mmol)에 KOH-용액 (MeOH 중의 10 mg/mL, 0.6 mL) 및 하이드록실 아민 (50% w/w 수용액, 1.2 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 2시간 60°C에서 교반하였다. 1 M HCl 및 DCM을 첨가하여, 상 분리하였다. 유기상을 수집하고, 용매를 진공 제거하였다. 표제 화합물을 역상 크로마토그래피로 분리하였다 (Kinetex C18, 5  $\mu$ m, 21.2 x 100 mm, 유속 25 mL/min, 농도 구배 0.1% TFA 수용액/아세토니트릴, 15분간). 수율: 9.0 mg (60%); 백색 고체.
- [0956] 실시예 76
- [0957] 2-(4-플루오로페닐)-*N*-하이드록시-1,3-벤조티아졸-5-카르복사미드
- [0958] 일반 공정 G
- [0959] 툴루엔 (2 mL) 중에서 메틸 3-아미노-4-플루오로벤조에이트 (21.0 mg, 0.124 mmol) 및 4-플루오로벤조일 클로라이드 (0.124 mmol)를 1.5시간 동안 110°C에서 가열하였다. 로손 시약 (40 mg, 0.100 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 110°C에서 밤새 교반하였다. 용매를 증발시키고, 잔사를 플래시 크로마토그래피에 의해 5-10% EtOAc/헥산을 용리제로 사용해 정제하였다. 수율: 9.1 mg
- [0960] 하이드록실아민 포타슘 염 / MeOH (ca 1.7 M, 1.5 mL)을 상기 에스테르 화합물에 첨가하고, 혼합물을 60°C에서 45분간 가열한 다음 AcOH (0.5 mL)로 퀸칭하였다. 표제 화합물을 역상 크로마토그래피로 분리하였다 (Kinetex C18, 5  $\mu$ m, 21.2 x 100 mm, 유속 25 mL/min, 농도 구배 0.1% TFA 수용액 / 아세토니트릴, 15분간). 수율: 3.3 mg (36%); 백색 고체.
- [0961] 실시예 80
- [0962] 2-(5-브로모피리딘-3-일)-*N*-하이드록시-1,3-벤조티아졸-5-카르복사미드
- [0963] HATU (116 mg, 0.305 mmol)를 DMF (2 mL) 중의 5-브로모니코틴산 (61.6 mg, 0.305 mmol) 및 DIPEA (66  $\mu$ L, 0.381 mmol)에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 15분간 교반한 다음 DMF (1 mL) 중의 메틸 3-아미노-4-플루오로벤조에이트 (43 mg, 0.254 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 주위 온도에서 10일간 교반한 다음 용매를 증발시키고, 잔사를 플래시 크로마토그래피에 의해 10-20% EtOAc/헥산을 용리제로 사용해 정제하였다. 수율: 28.7 mg (32%).
- [0964] 상기에서 수득한 아미드 화합물 (28.7 mg, 0.081 mmol)과 로손 시약 (32.8 mg, 0.081 mmol)을 툴루엔 (2 mL) 중에서 110°C에서 2일간 가열하였다. 용매를 증발시키고, 잔사를 플래시 크로마토그래피에 의해 20-35% EtOAc/헥산을 용리제로 사용해 정제하였다. 수율: 4.7 mg (17%).
- [0965] 하이드록실아민 포타슘 염 / MeOH (ca 1.7 M, 1.5 mL)을 상기에서 수득한 에스테르 화합물에 첨가하고, 혼합물을 60°C에서 45분간 가열한 다음 AcOH (0.5 mL)로 퀸칭하였다. 표제 화합물을 역상 크로마토그래피로 분리하였다 (Kinetex C18, 5  $\mu$ m, 21.2 x 100 mm, 유속 25 mL/min, 농도 구배 0.1% TFA 수용액 / 아세토니트릴, 15분간). 수율: 0.8 mg (17%); 백색 고체.
- [0966] 실시예 81
- [0967] *N*-하이드록시-2-(7-메톡시-1-벤조푸란-2-일)-1,3-벤조티아졸-5-카르복사미드
- [0968] HATU (116 mg, 0.305 mmol)를 DMF (2 mL) 중의 7-메톡시벤조푸란-2-카르복시산 (58.6 mg, 0.305 mmol) 및

DIPEA ( $66 \mu\text{l}$ , 0.381 mmol)에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 15분간 교반한 다음 DMF (1 ml) 중의 메틸 3-아미노-4-플루오로벤조에이트 (43 mg, 0.254 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 주위 온도에서 10일간 교반한 다음 용매를 증발시키고, 잔사를 플래시 크로마토그래피에 의해 10-20% EtOAc/헥산을 용리제로 사용해 정제하였다. 수율: 40.1 mg (38%); 백색 고체.

[0969] 상기에서 수득한 아미드 화합물 (40.1 mg, 0.114 mmol) 및 로손 시약 (51 mg, 0.114 mmol)을 톨루엔 (2 ml) 중에서 110°C에서 2일간 가열하였다. 용매를 증발시키고, 잔사를 플래시 크로마토그래피에 의해 20-35% EtOAc/헥산을 용리제로 사용해 정제하였다. 수율: 3.3 mg (9%).

[0970] 하이드록실아민 포타슘 염 / MeOH (ca 1.7 M, 1.5 ml)을 상기에서 수득한 에스테르 화합물에 첨가하고, 혼합물을 60°C에서 45분간 가열한 다음 AcOH (0.5 ml)로 퀸칭하였다. 표제 화합물을 역상 크로마토그래피로 분리하였다 (Kinetex C18, 5  $\mu\text{m}$ , 21.2 x 100 mm, 유속 25 ml/min, 농도 구배 0.1% TFA 수용액 / 아세토니트릴, 15분간). 수율: 1.0 mg (30%); 백색 고체.

[0971] 실시예 82

#### 2-(4-에틸페닐)-N-하이드록시-1,3-벤조티아졸-5-카르복사미드

[0973]  $\text{POCl}_3$  ( $44 \mu\text{l}$ , 0.470 mmol)를, MeCN (2 ml) 중의 메틸 3-아미노-4-플루오로벤조에이트 (53.0 mg, 0.313 mmol) 및 4-에틸벤조산 (47.0 mg, 0.313 mmol)에 첨가하고, 혼합물을 100°C에서 30분간 가열하였다. 용매를 증발시키고, 잔사를 플래시 크로마토그래피에 의해 10-20% EtOAc/헥산을 사용해 정제하였다. 수율: 18.5 mg (20%); 백색 고체.

[0974] 상기에서 수득한 아미드 화합물 (18.5 mg, 0.061 mmol) 및 로손 시약 (32 mg, 0.078 mmol)을 톤루엔 (2 ml) 중에서 110°C에서 2일간 가열하였다. 용매를 증발시키고, 잔사를 플래시 크로마토그래피에 의해 20-35% EtOAc/헥산을 용리제로 사용해 정제하였다. 수율: 7.1 mg (39%).

[0975] 하이드록실아민 포타슘 염 / MeOH (ca 1.7 M, 1.5 ml)을 상기에서 수득한 에스테르 화합물에 첨가하고, 혼합물을 60°C에서 45분간 가열한 다음 AcOH (0.5 ml)로 퀸칭하였다. 표제 화합물을 역상 크로마토그래피로 분리하였다 (Kinetex C18, 5  $\mu\text{m}$ , 21.2 x 100 mm, 유속 25 ml/min, 농도 구배 0.1% TFA 수용액 / 아세토니트릴, 15분간). 수율: 5.1 mg (72%); 백색 고체.

[0976] 실시예 83

#### N-하이드록시-2-[4-(1-메틸에틸)페닐][1,3]옥사졸로[5,4-b]피리딘-6-카르복사미드

[0978] 메틸 5-아미노-6-하이드록시피리딘-3-카르복실레이트, 즉 중간산물 6 (25 mg, 0.15 mmol) 및 4-(1-메틸에틸)벤조일 클로라이드 (33 mg, 0.178 mmol)를 마이크로웨이브 바이얼에 넣고, 1,4-다이옥산 (0.5 ml)에 용해시켰다. 혼합물을 마이크로웨이브 반응조에서 130°C까지 30분간 가열하였다. 포스포르옥시 클로라이드 ( $42 \mu\text{l}$ , 0.449 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 마이크로웨이브에서 추가로 60분간 125°C에서 가열하였다. 혼합물을 EtOAc를 사용해 실리카 패드 (1 g)를 통해 여과하였다. 유기 용매를 진공 제거하고, 에스테르 화합물을 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 2-30% EtOAc/n-헵탄을 용리제로 사용해 정제하였다. 수율: 15 mg (34%); 무색 오일. MS (ESI+)  $m/z$  297 [ $\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0979] KOH / MeOH (5 mg/ml, 0.4 ml) 및 50% 하이드록실아민 수용액 (0.4 ml)을 상기에서 수득한 에스테르 화합물 (5 mg, 0.017 mmol)에 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 75분간 교반하였다. 표제 화합물을 역상 크로마토그래피로 분리하였다 (Kinetex C18, 5  $\mu\text{m}$ , 21.2 x 100 mm, 유속 25 ml/min, 농도 구배 0.1% TFA 수용액 / 아세토니트릴, 15분간). 수율: 1.5 mg (30%); 백색 고체.

[0980] 실시예 84

#### N-하이드록시-2-[4-(1-메틸에틸)페닐]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-카르복사미드

[0982] THF (0.8 ml) 중의 메틸-3-브로모-2-아미노피리딘-5-카르복실레이트 (20 mg, 0.087 mmol), 1-에티닐-4-(1-메틸에틸)벤젠 (18.7 mg, 0.130 mmol), 구리(I)-아이오다이드 (3.3 mg, 0.017 mmol),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (6.1 mg, 0.009 mmol) 및 트리에틸아민 ( $24 \mu\text{l}$ , 0.173 mmol) 혼합물을 마이크로웨이브 반응조에서 100°C에서 60분간 가열하였다. 조산물을 물에 붓고, DCM을 첨가하였다. 수상을 DCM으로 추출하였다. 상 분리시켜 유기상을 수집하였다. 용매를 진공 제거하고, 조산물을 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 50% EtOAc/n-헵탄을 용리제로 사용

해 정제하였다. 수율: 28 mg (quant.); 노란색 고체. MS (ESI+) m/z 295 [M+H]<sup>+</sup>.

[0983] NMP (1 ml) 중의 상기한 메틸 6-아미노-5-{[4-(1-메틸에틸)페닐]에티닐}파리딘-3-카르복실레이트 (28 mg, 0.095 mmol)에 KOTBu (32 mg, 0.285 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 60°C까지 가열하였다. 혼합물을 1 M HCl에 끊고, DCM을 첨가하였다. 수상을 DCM으로 추출하였다. 유기상을 조합하여 증발시켰다. 카르복시산을 역상 크로마토그래피로 분리하였다 (Kinetex C18, 5 μm, 21.2 x 100 mm, 유속 25 ml/min, 농도 구배 0.1% TFA 수용액/아세토니트릴, 15분간). 수율: 7 mg (26%); 백색 고체. MS (ESI+) m/z 281 [M+H]<sup>+</sup>. HPLC 순도: 96%.

[0984] HATU (14 mg, 0.037 mmol)를, MeCN (1 ml) 중의 상기 2-[4-(1-메틸에틸)페닐]-1H-파롤로[2,3-b]파리딘-5-카르복시산 (7 mg, 0.025 mmol) 및 Et<sub>3</sub>N (7 μl, 0.050 mmol) 혼합물에 첨가하였다. 30분 후, O-(테트라하이드로파린-2-일)-하이드록실아민 (6 mg, 0.050 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 50°C에서 1시간 동안 교반한 후 TFA (75 μl)를 첨가하고, 50°C에서 3시간 동안 계속 교반하였다. 표제 화합물을 역상 크로마토그래피로 분리하였다 (Kinetex C18, 5 μm, 21.2 x 100 mm, 유속 25 ml/min, 농도 구배 0.1% TFA 수용액/아세토니트릴, 15분간). 수율: 4.2 mg (57%); 밝은 노란색 고체.

[0985] 실시예 85

#### *N-하이드록시-2-[4-(1-메틸에틸)페닐]-1H-파롤로[3,2-b]파리딘-5-카르복사미드*

[0987] THF (0.8 ml) 중의 메틸 5-아미노-6-요오도파리딘-2-카르복실레이트 (Yonekubo, S. et al. PCT Int. Appl., 2008129994, 30 Oct 2008) (25 mg, 0.090 mmol), 1-에티닐-4-(1-메틸에틸)벤젠 (19.5 mg, 0.135 mmol), 구리(I)-아이오다이드 (3.4 mg, 0.018 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6.3 mg, 0.009 mmol) 및 트리에틸아민 (25 μl, 0.180 mmol) 혼합물을 마이크로웨이브 반응조에서 100°C에서 30분간 가열하였다. 혼합물을 물에 끊고, DCM을 첨가하였다. 수상을 DCM으로 추출하였다. 유기층을 조합하여 증발시키고, 조산물을 플래시 크로마토그래피에 의해 50% EtOAc/n-헵탄을 용리제로 사용해 정제하였다. 수율: 26 mg (98%); light-노란색 고체. MS (ESI+) m/z 295 [M+H]<sup>+</sup>.

[0988] NMP (1 ml) 중의 상기한 메틸 5-아미노-6-{[4-(1-메틸에틸)페닐]에티닐}파리딘-2-카르복실레이트 (26 mg, 0.088 mmol)에 KOTBu (30 mg, 0.265 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 1.5시간 동안 60°C까지 가열하였다. 혼합물을 1 M HCl에 끊고, DCM을 첨가하였다. 수상을 DCM으로 추출하였다. 유기층을 조합하여 증발시키고, 잔사를 역상 크로마토그래피로 정제하였다 (Kinetex C18, 5 μm, 21.2 x 100 mm, 유속 25 ml/min, 농도 구배 0.1% TFA 수용액/아세토니트릴, 15분간). 수율: 15 mg (61%); 노란색 고체. MS (ESI+) m/z 281 [M+H]<sup>+</sup>. HPLC 순도: 100%.

[0989] HATU (31 mg, 0.080 mmol)를 MeCN (1.5 ml) 중의 상기 2-[4-(1-메틸에틸)페닐]-1H-파롤로[2,3-b]파리딘-5-카르복시산 (15 mg, 0.054 mmol) 및 Et<sub>3</sub>N (15 μl, 0.107 mmol) 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30분간 교반한 다음 O-(테트라하이드로파린-2-일)-하이드록실아민 (11 mg, 0.107 mmol)을 첨가한 다음 혼합물을 50°C에서 1시간 동안 교반 후 TFA (150 μl)를 첨가하여 3시간 동안 50°C에서 계속 교반하였다. 표제 화합물을 역상 크로마토그래피로 분리하였다 (Gemini-NX C18, 5 μm, 21x50 mm, 유속 25 ml/min, 농도 구배: 물 (50 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> pH 10)/ 아세토니트릴, 12분간). 수율: 5 mg (32%); 밝은 노란색 고체.

[0990] 실시예 86

#### *N-하이드록시-6-[4-(1-메틸에틸)페닐]-7H-파롤로[2,3-d]파리미딘-2-카르복사미드*

[0992] 소듐 시아니드 (28 mg, 0.576 mmol) 수용액 (0.25 ml)에, 실온에서, DMSO (0.75 ml), DABCO (54 mg, 0.480 mmol) 및 4-아미노-5-브로모-2-클로로파리미딘 (100 mg, 0.48 mmol)를 DMSO (0.5 ml) 중에 첨가하였다. 혼합물을 60°C에서 18시간 동안 교반하였다. 물 및 DCM을 첨가하여, 상 분리하였다. 유기 상을 수집하고, 용매를 진공 제거하였다. 조산물을 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 50% EtOAc/n-헵탄을 용리제로 사용해 정제하였다. 수율: 67 mg (70%); 노란색 고체. MS (ESI+) m/z 199/201 [M+H]<sup>+</sup>. HPLC 순도: 100%.

[0993] THF (0.8 ml) 중의 상기에서 수득한 4-아미노-5-브로모파리미딘-2-카르보니트릴 (30 mg, 0.151 mmol), 1-에티닐-4-(1-메틸에틸)벤젠 (33 mg, 0.226 mmol), 구리(I)-아이오다이드 (5.7 mg, 0.030 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10.6 mg, 0.015 mmol) 및 Et<sub>3</sub>N (42 μl, 0.301 mmol) 혼합물을, 마이크로웨이브 반응조에서 100°C에서 30분간 가열하였다. 혼합물을 물에 끊고, DCM을 첨가하였다. 수상을 DCM으로 추출하였다. 유기상을 조합하여 증발시키고, 조

산물을 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 50% EtOAc/n-헵탄을 용리제로 사용해 정제하였다. 수율: 40 mg (quant.); 노란색 고체. MS (ESI+) m/z 263 [M+H]+. HPLC 순도: 98%.

[0994] 무수 EtOH (0.8 ml) 및 물 (0.2 ml) 중의 상기한 4-아미노-5-{[4-(1-메틸에틸)페닐]에티닐}파리미딘-2-카르보니트릴 (15 mg, 0.057 mmol) 용액에, NaOH (11 mg, 0.286 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 80°C에서 48시간 동안 교반하였다. 1 M HCl 및 DCM을 첨가하여, 상 분리하였다. 유기상을 수집하고, 용매를 진공 제거하였다. 수율: 18 mg; 백색 고체. MS (ESI+) m/z 282 [M+H]+.

[0995] HATU (18 mg, 0.064 mmol)를, MeCN (1.5 ml) 중의 상기한 6-[4-(1-메틸에틸)페닐]-7H-파롤로[2,3-d]파리미딘-2-카르복시산 (18 mg, 0.064 mmol) 및 Et<sub>3</sub>N (18 μl, 0.128 mmol)에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30분간 교반한 다음 O-(테트라하이드로페란-2-일)-하이드록실아민 (13 mg, 0.128 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 50°C에서 3시간 동안 교반한 다음 TFA (180 μl)를 첨가하여 50°C에서 3시간 동안 계속 교반하였다. 표제 화합물을 역상 크로마토그래피로 분리하였다 (Gemini-NX C18, 5 μm, 21x50 mm, 유속 25 ml/min, 농도 구배: 물 (50 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> pH 10)/ 아세토니트릴, 12분간). 수율: 5 mg (26%); 밝은 노란색 고체.

[0996] 실시예 87

#### *N*-하이드록시-2-[4-(1-메틸에틸)페닐]티에노[2,3-b]파리딘-5-카르복사미드

[0998] 메틸 5-브로모-6-하이드록시파리딘-3-카르복실레이트 (200 mg, 0.862 mmol)를 포스포러스 옥시클로라이드 (0.80 ml, 8.62 mmol)에 혼탁하였다. 반응 혼합물을 2시간 환류 가열하였다. 용매를 진공 제거하였다. 수득된 잔사를 톨루엔으로부터 농축시켜, 임의의 과량의 포스포러스 옥시클로라이드를 제거하고, 높은 진공 하에 건조하였다. 물 및 DCM을 조상물에 첨가하여, 상 분리하였다. 유기상을 수집하고, 용매를 진공 제거하였다. 수율: 199 mg (92%); 오프-화이트 고체. MS (ESI+) m/z 250/252/254 [M+H]+. HPLC 순도: 100%.

[0999] DMF (1 ml) 중의 상기에서 수득한 메틸 5-브로모-6-클로로파리딘-3-카르복실레이트 (100 mg, 0.399 mmol) 용액에 포타슘 카보네이트 (83 mg, 0.599 mmol) 및 에탄티올 (43 μl, 0.599 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 20시간 교반한 다음 물 및 DCM을 첨가하여 유기층을 증발시켰다. 조산물을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다. 수율: 106 mg (96%); 오프-화이트 고체. MS (ESI+) m/z 276/278 [M+H]+. HPLC 순도: 100%.

[1000] THF (1 ml) 중의 상기에서 수득한 메틸 5-브로모-6-(에틸설파닐)파리딘-3-카르복실레이트 (50 mg, 0.181 mmol), 1-에티닐-4-(1-메틸에틸)벤젠 (31 mg, 0.217 mmol), 구리(I)-아이오다이드 (6.9 mg, 0.036 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (12.7 mg, 0.018 mmol) 및 트리에틸아민 (50 μl, 0.240 mmol) 혼합물을 마이크로웨이브 반응조에서 110°C에서 60분간 가열하였다. 혼합물을 물에 붓고, DCM을 첨가하였다. 수상을 DCM으로 추출하였다. 유기층을 조합하여 증발시키고, 조산물을 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 10% EtOAc/n-헵탄을 사용해 정제하였다. 수율: 48 mg (78%); 노란색 고체. MS (ESI+) m/z 340 [M+H]+. HPLC 순도: 85%.

[1001] EtOH (1 ml) 중의 상기한 메틸 6-(에틸설파닐)-5-{[4-(1-메틸에틸)페닐]에티닐}파리딘-3-카르복실레이트 (48 mg, 0.141 mmol)에 p-톨루엔설폰산 일수화물 (27 mg, 0.141 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 마이크로웨이브 반응조에서 140°C에서 7.5시간 가열하였다. 용매를 진공 제거하고, 조산물을 플래시 크로마토그래피에 의해 20% EtOAc/n-헵탄을 사용해 정제하였다. 수율: 17 mg (37%); 노란색 고체. MS (ESI+) m/z 326 [M+H]+.

[1002] 상기한 에틸 2-[4-(1-메틸에틸)페닐]티에노[2,3-b]파리딘-5-카르복실레이트 (15 mg, 0.048 mmol)를 KOH / MeOH (5 mg/ml, 1.2 ml) 및 50% 하이드록실아민 수용액 (1.2 ml)에 첨가하고, 혼합물을 60°C에서 90분간 교반하였다. 1 M HCl 및 DCM을 첨가하고, 유기층을 증발시켰다. 표제 화합물을 역상 크로마토그래피로 분리하였다 (Kinetex C18, 5 μm, 21.2 x 100 mm, 유속 25 ml/min, 농도 구배 0.1% TFA 수용액/아세토니트릴, 15분간). 수율: 2.6 mg (16%); 백색 고체.

[1003] 실시예 88

#### *N*-하이드록시-2-[4-(1-메틸에틸)페닐]-1-벤조티오펜-6-카르복사미드

[1005] K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (40 mg, 0.292 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (2.2 mg, 0.010 mmol), 트리사이클로헥실포스핀 (5.5 mg, 0.019 mmol) 및 피발산 (6 mg, 0.058 mmol)을, 자기 교반 막대가 장착된 마이크로웨이브 바이얼에 넣었다. 6-시아노벤조티오펜, 즉 중간산물 13 (31 mg, 0.195 mmol) 및 1-브로모-4-(1-메틸에틸)벤젠 (47 mg, 0.234 mmol)을 DMF (0.6 ml)와 함께 첨가하였다. 밀폐된 반응 바이얼을 마이크로웨이브 반응조에서 180°C에서 30분간 가열하였다. 물 및 DCM을 첨가하고, 유기층을 증발시켰다. 조산물을 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 5% EtOAc/n-헵탄을 용리제로 사

용해 정제하였다. 수율: 18 mg (33%); 백색 고체. MS (ESI+) m/z 278 [M+H]+. HPLC 순도: 97%.

[1006] 무수 EtOH (1.2 ml) 및 물 (0.3 ml) 중의 상기한 2-[4-(1-메틸에틸)페닐]-1-벤조티오펜-6-카르보니트릴 (18 mg, 0.065 mmol) 용액에 소듐 하이드록사이드 (38 mg, 0.973 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 90°C에서 26시간 교반하였다. 1 M HCl 및 DCM을 첨가하고, 유기층을 증발시켰다. 화합물을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다. 수율: 19 mg; 백색 고체. MS (ESI+) m/z 297 [M+H]+.

[1007] HATU (37 mg, 0.097 mmol)를, MeCN (1.5 ml) 중의 상기한 2-[4-(1-메틸에틸)페닐]-1-벤조티오펜-6-카르복시산 (19 mg, 0.065 mmol) 및 Et<sub>3</sub>N (18 μl, 0.130 mmol)에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30분간 교반한 다음 O-(테트라하이드로피란-2-일)-하이드록실아민 (13 mg, 0.130 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 50°C에서 3시간 동안 교반한 다음 TFA (180 μl)를 첨가하고, 50°C에서 3시간 동안 계속 교반하였다. 물 및 DCM을 첨가하고, 유기층을 분리하였다. 표제 화합물을 역상 크로마토그래피로 분리하였다 (Kinetex C18, 5 μm, 21.2 x 100 mm, 유속 25 ml/min, 농도 구배 0.1% TFA 수용액/아세토니트릴, 15분간). 수율: 8 mg (40%); 오프-화이트 고체.

[1008] 실시예 89

#### *N*-하이드록시-2-[4-(1-메틸에틸)페닐]-1-벤조티오펜-5-카르복사미드

[1010] 일반 공정 H

[1011] 팔라듐 아세테이트 (4.7 mg, 0.021 mmol)을, DMF (1 ml) 중의 메틸 벤조티오펜-5-카르복실레이트, 즉 중간산물 7 (80.7 mg, 0.420 mmol), 4-브로모코멘 (83.6 mg, 0.420 mmol), 포타슘 카보네이트 (87.1 mg, 0.630 mmol), 피발산 (12.8 mg, 0.126 mmol) 및 트리사이클로헥실포스핀 (11.8 mg, 0.042 mmol)로 된 질소 풀러싱된 혼합물에 첨가하였다. 밀폐된 시험관을 180°C에서 10분간 마이크로웨이브 반응조에서 가열하였다. 물 및 EtOAc를 첨가하고, 유기층을 증발시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피에 의해 10% EtOAc/헵탄을 용리제로 사용해 정제하였다. 수율: 26 mg (물질에 일부 출발 물질이 함유되어 있었음).

[1012] 금방 제조한 하이드록실아민 포타슘 염 용액 (ca 1.7 M/MeOH, 1.5 ml)을 상기에서 수득한 산물에 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 60°C에서 가열한 후 AcOH (0.5 ml)로 퀸칭하였다. 표제 화합물을 역상 크로마토그래피로 분리하였다 (Kinetex C18, 5 μm, 21.2 x 100 mm, 유속 25 ml/min, 농도 구배 0.1% TFA 수용액 / 아세토니트릴, 15분간). 수율: 2.7 mg (2%, 2 단계); 백색 고체.

[1013] 실시예 94

#### *N*-하이드록시-2-(1*H*-피라졸-4-일)-1-벤조티오펜-5-카르복사미드

[1015] 일반 공정 I

[1016] DME (0.6 ml) 및 물 (0.2 ml) 중의 메틸 2-요오도벤조티오펜-5-카르복실레이트, 즉 중간산물 8 (20 mg, 0.063 mmol) 및 4,4,5,5-테트라메틸-2-(1*H*-피라졸-4-일)-1,3,2-다이옥사보롤란 (18.3 mg, 0.094 mmol) 용액에, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (17 mg, 0.126 mmol) 및 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (4 mg, 0.003 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 마이크로웨이브 조사 하에 30분간 120°C에서 가열하였다. 조 혼합물을 물에 끊고, DCM으로 추출하였다. 유기 상을 수집하고, 용매를 진공 제거하였다.

[1017] 상기에서 수득한 중간산물에 KOH / MeOH (5 mg/ml, 1 ml) 및 50% 하이드록실아민 수용액 (1 ml)을 첨가하고, 혼합물을 60°C에서 90분간 가열하였다. AcOH 및 DCM/THF를 첨가하여, 상 분리하였다. 유기 상을 수집하고, 용매를 진공 제거하였다. 표제 화합물을 역상 크로마토그래피로 분리하였다 (Kinetex C18, 5 μm, 21.2 x 100 mm, 유속 25 ml/min, 농도 구배 0.1% TFA 수용액/아세토니트릴, 15분간). 수율: 1.8 mg; 백색 고체.

[1018] 실시예 110

#### *N*-하이드록시-2-[4-(1-메틸에틸)페닐]티에노[3,2-b]파리딘-6-카르복사미드

[1020] DMF (10 ml) 중의 6-브로모티에노[3,2-b]파리딘 (Holladay, M et al. WO 2015031613A1) (565 mg, 6-클로로티에노[3,2-b]파리딘과의 3:7 혼합물) 용액에, Zn(CN)<sub>2</sub> (620 mg, 5.28 mmol) 및 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (153 mg, 0.132 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 마이크로웨이브 반응조에서 125°C에서 180분간 가열하였다. 혼합물을 EtOAc를 사용해 셀라이트 패드로 여과하고, 용매를 진공 제거하였으며, 조산물을 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 20-50% EtOAc/n-헵탄을 용리제로 사용해 정제하였다. 수율: 40 mg (ca. 20%); 노란색 고체. MS (ESI+) m/z 161

[M+H]<sup>+</sup>. HPLC 순도: 100%.

[1021] THF (3 ml) 중의 상기한 티에노[3,2-b]페리딘-6-카르보니트릴 (40 mg, 0.25 mmol) 용액을 -78°C까지 냉각시켰다. 금방 제조한 LDA 용액 (0.60 ml, ca. THF/헥산 중의 0.5 M, 0.30 mmol)을 점적 첨가하고, 혼합물을 15분간 교반하였다. 요오드 (76 mg, 0.30 mmol)를 첨가하고, 반응물을 1시간 동안 -50°C에 도달하게 하였다. 1 M HCl 및 DCM을 첨가하고, 유기 상을 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 용액으로 행군 후 증발시켰다. 수율: 61 mg (85%); 노란색 고체. MS (ESI+) m/z 287 [M+H]<sup>+</sup>.

[1022] Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (4 mg, 0.004 mmol)를, 1,4-다이옥산 (0.6 ml) 및 물 (1.5 ml) 중의 상기한 2-요오도티에노[3,2-b]페리딘-6-카르보니트릴 (20 mg, 0.070 mmol), 4-이소프로필페닐보론산 (17 mg, 0.105 mmol) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (19 mg, 0.140 mmol)에 첨가하였다. 혼합물을 100°C에서 30분간 마이크로웨이브 반응조에서 가열하였다. 조 혼합물을 EtOAc를 사용해 실리카 패드 (1 g)를 통해 여과하고, 용매를 진공 제거하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피에 의해 20% EtOAc/n-헵탄을 용리제로 사용해 정제하였다. 수율 12 mg (62%). MS (ESI+) m/z 279 [M+H]<sup>+</sup>.

[1023] 무수 EtOH (1.2 ml) 및 물 (0.3 ml) 중의 상기한 2-[4-(1-메틸에틸)페닐]티에노[3,2-b]페리딘-6-카르보니트릴 (12 mg, 0.043 mmol)에 소듐 하이드록사이드 (43 mg, 1.08 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 90°C에서 90분간 교반하였다. 1 M HCl 및 DCM/THF를 첨가하여, 상 분리하였다. 유기 상을 수집하고, 용매를 진공 제거하였다. 오프-화이트 고체. MS (ESI+) m/z 298 [M+H]<sup>+</sup>. HPLC 순도: 98 %. 잔류물을 MeCN (1 ml)에 용해하였다. Et<sub>3</sub>N (12 μl, 0.086 mmol) 및 HATU (25 mg, 0.065 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30분간 교반한 다음 O-(테트라하이드로페란-2-일)-하이드록실아민 (13 mg, 0.130 mmol)을 첨가하였으며, 혼합물을 50°C에서 3시간 동안 교반하였다. TFA (120 μl)를 첨가하여, 50°C에서 3시간 동안 계속 교반하였다. 표제 화합물을 역상 크로마토그래피로 분리하였다 (Kinetex C18, 5 μm, 21.2 x 100 mm, 유속 25 ml/min, 농도 구배 0.1% TFA 수용액/아세토니트릴, 15분간). 수율: 6.9 mg (51%); 노란색 고체.

[1024] 실시예 111

#### *N*-하이드록시-2-[4-(1-메틸에틸)페닐]-1-벤조푸란-5-카르복사미드

[1026] Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8.6 mg, 0.012 mmol)을, THF (2 ml) 중의 메틸 4-하이드록시-3-요오도벤조에이트 (34 mg, 0.122 mmol), 4-이소프로필페닐아세틸렌 (26.4 mg, 0.183 mmol), CuI (4.6 mg, 0.024 mmol) 및 Et<sub>3</sub>N (24.7 mg, 0.245 mmol)로 된 질소 플러싱된 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 100°C에서 30분간 마이크로웨이브 반응조에서 가열하였다. 용매를 증발시키고, 잔사를 플래시 크로마토그래피에 의해 5%-10% EtOAc/헵탄을 사용해 정제하였다. 수율: 14.4 mg (40%); 노란색 고체. MS (ESI+) m/z 295 [M+H]<sup>+</sup>. HPLC 순도: 80%.

[1027] 금방 제조한 하이드록실아민 포타슘 염 용액 (ca 1.7 M/MeOH, 1.5 ml)을 상기에서 수득한 산물 (14.4 mg, 0.049 mmol)에 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 60°C에서 가열한 후 AcOH (0.5 ml)로 퀸칭하였다. 표제 화합물을 역상 크로마토그래피로 분리하였다 (Kinetex C18, 5 μm, 21.2 x 100 mm, 유속 25 ml/min, 농도 구배 0.1% TFA 수용액 / 아세토니트릴, 15분간). 수율: 4.6 mg (32%); 백색 고체.

[1028] 실시예 112

#### *N*-하이드록시-2-[4-(1-메틸에틸)페닐]-1-벤조푸란-6-카르복사미드

[1030] Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (11.0 mg, 0.016 mmol)을, THF (2 ml) 중의 메틸 3-하이드록시-4-요오도벤조에이트 (43.4 mg, 0.156 mmol), 4-이소프로필페닐아세틸렌 (33.8 mg, 0.234 mmol), CuI (5.9 mg, 0.031 mmol) 및 Et<sub>3</sub>N (32 mg, 0.312 mmol)로 된 질소 플러싱된 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 100°C에서 30분간 마이크로웨이브 반응조에서 가열하였다. 용매를 증발시키고, 잔사를 플래시 크로마토그래피에 의해 5%-10% EtOAc/헵탄을 사용해 정제하였다. 수율: 9.7 mg (21%); 노란색 고체.

[1031] 금방 제조한 하이드록실아민 포타슘 염 용액 (ca 1.7 M/MeOH, 1.5 ml)을 상기에서 수득한 산물에 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 60°C에서 가열한 후 AcOH (0.5 ml)로 퀸칭하였다. 표제 화합물을 역상 크로마토그래피로 분리하였다 (Kinetex C18, 5 μm, 21.2 x 100 mm, 유속 25 ml/min, 농도 구배 0.1% TFA 수용액 / 아세토니트릴, 15분간). 수율: 3.1 mg (32%); 백색 고체.

[1032] 실시예 113

- [1033] *N*-하이드록시-2-[4-(1-메틸에틸)페닐]푸로[2,3-b]파리딘-5-카르복사미드
- [1034] Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (12.5 mg, 0.0177 mmol)을, Et<sub>3</sub>N (1 ml) 중의 메틸 5-브로모-6-하이드록시니코티네이트 (82.1 mg, 0.354 mmol), 4-이소프로필페닐아세틸렌 (77 mg, 0.531 mmol) 및 CuI (6.7 mg, 0.0354 mmol)로 된 질소 플러싱된 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 80°C에서 밤새 밀폐된 바이얼에서 가열하였다. 용매를 증발시키고, 조 물질을 플래시 크로마토그래피에 의해 10–20% EtOAc/헥산을 용리제로 사용해 정제하였다. 수율: 6.0 mg (6%); 백색 고체.
- [1035] 금방 제조한 하이드록실아민 포타슘 염 용액 (ca 1.7 M/MeOH, 1.5 ml)을 상기에서 수득한 산물에 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 60°C에서 가열한 후 AcOH (0.5 ml)로 퀸칭하였다. 표제 화합물을 역상 크로마토그래피로 분리하였다 (Kinetex C18, 5 μm, 21.2 x 100 mm, 유속 25 ml/min, 농도 구배 0.1% TFA 수용액 / 아세토니트릴, 15분간). 수율: 2.0 mg (33%); 백색 고체.
- [1036] 실시예 114
- [1037] *N*-하이드록시-2-[4-(1-메틸에틸)페닐]푸로[3,2-b]파리딘-5-카르복사미드
- [1038] 5-하이드록시피콜린산 (229 mg, 1.65 mmol)을 25% 암모니아 수용액 (10 ml)에 용해하였다. 물 (20 ml) 중의 요오드 (418 mg, 1.65 mmol) 및 KI (1.37 g, 8.25 mmol) 용액을 점적 첨가하였다. 혼합물을 주위 온도에서 밤새 교반하였다. pH를 10% 시트르산을 사용해 4로 조정하였다. 수증을 EtOAc로 여러번 추출하였다. 유기층을 조합하여 건조 (MgSO<sub>4</sub>) 및 농축하였다. 수율: 473 mg (108%); 갈색 오일. 상기에서 수득한 조 물질을 MeOH (5 ml)에 용해하고, 티오닐 클로라이드 (340 μl, 4.95 mmol)를 점적 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 환류 가열하였다. EtOAc 및 포화 NaHCO<sub>3</sub>를 첨가하였다. 수성 층을 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 조합하여 건조 (MgSO<sub>4</sub>) 및 증발시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피에 의해 3% MeOH/DCM을 사용해 정제하였다. 수율: 140.1 mg (30%); 백색 고체. MS (ESI+) *m/z* 280 [M+H]<sup>+</sup>. HPLC 순도: 90%.
- [1039] Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (19.2 mg, 0.0271 mmol)을, THF (1 ml) 중의 상기에서 수득한 물질 (75.5 mg, 0.271 mmol), 4-이소프로필페닐아세틸렌 (58.5 mg, 0.406 mmol), 트리에틸아민 (75 μl, 0.542 mmol) 및 CuI (10.3 mg, 0.054 mmol)로 된 질소 플러싱된 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 100°C에서 30분간 마이크로웨이브 반응조에서 가열하였다. 용매를 증발시키고, 조 물질을 플래시 크로마토그래피에 의해 0–5% MeOH/DCM을 용리제로 사용해 정제하였다. 수율: 70.1 mg (88%); 노란색 고체.
- [1040] 금방 제조한 하이드록실아민 포타슘 염 용액 (ca 1.7 M/MeOH, 1.5 ml)을 상기에서 수득한 산물 (16.3 mg, 0.055 mmol)에 첨가하고, 혼합물을 60°C에서 45분간 가열하였다. AcOH (0.5 ml)로 퀸칭하고, 역상 크로마토그래피로 정제하였다 (Kinetex C18, 5 μm, 21.2 x 100 mm, 유속 25 ml/min, 농도 구배 0.1% TFA 수용액 / 아세토니트릴, 15분간). 수율: 5.4 mg (33%); 백색 고체.
- [1041] 실시예 115
- [1042] *N*-하이드록시-2-[4-(1-메틸에틸)페닐]푸로[3,2-b]파리딘-6-카르복사미드
- [1043] 티오닐 클로라이드 (780 μl, 10.7 mmol)를, MeOH (5 ml) 중의 5-하이드록시니코틴산 (497 mg, 3.57 mmol) 혼탁액에 점적 첨가하였다. 혼합물을 60°C에서 밤새 가열하였다. 0.1 M 포타슘 포스페이트 완충제 (pH 7) (50 ml)를 첨가하고, 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 조합하여 건조 (MgSO<sub>4</sub>). 수율: 354 mg (65%); 백색 고체.
- [1044] 상기에서 수득한 물질 (354 mg, 2.31 mmol)을 물 (35 ml)에 혼탁하였다. 소듐 카보네이트 (490 mg, 4.62 mmol) 및 요오드 (586 mg, 2.31 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 주위 온도에서 1.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 1 M HCl을 사용해 중화하였다. 수성 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 유기층을 조합하여 건조 (MgSO<sub>4</sub>) 및 증발시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피에 의해 2% MeOH/DCM을 용리제로 사용해 정제하였다. 수율: 226.3 mg; (35%) 백색 고체.
- [1045] Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5.2 mg, 0.00735 mmol)을, THF (1 ml) 중의 상기한 메틸 6-요오도-5-하이드록시니코티네이트 (41 mg, 0.147 mmol), 4-이소프로필페닐아세틸렌 (31.8 mg, 0.220 mmol), 트리에틸아민 (41 μl 0.294 mmol) 및 CuI (2.8 mg, 0.0147 mmol)로 된 질소 플러싱된 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 100°C에서 30분간 마이크로웨이브 반응조에서 가열하였다. 용매를 증발시키고, 잔사를 플래시 크로마토그래피에 의해 헥산/EtOAc 2:1을 용리제로

사용해 정제하였다. 수율: 27 mg (62%); 옅은 노란색 고체.

- [1046] 금방 제조한 하이드록실아민 포타슘 염 용액 (ca 1.7 M/MeOH, 1.5 ml)을 상기에서 수득한 산물 (27 mg, 0.091 mmol)에 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 60°C에서 가열한 후 AcOH (0.5 ml)로 퀸칭하였다. 표제 화합물을 역상 크로마토그래피로 분리하였다 (Kinetex C18, 5 μm, 21.2 x 100 mm, 유속 25 ml/min, 농도 구배 0.1% TFA 수용액 / 아세토니트릴, 15분간). 수율: 22.0 mg (82%); 노란색 고체.
- [1047] 실시예 116
- [1048] *N*-하이드록시-2-[4-(1-메틸에틸)페닐]푸로[2,3-b]페리딘-6-카르복사미드
- [1049] Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mg, 0.0424 mmol)을, THF (1.5 ml) 중의 메틸 5-브로모-6-옥소-1,6-다이하이드로페리딘-2-카르복실레이트 (98.4 mg, 0.424 mmol), 4-이소프로필페닐아세틸렌 (92 mg, 0.636 mmol), CuI (16.1 mg, 0.0848 mmol) 및 Et<sub>3</sub>N (600 μl)으로 된 질소 플러싱된 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 100°C에서 마이크로웨이브 반응조에서 15분간 가열하였다. 용매 증발시키고, 잔사를 플래시 크로마토그래피에 의해 20-33% EtOAc를 용리제로 사용해 정제하였다. 수율: 55.5 mg (44%); 베이지색 고체.
- [1050] 하이드록실아민 포타슘 염 용액 (ca 1.7 M/MeOH, 1.5 ml)을 상기에서 수득한 물질 (21.0 mg, 0.071 mmol)에 첨가하고, 혼합물을 60°C에서 1시간 교반한 다음 AcOH (0.5 ml)로 퀸칭하였다. 표제 화합물을 역상 크로마토그래피로 분리하였다 (Kinetex C18, 5 μm, 21.2 x 100 mm, 유속 25 ml/min, 농도 구배 0.1% TFA 수용액 / 아세토니트릴, 15분간). 수율: 15.7 mg (75%); 백색 고체.
- [1051] 실시예 117
- [1052] 2-[(다이에틸아미노)메틸]-*N*-하이드록시-1-벤조푸란-6-카르복사미드 트리플루오로아세테이트
- [1053] 일반 공정 J
- [1054] Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6.2 mg, 0.0087 mmol)을, THF (2 ml) 중의 메틸 3-하이드록시-4-요오도벤조에이트 (49 mg, 0.176 mmol), 3-다이에틸아미노-1-프로핀 (29.4 mg, 0.264 mmol), CuI (3.4 mg, 0.0176 mmol) 및 트리에틸아민 (61 μl, 0.440 mmol)으로 된 질소 플러싱된 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 100°C에서 30분간 마이크로웨이브 반응조에서 가열하였다. 포화 NaHCO<sub>3</sub> 및 EtOAc를 첨가하고, 수상을 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 조합하여 증발시키고, 잔사를 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 수율: 7.9 mg (17%).
- [1055] 하이드록실아민 포타슘 염 / MeOH (ca 1.7 M, 1.5 ml)을 상기에서 수득한 에스테르 화합물에 첨가하고, 혼합물을 60°C에서 가열한 다음 AcOH (0.5 ml)로 퀸칭하였다. 표제 화합물을 역상 크로마토그래피로 분리하였다 (Kinetex C18, 5 μm, 21.2 x 100 mm, 유속 25 ml/min, 농도 구배 0.1% TFA 수용액 / 아세토니트릴, 15분간). 수율: 7.2 mg (63%); 무색 오일.
- [1056] 실시예 120
- [1057] 3-클로로-*N*-하이드록시-2-페닐-1*H*-인돌-6-카르복사미드
- [1058] 일반 공정 K
- [1059] 메틸 2-브로모-3-클로로-1*H*-인돌-6-카르복실레이트, 즉 중간산물 10 (44 mg, 0.14 mmol), 페닐보론산 (26 mg, 0.21 mmol), 트리에틸아민 (42 mg, 0.42 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (5 mg, 7 μmol) 및 물 (100 μl)을 아세토니트릴 (2 ml) 중에서 혼합하였다. 반응 혼합물을 80°C에서 밤새 교반하였다. 물 및 톤투엔을 첨가하였다. 유기 상을 포화 NaHCO<sub>3</sub> 및 브린으로 헹구고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조 및 여과한 다음 농축하였다. 잔류물을 역상 크로마토그래피로 정제하였다 (Kinetex, C18, 5 μm, 21x100 mm, 유속 25 ml/min, 농도 구배: 물 (0.1% TFA) / 아세토니트릴, 15분간). 순수한 분획들을 모아, 농축하고, 진공 건조하였다.
- [1060] 금방 제조한 하이드록실아민 포타슘 염 용액 (ca 1.7 M/MeOH, 1.5 ml)을 상기에서 수득한 산물에 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 60°C에서 가열한 후 AcOH (0.1 ml)로 퀸칭하였다. 표제 화합물을 역상 크로마토그래피로 분리하였다 (Kinetex C18, 5 μm, 21.2 x 100 mm, 유속 25 ml/min, 농도 구배 0.1% TFA 수용액 / 아세토니트릴, 15분간). 수율: 3.8 mg (9%, 2 단계); 백색 고체.
- [1061] 실시예 122

[1062] 2-브로모-3-클로로-N-하이드록시-1*H*-인돌-6-카르복사미드

금방 제조한 하이드록실아민 포타슘 염 용액 (ca 1.7 M/MeOH, 1.5 ml)을 메틸 2-브로모-3-클로로-1*H*-인돌-6-카르복실레이트, 즉 중간산물 10, (24 mg, 75  $\mu$ mol)에 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 60°C에서 가열한 후 AcOH (0.2 ml)로 퀸칭하였다. 표제 화합물을 역상 크로마토그래피로 분리하였다 (Kinetex C18, 5  $\mu$ m, 21.2 x 100 mm, 유속 25 ml/min, 농도 구배 0.1% TFA 수용액 / 아세토니트릴, 15분간). 수율: 4 mg (18%).

[1064] 실시예 123

*N*-하이드록시-2-(페닐아미노)-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드

[1066] 일반 공정 L

메틸 2-클로로-1*H*-벤즈이미다졸-6-카르복실레이트, 즉 중간산물 11 (11 mg, 0.050 mmol) 및 아닐린 (0.075 mmol)을 1,3-다이메틸-2-이미다졸리디논 (400  $\mu$ l) 중에서 2일간 120°C에서 가열하였다. 반응 혼합물을 메탄올/물로 희석하여 역상 크로마토그래피로 정제하였다 (Gemini-NX, C18, 5  $\mu$ m, 21x100 mm, 유속 25 ml/min, 농도 구배: 물 (50 mM 암모늄 바이카보네이트, pH 10) / 아세토니트릴, 15분간). 순수한 분획들을 모아, 농축하고, 진공 건조하였다.

금방 제조한 하이드록실아민 포타슘 염 용액 (ca 1.7 M/MeOH, 0.7 ml)을 상기에서 수득한 산물에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음 AcOH (0.2 ml)로 퀸칭하였다. 표제 화합물을 역상 크로마토그래피로 분리하였다 (Kinetex C18, 5  $\mu$ m, 21.2 x 100 mm, 유속 25 ml/min, 농도 구배 0.1% TFA 수용액 / 아세토니트릴, 15분간). 수율: 3.8 mg (9%, 2 단계); 백색 고체.

[1069] 실시예 137

*N*-하이드록시-1-메틸-2-(페닐아미노)-1*H*-벤즈이미다졸-5-카르복사미드

[1071] 일반 공정 M

메틸 2-클로로-1*H*-벤즈이미다졸-6-카르복실레이트, 즉 중간산물 12 (11.3 mg, 0.050 mmol) 및 아닐린 (0.075 mmol)을 1,3-다이메틸-2-이미다졸리디논 (400  $\mu$ l) 중에서 2일간 120°C에서 가열하였다. 반응 혼합물을 메탄올/물로 희석하여 역상 크로마토그래피로 정제하였다 (Gemini-NX, C18, 5  $\mu$ m, 21x100 mm, 유속 25 ml/min, 농도 구배: 물 (50 mM 암모늄 바이카보네이트, pH 10) / 아세토니트릴, 15분간). 순수한 분획들을 모아, 농축하고, 진공 건조하였다.

금방 제조한 하이드록실아민 포타슘 염 용액 (ca 1.7 M/MeOH, 0.7 ml)을 상기에서 수득한 산물에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음 AcOH (0.2 ml)로 퀸칭하였다. 표제 화합물을 역상 크로마토그래피로 분리하였다 (Kinetex C18, 5  $\mu$ m, 21.2 x 100 mm, 유속 25 ml/min, 농도 구배 0.1% TFA 수용액 / 아세토니트릴, 15분간). 수율: 9 mg (67%, 2 단계); 백색 고체.

[1074] 실시예 147

2-(3,4-다이메톡시페닐)-*N*-하이드록시-1-벤조티오펜-6-카르복사미드

[1076] 일반 공정 N

Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (4 mg, 0.004 mmol)를, 1,4-다이옥산 (0.6 ml) 및 물 (150  $\mu$ l) 중의 2-요오도-1-벤조티오펜-6-카르보니트릴, 즉 중간산물 14 (20 mg, 0.070 mmol), 3,4-다이메톡시페닐보론산 (17.2 mg, 0.094 mmol) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (19 mg, 0.140 mmol) 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 100°C에서 30분간 마이크로웨이브 반응조에서 가열하였다. 조 혼합물을 EtOAc를 사용해 짧은 실리카 플러그로 여과하고, 용매를 진공 제거하였다. 잔류물을 역상 크로마토그래피로 정제하였다 (Kinetex C18, 5  $\mu$ m, 21.2 x 100 mm, 유속 25 ml/min, 농도 구배 0.1% TFA 수용액 / 아세토니트릴, 15분간). 수율: 11.4 mg (52%); 백색 고체.

EtOH (1 ml) 및 1 M NaOH (1 ml)를 상기에서 수득한 니트릴 혼합물에 첨가하고, 이 혼합물을 75°C에서 3일간 가열하였다. EtOAc 및 1 M HCl을 첨가하였다. 유기층 분리하여, 증발시켰다. 잔류물을 DMF (1 ml) 및 DIPEA (12.6  $\mu$ l, 0.072 mmol)에 용해하고, HATU (16.5 mg, 0.043 mmol) 및 O-(테트라하이드로파란-2-일)-하이드록실아민 (5.5 mg, 0.043 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, TFA (200  $\mu$ l) 및 물 (50  $\mu$ l)을 첨가하였다. 혼합물을 2시간 교반하고, 표제 화합물을 역상 크로마토그래피로 분리하였다 (Kinetex C18, 5  $\mu$ m,

21.2 x 100 mm, 유속 25 ml/min, 농도 구배 0.1% TFA 수용액 / 아세토니트릴, 15분간). 수율: 7.1 mg (63%, 2 단계); 백색 고체.

[1079] 실시예 151

*N*-하이드록시-2-(하이드록시메틸)-1-벤조푸란-5-카르복사미드

Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (42.8 mg, 0.0605 mmol)을, THF (3 ml) 중의 메틸 4-하이드록시-3-요오도벤조에이트 (337 mg, 1.21 mmol), 프로파길 알코올 (105  $\mu$ l, 1.81 mmol), CuI (23 mg, 0.121 mmol) 및 트리에틸아민 (420  $\mu$ l, 3.03 mmol)로 된 질소 플러싱된 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 100°C에서 30분간 마이크로웨이브 반응조에서 가열하였다. 용매를 증발시키고, 잔사를 플래시 크로마토그래피에 의해 헥산/EtOAc 2:1을 용리제로 사용해 정제하였다. 수율: 84.5 mg (34%); 베이지색 고체. MS(ESI+) *m/z* 207 [M+H]<sup>+</sup>. HPLC 순도: 95%. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CD<sub>3</sub>OD) ppm 8.27 (d, *J*=1.2 Hz, 1 H) 7.97 (dd, *J*=8.9, 1.8 Hz, 1 H) 7.52 (d, *J*=8.9 Hz, 1 H) 6.81 (s, 1 H) 4.69 (s, 2 H) 3.91 (s, 3 H).

[1082] 하이드록실아민 포타슘 염 / MeOH (ca 1.7 M, 1.5 ml)을 상기에서 수득한 에스테르 화합물 (5.6 mg, 0.027 mmol)에 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 60°C에서 가열한 후 AcOH (0.5 ml)로 퀸칭하였다. 표제 화합물을 역상 크로마토그래피로 분리하였다 (Kinetex C18, 5  $\mu$ m, 21.2 x 100 mm, 유속 25 ml/min, 농도 구배 0.1% TFA 수용액 / 아세토니트릴, 15분간). 수율: 2.0 mg (36%); 백색 고체.

[1083] 실시예 152

*N*-하이드록시-2-[6-(4-메틸페페리딘-1-일)페리딘-3-일]-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드 트리플루오로아세테이트

[1085] 일반 공정 0

[1086] 메틸 2-(6-클로로페리딘-3-일)-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복실레이트인 중간산물 15 (50 mg, 0.173 mmol) 및 4-메틸페페리딘 (51.6 mg, 0.519 mmol)을 다이옥산 (2 ml) 및 MeCN (1 ml) 중에서 150°C에서 20분간 마이크로웨이브 반응조에서 가열하였다. 용매를 증발시키고, 하이드록실아민 포타슘 염 (ca 1.7 M/MeOH, 1.5 ml)을 첨가하였다. 혼합물을 60°C에서 30분간 가열한 다음 AcOH (0.5 ml)로 퀸칭하였다. 표제 화합물을 역상 크로마토그래피로 분리하였다 (Kinetex C18, 5  $\mu$ m, 21.2 x 100 mm, 유속 25 ml/min, 농도 구배 0.1% TFA 수용액 / 아세토니트릴, 15분간). 수율: 18.6 mg (46%, 2 단계); 백색 고체.

[1087] 실시예 161

*N*-하이드록시-2-(6-페닐페리딘-3-일)-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드 트리플루오로아세테이트

[1089] PEPPSI -iPr<sup>TM</sup> (ca 2 mg)을, 톨루엔 (1 ml) 및 MeOH (1 ml) 중의 에틸 2-(6-클로로페리딘-3-일)-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복실레이트, 즉 중간산물 15 (23 mg, 0.080 mmol), 페닐보론산 (14.6 mg, 0.120 mmol) 및 포타슘 카보네이트 (22 mg, 0.160 mmol) 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 100°C에서 30분간 마이크로웨이브 반응조에서 가열하였다. 물 및 EtOAc를 첨가하고, 유기층을 분리하여 증발시켰다.

[1090] 하이드록실아민 포타슘 염 (ca 1.7 M/MeOH, 1.5 ml)을 상기에서 수득한 에스테르 화합물에 첨가하고, 혼합물을 60°C에서 1시간 동안 교반한 다음 트리플루오로아세트산 (300  $\mu$ l)을 첨가하고, 표제 화합물을 역상 크로마토그래피로 분리하였다 (Kinetex C18, 5  $\mu$ m, 21.2 x 100 mm, 유속 25 ml/min, 농도 구배 0.1% TFA 수용액 / 아세토니트릴, 15분간). 수율: 3.1 mg (9%, 2 단계); 백색 고체.

[1091] 실시예 162

2-[(3-플루오로페녹시)메틸]-*N*-하이드록시-1-벤조푸란-5-카르복사미드

[1093] Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (42.8 mg, 0.0605 mmol)를, THF (3 ml) 중의 메틸 4-하이드록시-3-요오도벤조에이트 (337 mg, 1.21 mmol), 프로파길 알코올 (105  $\mu$ l, 1.81 mmol), CuI (23 mg, 0.121 mmol) 및 트리에틸아민 (420  $\mu$ l, 3.03 mmol)로 된 질소 플러싱된 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 100°C에서 30분간 마이크로웨이브 반응조에서 가열하였다. 용매를 증발시키고, 잔사를 플래시 크로마토그래피에 의해 헥산/EtOAc 2:1을 용리제로 사용해 정제하였다. 수율: 84.5 mg (34%); 베이지색 고체. MS(ESI+) *m/z* 207 [M+H]<sup>+</sup>. HPLC 순도: 95%. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm 8.27 (d, *J*=1.2 Hz, 1 H) 7.97 (dd, *J*=8.9, 1.8 Hz, 1 H) 7.52 (d, *J*=8.9 Hz, 1 H) 6.81

(s, 1 H) 4.69 (s, 2 H) 3.91 (s, 3 H).

[1094] 3-플루오로페놀 (10.3 mg, 0.092 mmol)을, THF (2 ml) 중의 상기에서 수득한 물질 (19 mg, 0.092 mmol), 트리페닐닐포스핀 (36 mg, 0.138 mmol) 및 DEAD (22  $\mu$ l, 0.138 mmol) 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 산물을 플래시 크로마토그래피에 의해 10%-20% EtOAc/헥산을 용리제로 사용해 정제하였다. 수율: 12.2 mg (44%); 무색 오일.

[1095] 하이드록실아민 포타슘 염 (ca 1.7 M/MeOH, 1.5 ml)을 상기에서 수득한 물질에 첨가하고, 혼합물을 60°C에서 1시간 동안 가열한 다음 AcOH (0.5 ml)로 퀸칭하였다. 표제 화합물을 역상 크로마토그래피로 분리하였다 (Kinetex C18, 5  $\mu$ m, 21.2 x 100 mm, 유속 25 ml/min, 농도 구배 0.1% TFA 수용액 / 아세토니트릴, 15분간). 수율: 6.6 mg (53%); 백색 고체.

[1096] 실시예 163

#### 2-[(4-*tert*-부틸페녹시)메틸]-*N*-하이드록시-1-벤조푸란-5-카르복사미드

Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (42.8 mg, 0.0605 mmol)를, THF (3 ml) 중의 메틸 4-하이드록시-3-요오도벤조에이트 (337 mg, 1.21 mmol), 프로파길 알코올 (105  $\mu$ l, 1.81 mmol), CuI (23 mg, 0.121 mmol) 및 트리에틸아민 (420  $\mu$ l, 3.03 mmol)로 된 질소 플러싱된 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 100°C에서 30분간 마이크로웨이브 반응조에서 가열하였다. 용매를 증발시키고, 잔사를 플래시 크로마토그래피에 의해 헥산/EtOAc 2:1을 용리제로 사용해 정제하였다. 수율: 84.5 mg (34%); 베이지색 고체. MS(ESI+) *m/z* 207 [M+H]<sup>+</sup>. HPLC 순도: 95%. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm 8.27 (d, *J*=1.2 Hz, 1 H) 7.97 (dd, *J*=8.9, 1.8 Hz, 1 H) 7.52 (d, *J*=8.9 Hz, 1 H) 6.81 (s, 1 H) 4.69 (s, 2 H) 3.91 (s, 3 H).

[1099] 4-*tert*-부틸페놀 (13.8 mg, 0.092 mmol)을, THF (2 ml) 중의 상기에서 수득한 물질 (19 mg, 0.092 mmol), 트리페닐닐포스핀 (36 mg, 0.138 mmol) 및 DEAD (22  $\mu$ l, 0.138 mmol) 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 산물을 플래시 크로마토그래피에 의해 10%-20% EtOAc/헥산을 용리제로 사용해 분리하였다. 수율: 7.3 mg (23%); 백색 고체.

[1100] 하이드록실아민 포타슘 염 (ca 1.7 M/MeOH, 1.5 ml)을 상기에서 수득한 물질에 첨가하고, 혼합물을 60°C에서 1시간 동안 가열한 다음 AcOH (0.5 ml)로 퀸칭하였다. 표제 화합물을 역상 크로마토그래피로 분리하였다 (Kinetex C18, 5  $\mu$ m, 21.2 x 100 mm, 유속 25 ml/min, 농도 구배 0.1% TFA 수용액 / 아세토니트릴, 15분간). 수율: 5.7 mg (76%); 백색 고체.

[1101] 실시예 164

#### *N*-하이드록시-2-{6-[(1-메틸에틸)설파닐]파리딘-3-일)-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드

메틸 2-(6-클로로파리딘-3-일)-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복실레이트, 즉 중간산물 15 (23 mg, 0.080 mmol), 포타슘 카보네이트 (16.6 mg, 0.120 mmol) 및 2-프로판티올 (9.1 mg, 0.120 mmol)을 MeCN (2 ml) 중에서 150°C에서 30분간 가열하였다. 용매를 증발시켰다. 하이드록실아민 포타슘 염 (ca 1.7 M/MeOH, 1.5 ml)을 상기 잔사에 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 60°C에서 가열하였다. 표제 화합물을 역상 크로마토그래피로 분리하였다 (Kinetex C18, 5  $\mu$ m, 21.2 x 100 mm, 유속 25 ml/min, 농도 구배 0.1% TFA 수용액 / 아세토니트릴, 15분간). 수율: 6.2 mg (23%, 2 단계); 백색 고체.

[1104] 실시예 165

#### 2-(4-브로모-2-플루오로페닐)-*N*-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드

메틸 2-(4-브로모-2-플루오로페닐)-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복실레이트, 즉 중간산물 16 (19.1 mg, 0.054 mmol)을 KOH / MeOH (5 mg/ml, 1 ml) 및 50% 하이드록실아민 수용액 (0.5 ml) 중에서 1시간 동안 60°C에서 가열하였다. 2 M HCl (pH ca 6) 및 EtOAc를 첨가하였다. 유기층 분리하고, 용매 증발 후 잔사를 역상 크로마토그래피로 정제하였다 (Kinetex C18, 5  $\mu$ m, 21.2 x 100 mm, 유속 25 ml/min, 농도 구배 0.1% TFA 수용액 / 아세토니트릴, 15분간): 수율: 12.9 mg (68%); 백색 고체.

[1107] 실시예 166

#### 2-[2-플루오로-4-(1-메틸에틸)페닐]-*N*-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드

- [1109] PEPPSI-iPr<sup>TM</sup> (ca 5 mg)을, 톨루엔 (1 ml) 및 MeOH (1 ml) 중의 메틸 2-(4-브로모-2-플루오로페닐)-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복실레이트, 즉 중간산물 16 (80.0 mg, 0.228 mmol), 이소프로페닐보론산 피나콜 에스테르 (58 mg, 0.343 mmol) 및 포타슘 카보네이트 (49 mg, 0.353 mmol) 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 100°C에서 30분간 가열하였다. 용매를 증발시키고, 잔사를 플래시 크로마토그래피에 의해 20% EtOAc/헥산을 용리제로 사용해 정제하였다. 수율: 61.1 mg (86%); 백색 고체. MS(ESI+)  $m/z$  312 [M+H]<sup>+</sup>. HPLC 순도: 95%.
- [1110] 10% 팔라듐/차콜 (11 mg)을 MeOH (2.5 ml) 및 EtOAc (5 ml) 중의 상기에서 수득한 물질 (60 mg, 0.193 mmol)에 첨가하고, 혼합물을 H<sub>2</sub> (벌룬) 분위기 하에 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트로 여과하고 용매를 증발시켰다. 수율: 61 mg (100%); 백색 고체.
- [1111] 상기에서 수득한 에스테르 화합물 (16.2 mg, 0.052 mmol)에, KOH / MeOH (5 mg/ml, 1 ml) 및 하이드록실아민 (50% 수용액, 0.5 ml)을 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 60°C에서 가열한 후 AcOH (0.5 ml)로 퀸칭하였다. 표제 화합물을 역상 크로마토그래피로 분리하였다 (Kinetex C18, 5 μm, 21.2 x 100 mm, 유속 25 ml/min, 농도 구배 0.1% TFA 수용액 / 아세토니트릴, 15분간). 수율: 5.3 mg (32%); 백색 고체.
- [1112] 실시예 167
- [1113] *N*-하이드록시-2-[3-(1-메틸에틸)페닐]-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드
- [1114] 메틸 3-아미노-4-하이드록시벤조에이트 (168 mg, 1.00 mmol) 및 3-브로모벤조일 클로라이드 (132 μl, 1.00 mmol)를 다이옥산 (2 ml) 및 MeCN (2 ml) 중에서 180°C에서 4시간 동안 마이크로웨이브 반응조에서 가열하였다. 클로로포름 및 포화 NaHCO<sub>3</sub>을 첨가하였다. 수성 층을 클로로포름으로 추출하고, 유기층을 조합하여 건조 (MgSO<sub>4</sub>) 및 증발시켰다. 수율: 332 mg (100%); 백색 고체. MS(ESI+)  $m/z$  332/334 [M+H]<sup>+</sup>. HPLC 순도: 98%.
- [1115] PEPPSI-iPr<sup>TM</sup> (ca 2 mg)을, 톨루엔 (1 ml) 및 MeOH (1 ml) 중의 상기에서 수득한 브로마이드 화합물 (33 mg, 0.100 mmol), 2-이소프로페닐보론산 피나콜 에스테르 (25 mg, 0.150 mmol) 및 포타슘 카보네이트 (20.7 mg, 0.150 mmol) 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 100°C에서 30분간 마이크로웨이브 반응조에서 가열하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 짧은 실리카 플러그로 여과한 후 용매를 증발시켰다. 잔류물을 MeOH (2.5 ml) 및 EtOAc (5 ml)에 용해하였다. 팔라듐 (10% on C, 30 mg)을 첨가하고, 혼합물을 H<sub>2</sub> 하에 4시간 동안 교반한 다음 셀라이트로 여과하고 용매를 증발시켰다.
- [1116] 하이드록실아민 (50% 수용액, 0.5 ml) 및 KOH / MeOH (5 mg/ml, 1 ml)를 상기에서 수득한 물질에 첨가하고, 혼합물을 60°C에서 45분간 가열한 다음 AcOH (0.5 ml)로 퀸칭하였다. 표제 화합물을 역상 크로마토그래피로 분리하였다 (Kinetex C18, 5 μm, 21.2 x 100 mm, 유속 25 ml/min, 농도 구배 0.1% TFA 수용액 / 아세토니트릴, 15분간). 수율: 11.0 mg (27%, 3단계); 백색 고체.
- [1117] 실시예 168
- [1118] 2-(4-브로모-2-모르폴린-4-일페닐)-*N*-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드
- [1119] 메틸 2-(4-브로모-2-플루오로페닐)-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복실레이트, 즉 중간산물 16 (28 mg, 0.080 mmol) 및 모르폴린 (50 μl)을 MeCN (2 ml) 중에서 200°C에서 1시간 동안 가열하였다. 용매를 증발시켰다. 하이드록실아민 포타슘 염 (ca 1.7 M/MeOH, 1.5 ml)을 잔류물에 첨가하고, 혼합물을 60°C에서 45분간 교반한 다음 AcOH (0.5 ml)로 퀸칭하였다. 표제 화합물을 역상 크로마토그래피로 분리하였다 (Kinetex C18, 5 μm, 21.2 x 100 mm, 유속 25 ml/min, 농도 구배 0.1% TFA 수용액 / 아세토니트릴, 15분간). 수율: 17.5 mg (52%, 2 단계); 노란색 고체.
- [1120] 실시예 170
- [1121] *N*-하이드록시-2-[4-(1-메틸에틸)-2-피롤리딘-1-일페닐]-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드
- [1122] PEPPSI-iPr<sup>TM</sup> (ca 5 mg)을, 톨루엔 (1 ml) 및 MeOH (1 ml) 중의 메틸 2-(4-브로모-2-플루오로페닐)-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복실레이트, 즉 중간산물 16 (80.0 mg, 0.228 mmol), 이소프로페닐보론산 피나콜 에스테르 (58 mg, 0.343 mmol) 및 포타슘 카보네이트 (49 mg, 0.353 mmol) 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 100°C에서 30분간 가열하였다. 용매를 증발시키고, 잔사를 플래시 크로마토그래피에 의해 20% EtOAc/헥산을 용리제로 사용해 정제하였다. 수율: 61.1 mg (86%); 백색 고체. MS(ESI+)  $m/z$  312 [M+H]<sup>+</sup>. HPLC 순도: 95%.

- [1123] MeOH (2.5 ml) 및 EtOAc (5 ml) 중의 상기에서 수득한 물질 (60 mg, 0.193 mmol)에 10% 팔라듐/차콜 (11 mg)을 첨가하고, 혼합물을 H<sub>2</sub> (밸룬) 분위기 하에 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트로 여과하고 용매를 증발시켰다. 수율: 61 mg (100%); 백색 고체.
- [1124] 상기에서 수득한 플루오라이드 화합물 (20 mg, 0.064 mmol) 및 피롤리딘 (100 μl)을 MeCN (2 ml) 및 THF (1 ml) 중에서 200°C에서 30분간 마이크로웨이브 반응조에서 가열하였다. 용매를 증발시키고, 하이드록실아민 포타슘 염 / MeOH (ca 1.7 M, 1.5 ml)를 잔류물에 첨가하였다. 혼합물을 60°C에서 45분간 가열한 다음 AcOH (0.5 ml)로 퀸칭하였다. 표제 화합물을 역상 크로마토그래피로 분리하였다 (Kinetex C18, 5 μm, 21.2 x 100 mm, 유속 25 ml/min, 농도 구배 0.1% TFA 수용액 / 아세토니트릴, 15분간). 수율: 15.7 mg (67%, 2 단계); 노란색 고체.
- [1125] 실시예 171
- [1126] *N*-하이드록시-2-[6-(1-메틸에틸)페리딘-3-일]-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드
- [1127] PEPPSI-iPr<sup>TM</sup> (ca 5 mg)을, MeOH (1.5 ml) 및 톨루엔 (1.5 ml) 중의 메틸 2-(6-클로로페리딘-3-일)-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복실레이트, 즉 중간산물 15 (104 mg, 0.360 mmol), 2-프로페닐보론산 피나콜 에스테르 (91 mg, 0.54 mmol) 및 포타슘 카보네이트 (75 mg, 0.54 mmol) 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 100°C에서 30분간 마이크로웨이브 반응조에서 가열하였다. 용매를 증발시키고, 잔사를 플래시 크로마토그래피에 의해 20% EtOAc/헥산을 용리제로 사용해 정제하였다. 수율: 62.2 mg (59%); 백색 고체.
- [1128] 팔라듐 (10% on C, 10 mg)을 상기에서 수득한 물질 (24.4 mg, 0.082 mmol)에 EtOAc (5 ml), THF (5 ml) 및 MeOH (2.5 ml) 중에 첨가하였다. 혼합물을 H<sub>2</sub> 분위기 하에 밤새 교반하고, 셀라이트로 여과한 후 용매를 증발시켰다.
- [1129] 하이드록실아민 포타슘 염 (ca 1.7 M/MeOH, 1.5 ml)을 상기에서 수득한 물질에 첨가하고, 혼합물을 60°C에서 교반한 후 AcOH (0.5 ml)로 퀸칭하였다. 산물을 역상 크로마토그래피로 분리하였다 (Kinetex C18, 5 μm, 21.2 x 100 mm, 유속 25 ml/min, 농도 구배 0.1% TFA 수용액 / 아세토니트릴, 15분간). 수율: 10.3 mg (42%, 2 단계); 백색 고체.
- [1130] 실시예 172
- [1131] 2-(4-브로모-2-에톡시페닐)-*N*-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드
- [1132] 메틸 2-(4-브로모-2-플루오로페닐)-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복실레이트, 즉 중간산물 16 (38 mg, 0.108 mmol) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (22 mg, 0.163 mmol)를 EtOH (1 ml) 및 THF (1 ml) 중에서 150°C에서 2.5시간 동안 가열하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 증발시켰다. 하이드록실아민 포타슘 염 (ca 1.7 M/MeOH, 1.5 ml)을 잔류물에 첨가하고, 혼합물을 60°C에서 45분간 교반한 다음 AcOH (0.5 ml)로 퀸칭하였다. 표제 화합물을 역상 크로마토그래피로 분리하였다 (Kinetex C18, 5 μm, 21.2 x 100 mm, 유속 25 ml/min, 농도 구배 0.1% TFA 수용액 / 아세토니트릴, 15분간). 수율: 4.7 mg (15%, 2 단계); 백색 고체.
- [1133] 실시예 173
- [1134] 2-(3-플루오로바이페닐-4-일)-*N*-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드
- [1135] 일반 공정 P
- [1136] PEPPSI-iPr<sup>TM</sup> (ca 2 mg)을, 톨루엔 (1 ml) 및 MeOH (1 ml) 중의 메틸 2-(4-브로모-2-플루오로페닐)-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복실레이트, 즉 중간산물 16 (28 mg, 0.080 mmol), 페닐보론산 (14.6 mg, 0.120 mmol) 및 포타슘 카보네이트 (22 mg, 0.160 mmol) 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 100°C에서 30분간 마이크로웨이브 반응조에서 가열하였다. 물 및 EtOAc/THF을 첨가하고, 유기층을 여과한 다음 증발시켰다. 하이드록실아민 포타슘 염 (ca 1.7 M/MeOH, 1.5 ml)을 잔류물에 첨가하여 혼합물을 60°C에서 45분간 교반한 다음 AcOH (0.5 ml)로 퀸칭하였다. 표제 화합물을 역상 크로마토그래피로 분리하였다 (Kinetex C18, 5 μm, 21.2 x 100 mm, 유속 25 ml/min, 농도 구배 0.1% TFA 수용액 / 아세토니트릴, 15분간). 수율: 8.8 mg (32%, 2 단계); 백색 고체.
- [1137] 실시예 194
- [1138] *N*-하이드록시-2-[3-(피페리딘-1-일메틸)페닐]-1-벤조티오펜-5-카르복사미드 트리플루오로아세테이트

- [1139] PEPPSI-iPr<sup>TM</sup> (ca 2 mg)을, 틀루엔 (1 ml) 및 MeOH (1 ml) 중의 메틸 2-요오도벤조티오펜-5-카르복실레이트, 즉 중간산물 8 (40.8 mg, 0.128 mmol), 3-포르밀벤젠보론산 (23.0 mg, 0.153 mmol) 및 포타슘 카보네이트 (26.5 mg, 0.192 mmol) 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 100°C에서 30분간 마이크로웨이브 반응조에서 가열하였다. 용매를 증발시키고, 잔사를 EtOAc에 용해한 다음 실리카를 통해 여과하였다 (0.5 g). 수율: 40.5 mg.
- [1140] 상기에서 수득한 물질을 1,2-다이클로로에탄 (3 ml) 및 피페리딘 (25.2  $\mu$ l, 0.256 mmol)에 용해하고, 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드 (43 mg, 0.205 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 유기층을 분리 및 증발시켰다.
- [1141] 하이드록실아민 포타슘 염 (ca 1.7 M/MeOH, 1.5 ml)을 상기에서 수득한 물질에 첨가하고, 혼합물을 60°C에서 45분간 가열한 다음 AcOH (0.5 ml)로 퀸칭하였다. 이 물질을 역상 크로마토그래피로 분리하였다 (Kinetex C18, 5  $\mu$ m, 21.2 x 100 mm, 유속 25 ml/min, 농도 구배 0.1% TFA 수용액 / 아세토니트릴, 15분간). 수율: 21.6 mg (35%, 3단계); 백색 고체.
- [1142] 실시예 195
- [1143] *N*-하이드록시-2-(3-메톡시바이페닐-4-일)-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드
- [1144] 일반 공정 Q
- [1145] PEPPSI-iPr<sup>TM</sup> (ca 2 mg)을, 틀루엔 (1 ml) 및 MeOH (1 ml) 중의 메틸 2-(4-브로모-2-메톡시페닐)-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복실레이트, 즉 중간산물 17 (29 mg, 0.080 mmol), 폐닐보론산 (12.2 mg, 0.100 mmol) 및 포타슘 카보네이트 (16.6 mg, 0.120 mmol)에 첨가하였다. 혼합물을 100°C에서 30분간 마이크로웨이브 반응조에서 가열하였다. 물 및 EtOAc를 첨가하였다. 유기층을 여과하고, 증발시켰다. 하이드록실아민 포타슘 염 (ca 1.7 M/MeOH, 1.5 ml)을 잔류물에 첨가하고, 혼합물을 60°C에서 45분간 교반한 다음 AcOH (0.5 ml)로 퀸칭하였다. 표제 화합물을 역상 크로마토그래피로 분리하였다 (Kinetex C18, 5  $\mu$ m, 21.2 x 100 mm, 유속 25 ml/min, 농도 구배 0.1% TFA 수용액 / 아세토니트릴, 15분간). 수율: 7.9 mg (27%, 2 단계); 백색 고체.
- [1146] 실시예 201
- [1147] *N*-하이드록시-2-[3-(피페리딘-1-일메틸)페닐]-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드 트리플루오로아세테이트
- [1148] 일반 공정 R
- [1149] 3-카르복시벤즈알데하이드 (609 mg, 4.05 mmol)를 티오닐 클로라이드 (4 ml) 및 틀루엔 (4 ml) 중에서 60°C에서 4시간 동안 가열하고, 용매를 증발시켰다.
- [1150] 상기에서 수득한 산 클로라이드 및 메틸 3-아미노-4-하이드록시벤조에이트 (675 mg, 4.04 mmol)를 다이옥산 (2.5 ml) 및 MeCN (2.5 ml) 중에서 6시간 동안 180°C에서 가열하였다. 물 및 다이옥산을 첨가하고, 고체를 원심 분리에 의해 분리하였다. 고체 물질을 MeOH로 헹구고 건조하였다. 수율: 877 mg (77%); 노란색 고체. MS(ESI+) *m/z* 282 [M+H]<sup>+</sup>. HPLC 순도: 75%. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 10.17 (s, 1 H) 8.71 (s, 1 H) 8.47 - 8.57 (m, 1 H) 8.37 (d, *J*=1.83 Hz, 1 H) 8.18 (d, *J*=7.63 Hz, 1 H) 8.09 (dd, *J*=8.55, 1.53 Hz, 1 H) 7.97 (d, *J*=8.55 Hz, 1 H) 7.87 (t, *J*=7.78 Hz, 1 H) 3.91 (s, 3 H).
- [1151] 상기에서 수득한 알데하이드 화합물 (28.1 mg, 0.100 mmol), AcOH (5  $\mu$ l) 및 피페리딘 (25  $\mu$ l, 0.250 mmol)을 THF (2 ml) 중에서 실온에서 1시간 동안 교반한 다음 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드 (42 mg, 0.20 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 물 및 EtOAc를 첨가하였다. 유기층을 분리하고, 여과 및 증발시켰다. KOH / MeOH (5 mg/ml, 1 ml) 및 50% 하이드록실아민 수용액 (0.5 ml)을 잔류물에 첨가하고, 혼합물을 60°C에서 3시간 동안 가열한 다음 AcOH (0.5 ml)로 퀸칭하였다. 표제 화합물을 역상 크로마토그래피로 분리하였다 (Kinetex C18, 5  $\mu$ m, 21.2 x 100 mm, 유속 25 ml/min, 농도 구배 0.1% TFA 수용액 / 아세토니트릴, 15분간). 수율: 4.0 mg (9%, 2 단계); 무색 오일.
- [1152] 실시예 206
- [1153] *N*-하이드록시-2-[4-(피페리딘-1-일메틸)페닐]-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드 트리플루오로아세테이트
- [1154] 일반 공정 S
- [1155] 4-카르복시벤즈알데하이드 (582 mg, 3.87 mmol) 및 티오닐 클로라이드 (4 ml) 및 틀루엔 (4 ml)을 60°C에서 4

시간 동안 가열하고, 용매를 증발시켰다.

[1156] 상기에서 수득한 산 클로라이드 및 메틸 3-아미노-4-하이드록시벤조에이트 (647 mg, 3.87 mmol)를 다이옥산 (2.5 ml) 및 MeCN (2.5 ml) 중에서 6시간 동안 180°C에서 가열하였다. 물 및 다이옥산을 첨가하고, 고체를 원심 분리에 의해 분리하여 MeOH로 헹구었다. 수율: 1.11 g; 노란색 고체.  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 10.14 (s, 1 H) 8.45 (d,  $J$ =7.93 Hz, 2 H) 8.41 (d,  $J$ =1.22 Hz, 1 H) 8.16 (d,  $J$ =8.54 Hz, 2 H) 8.12 (dd,  $J$ =8.55, 1.83 Hz, 1 H) 7.99 (d,  $J$ =8.55 Hz, 1 H) 3.91 (s, 3 H).

[1157] 상기에서 수득한 알데하이드 화합물 (28.1 mg, 0.100 mmol), AcOH (5  $\mu\text{l}$ , 0.250 mmol)을 THF (2 ml) 중에서 실온에서 1시간 동안 교반한 다음 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드 (42 mg, 0.20 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 3일간 교반하였다. 물 및 EtOAc를 첨가하였다. 유기층을 분리하고, 여과 및 증발 시켰다. 하이드록실아민 포타슘 염 / MeOH (ca 1.7 M, 1.5 ml)를 잔류물에 첨가하고, 혼합물을 60°C에서 3시간 동안 가열한 다음 AcOH (0.5 ml)로 퀸칭하였다. 표제 화합물을 역상 크로마토그래피로 분리하였다 (Kinetex C18, 5  $\mu\text{m}$ , 21.2 x 100 mm, 유속 25 ml/min, 농도 구배 0.1% TFA 수용액 / 아세토니트릴, 15분간). 수율: 9.5 mg (20%, 2 단계); 무색 오일.

[1158] 실시예 211

[1159] 2-[3-플루오로-4-(1-메틸에틸)페닐]-*N*-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드

[1160] PEPPSI-iPr<sup>TM</sup> (ca 2 mg)을, 틀루엔 (2 ml) 및 MeOH (2 ml) 중의 메틸 2-(4-브로모-3-플루오로페닐)-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복실레이트, 즉 중간산물 18 (88 mg, 0.251 mmol), 이소프로페닐보론산 피나콜 에스테르 (50 mg, 0.302 mmol) 및 포타슘 카보네이트 (52 mg, 0.377 mmol) 혼합물에 첨가하고, 100°C에서 30분간 마이크로웨이브 반응조에서 가열하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 수율: 24.3 mg (31%); 백색 고체.

[1161] 상기에서 수득한 물질을 MeOH (10 ml) 및 EtOAc (5 ml)에 용해하고, 10% Pd/차콜 (19 mg)을 첨가하였다. 혼합물을 H<sub>2</sub> 분위기 하에 3시간 동안 교반하고, 셀라이트로 여과한 후 용매를 증발시켰다. 하이드록실아민 포타슘 염 (ca 1.7 M/MeOH, 1.5 ml)을 잔류물에 첨가하고, 혼합물을 60°C에서 45분간 가열한 다음 AcOH (0.5 ml)로 퀸칭하였다. 표제 화합물을 역상 크로마토그래피로 분리하였다 (Kinetex C18, 5  $\mu\text{m}$ , 21.2 x 100 mm, 유속 25 ml/min, 농도 구배 0.1% TFA 수용액 / 아세토니트릴, 15분간). 수율: 10.5 mg (43%); 백색 고체.

[1162] 실시예 214

[1163] 2-(4-브로모-2-클로로페닐)-*N*-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드

[1164] 옥살릴 클로라이드 (730  $\mu\text{l}$ , 8.49 mmol)를 THF (10 ml) 중의 4-브로모-2-클로로벤조산 (1.00 g, 4.24 mmol) 용액에 점적 첨가한 다음 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음 용매를 증발시키고, 잔류물을 다이옥산 (10 ml) 및 MeCN (10 ml)에 용해하였다. 메틸 3-아미노-4-하이드록시벤조에이트 (708 mg, 4.24 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 180°C에서 6시간 동안 가열하였다. 용매를 증발시키고, 잔사를 플래시 크로마토그래피에 의해 5% EtOAc/틀루엔을 사용해 정제하였다. 수율: 969 mg (62%); 백색 고체.  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.39 (d,  $J$ =1.22 Hz, 1 H) 8.09 – 8.13 (m, 2 H) 8.05 (d,  $J$ =1.83 Hz, 1 H) 7.96 (d,  $J$ =9.16 Hz, 1 H) 7.83 (dd,  $J$ =8.39, 1.98 Hz, 1 H) 3.91 (s, 3 H).

[1165] 상기에서 수득한 물질 (28 mg, 0.076 mmol)에 하이드록실아민 포타슘 염 (ca 1.7 M/MeOH, 1 ml)을 첨가하고, 혼합물을 60°C에서 45분간 가열한 다음 AcOH (0.5 ml)로 퀸칭하였다. 표제 화합물을 역상 크로마토그래피로 분리하였다 (Kinetex C18, 5  $\mu\text{m}$ , 21.2 x 100 mm, 유속 25 ml/min, 농도 구배 0.1% TFA 수용액 / 아세토니트릴, 15분간). 수율: 13.2 mg (47%); 백색 고체.

[1166] 실시예 215

[1167] *N*-하이드록시-2-(6-메톡시피리딘-3-일)-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드 트리플루오로아세테이트

[1168] PEPPSI-iPr<sup>TM</sup> (ca 5 mg)을, 틀루엔 (1 ml) 및 MeOH (1 ml) 중의 메틸 2-클로로-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복실레이트, 즉 중간산물 19 (33 mg, 0.156 mmol), 6-메톡시피리딘-3-보론산 (29 mg, 0.187 mmol) 및 포타슘 카보네이트 (32 mg, 0.233 mmol) 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 100°C에서 1시간 동안 가열하였다. 물 및 틀루엔을 첨가

하였다. 유기층을 분리하여 증발시켰다. 하이드록실아민 포타슘 염 / MeOH (ca 1.7 M, 1.5 ml)을 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 60°C에서 가열한 후 AcOH (0.5 ml)로 퀸칭하였다. 표제 화합물을 역상 크로마토그래피로 분리하였다 (Kinetex C18, 5  $\mu$ m, 21.2 x 100 mm, 유속 25 ml/min, 농도 구배 0.1% TFA 수용액 / 아세토니트릴, 15분간). 수율: 11.5 mg (18%, 2 단계); 백색 고체.

[1169] 실시예 216

#### *N*-하이드록시-2-(2-메톡시페리딘-3-일)-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드 트리플루오로아세테이트

[1171] PEPPSI-iPr<sup>TM</sup> (ca 5 mg)을 톨루엔 (1 ml) 및 MeOH (1 ml) 중의 메틸 2-클로로-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복실레이트, 즉 중간산물 19 (33 mg, 0.156 mmol), 2-메톡시페리딘-3-보론산 (29 mg, 0.187 mmol) 및 포타슘 카보네이트 (32 mg, 0.233 mmol) 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 100°C에서 1시간 동안 가열하였다. 물 및 톤루엔을 첨가하였다. 유기층을 분리하여, 증발시켰다. 하이드록실아민 포타슘 염 / MeOH (ca 1.7 M, 1.5 ml)을 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 60°C에서 가열한 후 AcOH (0.5 ml)로 퀸칭하였다. 표제 화합물 역상 크로마토그래피에 의해 분리하였다 (Kinetex C18, 5  $\mu$ m, 21.2 x 100 mm, 유속 25 ml/min, 농도 구배 0.1% TFA 수용액 / 아세토니트릴, 15분간). 수율: 7.1 mg (11%, 2 단계); 백색 고체.

[1172] 실시예 217

#### 2-(4-브로모-3-플루오로페닐)-*N*-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드

[1174] 하이드록실아민 포타슘 염 (1.7 M/MeOH, 1 ml)을, 메틸 2-(4-브로모-3-플루오로페닐)-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복실레이트, 즉 중간산물 18 (25.9 mg, 0.074 mmol)에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음 AcOH (0.5 ml)로 퀸칭하였다. 표제 화합물을 역상 크로마토그래피로 분리하였다 (Kinetex C18, 5  $\mu$ m, 21.2 x 100 mm, 유속 25 ml/min, 농도 구배 0.1% TFA 수용액 / 아세토니트릴, 15분간). 수율: 12.8 mg (49%); 백색 고체.

[1175] 실시예 218

#### 2-(4-브로모-2-메톡시페닐)-*N*-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드

[1177] 하이드록실아민 포타슘 염 (ca 1.7 M/MeOH, 1 ml)을 메틸 2-(4-브로모-2-메톡시페닐)-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복실레이트, 즉 중간산물 17 (22.9 mg, 0.063 mmol)에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음 AcOH (0.5 ml)로 퀸칭하였다. 표제 화합물을 역상 크로마토그래피로 분리하였다 (Kinetex C18, 5  $\mu$ m, 21.2 x 100 mm, 유속 25 ml/min, 농도 구배 0.1% TFA 수용액 / 아세토니트릴, 15분간). 수율: 5.3 mg (23%); 백색 고체.

[1178] 실시예 219

#### 2-(2,3-다이하이드로-1,4-벤조다이옥신-6-일)-*N*-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드

[1180] 일반 공정 T

[1181] 1,4-벤조다이옥신-6-카르복스알데하이드 (16.4 mg, 0.100 mmol), 포타슘 시아니드 (6 mg, 0.100 mmol) 및 메틸 3-아미노-4-하이드록시벤조에이트 (13 mg, 0.075 mmol)를 DMF (500  $\mu$ l) 중에서 70°C에서 밤새 교반하였다. 용매를 증발시키고, 물 및 이소프로필 아세테이트를 첨가하였다. 유기 상을 농축하고, MeOH (0.4 ml), KOH / MeOH (10 mg/ml, 0.5 ml) 및 50% 하이드록실아민 수용액 (0.4 ml)을 잔류물에 첨가하였다. 혼합물을 50°C에서 1시간 동안 교반한 다음 AcOH (0.4 ml)로 퀸칭하였다. 표제 화합물을 역상 크로마토그래피로 분리하였다 (Kinetex C18, 5  $\mu$ m, 21.2 x 100 mm, 유속 25 ml/min, 농도 구배 0.1% TFA 수용액 / 아세토니트릴, 15분간). 수율: 7.0 mg (41%); 백색 고체.

[1182] 실시예 229

#### *N*-하이드록시-2-[4-(프로필페닐)아미노]-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드

[1184] 일반 공정 U

[1185] 메틸 2-클로로-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복실레이트, 즉 중간산물 19 (16 mg, 0.075 mmol), 4-프로필아닐린 (10.1 mg, 0.075 mmol) 및 DIPEA (10  $\mu$ l, 0.075 mmol)를 DMI (400  $\mu$ l) 중에서 80°C에서 밤새 교반하였다. 중간산물을 역상 크로마토그래피로 정제하였다 (Kinetex, C18, 5  $\mu$ m, 21x100 mm, 유속 25 ml/min, 농도 구배: 물 (0.1% TFA) / 아세토니트릴, 15분간).

[1186] MeOH (400  $\mu$ l), KOH / MeOH (10 mg/ml, 400  $\mu$ l) 및 50% 하이드록실아민 수용액 (400  $\mu$ l)을 상기에서 수득한 애

스테르 화합물을 첨가하였다. 혼합물을 60°C에서 2시간 동안 교반한 다음 AcOH (400 μl)로 퀸칭하였다. 표제 화합물을 역상 크로마토그래피로 분리하였다 (Kinetex C18, 5 μm, 21.2 x 100 mm, 유속 25 ml/min, 농도 구배 0.1% TFA 수용액 / 아세토니트릴, 15분간). 수율: 5.0 mg (20%); 백색 고체.

[1187]

실시예 256

[1188]

*N*-하이드록시-2-[4-({[(1-메틸-1H-인돌-3-일)메틸]아미노}메틸)페페리딘-1-일]-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드 트리플루오로아세테이트

[1189]

일반 공정 V

[1190]

메틸 2-클로로-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복실레이트, 즉 중간산물 19 (211 mg, 1.00 mmol), 4-(*N*-BOC-아미노메틸)페페리딘 (240 mg, 0.10 mmol) 및 포타슘 카보네이트 (280 mg, 2.00 mmol)를 MeCN (30 ml) 중에서 50°C에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 제거하고, 잔사를 물 및 에틸 아세테이트로 분별하였다. 유기 상을 물, 0.5 M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 포화 NaHCO<sub>3</sub> 및 브린으로 행구고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조 및 여과한 다음 농축하였다. 수율: 380 mg (98%). <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7.77 (d, *J*=1.2 Hz, 1 H) 7.68 (dd, *J*=8.4, 1.7 Hz, 1 H) 7.49 (d, *J*=7.9 Hz, 1 H) 6.92 (t, *J*=5.8 Hz, 1 H) 4.10 – 4.18 (m, 2 H) 3.84 (s, 3 H) 3.11 (td, *J*=12.7, 2.6 Hz, 2 H) 2.85 (t, *J*=6.4 Hz, 2 H) 1.61 – 1.77 (m, 3 H) 1.38 (s, 9 H) 1.11 – 1.22 (m, 2 H).

[1191]

상기에서 수득한 물질을 MeOH (10 ml)에 용해하고, 2 M HCl (10 ml)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 60°C에서 교반하였다. 물 및 고체 소듐 카보네이트를 pH ~10이 될 때까지 첨가하였다. 산물을 에틸 아세테이트로 반복 추출하였다. 조합한 유기 상을 브린으로 행구고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조 및 여과한 다음 농축하였다. 수율: 200 mg (70%). MS (ESI+) m/z 290 [M+H]<sup>+</sup>, LCMS 순도: 100%. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7.77 (d, 1 H) 7.64 – 7.70 (m, 1 H) 7.50 (d, *J*=8.2 Hz, 1 H) 4.11 – 4.21 (m, 2 H) 3.84 (s, 3 H) 3.11 (td, *J*=12.8, 2.7 Hz, 2 H) 2.47 (d, *J*=6.7 Hz, 2 H) 1.76 – 1.85 (m, 2 H) 1.48 – 1.57 (m, 1 H) 1.12 – 1.23 (m, 2 H).

[1192]

상기에서 수득한 아민 화합물 (22 mg, 0.075 mmol), 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드 (32 mg, 0.150 mmol) 및 1-메틸인돌-3-카르복스알데하이드 (12 mg, 0.075 mmol)를 DCE (2 ml) 중에서 실온에서 밤새 교반하였다. 농축 암모니아 수용액을 첨가하여 반응 혼합물을 퀸칭시키고, 역상 크로마토그래피에 의해 중간산물을 분리하였다 (Gemini-NX, C18, 5 μm, 21x100 mm, 유속 25 ml/min, 농도 구배: 물 (50 mM 암모늄 바이카보네이트, pH 10) / 아세토니트릴, 15분간).

[1193]

MeOH (400 μl), KOH / MeOH (10 mg/ml, 400 μl) 및 50% 하이드록실아민 수용액 (400 μl)을 상기에서 수득한 에스테르 화합물에 첨가하였다. 혼합물을 60°C에서 2시간 동안 교반한 다음 AcOH (400 μl)로 퀸칭하였다. 표제 화합물을 역상 크로마토그래피로 분리하였다 (Kinetex C18, 5 μm, 21.2 x 100 mm, 유속 25 ml/min, 농도 구배 0.1% TFA 수용액 / 아세토니트릴, 15분간). 수율: 10.0 mg (20%); 백색 고체.

[1194]

실시예 270

[1195]

2-[(벤질옥시)메틸]-*N*-하이드록시-1,3-벤조티아졸-5-카르복사미드

[1196]

KOH / MeOH (10 mg/ml, 1 ml) 및 50% 하이드록실아민 수용액 (0.5 ml)을 메틸 2-[(벤질옥시)메틸]-1,3-벤조티아졸-5-카르복실레이트, 즉 중간산물 20 (32.5 mg, 0.104 mmol)에 첨가한 다음 혼합물을 60°C에서 2시간 동안 가열한 다음 AcOH (0.5 ml)로 퀸칭하였다. 표제 화합물을 역상 크로마토그래피로 분리하였다 (Kinetex C18, 5 μm, 21.2 x 100 mm, 유속 25 ml/min, 농도 구배 0.1% TFA 수용액 / 아세토니트릴, 15분간). 수율: 19.2 mg (59%); 백색 고체.

[1197]

실시예 271

[1198]

*N*-하이드록시-2-(하이드록시메틸)-1,3-벤조티아졸-5-카르복사미드

[1199]

KOH (10 mg/ml, 1 ml) 및 50% 하이드록실아민 수용액을 메틸 2-(하이드록시메틸)-1,3-벤조티아졸-5-카르복실레이트, 즉 중간산물 21 (21.1 mg, 0.094 mmol)에 첨가한 다음 혼합물을 60°C에서 1시간 동안 교반한 다음 AcOH (0.5 ml)로 퀸칭하였으며, 표제 화합물을 역상 크로마토그래피로 분리하였다 (Kinetex C18, 5 μm, 21.2 x 100 mm, 유속 25 ml/min, 농도 구배 0.1% TFA 수용액 / 아세토니트릴, 15분간). 수율: 3.6 mg (17%); 백색 고체.

[1200]

실시예 272

[1201] *N*-하이드록시-2-(4-페리딘-4-일 벤질)-1,3-벤조티아졸-5-카르복사미드 트리플루오로아세테이트

[1202] 메틸 3-아미노-4-플루오로벤조에이트 (88 mg, 0.530 mmol) 및 4-클로로페닐아세틸 클로라이드 (77  $\mu\text{l}$ , 0.520 mmol)를 톨루엔 (6 ml) 중에서 100°C에서 1시간 동안 가열하였다. 로손 시약 (210 mg, 0.520 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 110°C에서 밤새 가열하였다. 용매를 증발시키고, 잔사를 플래시 크로마토그래피에 의해 20% EtOAc/헥산을 용리제로 사용해 정제하였다. 수율: 72.4 mg (44%); 백색 고체. MS(ESI+)  $m/z$  318 [M+H]<sup>+</sup>. HPLC 순도: 100%.

[1203] PEPPSI-iPr<sup>TM</sup> (ca 5 mg)을 톨루엔 (2 ml) 및 MeOH (2 ml) 중의 상기 클로라이드 화합물 (54.4 mg, 0.171 mmol), 4-페리딘보론산 (25.2 mg, 0.205 mmol) 및 포타슘 카보네이트 (35.5 mg, 0.256 mmol) 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 100°C에서 45분간 마이크로웨이브 반응조에서 가열하였다. 물 및 EtOAc를 첨가하였다. 수상을 EtOAc로 추출하고, 조합한 유기층을 증발시켰다.

[1204] KOH (10 mg/ml, 1 ml) 및 50% 하이드록실아민 수용액 (0.5 ml)을 상기에서 수득한 잔사에 첨가하고, 혼합물을 주위 온도에서 밤새 교반한 다음 AcOH (0.5 ml)로 퀸칭하였다. 표제 화합물을 역상 크로마토그래피로 분리하였다 (Kinetex C18, 5  $\mu\text{m}$ , 21.2 x 100 mm, 유속 25 ml/min, 농도 구배 0.1% TFA 수용액 / 아세토니트릴, 15분간). 수율: 14.6 mg (18%, 2 단계).

[1205] 실시예 273

[1206] *N*-하이드록시-2-(페페리딘-1-일 메틸)-1,3-벤조티아졸-5-카르복사미드

[1207] 피페리딘 (25  $\mu\text{l}$ , 0.238 mmol)을 MeCN (2 ml) 중의 메틸 2-브로모메틸-1,3-벤조티아졸-5-카르복실레이트, 즉 중간산물 22 (22.5 mg, 0.079 mmol) 용액에 첨가한 다음 혼합물을 실온에서 15분간 교반하였다. 용매를 증발시키고, KOH / MeOH (10 mg/ml, 1 ml) 및 50% 하이드록실아민 수용액 (0.5 ml)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 표제 화합물을 역상 크로마토그래피로 분리하였다 (Gemini-NX C18, 5  $\mu\text{m}$ , 21x50 mm, 유속 25 ml/min, 농도 구배: 물 (50 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> pH 10)/ 아세토니트릴, 12분간). 수율: 15.3 mg (66%, 2 단계); 백색 고체.

[1208] 실시예 274

[1209] 2-{[비스(2-메틸프로필)아미노]메틸}-*N*-하이드록시-1,3-벤조티아졸-5-카르복사미드 트리플루오로아세테이트

[1210] 다이이소부틸아민 (41  $\mu\text{l}$ , 0.238 mmol)을 MeCN (2 ml) 중의 메틸 2-브로모메틸-1,3-벤조티아졸-5-카르복실레이트, 즉 중간산물 22 (22.5 mg, 0.079 mmol) 용액에 첨가한 다음 혼합물을 실온에서 20분간, 그리고 60°C에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, KOH / MeOH (10 mg/ml, 1 ml) 및 50% 하이드록실아민 수용액 (0.5 ml)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음 AcOH (0.5 ml)로 퀸칭하였다. 표제 화합물을 역상 크로마토그래피로 분리하였다 (Kinetex C18, 5  $\mu\text{m}$ , 21.2 x 100 mm, 유속 25 ml/min, 농도 구배 0.1% TFA 수용액 / 아세토니트릴, 15분간). 수율: 19.2 mg (54%, 2 단계); 백색 고체.

[1211] 실시예 275

[1212] *N*-하이드록시-2-({[4-(1-메틸에틸)페닐]아미노]메틸}-1,3-벤조티아졸-5-카르복사미드

[1213] 메틸 2-브로모메틸-1,3-벤조티아졸-5-카르복실레이트, 즉 중간산물 22 (22.5 mg, 0.079 mmol), 4-이소프로필아닐린 (22 mg, 0.158 mmol) 및 포타슘 카보네이트 (22 mg, 0.158 mmol)를 MeCN (2 ml) 중에서 실온에서 20분간, 그리고 60°C에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, KOH / MeOH (10 mg/ml, 1 ml) 및 50% 하이드록실아민 수용액 (0.5 ml)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음 AcOH (0.5 ml)로 퀸칭하였다. 표제 화합물을 역상 크로마토그래피로 분리하였다 (Kinetex C18, 5  $\mu\text{m}$ , 21.2 x 100 mm, 유속 25 ml/min, 농도 구배 0.1% TFA 수용액 / 아세토니트릴, 15분간). 수율: 18.0 mg (67%, 2 단계); 백색 고체.

[1214] 실시예 276

[1215] *N*-하이드록시-2-페닐-1-벤조푸란-5-카르복사미드

[1216] 일반 공정 W

[1217] PEPPSI-iPr<sup>TM</sup> (ca 2 mg)을 톨루엔/MeOH (2:1, 2 ml) 중의 메틸 2-브로모-1-벤조푸란-5-카르복실레이트, 즉 중간산물 23 (13 mg, 0.050 mmol), 벤젠보론산 (7 mg, 0.060 mmol) 및 포타슘 카보네이트 (14 mg, 0.100 mmol) 혼

합물을 첨가하였다. 혼합물을 100°C에서 마이크로웨이브 반응조에서 30분간 가열하였다. 물 및 이소프로필 아세테이트를 첨가하였다. 유기 상을 물로 헹구고, 농축하였다. 잔류물을 역상 크로마토그래피로 정제하였다 (Gemini-NX, C18, 5  $\mu\text{m}$ , 21x100 mm, 유속 25 ml/min, 농도 구배: 물 (50 mM 암모늄 바이카보네이트, pH 10) / 아세토니트릴, 15분간).

[1218] 상기에서 수득한 에스테르에, MeOH (400  $\mu\text{l}$ ), 50% 하이드록실아민 수용액 (400  $\mu\text{l}$ ) 및 KOH / MeOH (10 mg/ml, 500  $\mu\text{l}$ )를 첨가하였다. 혼합물을 50°C에서 1시간 동안 교반한 다음 AcOH (200  $\mu\text{l}$ )로 퀸칭하였으며, 표제 화합물을 역상 크로마토그래피에 의해 분리하였다 (Kinetex, C18, 5  $\mu\text{m}$ , 21x100 mm, 유속 25 ml/min, 농도 구배: 물 (0.1% TFA) / 아세토니트릴, 15분간). 수율: 7.0 mg (54%); 백색 고체.

[1219] 실시예 282

[1220] *N*-하이드록시-2-페닐-1-벤조푸란-6-카르복사미드

[1221] 일반 공정 X

[1222] PEPPSI-iPr<sup>TM</sup> (ca 2 mg)을 툴루엔/MeOH (2:1, 2 ml) 중의 메틸 2-브로모-1-벤조푸란-6-카르복실레이트, 즉 중간 산물 24 (13 mg, 0.050 mmol), 벤젠보론산 (7 mg, 0.060 mmol) 및 포타슘 카보네이트 (14 mg, 0.100 mmol) 혼합물을 첨가하였다. 혼합물을 100°C에서 마이크로웨이브 반응조에서 30분간 가열하였다. 물 및 이소프로필 아세테이트를 첨가하였다. 유기 상을 물로 헹구고 농축하였다. 잔류물을 역상 크로마토그래피로 정제하였다 (Gemini-NX, C18, 5  $\mu\text{m}$ , 21x100 mm, 유속 25 ml/min, 농도 구배: 물 (50 mM 암모늄 바이카보네이트, pH 10) / 아세토니트릴, 15분간).

[1223] 상기에서 수득한 에스테르 화합물에 MeOH (400  $\mu\text{l}$ ), 50% 하이드록실아민 수용액 (400  $\mu\text{l}$ ) 및 KOH / MeOH (10 mg/ml, 500  $\mu\text{l}$ )를 첨가하였다. 혼합물을 50°C에서 1시간 동안 교반한 다음, AcOH (200  $\mu\text{l}$ )로 퀸칭하고, 표제 화합물을 역상 크로마토그래피로 분리하였다 (Kinetex, C18, 5  $\mu\text{m}$ , 21x100 mm, 유속 25 ml/min, 농도 구배: 물 (0.1% TFA) / 아세토니트릴, 15분간). 수율: 5.0 mg (36%); 백색 고체.

[1224] 본 발명의 예를 표 1에 열거하며, 표 2에 분석 데이터 및 합성 방법에 대한 상세 내용을 열거한다.

[1225]

표 1

실시예	화합물 명	구조식
1	N-하이드록시-2-[4-(1-메틸에틸)페닐]-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드	
2	2-(4-브로모페닐)-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드	
3	2-[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드	
4	2-(4-tert-부틸페닐)-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드	
5	2-(3,4-다이플루오로페닐)-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드	
6	N-하이드록시-2-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드	
7	N-하이드록시-2-페닐-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드	
8	2-(1,3-벤조다이옥소 1-일)-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드	
9	N-하이드록시-2-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드	

[1226]

실시예	화합물 명	구조식
10	2-(2,6-다이플루오로페닐)-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드	
11	N-하이드록시-2-(4-메톡시페닐)-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드	
12	2-(2-클로로페닐)-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드	
13	N-하이드록시-2-피리딘-3-일-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드	
14	2-(2,5-다이클로로페닐)-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드	
15	N-하이드록시-2-(6-모르폴린-4-일피리딘-3-일)-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드	
16	2-(3-브로모페닐)-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드	
17	2-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드	
18	N-하이드록시-2-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드	

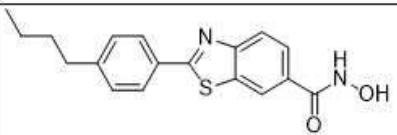
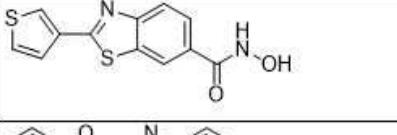
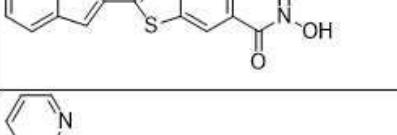
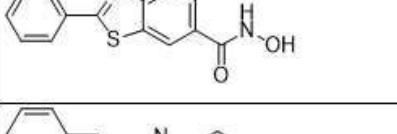
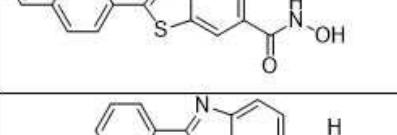
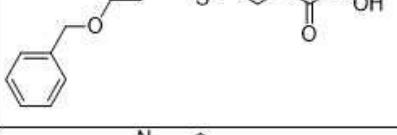
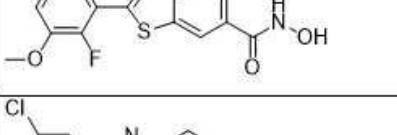
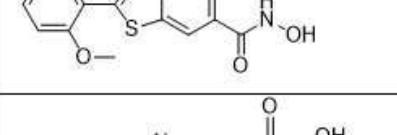
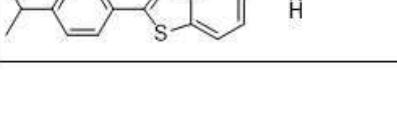
실시예	화합물 명	구조식
19	2-(3,4-다이메톡시페닐)-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드	
20	2-(2,5-다이메톡시페닐)-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드	
21	2-(2'-플루오로바이페닐-4-일)-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드	
22	N-하이드록시-2-(4-피리딘-4-일페닐)-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드	
23	N-하이드록시-2-(4-피리딘-3-일페닐)-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드	
24	2-바이페닐-4-일-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드	
25	2-(2'-플루오로-3'-메톡시바이페닐-4-일)-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드	
26	N-하이드록시-2-[4-(4-메톡시피리딘-3-일)페닐]-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드	
27	N-하이드록시-2-[4-(6-메톡시피리딘-3-일)페닐]-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드	

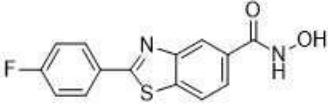
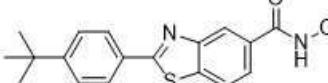
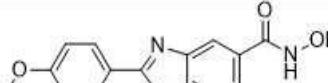
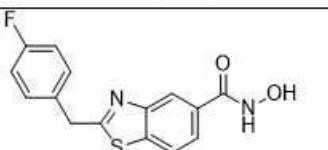
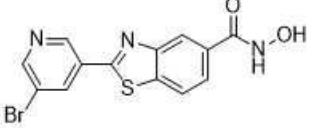
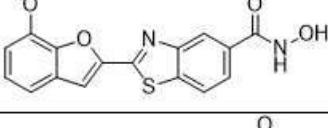
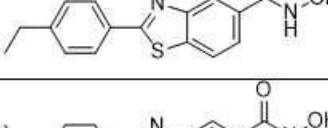
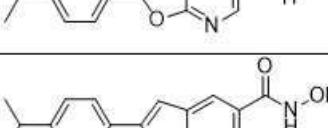
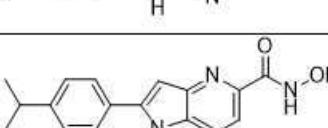
실시예	화합물 명	구조식
28	N-하이드록시-2-[4-(2-메톡시피리딘-3-일)페닐]-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드	
29	2-(4-사이클로프로필페닐)-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드	
30	N-하이드록시-2-[4'-(피페리딘-1-일메틸)바이페닐-4-일]-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드	
31	2-(4-아미노페닐)-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드	
32	2-(2-클로로-6-플루오로페닐)-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드	
33	2-[4-(다이에틸아미노)페닐]-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드	
34	2-(2,6-다이클로로페닐)-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드	
35	N-하이드록시-2-피리딘-2-일-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드	
36	2-(4-시아노페닐)-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드	
37	N-하이드록시-2-{4-[(메틸설포닐)아미노]페닐}-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드	

질시예	화합물 명	구조식
38	N-하이드록시-2-{4-[페닐설포닐]아미노}페닐)-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드	
39	2-(1H-벤조트리아졸-5-일)-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드	
40	N-하이드록시-2-(2-메틸피리딘-3-일)-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드	
41	N-하이드록시-2-(6-피롤리딘-1-일피리딘-3-일)-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드	
42	N-하이드록시-2-(페닐아미노)-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드	
43	N-하이드록시-2-{[4-(1-메틸에틸)페닐]아미노}-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드	
44	2-[벤질(메틸)아미노]-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드	
45	N-하이드록시-2-{[(2-페닐에틸)아미노]-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드	
46	2-(3,4-다이하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드	

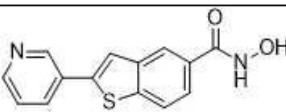
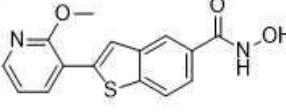
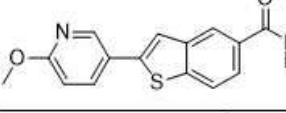
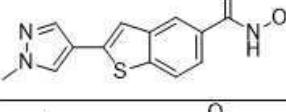
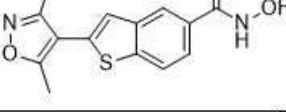
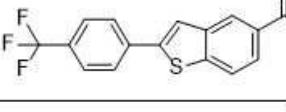
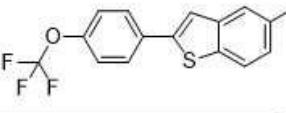
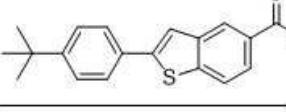
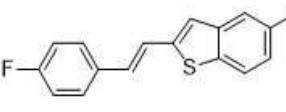
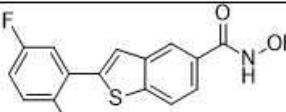
실시예	화합물 명	구조식
47	2-{[3-(벤질옥시)페닐]아미노}-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드	
48	2-(4-벤질피페리딘-1-일)-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드	
49	N-하이드록시-2-[4-(1-메틸에틸)페닐]-1,3-벤즈옥사졸-6-카르복사미드	
50	2-(4-플루오로페닐)-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-6-카르복사미드	
51	2-(4-tert-부틸페닐)-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-6-카르복사미드	
52	N-하이드록시-2-(4-메톡시페닐)-1,3-벤즈옥사졸-6-카르복사미드	
53	2-(6-클로로피리딘-3-일)-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-6-카르복사미드	
54	2-(1H-벤조트리아졸-5-일)-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-6-카르복사미드	
55	2-(2,3'-바이피리딘-5-일)-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-6-카르복사미드	
56	N-하이드록시-2-[4-(1-메틸에틸)페닐]-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-카르복사미드	

실시예	화합물 명	구조식
57	N-하이드록시-2-[4-(1-메틸에틸)페닐]-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-카르복사미드	
58	N-하이드록시-2-[4-(1-메틸에틸)페닐]-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-카르복사미드	
59	N-하이드록시-2-[4-(1-메틸에틸)페닐]-1H-인돌-6-카르복사미드	
60	N-하이드록시-2-[4-(1-메틸에틸)페닐]-1H-인돌-5-카르복사미드	
61	N-하이드록시-2-[4-(1-메틸에틸)페닐]-1,3-벤조티아졸-6-카르복사미드	
62	2-(1,3-벤조다이옥소 1-5-일)-N-하이드록시-1,3-벤조티아졸-6-카르복사미드	
63	N-하이드록시-2-피리딘-4-일-1,3-벤조티아졸-6-카르복사미드	
64	N-하이드록시-2-[4-(메틸설포닐)페닐]-1,3-벤조티아졸-6-카르복사미드	
65	2-(2,3-다이하이드로-1-벤조푸란-5-일)-N-하이드록시-1,3-벤조티아졸-6-카르복사미드	
66	2-(2,3-다이하이드로-1,4-벤조다이옥신-6-일)-N-하이드록시-1,3-벤조티아졸-6-카르복사미드	

실시예	화합물 명	구조식
67	2-(4-부틸페닐)-N-하이드록시-1,3-벤조티아졸-6-카르복사미드	
68	N-하이드록시-2-티오펜-3-일-1,3-벤조티아졸-6-카르복사미드	
69	2-(1-벤조푸란-2-일)-N-하이드록시-1,3-벤조티아졸-6-카르복사미드	
70	N-하이드록시-2-퀴놀린-8-일-1,3-벤조티아졸-6-카르복사미드	
71	N-하이드록시-2-나프탈렌-2-일-1,3-벤조티아졸-6-카르복사미드	
72	2-[3-(벤질옥시)페닐]-N-하이드록시-1,3-벤조티아졸-6-카르복사미드	
73	2-(2-플루오로-3-메톡시페닐)-N-하이드록시-1,3-벤조티아졸-6-카르복사미드	
74	2-(5-클로로-2-메톡시페닐)-N-하이드록시-1,3-벤조티아졸-6-카르복사미드	
75	N-하이드록시-2-[4-(1-메틸에틸)페닐]-1,3-벤조티아졸-5-카르복사미드	

실시예	화합물 명	구조식
76	2-(4-플루오로페닐)-N-하이드록시-1,3-벤조티아졸-5-카르복사미드	
77	2-(4-tert-부틸페닐)-N-하이드록시-1,3-벤조티아졸-5-카르복사미드	
78	N-하이드록시-2-(4-메톡시페닐)-1,3-벤조티아졸-5-카르복사미드	
79	2-(4-플루오로벤질)-N-하이드록시-1,3-벤조티아졸-5-카르복사미드	
80	2-(5-브로모피리딘-3-일)-N-하이드록시-1,3-벤조티아졸-5-카르복사미드	
81	N-하이드록시-2-(7-메톡시-1-벤조푸란-2-일)-1,3-벤조티아졸-5-카르복사미드	
82	2-(4-에틸페닐)-N-하이드록시-1,3-벤조티아졸-5-카르복사미드	
83	N-하이드록시-2-[4-(1-메틸에틸)페닐][1,3]옥사졸로[5,4-b]피리딘-6-카르복사미드	
84	N-하이드록시-2-[4-(1-메틸에틸)페닐]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-카르복사미드	
85	N-하이드록시-2-[4-(1-메틸에틸)페닐]-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-카르복사미드	

실시예	화합물 명	구조식
86	N-하이드록시-6-[4-(1-메틸에틸)페닐]-2H-파롤로[2,3-d]피리미딘-2-카르복사미드	
87	N-하이드록시-2-[4-(1-메틸에틸)페닐]티에노[2,3-b]피리딘-5-카르복사미드	
88	N-하이드록시-2-[4-(1-메틸에틸)페닐]-1-벤조티오펜-6-카르복사미드	
89	N-하이드록시-2-[4-(1-메틸에틸)페닐]-1-벤조티오펜-5-카르복사미드	
90	N-하이드록시-2-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1-벤조티오펜-5-카르복사미드	
91	2-[4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]-N-하이드록시-1-벤조티오펜-5-카르복사미드	
92	N-하이드록시-2-(3-메톡시페닐)-1-벤조티오펜-5-카르복사미드	
93	N-하이드록시-2-(4-메톡시페닐)-1-벤조티오펜-5-카르복사미드	
94	N-하이드록시-2-(1H-피라졸-4-일)-1-벤조티오펜-5-카르복사미드	
95	N-하이드록시-2-(1H-인돌-5-일)-1-벤조티오펜-5-카르복사미드	

실시예	화합물 명	구조식
96	N-하이드록시-2-피리딘-3-일-1-벤조티오펜-5-카르복사미드	
97	N-하이드록시-2-(2-메톡시피리딘-3-일)-1-벤조티오펜-5-카르복사미드	
98	N-하이드록시-2-(6-메톡시피리딘-3-일)-1-벤조티오펜-5-카르복사미드	
99	N-하이드록시-2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1-벤조티오펜-5-카르복사미드	
100	2-(3,5-다이메틸이속사졸-4-일)-N-하이드록시-1-벤조티오펜-5-카르복사미드	
101	N-하이드록시-2-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-1-벤조티오펜-5-카르복사미드	
102	N-하이드록시-2-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]-1-벤조티오펜-5-카르복사미드	
103	2-(4-tert-부틸페닐)-N-하이드록시-1-벤조티오펜-5-카르복사미드	
104	2-[(E)-2-(4-플루오로페닐)에테닐]-N-하이드록시-1-벤조티오펜-5-카르복사미드	
105	2-(5-플루오로-2-하이드록시페닐)-N-하이드록시-1-벤조티오펜-5-카르복사미드	

실시예	화합물 명	구조식
106	2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-N-하이드록시-1-벤조티오펜-5-카르복시아미드	
107	2-[3-클로로-4-(1-메틸에톡시)페닐]-N-하이드록시-1-벤조티오펜-5-카르복사미드	
108	2-[4-(다이메틸카바모일)페닐]-N-하이드록시-1-벤조티오펜-5-카르복사미드	
109	N-하이드록시-2-{4-[(메틸설포닐)아미노]페닐}-1-벤조티오펜-5-카르복사미드	
110	N-하이드록시-2-[4-(1-메틸에틸)페닐]티에노[3,2-b]피리딘-6-카르복사미드	
111	N-하이드록시-2-[4-(1-메틸에틸)페닐]-1-벤조푸란-5-카르복사미드	
112	N-하이드록시-2-[4-(1-메틸에틸)페닐]-1-벤조푸란-6-카르복사미드	
113	N-하이드록시-2-[4-(1-메틸에틸)페닐]푸토[2,3-b]피리딘-5-카르복사미드	
114	N-하이드록시-2-[4-(1-메틸에틸)페닐]푸토[3,2-b]피리딘-5-카르복사미드	
115	N-하이드록시-2-[4-(1-메틸에틸)페닐]푸토[3,2-b]피리딘-6-카르복사미드	

실시예	화합물 명	구조식
116	N-하이드록시-2-[4-(1-메틸에틸)페닐]푸로[2,3-b]파리딘-6-카르복사미드	
117	2-[(다이에틸아미노)메틸]-N-하이드록시-1-벤조푸란-6-카르복사미드	
118	N-하이드록시-2-(1-하이드록시메틸)-1-벤조푸란-6-카르복사미드	
119	N-하이드록시-2-(하이드록시메틸)-1-벤조푸란-6-카르복사미드	
120	3-클로로-N-하이드록시-2-페닐-1H-인돌-6-카르복사미드	
121	3-클로로-N-하이드록시-2-[4-(1-메틸에틸)페닐]-1H-인돌-6-카르복사미드	
122	2-브로모-3-클로로-N-하이드록시-1H-인돌-6-카르복사미드	
123	N-하이드록시-2-(페닐아미노)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카르복사미드	
124	N-하이드록시-2-((4-이소프로필페닐)아미노)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카르복사미드	

[1238]

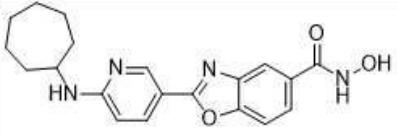
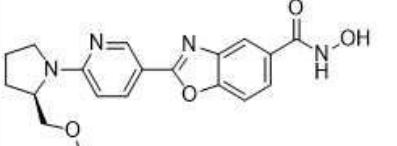
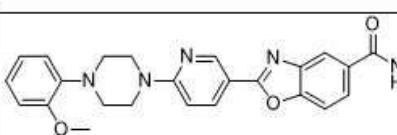
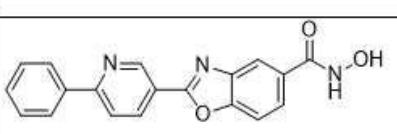
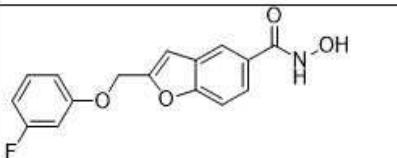
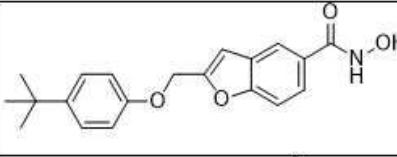
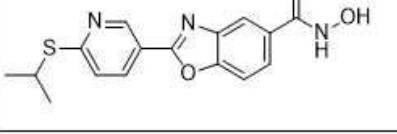
실시예	화합물 명	구조식
125	2-(([1,1'-바이페닐]-4-일메틸)아미노)-N-하이드록시-1H-벤조[d]이미다졸-6-카르복사미드	
126	2-(4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-일)-N-하이드록시-1H-벤조[d]이미다졸-6-카르복사미드	
127	2-(벤질아미노)-N-하이드록시-1H-벤조[d]이미다졸-6-카르복사미드	
128	2-((4-브로모페닐)아미노)-N-하이드록시-1H-벤조[d]이미다졸-6-카르복사미드	
129	2-((3-브로모페닐)아미노)-N-하이드록시-1H-벤조[d]이미다졸-6-카르복사미드	
130	2-(벤질(페닐)아미노)-N-하이드록시-1H-벤조[d]이미다졸-6-카르복사미드	
131	2-((3-(벤질옥시)페닐)아미노)-N-하이드록시-1H-벤조[d]이미다졸-6-카르복사미드	
133	2-(4-벤질피페리딘-1-일)-N-하이드록시-1H-벤조[d]이미다졸-6-카르복사미드	

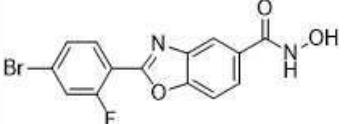
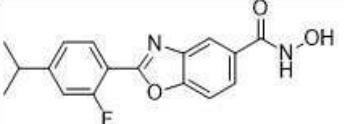
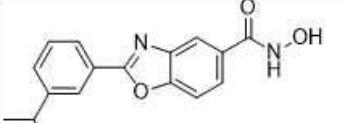
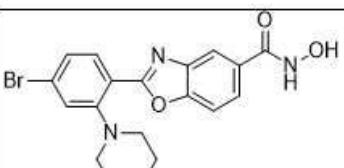
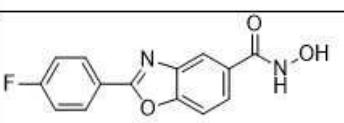
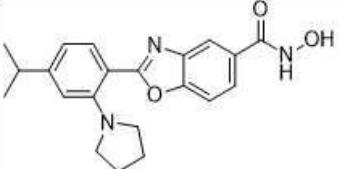
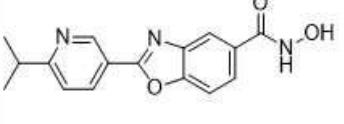
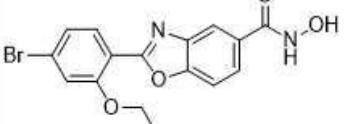
[1239]

실시예	화합물 명	구조식
134	2-((4-클로로페닐)(메틸)아미노)-N-하이드록시-1H-벤조[d]이미다졸-6-카르복사미드	
135	tert-부틸 (1-(6-(하이드록시카바모일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)피페리딘-4-일)카바메이트	
136	2-([1,1'-비아페닐]-3-일아미노)-N-하이드록시-1H-벤조[d]이미다졸-6-카르복사미드	
137	N-하이드록시-1-메틸-2-(페닐아미노)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드	
138	N-하이드록시-2-((4-이소프로필페닐)아미노)-1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드	
139	2-(벤질(메틸)아미노)-N-하이드록시-1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드	
140	N-하이드록시-1-메틸-2-(펜에틸아미노)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드	
141	2-(벤질(페닐)아미노)-N-하이드록시-1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드	

실시예	화합물 명	구조식
142	2-((3-(벤질옥시)페닐)아미노)-N-하이드록시-1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드	
143	2-(4-벤질피페리딘-1-일)-N-하이드록시-1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드	
144	2-([1,1'-바이페닐]-3-일아미노)-N-하이드록시-1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드	
145	2-(3,4-다이하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-N-하이드록시-1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드	
146	2-((4-클로로페닐)(메틸)아미노)-N-하이드록시-1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드	
147	2-(3,4-다이메톡시페닐)-N-하이드록시-1-벤조티오펜-6-카르복사미드	
148	2-다이벤조[b,d]푸란-4-일-N-하이드록시-1-벤조티오펜-6-카르복사미드	
149	2-푸란-3-일-N-하이드록시-1-벤조티오펜-6-카르복사미드	

실시예	화합물 명	구조식
150	N-하이드록시-2-(4-하이드록시-3-메톡시페닐)-1-벤조티오펜-6-카르복사미드	
151	N-하이드록시-2-(하이드록시메틸)-1-벤조푸란-5-카르복사미드	
152	N-하이드록시-2-[6-(4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일]-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드 트리플루오로아세테이트	
153	N-하이드록시-2-{6-[1-(페닐에틸)아미노]피리딘-3-일}-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드 트리플루오로아세테이트	
154	2-{6-[(cis)-2,6-다이메틸모르폴린-4-일]피리딘-3-일}-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드 트리플루오로아세테이트	
155	N-하이드록시-2-{6-[2-메틸프로필]아미노}피리딘-3-일)-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드 트리플루오로아세테이트	
156	2-{6-[비스(2-메톡시에틸)아미노]피리딘-3-일}-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드 트리플루오로아세테이트	
157	N-하이드록시-2-{(피리딘-2-일메틸)아미노}피리딘-3-일)-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드 트리플루오로아세테이트	

실시예	화합물 명	구조식
158	2-[6-(사이클로헵틸아미노)피리딘-3-일]-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드 트리플루오로아세테이트	
159	N-하이드록시-2-{(2R)-2-(메톡시메틸)피롤리딘-1-일}피리딘-3-일}-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드 트리플루오로아세테이트	
160	N-하이드록시-2-{4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일}피리딘-3-일}-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드 트리플루오로아세테이트	
161	N-하이드록시-2-(6-페닐피리딘-3-일)-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드 트리플루오로아세테이트	
162	2-[{(3-플루오로페녹시)메틸]-N-하이드록시-1-벤조푸란-5-카르복사미드	
163	2-[(4-tert-부틸페녹시)메틸]-N-하이드록시-1-벤조푸란-5-카르복사미드	
164	N-하이드록시-2-{6-[(1-메틸에틸)설파닐]피리딘-3-일}-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드	

실시예	화합물 명	구조식
165	2-(4-브로모-2-플루오로페닐)-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드	
166	2-[2-플루오로-4-(1-메틸에틸)페닐]-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드	
167	N-하이드록시-2-[3-(1-메틸에틸)페닐]-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드	
168	2-(4-브로모-2-모르폴린-4-일페닐)-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드	
169	2-(4-플루오로페닐)-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드	
170	N-하이드록시-2-[4-(1-메틸에틸)-2-피롤리딘-1-일페닐]-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드	
171	N-하이드록시-2-[6-(1-메틸에틸)피리딘-3-일]-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드	
172	2-(4-브로모-2-에톡시페닐)-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드	

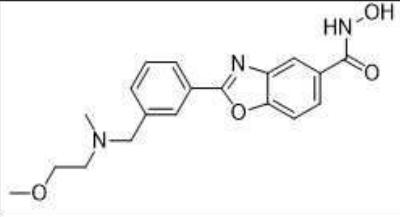
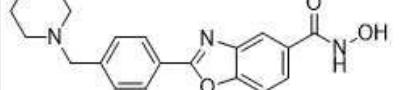
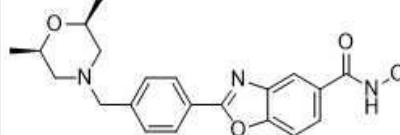
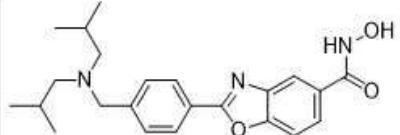
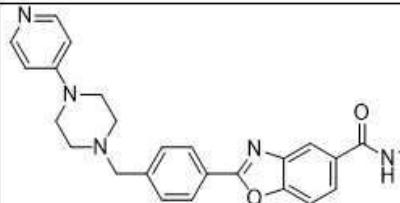
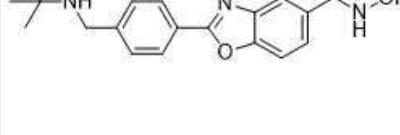
[1244]

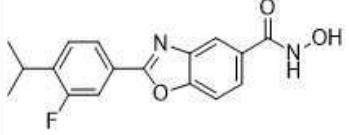
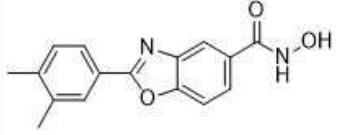
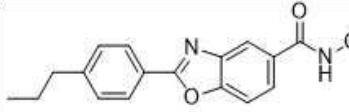
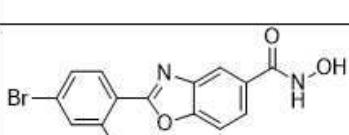
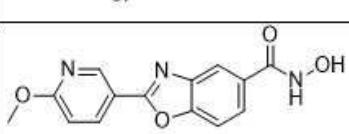
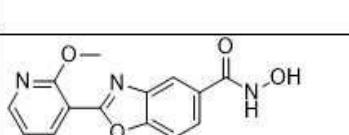
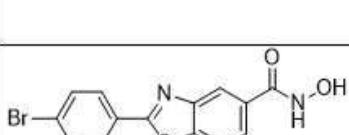
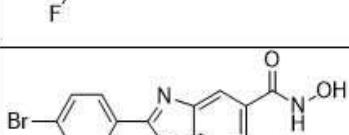
실시예	화합물 명	구조식
173	2-(3-플루오로바이페닐-4-일)-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드	
174	2-(2',3-다이플루오로바이페닐-4-일)-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드	
175	2-(2-플루오로-4-피리딘-3-일페닐)-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드	
176	2-[2-플루오로-4-(6-메톡시피리딘-3-일)페닐]-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드	
177	N-하이드록시-2-(2'-메톡시바이페닐-4-일)-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드	
178	2-(2',5'-다이플루오로바이페닐-4-일)-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드	
179	2-(5'-클로로-2'-메톡시바이페닐-4-일)-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드	
180	N-하이드록시-2-[4'-(메틸설피닐)바이페닐-4-일]-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드	
181	2-[4-(3,5-다이메틸이속사졸-4-일)페닐]-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드	

실시예	화합물 명	구조식
182	N-하이드록시-2-(2'-하이드록시바이페닐-4-일)-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드	
183	2-(3'-플루오로-4'-하이드록시바이페닐-4-일)-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드	
184	2-(5'-플루오로-2'-하이드록시바이페닐-4-일)-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드	
185	N-하이드록시-2-[3'-(메틸설포닐)바이페닐-4-일]-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드	
186	2-(3-플루오로-3',4'-다이메톡시바이페닐-4-일)-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드	
187	2-[3-플루오로-4'-(하이드록시메틸)바이페닐-4-일]-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드	
188	2-[3-플루오로-2'-(하이드록시메틸)바이페닐-4-일]-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드	
189	2-(3-플루오로-4'-하이드록시바이페닐-4-일)-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드	

실시예	화합물 명	구조식
190	2-[4-(2,3-다이하이드로-1-벤조푸란-5-일)-2-플루오로페닐]-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드	
191	2-(3,3'-다이플루오로-2'-하이드록시바이페닐-4-일)-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드	
192	2-[4-(2,3-다이하이드로-1,4-벤조다이옥신-6-일)-2-플루오로페닐]-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드	
193	2-(3,5'-다이플루오로-2'-메톡시바이페닐-4-일)-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드	
194	N-하이드록시-2-[3-(피페리딘-1-일메틸)페닐]-1-벤조티오펜-5-카르복사미드 트리플루오로아세테이트	
195	N-하이드록시-2-(3-메톡시바이페닐-4-일)-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드	
196	2-(2'-플루오로-3-메톡시바이페닐-4-일)-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드	
197	2-(2'-플루오로-3,3'-다이메톡시바이페닐-4-일)-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드	

실시예	화합물 명	구조식
198	N-하이드록시-2-[3-메톡시-4'-(1-메틸에틸)바이페닐-4-일]-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드	
199	2-(4'-플루오로-3-메톡시바이페닐-4-일)-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드	
200	2-(4'-아미노-3,3'-다이메톡시바이페닐-4-일)-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드	
201	N-하이드록시-2-[3-(피페리딘-1-일메틸)페닐]-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드 트리플루오로아세테이트	
202	2-(3-{[(cis)-2,6-다이메틸모르폴린-4-일]메틸}페닐)-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드 트리플루오로아세테이트	
203	2-(3-{[비스(2-메틸프로필)아미노]메틸}페닐)-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드 트리플루오로아세테이트	
204	2-(3-{[사이클로헥실(메틸)아미노]메틸}페닐)-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드 트리플루오로아세테이트	

실시예	화합물 명	구조식
205	N-하이드록시-2-(3-{[(2-메톡시에틸)(메틸)아미노]메틸}페닐)-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드 트리플루오로아세테이트	
206	N-하이드록시-2-[4-(피페리딘-1-일메틸)페닐]-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드 트리플루오로아세테이트	
207	2-(4-{[(cis)-2,6-다이메틸모르폴린-4-일]메틸}페닐)-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드 트리플루오로아세테이트	
208	2-(4-{[비스(2-메틸프로필)아미노]메틸}페닐)-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드 트리플루오로아세테이트	
209	N-하이드록시-2-{4-[(4-피리딘-4-일피페라진-1-일)메틸]페닐}-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드 트리플루오로아세테이트	
210	2-{4-[(tert-부틸아미노)메틸]페닐}-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드 트리플루오로아세테이트	

실시예	화합물 명	구조식
211	2-[3-플루오로-4-(1-메틸에틸)페닐]-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드	
212	2-(3,4-다이메틸페닐)-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드	
213	N-하이드록시-2-(4-프로필페닐)-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드	
214	2-(4-브로모-2-클로로페닐)-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드	
215	N-하이드록시-2-(6-메톡시피리딘-3-일)-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드 트리플루오로아세테이트	
216	N-하이드록시-2-(2-메톡시피리딘-3-일)-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드 트리플루오로아세테이트	
217	2-(4-브로모-3-플루오로페닐)-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드	
218	2-(4-브로모-2-메톡시페닐)-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드	

[1250]

실시예	화합물 명	구조식
219	2-(2,3-다이하이드로-1,4-벤조다이옥신-6-일)-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드	
220	N-하이드록시-2-(3-하이드록시페닐)-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드	
221	N-하이드록시-2-(2-하이드록시페닐)-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드	
222	N-하이드록시-2-(2-하이드록시나프탈렌-1-일)-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드	
223	N-하이드록시-2-(4-하이드록시페닐)-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드	
224	N-하이드록시-2-(2-페닐-1H-이미다졸-5-일)-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드	
225	N-하이드록시-2-(2-메톡시페닐)-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드	
226	2-(5-클로로-2-하이드록시페닐)-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드	

실시예	화합물 명	구조식
227	N-하이드록시-2-(4-하이드록시-2-메톡시페닐)-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드	
228	N-하이드록시-2-(2-메틸-1 <i>H</i> -인돌-3-일)-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드	
229	N-하이드록시-2-[(4-프로필페닐)아미노]-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드	
230	2-(바이페닐-3-일아미노)-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드	
231	2-[(3-플루오로페닐)아미노]-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드	
232	2-(사이클로옥틸아미노)-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드	
233	N-하이드록시-2-[(3-메톡시페닐)아미노]-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드	
234	2-[(바이페닐-4-일메틸)아미노]-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드	

실시예	화합물 명	구조식
235	N-하이드록시-2-[(4-메톡시벤질)아미노]-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드	
236	N-하이드록시-2-[(4-메톡시페닐)아미노]-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드	
237	<i>N</i> -하이드록시-2-[(나프탈렌-1-일메틸)아미노]-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드	
238	<i>N</i> -하이드록시-2-[(2-메톡시페닐)아미노]-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드	
239	2-(벤질아미노)- <i>N</i> -하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드	
240	2-(사이클로헥실아미노)- <i>N</i> -하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드	
241	2-[벤질(페닐)아미노]- <i>N</i> -하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드	
242	<i>N</i> -하이드록시-2-[(4-메톡시벤질)(메틸)아미노]-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드	

실시예	화합물 명	구조식
243	<i>M</i> -하이드록시-2-{[2-(4-메톡시페닐)에틸]아미노}-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드	
244	2-{(3,4-다이메톡시벤질)[2-(다이메틸아미노)에틸]아미노}- <i>M</i> -하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드 트리플루오로아세테이트	
245	<i>M</i> -하이드록시-2-{[4-(2-모르폴린-4-일에톡시)페닐]아미노}-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드 트리플루오로아세테이트	
246	2-{[4-(2-에톡시에톡시)페닐]아미노}- <i>M</i> -하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드	
247	<i>M</i> -하이드록시-2-{[3-(2-모르폴린-4-일에톡시)페닐]아미노}-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드 트리플루오로아세테이트	
248	2-{[3-(2-에톡시에톡시)페닐]아미노}- <i>M</i> -하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드	

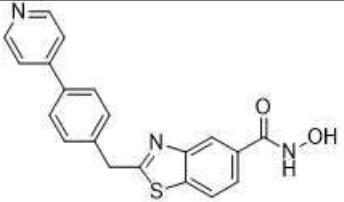
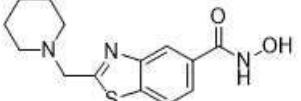
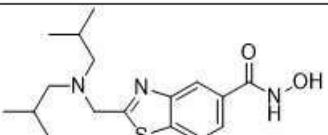
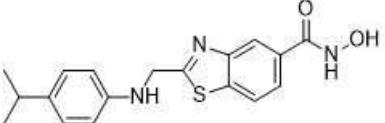
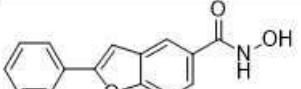
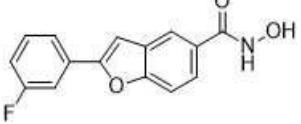
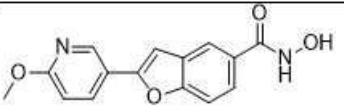
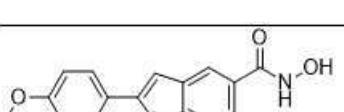
실시예	화합물 명	구조식
249	2-(4-클로로벤질)-N-하이드록시-1,3-벤조티아졸-5-카르복사미드	
250	N-하이드록시-2-[2-(메틸설포닐)페닐]-1,3-벤조티아졸-6-카르복사미드	
251	N-하이드록시-2-[3-(하이드록시메틸)페닐]-1,3-벤조티아졸-6-카르복사미드	
252	N-하이드록시-2-[4-(하이드록시메틸)페닐]-1,3-벤조티아졸-6-카르복사미드	
253	N-하이드록시-2-(6-메톡시피리딘-3-일)-1,3-벤조티아졸-6-카르복사미드 트리플루오로아세테이트	
254	N-하이드록시-2-(3-하이드록시페닐)-1,3-벤조티아졸-6-카르복사미드	
255	N-하이드록시-2-(4-하이드록시페닐)-1,3-벤조티아졸-6-카르복사미드	
256	N-하이드록시-2-[4-({[(1-메틸-1H-인돌-3-일)메틸]아미노}메틸)피페리딘-1-일]-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드 트리플루오로아세테이트	

[1255]

실시예	화합물 명	구조식
257	2-{4-[벤질아미노]메틸}피페리딘-1-일}-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드 트리플루오로아세테이트	
258	N-하이드록시-2-{[2-(1-메틸에틸)페닐]아미노}-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드	
259	N-하이드록시-2-{(2-메틸페닐)아미노}-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드	
260	N-하이드록시-2-[메틸(4-메틸페닐)아미노]-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드	
261	N-하이드록시-2-{[(4-메톡시페닐)(메틸)아미노]-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드	
262	2-{[1-(3-플루오로페닐)사이클로헥실]아미노}-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드	
263	N-하이드록시-2-{(4-메틸페닐)아미노}-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드	

[1256]

실시예	화합물 명	구조식
264	2-(다이에틸아미노)-N-하이드록시-1,3-벤즈옥사졸-5-카르복사미드	
265	2-(2,6-다이메톡시피리딘-3-일)-N-하이드록시-1,3-벤조티아졸-6-카르복사미드 트리플루오로아세테이트	
266	N-하이드록시-2-[6-(1-메틸에톡시)피리딘-3-일]-1,3-벤조티아졸-6-카르복사미드 트리플루오로아세테이트	
267	N-하이드록시-2-(2-메톡시피리딘-4-일)-1,3-벤조티아졸-6-카르복사미드 트리플루오로아세테이트	
268	N-하이드록시-2-(5-메톡시피리딘-3-일)-1,3-벤조티아졸-6-카르복사미드 트리플루오로아세테이트	
269	2-{4-[(다이메틸아미노)메틸]페닐}-N-하이드록시-1,3-벤조티아졸-6-카르복사미드 트리플루오로아세테이트	
270	2-[(벤질옥시)메틸]-N-하이드록시-1,3-벤조티아졸-5-카르복사미드	
271	N-하이드록시-2-(하이드록시메틸)-1,3-벤조티아졸-5-카르복사미드	

실시예	화합물 명	구조식
272	N-하이드록시-2-(4-피리딘-4-일 벤질)-1,3-벤조티아졸-5-카르복사미드 트리플루오로아세테이트	
273	N-하이드록시-2-(피페리딘-1-일 메틸)-1,3-벤조티아졸-5-카르복사미드	
274	2-{[비스(2-메틸프로필)아미노]메틸}-N-하이드록시-1,3-벤조티아졸-5-카르복사미드 트리플루오로아세테이트	
275	N-하이드록시-2-({[4-(1-메틸에틸)페닐]아미노}메틸)-1,3-벤조티아졸-5-카르복사미드	
276	N-하이드록시-2-페닐-1-벤조푸란-5-카르복사미드	
277	2-(3-플루오로페닐)-N-하이드록시-1-벤조푸란-5-카르복사미드	
278	N-하이드록시-2-(6-메톡시피리딘-3-일)-1-벤조푸란-5-카르복사미드	
279	N-하이드록시-2-(4-메톡시페닐)-1-벤조푸란-5-카르복사미드	

실시예	화합물 명	구조식
280	N-하이드록시-2-피리미딘-5-일-1-벤조푸란-5-카르복사미드	
281	N-하이드록시-2-[2-(하이드록시메틸)페닐]-1-벤조푸란-5-카르복사미드	
282	N-하이드록시-2-페닐-1-벤조푸란-6-카르복사미드	
283	2-{4-[(다이메틸아미노)메틸]페닐}-N-하이드록시-1-벤조푸란-6-카르복사미드 트리플루오로아세테이트	
284	N-하이드록시-2-(3-하이드록시페닐)-1-벤조푸란-6-카르복사미드	
285	N-하이드록시-2-(3-메톡시페닐)-1-벤조푸란-6-카르복사미드	

[1259]

[1260]

표 2

**표 2**

실시 예	MS (ESI) <sup>+</sup> m/z [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm (달리 언급되지 않은 한)	일반 공정
1	297	<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 8.17 – 8.21 (m, 2 H) 8.12 (d, J=1.22 Hz, 1 H) 7.85 (dd, J=8.55, 1.83 Hz, 1 H) 7.76 (d, J=8.24 Hz, 1 H) 7.45 – 7.51 (m, 2 H) 3.03 (spt, 1 H) 1.32 (d, J=7.02 Hz, 6 H)	A
2	333/335	11.33 (br. s., 1 H) 9.10 (s, 1 H) 8.13 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 7.63 – 7.95 (m, 4 H)	A
3	391	11.38 (s, 1 H) 9.13 (s, 1 H) 8.72 (s, 2 H) 8.45 (s, 1 H) 8.22 (s, 1 H) 7.79 – 8.02 (m, 2 H)	A
4	311	11.31 (s, 1 H) 8.05 – 8.27 (m, 3 H) 7.75 – 7.90 (m, 2 H) 7.64 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 1.32 (s, 9 H)	A
5	291	11.34 (s, 1 H) 9.10 (s, 1 H) 8.18 – 8.25 (m, 1 H) 8.16 (s, 1 H) 8.08 (ddd, J=6.5, 4.2, 2.1 Hz, 1 H) 7.86 (s, 2 H) 7.71 (dt, J=10.4, 8.5 Hz, 1 H)	A
6	323	11.35 (s, 1 H) 9.11 (s, 1 H) 8.50 (d, J=7.9 Hz, 1 H) 8.44 (s, 1 H) 8.19 (s, 1 H) 8.03 (d, J=7.9 Hz, 2 H) 7.75 – 7.96 (m, 2 H)	A
7	255	11.32 (s, 1 H) 8.19 – 8.23 (m, 2 H) 8.15 (s, 1 H) 7.82 – 7.88 (m, 2 H) 7.59 – 7.68 (m, 3 H)	A
8	299	11.30 (s, 1 H) 9.08 (br. s., 1 H) 8.09 (s, 1 H) 7.72 – 7.89 (m, 3 H) 7.65 (d, J=1.8 Hz, 1 H) 7.14 (d, J=7.9 Hz, 1 H) 6.17 (s, 2 H)	A

9	339	11.34 (s, 1 H) 9.10 (s, 1 H) 8.33 (q, $J=4.9$ Hz, 2 H) 8.17 (s, 1 H) 7.74 - 7.96 (m, 2 H) 7.62 (d, $J=8.2$ Hz, 2 H)	A
10	291	11.37 (br. s., 1 H) 8.25 (s, 1 H) 7.88 - 7.99 (m, 2 H) 7.72 - 7.83 (m, 1 H) 7.42 (t, $J=8.7$ Hz, 2 H)	A
11	285	11.32 (s, 1 H) 8.16 (d, $J=9.2$ Hz, 2 H) 8.11 (s, 1 H) 7.82 (s, 2 H) 7.18 (d, $J=8.9$ Hz, 2 H) 3.88 (s, 3 H)	A
12	289	$^1$ H NMR (600 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 8.20 (d, $J=1.2$ Hz, 1 H) 8.16 (dd, $J=7.9$ , 1.5 Hz, 1 H) 7.91 (dd, $J=8.5$ , 1.5 Hz, 1 H) 7.80 (d, $J=8.5$ Hz, 1 H) 7.66 (d, $J=7.9$ Hz, 1 H) 7.60 (td, $J=7.8$ , 1.8 Hz, 1 H) 7.54 (td, $J=7.5$ , 1.2 Hz, 1 H)	A
13	256	$^1$ H NMR (600 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 9.44 (br. s., 1 H) 8.81 (d, $J=4.3$ Hz, 1 H) 8.72 (ddd, $J=8.1$ , 1.8, 1.7 Hz, 1 H) 8.20 (d, $J=1.2$ Hz, 1 H) 7.91 (dd, $J=8.5$ , 1.8 Hz, 1 H) 7.82 (d, $J=8.5$ Hz, 1 H) 7.74 (dd, $J=7.8$ , 4.7 Hz, 1 H)	A
14	323	11.35 (br. s., 1 H) 9.13 (br. s., 1 H) 8.14 - 8.29 (m, 2 H) 7.86 - 7.98 (m, 3 H) 7.70 (dd, $J=8.5$ , 2.1 Hz, 1 H)	A
15	341	$^1$ H NMR (600 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 8.91 (d, $J=1.8$ Hz, 1 H) 8.36 (dd, $J=9.2$ , 2.4 Hz, 1 H) 8.08 (d, $J=1.2$ Hz, 1 H) 7.82 (dd, $J=8.5$ , 1.8 Hz, 1 H) 7.72 (d, $J=7.9$ Hz, 1 H) 7.09 (d, $J=9.2$ Hz, 1 H) 3.78 - 3.89 (m, 4 H) 3.65 - 3.78 (m, 4 H)	A
16	333/335	11.34 (br. s., 1 H) 9.12 (br. s., 1 H) 8.34 (t, $J=1.8$ Hz, 1 H) 8.20 - 8.24 (m, 1 H) 8.18 - 8.20 (m, 1 H) 7.89 (s, 3 H) 7.61 (t, $J=7.9$ Hz, 1 H)	A
17	321	$^1$ H NMR (600 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 8.28 - 8.34 (m, 2 H) 8.13 (d, $J=1.2$ Hz, 1 H) 7.86 (dd, $J=8.5$ , 1.8 Hz, 1 H) 7.76 (d, $J=8.5$ Hz, 1 H) 7.36 (d, $J=8.9$ Hz, 2 H) 7.02 (t, 1 H)	B
18	323	11.37 (s, 1 H) 9.13 (s, 1 H) 8.43 (d, $J=8.2$ Hz, 2 H) 8.22 (s, 1 H) 8.01 (d, $J=8.2$ Hz, 2 H) 7.85 - 7.96 (m, 2 H)	B
19	315	11.33 (s, 1 H) 9.10 (br. s., 1 H) 8.11 (s, 1 H) 7.77 - 7.92 (m, 3 H) 7.70 (d, $J=2.1$ Hz, 1 H) 7.20 (d, $J=8.5$ Hz, 1 H) 3.91 (s, 3 H) 3.88 (s, 3 H)	B
20	315	$^1$ H NMR (600 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 8.04 - 8.13 (m, 2 H) 7.82 (dd, $J=8.4$ , 1.7 Hz, 1 H) 7.71 (d, $J=7.9$ Hz, 1 H) 6.71 - 6.80 (m, 2 H) 4.01 (s, 3 H) 3.92 (s, 3 H)	B
21	349	11.34 (s, 1 H) 9.10 (br. s., 1 H) 8.31 (d, $J=8.2$ Hz, 2 H) 8.17 (s, 1 H) 7.84 - 7.93 (m, 2 H) 7.82 (d, $J=7.0$ Hz, 2 H) 7.64 (td, $J=8.0$ , 1.4 Hz, 1 H) 7.43 - 7.51 (m, 1 H) 7.26 - 7.42 (m, 2 H)	C
22	332	$^1$ H NMR (600 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 8.85 (d, $J=6.7$ Hz, 2 H) 8.49 (d, $J=8.5$ Hz, 2 H) 8.30 (d, $J=6.7$ Hz, 2 H) 8.19 (d, $J=1.2$ Hz, 1 H) 8.16 (d, $J=8.5$ Hz, 2 H) 7.90 (dd, $J=8.5$ , 1.8 Hz, 1 H) 7.81 (d, $J=8.5$ Hz, 1 H)	C
23	332	11.34 (br. s., 1 H) 9.07 (d, $J=1.8$ Hz, 1 H) 8.68 (dd, $J=4.9$ , 1.5 Hz, 1 H) 8.27 - 8.39 (m, 3 H) 8.18 (s, 1 H) 8.04 (d, $J=8.5$ Hz, 2 H) 7.80 - 7.93 (m, 2 H) 7.65 (dd, $J=7.9$ , 4.9 Hz, 1 H)	C
24	331	11.33 (s, 1 H) 9.10 (br. s., 1 H) 8.29 (d, $J=8.5$ Hz, 2 H) 8.17 (s, 1 H) 7.94 (d, $J=8.5$ Hz, 2 H) 7.83 - 7.90 (m, 2 H) 7.78 (d, $J=7.3$ Hz, 2 H) 7.51 (t, $J=7.6$ Hz, 2 H) 7.43 (t, $J=7.3$ Hz, 1 H)	C
25	379	11.34 (s, 1 H) 9.09 (br. s., 1 H) 8.30 (d, $J=8.5$ Hz, 2 H) 8.17 (s, 1 H) 7.83 - 7.91 (m, 2 H) 7.79 (d, $J=7.0$ Hz, 2 H) 7.20 - 7.30 (m, 2 H) 7.14 (td, $J=7.0$ , 2.1 Hz, 1 H) 3.88 (s, 3 H)	C
26	362	11.33 (br. s., 1 H) 8.62 (d, $J=2.4$ Hz, 1 H) 8.28 (d, $J=8.5$ Hz, 2 H) 8.14 (dd, $J=8.5$ , 2.7 Hz, 2 H) 7.94 (d, $J=8.5$ Hz, 2 H) 7.83 - 7.90 (m, 2 H) 6.95 (d, $J=8.5$ Hz, 1 H) 3.91 (s, 3 H)	C
27	362	11.33 (s, 1 H) 8.62 (d, $J=2.7$ Hz, 1 H) 8.28 (d, $J=8.5$ Hz, 2 H) 8.09 - 8.19 (m, 2 H) 7.94 (d, $J=8.5$ Hz, 2 H) 7.79 - 7.89 (m, 2 H) 6.96 (d, $J=8.5$ Hz, 1 H) 3.91 (s, 3 H)	C
28	362	11.33 (s, 1 H) 9.10 (br. s., 1 H) 8.26 (d, $J=8.5$ Hz, 2 H) 8.23 (dd, $J=5.0$ , 2.0 Hz, 1 H) 8.17 (s, 1 H) 7.84 - 7.89 (m, 3 H) 7.82 (d, $J=8.5$ Hz, 2 H) 7.14 (dd, $J=7.3$ , 4.9 Hz, 1 H) 3.91 (s, 3 H)	C
29	295	11.31 (s, 1 H) 9.08 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H) 8.11 (s, 1 H) 8.07 (d, $J=8.5$ Hz, 2 H) 7.82 (s, 2 H) 7.30 (d, $J=8.5$ Hz, 2 H) 1.97 - 2.07 (m, 1 H) 1.02 - 1.09 (m, 2 H) 0.79 (dd, $J=4.9$ , 2.1 Hz, 2 H)	별개 공정
30	428	11.34 (s, 1 H) 9.35 (br. s., 1 H) 8.31 (d, $J=8.5$ Hz, 2 H) 8.17 (s, 1 H) 7.98 (d, $J=8.5$ Hz, 2 H) 7.91 (d, $J=8.2$ Hz, 4 H) 7.63 (d, $J=8.2$ Hz, 2 H) 4.34 (d, $J=5.2$ Hz, 2 H) 3.36 (d, $J=11.6$ Hz, 2 H) 2.90 (d, $J=11.9$ Hz, 2 H) 1.32 - 1.87 (m, 6 H)	별개 공정

31	270	11.25 (br. s., 1 H) 7.99 (s, 1 H) 7.85 (q, $J=4.6$ Hz, 2 H) 7.71 (d, $J=2.4$ Hz, 2 H) 6.68 (d, $J=8.5$ Hz, 2 H)	별개 공정
32	307	$^1\text{H}$ NMR (600 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 8.24 (d, $J=1.2$ Hz, 1 H) 7.95 (dd, $J=8.5$ , 1.5 Hz, 1 H) 7.82 (d, $J=8.5$ Hz, 1 H) 7.67 (td, $J=8.4$ , 6.1 Hz, 1 H) 7.52 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H) 7.37 (t, $J=8.5$ Hz, 1 H)	별개 공정
33	326	11.27 (br. s., 1 H) 8.01 – 8.03 (m, 1 H) 7.98 (d, $J=9.2$ Hz, 2 H) 7.72 – 7.75 (m, 2 H) 6.83 (d, $J=8.8$ Hz, 2 H) 3.45 (q, $J=7.2$ Hz, 4 H) 1.14 (t, $J=7.0$ Hz, 6 H)	별개 공정
34	323	11.35 (br. s., 1 H) 9.14 (br. s., 1 H) 8.24 (s, 1 H) 8.20 (d, $J=7.6$ Hz, 1 H) 8.05 (d, $J=7.3$ Hz, 1 H) 7.88 – 7.96 (m, 3 H)	별개 공정
35	256	$^1\text{H}$ NMR (600 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 8.78 (d, $J=4.9$ Hz, 1 H) 8.42 (d, $J=7.9$ Hz, 1 H) 8.22 (d, $J=1.2$ Hz, 1 H) 8.08 (td, $J=7.7$ , 1.7 Hz, 1 H) 7.92 (dd, $J=8.5$ , 1.8 Hz, 1 H) 7.83 (d, $J=8.5$ Hz, 1 H) 7.65 (dd, $J=6.1$ , 1.5 Hz, 1 H)	별개 공정
36	280	11.36 (br. s., 1 H) 9.14 (br. s., 1 H) 8.38 (d, $J=8.5$ Hz, 2 H) 8.22 (s, 1 H) 8.11 (d, $J=8.5$ Hz, 2 H) 7.92 (s, 2 H)	별개 공정
37	348	11.33 (s, 1 H) 10.38 (s, 1 H) 8.18 (d, $J=8.8$ Hz, 2 H) 8.13 (s, 1 H) 7.78 – 7.89 (m, 2 H) 7.41 (d, $J=8.9$ Hz, 2 H) 3.14 (s, 3 H)	별개 공정
38	410	11.31 (br. s., 1 H) 10.91 (s, 1 H) 8.06 – 8.12 (m, 3 H) 7.84 – 7.88 (m, 2 H) 7.81 (s, 2 H) 7.54 – 7.67 (m, 3 H) 7.34 (d, $J=8.9$ Hz, 2 H)	별개 공정
39	296	n.d.	별개 공정
40	270	11.35 (br. s., 1 H) 8.71 (dd, $J=4.9$ , 1.5 Hz, 1 H) 8.55 (dd, $J=7.9$ , 1.5 Hz, 1 H) 8.23 (s, 1 H) 7.91 (s, 2 H) 7.56 (dd, $J=7.9$ , 4.9 Hz, 1 H) 2.98 (s, 3 H)	별개 공정
41	325	11.30 (br. s., 1 H) 8.86 (d, $J=1.8$ Hz, 1 H) 8.21 (dd, $J=9.2$ , 2.4 Hz, 1 H) 8.06 (s, 1 H) 7.78 (s, 2 H) 6.71 (d, $J=9.2$ Hz, 1 H) 3.52 (br. s., 4 H) 1.86 – 2.15 (m, 4 H)	별개 공정
42	270	11.19 (s, 1 H) 10.74 (s, 1 H) 9.01 (s, 1 H) 7.79 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H) 7.75 (d, $J=7.6$ Hz, 2 H) 7.57 – 7.61 (m, 1 H) 7.53 – 7.57 (m, 1 H) 7.33 – 7.43 (m, 2 H) 7.03 – 7.09 (m, 1 H)	D
43	312	11.18 (s, 1 H) 10.62 (s, 1 H) 9.00 (s, 1 H) 7.77 (d, $J=1.2$ Hz, 1 H) 7.62 – 7.66 (m, 2 H) 7.55 – 7.59 (m, 1 H) 7.51 – 7.55 (m, 1 H) 7.23 – 7.28 (m, 2 H) 2.87 (qd, $J=6.9$ , 6.7 Hz, 1 H) 1.20 (d, $J=7.0$ Hz, 6 H)	D
44	298	11.14 (s, 1 H) 7.63 (s, 1 H) 7.46 (s, 2 H) 7.25 – 7.40 (m, 5 H) 4.76 (s, 2 H) 3.12 (s, 3 H)	D
45	298	11.11 (br. s., 1 H) 8.21 (t, 1 H) 7.60 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H) 7.41 – 7.47 (m, 1 H) 7.36 – 7.40 (m, 1 H) 7.15 – 7.34 (m, 5 H) 3.51 – 3.57 (m, 2 H) 2.91 (t, $J=7.3$ Hz, 2 H)	D
46	310	11.16 (br. s., 1 H) 7.66 (s, 1 H) 7.48 (s, 2 H) 7.19 – 7.33 (m, 4 H) 4.82 (s, 2 H) 3.89 (t, $J=6.0$ Hz, 2 H) 2.97 (t, $J=6.0$ Hz, 2 H)	D
47	376	11.18 (s, 1 H) 10.75 (s, 1 H) 9.00 (s, 1 H) 7.81 (d, $J=1.2$ Hz, 1 H) 7.57 – 7.60 (m, 1 H) 7.52 – 7.56 (m, 2 H) 7.47 – 7.51 (m, 2 H) 7.39 – 7.44 (m, 2 H) 7.32 – 7.37 (m, 1 H) 7.23 – 7.32 (m, 2 H) 6.68 – 6.76 (m, 1 H) 5.12 (s, 2 H)	D
48	352	11.13 (br. s., 1 H) 7.61 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H) 7.40 – 7.48 (m, 2 H) 7.26 – 7.32 (m, 2 H) 7.16 – 7.22 (m, 3 H) 4.10 – 4.16 (m, 2 H) 3.07 (td, $J=12.8$ , 2.7 Hz, 2 H) 2.55 (d, $J=7.3$ Hz, 2 H) 1.81 (ddd, $J=11.1$ , 7.4, 3.5 Hz, 1 H) 1.64 – 1.72 (m, 2 H) 1.17 – 1.31 (m, $J=12.5$ , 12.3, 12.3, 4.1 Hz, 2 H)	D
49	297	$^1\text{H}$ NMR (600 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 8.18 – 8.21 (m, 2 H) 8.08 (d, $J=1.22$ Hz, 1 H) 7.81 – 7.83 (m, 1 H) 7.77 – 7.80 (m, 1 H) 7.47 – 7.50 (m, 2 H) 3.03 (spt, $J=7.17$ , 6.93 Hz, 1 H) 1.32 (d, $J=7.02$ Hz, 6 H)	별개 공정
50	273	11.36 (br. s., 1 H) 9.15 (br. s., 1 H) 8.25 – 8.38 (m, 2 H) 8.14 (s, 1 H) 7.77 – 7.92 (m, 2 H) 7.36 – 7.54 (m, 2 H)	E
51	311	11.35 (s, 1 H) 9.14 (s, 1 H) 8.16 (d, $J=8.5$ Hz, 2 H) 8.13 (s, 1 H) 7.80 – 7.88 (m, 2 H) 7.64 – 7.69 (m, 2 H) 1.34 (s, 9 H)	E
52	285	11.33 (s, 1 H) 9.13 (br. s., 1 H) 8.13 – 8.22 (m, 2 H) 8.10 (s, 1 H) 7.81 (s, 2 H) 7.18 (d, $J=8.9$ Hz, 2 H) 3.88 (s, 3 H)	E
53	290	$^1\text{H}$ NMR (600 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 9.23 (d, $J=2.4$ Hz, 1 H) 8.61 (dd, $J=8.2$ , 2.4 Hz, 1 H) 8.12 (s, 1 H) 7.85 (s, 2 H) 7.70 (d, $J=7.6$ Hz, 1 H)	별개 공정
54	296	11.39 (br. s., 1 H) 9.16 (br. s., 1 H) 8.79 (br. s., 1 H) 8.31 (d, $J=8.5$ Hz, 1 H) 8.18 (s, 1 H) 8.10 – 8.16 (m, 1 H) 7.89 – 7.94 (m, 1 H) 7.85 – 7.88 (m, 1 H)	별개 공정

55	333	11.41 (br. s., 1 H) 9.50 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H) 9.41 (d, $J=2.1$ Hz, 1 H) 8.73 (dd, $J=4.9$ , 1.5 Hz, 1 H) 8.69 (dd, $J=8.4$ , 2.3 Hz, 1 H) 8.62 (d, $J=7.9$ Hz, 1 H) 8.37 (d, $J=8.5$ Hz, 1 H) 8.19 (s, 1 H) 7.92 – 7.99 (m, 1 H) 7.89 (dd, $J=8.2$ , 1.5 Hz, 1 H) 7.64 (dd, $J=8.1$ , 4.7 Hz, 1 H)	별개 공정
56	297	8.88 (s, 1 H) 8.16 (d, $J=8.24$ Hz, 2 H) 8.12 (s, 1 H) 7.48 (d, $J=8.24$ Hz, 2 H) 2.99 (spt, 1 H) 1.26 (d, $J=6.71$ Hz, 6 H)	별개 공정
57	297	8.74 (d, $J=1.83$ Hz, 1 H) 8.29 (d, $J=1.83$ Hz, 1 H) 8.17 (d, $J=8.24$ Hz, 2 H) 7.47 (d, $J=8.24$ Hz, 2 H) 2.99 (spt, 1 H) 1.26 (d, $J=7.02$ Hz, 6 H)	별개 공정
58	297	$^1\text{H}$ NMR (600 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 8.10 (d, $J=8.24$ Hz, 2 H) 8.05 – 8.07 (m, 1 H) 8.02 – 8.05 (m, 1 H) 7.49 (d, $J=8.24$ Hz, 2 H) 3.03 (spt, $J=7.00$ Hz, 1 H) 1.32 (d, $J=7.00$ Hz, 6 H)	별개 공정
59	295	$^1\text{H}$ NMR (600 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 7.87 (s, 1 H) 7.75 (d, 2 H) 7.56 (d, $J=8.54$ Hz, 1 H) 7.39 (dd, $J=8.39$ , 1.37 Hz, 1 H) 7.33 (d, $J=8.24$ Hz, 2 H) 6.82 (s, 1 H) 2.95 (spt, $J=6.90$ Hz, 1 H) 1.29 (d, $J=7.02$ Hz, 6 H)	별개 공정
60	295	7.99 (d, $J=1.22$ Hz, 1 H) 7.73 (d, $J=8.54$ Hz, 2 H) 7.52 (dd, $J=8.39$ , 1.68 Hz, 1 H) 7.43 (d, $J=8.54$ Hz, 1 H) 7.32 (d, $J=8.24$ Hz, 2 H) 6.86 (s, 1 H) 2.94 (spt, $J=7.00$ Hz, 1 H) 1.29 (d, $J=7.02$ Hz, 6 H)	별개 공정
61	313	$^1\text{H}$ NMR (600 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 8.42 (s, 1 H) 8.03 – 8.08 (m, 3 H) 7.89 (dd, $J=8.55$ , 1.53 Hz, 1 H) 7.44 (d, $J=8.24$ Hz, 2 H) 3.01 (spt, $J=6.92$ Hz, 1 H) 1.31 (d, $J=6.71$ Hz, 6 H)	별개 공정
62	315	$^1\text{H}$ NMR (600 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 8.38 (d, $J=1.53$ Hz, 1 H) 8.01 (d, $J=8.54$ Hz, 1 H) 7.87 (dd, $J=8.55$ , 1.83 Hz, 1 H) 7.66 (dd, $J=8.24$ , 1.83 Hz, 1 H) 7.62 (d, $J=1.53$ Hz, 1 H) 6.99 (d, $J=8.24$ Hz, 1 H) 6.09 (s, 2 H)	F
63	272	$^1\text{H}$ NMR (600 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 8.81 – 8.85 (m, 2 H) 8.53 (d, $J=1.22$ Hz, 1 H) 8.30 – 8.33 (m, 2 H) 8.21 (d, $J=8.55$ Hz, 1 H) 7.97 (dd, $J=8.55$ , 1.53 Hz, 1 H)	F
64	349	$^1\text{H}$ NMR (600 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 8.48 (d, $J=1.22$ Hz, 1 H) 8.40 (d, $J=8.55$ Hz, 2 H) 8.12 – 8.16 (m, 3 H) 7.93 (dd, $J=8.55$ , 1.53 Hz, 1 H) 3.20 (s, 3 H)	F
65	313	$^1\text{H}$ NMR (600 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 8.37 (d, $J=1.22$ Hz, 1 H) 7.95 – 8.00 (m, 2 H) 7.89 (dd, $J=8.24$ , 2.14 Hz, 1 H) 7.86 (dd, $J=8.55$ , 1.83 Hz, 1 H) 6.88 (d, $J=8.24$ Hz, 1 H) 4.66 (t, $J=8.70$ Hz, 2 H) 3.32 (t, $J=8.70$ Hz, 2 H)	F
66	329	$^1\text{H}$ NMR (600 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 8.38 (d, $J=1.53$ Hz, 1 H) 8.00 (d, $J=8.54$ Hz, 1 H) 7.86 (dd, $J=8.39$ , 1.68 Hz, 1 H) 7.62 (d, $J=2.14$ Hz, 1 H) 7.59 (dd, $J=8.39$ , 2.29 Hz, 1 H) 6.99 (d, $J=8.54$ Hz, 1 H) 4.33 – 4.35 (m, 2 H) 4.30 – 4.33 (m, 2 H)	F
67	327	$^1\text{H}$ NMR (600 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 8.41 (d, $J=1.53$ Hz, 1 H) 8.01 – 8.06 (m, 3 H) 7.88 (dd, $J=8.55$ , 1.53 Hz, 1 H) 7.38 (d, $J=8.55$ Hz, 2 H) 2.71 (t, $J=7.93$ Hz, 2 H) 1.62 – 1.69 (m, 2 H) 1.36 – 1.44 (m, 2 H) 0.96 (t, $J=7.32$ Hz, 3 H)	F
68	277	$^1\text{H}$ NMR (600 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 8.40 (d, $J=1.22$ Hz, 1 H) 8.27 (dd, $J=2.90$ , 1.37 Hz, 1 H) 8.02 (d, $J=8.54$ Hz, 1 H) 7.88 (dd, $J=8.55$ , 1.53 Hz, 1 H) 7.74 (dd, $J=5.19$ , 1.22 Hz, 1 H) 7.63 (dd, $J=5.04$ , 2.90 Hz, 1 H)	F
69	311	$^1\text{H}$ NMR (600 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 8.48 (d, $J=1.22$ Hz, 1 H) 8.10 (d, $J=8.55$ Hz, 1 H) 7.94 (dd, $J=8.55$ , 1.83 Hz, 1 H) 7.78 (d, $J=7.63$ Hz, 1 H) 7.75 (s, 1 H) 7.65 (d, $J=9.16$ Hz, 1 H) 7.48 (dd, $J=15.56$ , 1.22 Hz, 1 H) 7.36 (t, $J=7.48$ Hz, 1 H).	F
70	322	11.36 (br. s., 1 H) 10.07 (br. s., 1 H) 9.20 (dd, $J=4.27$ , 1.83 Hz, 1 H) 9.06 (dd, $J=7.48$ , 1.37 Hz, 1 H) 8.61 (dd, $J=8.39$ , 1.68 Hz, 1 H) 8.56 (d, $J=1.22$ Hz, 1 H) 8.28 (dd, $J=8.09$ , 1.37 Hz, 1 H) 8.16 (d, $J=8.85$ Hz, 1 H) 7.91 (dd, $J=8.55$ , 1.83 Hz, 1 H) 7.88 (t, $J=7.63$ Hz, 1 H) 7.77 (dd, $J=8.24$ , 4.27 Hz, 1 H).	F
71	321	11.38 (s, 1 H) 9.15 (br. s., 1 H) 8.75 (d, $J=1.22$ Hz, 1 H) 8.59 (d, $J=1.22$ Hz, 1 H) 8.25 (dd, $J=8.55$ , 1.83 Hz, 1 H) 8.19 (d, $J=6.71$ Hz, 1 H) 8.15 (d, $J=8.55$ Hz, 1 H) 8.13 (d, $J=8.85$ Hz, 1 H) 8.02 – 8.05 (m, 1 H) 7.93 (dd, $J=8.55$ , 1.53 Hz, 1 H) 7.62 – 7.68 (m, $J=7.02$ , 6.79, 6.68, 6.68 Hz, 2 H)	F
72	377	$^1\text{H}$ NMR (600 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 8.42 (d, $J=1.22$ Hz, 1 H) 8.07 (d, $J=8.55$ Hz, 1 H) 7.90 (dd, $J=8.54$ , 1.83 Hz, 1 H) 7.77 (d, $J=2.44$ Hz, 1 H) 7.69 (d, $J=7.63$ Hz, 1 H) 7.43 – 7.51 (m, 3 H) 7.39 (t, $J=7.63$ Hz, 2 H) 7.33 (d, $J=7.32$ Hz, 1 H) 7.22 (dd, $J=7.48$ , 2.59 Hz, 1 H) 5.21 (s, 2 H)	F

73	319	<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 8.46 (d, <i>J</i> =1.22 Hz, 1 H) 8.12 (d, <i>J</i> =8.55 Hz, 1 H) 7.88 - 7.93 (m, 2 H) 7.27 - 7.34 (m, 2 H) 3.96 (s, 3 H).	F
74	335/337	11.35 (s, 1 H) 9.13 (d, <i>J</i> =1.53 Hz, 1 H) 8.53 (d, <i>J</i> =1.53 Hz, 1 H) 8.41 (d, <i>J</i> =2.75 Hz, 1 H) 8.13 (d, <i>J</i> =8.54 Hz, 1 H) 7.91 (dd, <i>J</i> =8.55, 1.83 Hz, 1 H) 7.65 (dd, <i>J</i> =8.85, 2.75 Hz, 1 H) 7.39 (d, <i>J</i> =8.85 Hz, 1 H) 4.10 (s, 3 H)	F
75	313	<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 8.37 (d, <i>J</i> =1.22 Hz, 1 H) 8.09 (d, <i>J</i> =8.24 Hz, 1 H) 8.04 (d, <i>J</i> =8.54 Hz, 2 H) 7.81 (dd, <i>J</i> =8.39, 1.68 Hz, 1 H) 7.44 (d, <i>J</i> =8.24 Hz, 2 H) 3.01 (spt, <i>J</i> =6.97 Hz, 1 H) 1.31 (d, <i>J</i> =6.71 Hz, 6 H)	별개 공정
76	289	11.39 (br. s., 1 H) 9.14 (br. s., 1 H) 8.41 (d, <i>J</i> =1.2 Hz, 1 H) 8.24 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1 H) 8.15 - 8.21 (m, 2 H) 7.85 (dd, <i>J</i> =8.5, 1.5 Hz, 1 H) 7.44 (t, <i>J</i> =8.9 Hz, 2 H)	G
77	327	11.38 (s, 1 H) 9.14 (d, <i>J</i> =1.5 Hz, 1 H) 8.39 (d, <i>J</i> =1.2 Hz, 1 H) 8.22 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1 H) 8.04 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 2 H) 7.84 (dd, <i>J</i> =8.4, 1.7 Hz, 1 H) 7.56 - 7.68 (m, 2 H) 1.34 (s, 9 H)	G
78	301	11.37 (s, 1 H) 9.13 (d, <i>J</i> =1.2 Hz, 1 H) 8.35 (d, <i>J</i> =1.2 Hz, 1 H) 8.19 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1 H) 8.01 - 8.11 (m, 2 H) 7.81 (dd, <i>J</i> =8.2, 1.5 Hz, 1 H) 7.00 - 7.22 (m, 2 H) 3.87 (s, 3 H)	G
79	303	11.34 (s, 1 H) 9.10 (br. s., 1 H) 8.30 (d, <i>J</i> =1.2 Hz, 1 H) 8.10 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1 H) 7.78 (dd, <i>J</i> =8.4, 1.7 Hz, 1 H) 7.46 (dd, <i>J</i> =8.9, 5.5 Hz, 2 H) 7.20 (dd, <i>J</i> =9.2, 4.3 Hz, 2 H) 4.50 (s, 2 H)	G
80	350/352	n.d.	별개 공정
81	341	n.d.	별개 공정
82	299	11.39 (d, <i>J</i> =1.2 Hz, 1 H) 9.14 (d, <i>J</i> =1.8 Hz, 1 H) 8.39 (d, <i>J</i> =1.2 Hz, 1 H) 8.22 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1 H) 8.03 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 2 H) 7.83 (dd, <i>J</i> =8.4, 1.7 Hz, 1 H) 7.44 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 2 H) 2.71 (q, <i>J</i> =7.6 Hz, 2 H) 1.23 (t, <i>J</i> =7.6 Hz, 3 H)	별개 공정
83	298	<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 8.73 (d, <i>J</i> =2.14 Hz, 1 H) 8.45 (d, <i>J</i> =2.14 Hz, 1 H) 8.22 (d, <i>J</i> =8.55 Hz, 2 H) 7.51 (d, <i>J</i> =8.24 Hz, 2 H) 3.04 (spt, <i>J</i> =6.87 Hz, 1 H) 1.32 (d, <i>J</i> =7.02 Hz, 6 H)	별개 공정
84	296	<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 8.59 (d, <i>J</i> =1.53 Hz, 1 H) 8.38 (d, <i>J</i> =1.83 Hz, 1 H) 7.80 (d, <i>J</i> =8.24 Hz, 2 H) 7.37 (d, <i>J</i> =8.24 Hz, 2 H) 6.94 (s, 1 H) 2.97 (spt, <i>J</i> =6.90 Hz, 1 H) 1.30 (d, <i>J</i> =7.02 Hz, 6 H)	별개 공정
85	296	7.85 (d, <i>J</i> =8.55 Hz, 2 H) 7.83 (d, <i>J</i> =9.16 Hz, 1 H) 7.75 (d, <i>J</i> =8.24 Hz, 1 H) 7.37 (d, <i>J</i> =8.24 Hz, 2 H) 7.00 (s, 1 H) 2.90 - 2.96 (m, 1 H) 1.23 (d, <i>J</i> =7.02 Hz, 6 H)	별개 공정
86	297	8.98 (s, 1 H) 7.89 (d, <i>J</i> =8.55 Hz, 2 H) 7.37 (d, <i>J</i> =8.24 Hz, 2 H) 7.06 (s, 1 H) 2.93 (spt, <i>J</i> =6.85 Hz, 1 H) 1.22 (d, <i>J</i> =7.02 Hz, 6 H)	별개 공정
87	313	<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 8.80 (d, <i>J</i> =1.83 Hz, 0 H) 8.50 (d, <i>J</i> =1.83 Hz, 1 H) 7.73 (d, <i>J</i> =8.24 Hz, 2 H) 7.71 (s, 1 H) 7.37 (d, <i>J</i> =7.93 Hz, 2 H) 2.93 - 3.02 (m, 1 H) 1.29 (d, <i>J</i> =7.02 Hz, 6 H)	별개 공정
88	312	<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 8.27 (s, 1 H) 7.86 (d, <i>J</i> =8.24 Hz, 1 H) 7.69 - 7.74 (m, 4 H) 7.34 (d, <i>J</i> =8.24 Hz, 2 H) 2.92 - 3.00 (m, 1 H) 1.29 (d, <i>J</i> =6.71 Hz, 6 H)	별개 공정
89	312	<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 8.19 (d, <i>J</i> =1.5 Hz, 1 H) 7.93 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1 H) 7.61 - 7.76 (m, 4 H) 7.33 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 2 H) 2.87 - 3.03 (m, 1 H) 1.29 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 6 H)	H
90	338	<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 8.26 (d, <i>J</i> =1.22 Hz, 1 H) 8.02 - 8.06 (m, 2 H) 7.99 (d, <i>J</i> =8.24 Hz, 1 H) 7.91 (s, 1 H) 7.73 (dd, <i>J</i> =8.39, 1.68 Hz, 1 H) 7.64 - 7.70 (m, 2 H) 4.58 (s, 2 H)	H
91	356	<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 8.25 (d, <i>J</i> =1.53 Hz, 1 H) 8.08 (ddd, <i>J</i> =10.91, 2.44, 2.21 Hz, 1 H) 8.05 (dd, <i>J</i> =6.56, 2.29 Hz, 1 H) 7.98 (d, <i>J</i> =8.24 Hz, 1 H) 7.86 (s, 1 H) 7.73 (dd, <i>J</i> =8.39, 1.68 Hz, 1 H) 7.47 (d, <i>J</i> =9.77 Hz, 1 H)	H
92	300	<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 8.21 (d, <i>J</i> =1.53 Hz, 1 H) 7.94 (d, <i>J</i> =8.24 Hz, 1 H) 7.76 (s, 1 H) 7.69 (dd, <i>J</i> =8.39, 1.68 Hz, 1 H) 7.33 - 7.39 (m, 2 H) 7.30 (d, <i>J</i> =2.14 Hz, 1 H) 6.96 (dt, <i>J</i> =7.63, 1.98 Hz, 1 H) 3.87 (s, 3 H)	H
93	300	<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 8.17 (d, <i>J</i> =1.22 Hz, 1 H) 7.92 (d, <i>J</i> =8.24 Hz, 1 H) 7.71 (d, <i>J</i> =8.85 Hz, 2 H) 7.65 (dd, <i>J</i> =8.24, 1.53 Hz, 1 H) 7.62 (s, 1 H) 7.02 (d, <i>J</i> =8.85 Hz, 2 H) 3.85 (s, 3 H)	H

94	260	<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 8.13 (d, J=1.22 Hz, 1 H) 8.07 (br. s., 1 H) 7.87 - 7.94 (m, 2 H) 7.63 (dd, J=8.24, 1.53 Hz, 1 H) 7.51 (s, 1 H)	I
95	309	<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 8.16 (d, J=1.53 Hz, 1 H) 7.95 (d, J=1.22 Hz, 1 H) 7.90 (d, J=8.24 Hz, 1 H) 7.60 - 7.65 (m, 2 H) 7.55 (dd, J=8.55, 1.83 Hz, 1 H) 7.45 (d, J=8.55 Hz, 1 H) 7.28 (d, J=3.05 Hz, 1 H) 6.52 (d, J=2.44 Hz, 1 H)	I
96	271	<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 9.09 (d, J=1.83 Hz, 1 H) 8.63 (dd, J=5.19, 1.22 Hz, 1 H) 8.47 (ddd, J=8.55, 1.83, 1.53 Hz, 1 H) 8.29 (d, J=1.53 Hz, 1 H) 8.00 - 8.04 (m, 2 H) 7.72 - 7.77 (m, 2 H)	I
97	301	<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 8.21 (d, J=1.22 Hz, 1 H) 8.15 (dd, J=4.88, 1.83 Hz, 1 H) 8.13 (dd, J=7.32, 1.83 Hz, 1 H) 7.99 (s, 1 H) 7.94 (d, J=8.24 Hz, 1 H) 7.69 (dd, J=8.39, 1.68 Hz, 1 H) 7.08 (dd, J=7.32, 4.88 Hz, 1 H) 4.10 (s, 3 H)	I
98	301	<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 8.53 (d, J=1.83 Hz, 1 H) 8.20 (d, J=1.53 Hz, 1 H) 8.07 (dd, J=8.55, 2.44 Hz, 1 H) 7.95 (d, J=8.54 Hz, 1 H) 7.72 (s, 1 H) 7.69 (dd, J=8.39, 1.68 Hz, 1 H) 6.90 (d, J=8.85 Hz, 1 H) 3.96 (s, 3 H)	I
99	274	<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 8.12 (d, J=1.53 Hz, 1 H) 8.01 (s, 1 H) 7.88 (d, J=8.24 Hz, 1 H) 7.83 (s, 1 H) 7.63 (dd, J=8.39, 1.68 Hz, 1 H) 7.47 (s, 1 H) 3.94 (s, 3 H)	I
100	289	<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 8.24 (d, J=1.53 Hz, 1 H) 7.97 (d, J=8.54 Hz, 1 H) 7.72 (dd, J=8.39, 1.68 Hz, 1 H) 7.48 (s, 1 H) 2.57 (s, 3 H) 2.40 (s, 3 H)	I
101	338	<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 9.08 (s, 1 H) 8.30 (d, J=1.22 Hz, 1 H) 8.15 (s, 1 H) 8.11 (d, J=8.54 Hz, 1 H) 8.04 (d, J=7.93 Hz, 2 H) 7.86 (d, J=8.24 Hz, 2 H) 7.76 (dd, J=8.39, 1.68 Hz, 1 H) 6.52 (s, 1 H)	I
102	354	11.33 (s, 1 H) 9.07 (d, J=1.53 Hz, 1 H) 8.27 (d, J=1.53 Hz, 1 H) 8.08 (d, J=8.54 Hz, 1 H) 8.01 (s, 1 H) 7.92 - 7.96 (m, 2 H) 7.74 (dd, J=8.54, 1.53 Hz, 1 H) 7.50 (d, J=7.93 Hz, 2 H)	I
103	326	<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 8.19 (d, J=1.22 Hz, 1 H) 7.93 (d, J=8.55 Hz, 1 H) 7.71 (s, 1 H) 7.70 (d, J=8.85 Hz, 2 H) 7.67 (dd, J=8.39, 1.68 Hz, 1 H) 7.50 (d, J=8.54 Hz, 2 H) 1.36 (s, 9 H)	I
104	314	<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 8.12 (d, J=1.53 Hz, 1 H) 7.88 (d, J=8.24 Hz, 1 H) 7.67 (dd, J=8.39, 1.68 Hz, 1 H) 7.60 (dd, J=8.70, 5.34 Hz, 2 H) 7.40 - 7.44 (m, 2 H) 7.08 - 7.13 (m, 2 H) 7.05 (d, J=16.17 Hz, 1 H)	I
105	304	<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 8.19 (d, J=1.53 Hz, 1 H) 7.98 (s, 1 H) 7.93 (d, J=8.54 Hz, 1 H) 7.67 (dd, J=8.39, 1.68 Hz, 1 H) 7.43 (dd, J=9.77, 2.75 Hz, 1 H) 6.87 - 6.97 (m, 2 H)	I
106	318	11.30 (br. s., 1 H) 8.25 (d, J=1.22 Hz, 1 H) 8.09 (s, 1 H) 8.04 (d, J=8.24 Hz, 1 H) 7.74 (dd, J=9.61, 2.90 Hz, 1 H) 7.72 (dd, J=8.39, 1.68 Hz, 1 H) 7.22 - 7.26 (m, 2 H) 3.95 (s, 3 H)	I
107	362/364	11.31 (s, 1 H) 9.06 (d, J=1.53 Hz, 1 H) 8.20 (d, J=1.53 Hz, 1 H) 8.04 (d, J=8.24 Hz, 1 H) 7.92 (s, 1 H) 7.89 (d, J=2.44 Hz, 1 H) 7.70 (dd, J=8.39, 1.68 Hz, 1 H) 7.68 (dd, J=8.54, 2.44 Hz, 1 H) 7.29 (d, J=9.16 Hz, 1 H) 4.73 - 4.79 (m, 1 H) 1.33 (d, J=6.10 Hz, 6 H)	I
108	341	<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 8.24 (d, J=1.53 Hz, 1 H) 7.97 (d, J=8.24 Hz, 1 H) 7.88 (s, 1 H) 7.87 (d, J=4.88 Hz, 2 H) 7.71 (dd, J=8.39, 1.68 Hz, 1 H) 7.53 (d, J=8.54 Hz, 2 H) 3.12 (s, 3 H) 3.05 (s, 3 H)	I
109	363	<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 8.19 (d, J=1.53 Hz, 1 H) 7.93 (d, J=8.24 Hz, 1 H) 7.74 - 7.77 (m, 2 H) 7.71 (s, 1 H) 7.67 (dd, J=8.39, 1.68 Hz, 1 H) 7.33 - 7.35 (m, 2 H) 3.01 (s, 3 H)	I
110	313	11.42 (br. s., 1 H) 8.95 (d, J=1.83 Hz, 1 H) 8.76 (d, J=1.83 Hz, 1 H) 8.03 (s, 1 H) 7.83 (d, J=8.55 Hz, 2 H) 7.41 (d, J=8.24 Hz, 2 H) 2.89 - 3.00 (m, 1 H) 1.24 (d, J=7.02 Hz, 6 H)	별개 공정
111	296	11.18 (br. s., 1 H) 8.99 (br. s., 1 H) 8.03 (d, J=1.2 Hz, 1 H) 7.84 (d, J=8.2 Hz, 2 H) 7.68 - 7.72 (m, 1 H) 7.63 - 7.67 (m, 1 H) 7.44 (s, 1 H) 7.38 (d, J=8.2 Hz, 2 H) 2.93 (quin, J=6.9 Hz, 1 H) 1.22 (d, J=7.0 Hz, 6 H)	별개 공정

112	296	<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 7.94 (s, 1 H) 7.86 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 7.66 (s, 2 H) 7.37 (d, J=8.2 Hz, 2 H) 7.20 (s, 1 H) 2.91 - 3.01 (m, 1 H) 1.29 (d, J=7.0 Hz, 6 H)	별개 공정
113	297	<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 8.61 (d, J=2.1 Hz, 1 H) 8.39 (d, J=1.8 Hz, 1 H) 7.88 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 7.40 (d, J=8.2 Hz, 2 H) 7.29 (s, 1 H) 2.88 - 3.09 (m, 1 H) 1.30 (d, J=7.0 Hz, 6 H)	별개 공정
114	297	<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 8.01 (s, 2 H) 7.91 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 7.41 (d, J=8.2 Hz, 2 H) 7.34 (s, 1 H) 2.91 - 3.07 (m, 1 H) 1.30 (d, J=7.0 Hz, 6 H)	별개 공정
115	297	<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 8.87 (s, 1 H) 8.37 (s, 1 H) 7.97 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 7.26 - 7.50 (m, 3 H) 2.78 - 3.06 (m, 1 H) 1.31 (d, J=6.7 Hz, 6 H)	별개 공정
116	297	11.48 (br. s., 1 H) 9.05 (br. s., 1 H) 8.21 (d, J=7.9 Hz, 1 H) 7.95 (d, J=7.9 Hz, 1 H) 7.88 (d, J=8.2 Hz, 2 H) 7.51 (s, 1 H) 7.42 (d, J=8.2 Hz, 2 H) 2.89 - 3.03 (m, 1 H) 1.23 (d, J=7.0 Hz, 6 H)	별개 공정
117	263	<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 7.99 (s, 1 H) 7.74 - 7.77 (m, 1 H) 7.69 - 7.72 (m, 1 H) 7.24 (s, 1 H) 4.65 (s, 2 H) 1.40 (t, J=7.3 Hz, 6 H) (용매 피트 와 함께 메틸렌 신호)	J
118	236	11.20 (s, 1 H) 7.88 (s, 1 H) 7.48 - 7.73 (m, 2 H) 6.73 (s, 1 H) 1.52 (s, 6 H)	J
119	208	<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 7.87 (s, 1 H) 7.62 (d, J=1.2 Hz, 2 H) 6.77 (s, 1 H) 4.69 (s, 2 H)	J
120	287	12.05 (s, 1 H) 11.23 (br. s., 1 H) 8.95 (s, 1 H) 7.90 - 7.94 (m, 2 H) 7.88 (s, 1 H) 7.53 - 7.61 (m, 4 H) 7.43 - 7.49 (m, 1 H)	K
121	329	11.97 (s, 1 H) 11.22 (s, 1 H) 8.94 (br. s., 1 H) 7.87 (s, 1 H) 7.81 - 7.86 (m, 2 H) 7.50 - 7.58 (m, 2 H) 7.41 - 7.47 (m, 2 H) 2.97 (quin, J=6.9 Hz, 1 H) 1.26 (d, J=6.7 Hz, 6 H)	K
122	289	12.56 (br. s., 1 H) 11.23 (br. s., 1 H) 8.97 (s, 1 H) 7.79 (s, 1 H) 7.53 - 7.57 (m, 1 H) 7.45 - 7.51 (m, 1 H)	별개 공정
123	269	11.21 (br. s., 1 H) 7.76 (d, J=0.9 Hz, 1 H) 7.62 (d, J=8.2 Hz, 1 H) 7.57 (d, J=7.3 Hz, 2 H) 7.47 (t, J=7.6 Hz, 2 H) 7.40 (d, J=8.2 Hz, 1 H) 7.24 (br. s., 1 H)	L
124	311	11.22 (br. s., 1 H) 7.74 (d, J=1.2 Hz, 1 H) 7.63 (d, J=8.2 Hz, 1 H) 7.42 - 7.49 (m, 2 H) 7.39 (d, J=8.2 Hz, 1 H) 7.34 - 7.37 (m, 2 H) 2.94 (dt, J=13.8, 7.0 Hz, 1 H) 1.24 (d, J=6.7 Hz, 6 H)	L
125	359	n.d.	L
126	356	11.31 (br. s., 1 H) 7.73 (d, J=1.2 Hz, 1 H) 7.69 (dd, J=8.5, 1.5 Hz, 1 H) 7.45 (d, J=8.5 Hz, 1 H) 6.98 - 7.19 (m, 4 H) 3.78 (d, J=5.2 Hz, 4 H) 3.32 (d, J=5.2 Hz, 4 H)	L
127	283	11.26 (br. s., 1 H) 7.71 (s, 1 H) 7.64 (dd, J=8.5, 1.5 Hz, 1 H) 7.30 - 7.43 (m, 6 H) 4.63 (d, J=6.1 Hz, 2 H)	L
128	347	11.17 (br. s., 1 H) 7.75 (d, J=1.2 Hz, 1 H) 7.61 (br. s., 5 H) 7.39 (d, J=8.5 Hz, 1 H)	L
129	347	11.18 (br. s., 1 H) 7.98 (br. s., 1 H) 7.78 (d, J=1.2 Hz, 1 H) 7.61 (d, J=8.5 Hz, 1 H) 7.54 (d, J=7.6 Hz, 1 H) 7.42 (d, J=8.2 Hz, 1 H) 7.39 (t, J=7.8 Hz, 1 H) 7.35 (br. s., 1 H)	L
130	297	11.30 (br. s., 1 H) 9.04 (br. s., 1 H) 7.72 (s, 1 H) 7.68 (d, J=8.2 Hz, 1 H) 7.23 - 7.48 (m, 6 H) 4.82 (s, 2 H) 3.18 (s, 3 H)	L
131	359	11.26 (br. s., 1 H) 7.71 (s, 1 H) 7.66 (d, J=8.2 Hz, 1 H) 7.23 - 7.54 (m, 11 H) 5.24 (s, 2 H)	L
132	375	11.21 (br. s., 1 H) 7.77 (d, J=0.9 Hz, 1 H) 7.62 (d, J=8.2 Hz, 1 H) 7.45 - 7.51 (m, 2 H) 7.26 - 7.44 (m, 6 H) 7.10 (d, J=7.3 Hz, 1 H) 6.88 (br. s., 1 H) 5.14 (s, 2 H)	L
133	351	1.29 (br. s., 1 H) 9.03 (br. s., 1 H) 7.70 (s, 1 H) 7.67 (d, J=8.5 Hz, 1 H) 7.40 (d, J=8.2 Hz, 1 H) 7.31 (t, J=7.6 Hz, 2 H) 7.17 - 7.24 (m, 3 H) 4.00 (d, J=12.8 Hz, 1 H) 3.20 - 3.28 (m, 2 H) 2.57 (d, J=7.0 Hz, 2 H) 1.83 - 1.92 (m, 1 H) 1.74 (d, J=10.7 Hz, 2 H) 1.29 - 1.39 (m, 2 H)	L
134	317	11.25 (br. s., 1 H) 7.69 (s, 1 H) 7.55 - 7.68 (m, 5 H) 7.37 (d, J=8.2 Hz, 1 H) 3.54 (s, 3 H)	L
135	376	11.28 (br. s., 1 H) 7.70 (s, 1 H) 7.66 (d, J=7.9 Hz, 1 H) 7.40 (d, J=8.2 Hz, 1 H) 6.99 (d, J=7.3 Hz, 1 H) 3.89 - 3.99 (m, 2 H) 3.60 (br. s., 2 H) 1.86 - 1.97 (m, 2 H) 1.46 - 1.59 (m, 2 H) 1.40 (s, 9 H)	L

136	345	11.22 (br. s., 1 H) 7.87 (br. s., 1 H) 7.77 (s, 1 H) 7.72 (d, $J=7.3$ Hz, 2 H) 7.36 - 7.66 (m, 8 H)	L
137	283	11.23 (br. s., 1 H) 7.17 - 7.79 (m, 8 H) 3.78 (s, 3 H)	M
138	325	11.25 (br. s., 1 H) 7.31 - 7.81 (m, 7 H) 3.77 (s, 3 H) 2.95 (dt, $J=13.8$ , 7.0 Hz, 1 H) 1.24 (d, $J=7.0$ Hz, 6 H)	M
139	311	11.29 (br. s., 1 H) 7.79 (s, 1 H) 7.73 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H) 7.62 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H) 7.32 - 7.45 (m, 5 H) 4.77 (br. s., 2 H) 3.78 (s, 3 H) 3.12 (br. s., 3 H)	M
140	311	11.30 (br. s., 1 H) 7.65 - 7.76 (m, 2 H) 7.56 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H) 7.30 - 7.38 (m, 4 H) 7.19 - 7.27 (m, 1 H) 3.64 - 3.71 (m, 2 H) 3.62 (s, 3 H) 2.94 - 3.03 (m, 2 H)	M
141	373	11.18 (br. s., 1 H) 7.89 (d, $J=1.2$ Hz, 1 H) 7.68 (dd, $J=8.4$ , 1.4 Hz, 1 H) 7.50 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H) 7.44 - 7.48 (m, 2 H) 7.28 - 7.36 (m, 4 H) 7.19 - 7.26 (m, 1 H) 7.03 - 7.14 (m, 3 H) 5.23 (s, 2 H) 3.27 (s, 3 H)	M
142	389	11.22 (br. s., 1 H) 7.77 (s, 1 H) 7.68 (br. s., 1 H) 7.56 (br. s., 1 H) 7.45 - 7.51 (m, 2 H) 7.31 - 7.44 (m, 5 H) 7.19 (br. s., 1 H) 6.90 (br. s., 1 H) 5.14 (s, 2 H) 3.76 (s, 3 H)	M
143	365	11.29 (br. s., 1 H) 7.79 (d, $J=1.2$ Hz, 1 H) 7.73 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H) 7.61 (d, $J=7.9$ Hz, 1 H) 7.27 - 7.35 (m, 2 H) 7.12 - 7.25 (m, 3 H) 3.82 (d, $J=12.8$ Hz, 2 H) 3.70 (s, 3 H) 3.16 (br. s., 2 H) 2.60 (d, $J=7.0$ Hz, 2 H) 1.80 - 1.92 (m, 1 H) 1.73 (d, $J=11.0$ Hz, 2 H) 1.33 - 1.50 (m, $J=12.5$ , 12.3, 12.3, 3.8 Hz, 2 H)	M
144	359	11.23 (br. s., 1 H) 7.95 (br. s., 1 H) 7.77 (s, 1 H) 7.54 - 7.73 (m, 7 H) 7.51 (t, $J=7.6$ Hz, 2 H) 7.41 (t, $J=7.3$ Hz, 1 H) 3.80 (s, 3 H)	M
145	323	11.27 (br. s., 1 H) 7.82 (d, $J=1.2$ Hz, 1 H) 7.72 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H) 7.61 (d, $J=7.3$ Hz, 1 H) 7.20 - 7.29 (m, 4 H) 4.74 (br. s., 2 H) 3.81 (br. s., 5 H) 3.08 (t, $J=5.8$ Hz, 2 H)	M
146	331	7.92 (d, $J=1.2$ Hz, 1 H) 7.71 (dd, $J=8.4$ , 1.4 Hz, 1 H) 7.54 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H) 7.39 - 7.45 (m, 2 H) 7.07 - 7.15 (m, 2 H) 3.49 (s, 3 H) 3.32 (s, 3 H)	M
147	330	11.26 (br. s., 1 H) 9.06 (br. s., 1 H) 8.33 (s, 1 H) 7.81 - 7.92 (m, 2 H) 7.74 (dd, $J=8.2$ , 1.5 Hz, 1 H) 7.38 (d, $J=2.1$ Hz, 1 H) 7.31 (dd, $J=8.2$ , 2.1 Hz, 1 H) 7.06 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H) 3.88 (s, 3 H) 3.81 (s, 3 H)	N
148	360	11.33 (s, 1 H) 9.11 (s, 1 H) 8.45 (s, 1 H) 8.38 (s, 1 H) 8.24 (t, $J=7.5$ Hz, 2 H) 8.05 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H) 7.96 (d, $J=6.7$ Hz, 1 H) 7.88 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H) 7.82 (dd, $J=8.5$ , 1.5 Hz, 1 H) 7.62 (dd, $J=15.6$ , 1.2 Hz, 1 H) 7.56 (t, $J=7.6$ Hz, 1 H) 7.49 (t, $J=7.5$ Hz, 1 H)	N
149	260	11.26 (s, 1 H) 9.06 (s, 1 H) 8.33 (s, 1 H) 8.26 (s, 1 H) 7.80 - 7.88 (m, 2 H) 7.74 (dd, $J=8.2$ , 1.5 Hz, 1 H) 7.68 (s, 1 H) 7.01 (d, $J=1.2$ Hz, 1 H)	N
150	316	11.25 (s, 1 H) 9.46 (s, 1 H) 9.05 (s, 1 H) 8.31 (s, 1 H) 7.69 - 7.87 (m, 3 H) 7.35 (d, $J=2.1$ Hz, 1 H) 7.20 (dd, $J=8.2$ , 2.1 Hz, 1 H) 6.87 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H) 3.88 (s, 3 H)	N
151	208	1H NMR (600 MHz, 메탄올-d4) δ ppm 7.98 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H) 7.68 (dd, $J=8.5$ , 1.8 Hz, 1 H) 7.52 (d, $J=8.9$ Hz, 1 H) 6.78 (s, 1 H) 4.68 (s, 2 H)	별개 공정
152	353	11.30 (br. s., 1 H) 8.87 (d, $J=2.4$ Hz, 1 H) 8.17 (dd, $J=9.2$ , 2.4 Hz, 1 H) 8.06 (s, 1 H) 7.78 (d, $J=1.2$ Hz, 2 H) 7.02 (d, $J=9.2$ Hz, 1 H) 4.46 (d, $J=13.1$ Hz, 2 H) 2.95 (s, 2 H) 1.60 - 1.85 (m, 3 H) 1.10 (dd, $J=12.4$ , 2.3 Hz, 2 H) 0.93 (d, $J=6.4$ Hz, 3 H)	0
153	375	11.29 (br. s., 1 H) 8.75 (d, $J=1.8$ Hz, 1 H) 7.92 - 8.17 (m, 3 H) 7.76 (s, 2 H) 7.40 (d, $J=7.3$ Hz, 2 H) 7.33 (t, $J=7.6$ Hz, 2 H) 7.17 - 7.26 (m, 1 H) 6.71 (br. s., 1 H) 5.20 (br. s., 1 H) 1.48 (d, $J=6.7$ Hz, 3 H)	0
154	369	11.31 (br. s., 1 H) 8.90 (d, $J=2.4$ Hz, 1 H) 8.23 (dd, $J=9.2$ , 2.4 Hz, 1 H) 8.07 (s, 1 H) 7.79 (s, 2 H) 7.06 (d, $J=8.9$ Hz, 1 H) 4.36 (d, $J=12.5$ Hz, 2 H) 3.54 - 3.68 (m, $J=8.7$ , 8.4, 8.4, 6.3 Hz, 2 H) 2.57 (d, $J=2.4$ Hz, 2 H) 1.18 (d, $J=6.4$ Hz, 6 H)	0
155	327	11.30 (br. s., 1 H) 8.77 (d, $J=2.1$ Hz, 1 H) 7.93 - 8.29 (m, 2 H) 7.78 (s, 3 H) 6.75 (d, $J=8.9$ Hz, 1 H) 3.19 (br. s., 2 H) 1.88 (dt, $J=13.5$ , 6.8 Hz, 1 H) 0.94 (d, $J=6.7$ Hz, 6 H)	0
156	387	11.30 (br. s., 1 H) 8.86 (d, $J=2.4$ Hz, 1 H) 8.17 (dd, $J=9.2$ , 2.4 Hz, 1 H) 8.06 (s, 1 H) 7.78 (s, 2 H) 6.91 (d, $J=9.2$ Hz, 1 H) 3.78 (t, $J=5.3$ Hz, 4 H) 3.55 (t, $J=5.8$ Hz, 4 H) 3.27 (s, 6 H)	0
157	362	11.30 (br. s., 1 H) 8.78 (d, $J=2.1$ Hz, 1 H) 8.62 (d, $J=4.6$ Hz, 1 H) 8.12 - 8.23 (m, 2 H) 8.05 (s, 1 H) 7.92 - 8.01 (m, 1 H) 7.78 (s, 2 H) 7.39 - 7.60 (m, 2 H) 6.83 (d, $J=8.5$ Hz, 1 H) 4.77 (br. s., 2 H)	0

158	367	11.30 (br. s., 1 H) 8.77 (d, $J=2.4$ Hz, 1 H) 7.99 – 8.18 (m, 2 H) 7.77 (s, 2 H) 7.66 (br. s., 1 H) 6.69 (d, $J=9.2$ Hz, 1 H) 1.92 (dd, $J=9.8, 3.4$ Hz, 2 H) 1.34 – 1.72 (m, 10 H)	0
159	369	11.30 (br. s., 1 H) 8.88 (d, $J=2.1$ Hz, 1 H) 8.20 (dd, $J=8.9, 2.4$ Hz, 1 H) 8.06 (s, 1 H) 7.78 (s, 2 H) 6.75 (br. s., 1 H) 3.31 – 3.62 (m, 4 H) 3.28 (s, 3 H) 1.87 – 2.13 (m, 4 H)	0
160	446	11.31 (br. s., 1 H) 8.93 (d, $J=2.4$ Hz, 1 H) 8.24 (dd, $J=8.9, 2.4$ Hz, 1 H) 8.08 (s, 1 H) 7.80 (s, 2 H) 6.78 – 7.17 (m, 5 H) 3.77 – 3.90 (m, 7 H) 3.10 (t, $J=4.6$ Hz, 4 H)	0
161	332	11.37 (s, 1 H) 9.45 (d, $J=2.4$ Hz, 1 H) 9.13 (s, 1 H) 8.63 (dd, $J=8.2, 2.4$ Hz, 1 H) 8.17 – 8.32 (m, 3 H) 7.85 – 7.96 (m, 2 H) 7.48 – 7.64 (m, 3 H)	별개 공정
162	302	11.21 (s, 1 H) 9.01 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H) 8.08 (d, $J=1.8$ Hz, 1 H) 7.74 (dd, $J=8.7, 1.7$ Hz, 1 H) 7.66 (d, $J=8.5$ Hz, 1 H) 7.24 – 7.42 (m, 1 H) 7.17 (s, 1 H) 7.00 (dt, $J=11.3, 2.4$ Hz, 1 H) 6.93 (dd, $J=8.2, 1.8$ Hz, 1 H) 6.81 (td, $J=8.2, 2.1$ Hz, 1 H) 5.31 (s, 2 H)	별개 공정
163	340	11.21 (s, 1 H) 9.00 (br. s., 1 H) 8.06 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H) 7.73 (dd, $J=8.5, 1.8$ Hz, 1 H) 7.65 (d, $J=8.5$ Hz, 1 H) 7.31 (d, $J=8.9$ Hz, 2 H) 7.12 (s, 1 H) 6.99 (d, $J=8.9$ Hz, 2 H) 5.25 (s, 2 H) 1.25 (s, 9 H)	별개 공정
164	330	11.35 (s, 1 H) 9.20 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H) 8.34 (dd, $J=8.5, 2.4$ Hz, 1 H) 8.16 (s, 1 H) 7.87 (s, 2 H) 7.51 (d, $J=8.5$ Hz, 1 H) 3.95 – 4.17 (m, 1 H) 1.40 (d, $J=6.7$ Hz, 6 H)	별개 공정
165	351/353	11.36 (br. s., 1 H) 9.13 (s, 1 H) 8.11 – 8.26 (m, 2 H) 7.83 – 7.98 (m, 3 H) 7.70 (dd, $J=8.5, 1.8$ Hz, 1 H)	별개 공정
166	315	11.34 (s, 1 H) 8.11 – 8.22 (m, 2 H) 7.79 – 7.92 (m, 2 H) 7.40 (dd, $J=12.5, 1.5$ Hz, 1 H) 7.36 (dd, $J=8.4, 1.4$ Hz, 1 H) 3.00 – 3.06 (m, 1 H) 1.26 (d, $J=7.0$ Hz, 6 H)	별개 공정
167	297	11.34 (s, 1 H) 8.16 (s, 1 H) 8.09 (s, 1 H) 8.02 – 8.06 (m, 1 H) 7.83 – 7.90 (m, 2 H) 7.54 – 7.58 (m, 2 H) 3.02 – 3.09 (m, 1 H) 1.28 (d, $J=7.0$ Hz, 6 H)	별개 공정
168	418/420	11.32 (s, 1 H) 9.10 (br. s., 1 H) 8.18 (s, 1 H) 7.95 (d, $J=8.9$ Hz, 1 H) 7.85 – 7.89 (m, 2 H) 7.34 – 7.39 (m, 2 H) 3.72 – 3.76 (m, 4 H) 2.96 – 3.00 (m, 4 H)	별개 공정
169	273	11.34 (s, 1 H) 9.11 (s, 1 H) 8.23 – 8.35 (m, 2 H) 8.16 (s, 1 H) 7.87 (s, 2 H) 7.40 – 7.56 (m, 2 H)	A
170	366	11.29 (br. s., 1 H) 8.10 – 8.13 (m, 1 H) 7.80 (s, 2 H) 7.56 (d, $J=7.9$ Hz, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 6.75 (dd, $J=7.9, 1.2$ Hz, 1 H) 3.04 – 3.17 (m, 4 H) 2.85 – 3.00 (m, 1 H) 1.68 – 1.92 (m, 4 H) 1.24 (d, $J=6.7$ Hz, 6 H)	별개 공정
171	298	11.35 (br. s., 1 H) 9.29 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H) 8.48 (dd, $J=8.1, 2.3$ Hz, 1 H) 8.18 (s, 1 H) 7.82 – 7.99 (m, 2 H) 7.57 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H) 3.16 (quin, $J=6.9$ Hz, 1 H) 1.29 (d, $J=6.7$ Hz, 6 H)	별개 공정
172	377/379	11.33 (s, 1 H) 9.09 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H) 8.16 (d, $J=1.2$ Hz, 1 H) 7.97 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H) 7.77 – 7.91 (m, 2 H) 7.50 (d, $J=1.8$ Hz, 1 H) 7.35 (dd, $J=8.2, 1.8$ Hz, 1 H) 4.26 (q, $J=7.0$ Hz, 2 H) 1.39 (t, $J=7.0$ Hz, 3 H)	별개 공정
173	349	11.36 (s, 1 H) 9.13 (d, $J=1.2$ Hz, 1 H) 8.32 (t, $J=7.9$ Hz, 1 H) 8.22 (s, 1 H) 7.77 – 7.98 (m, 6 H) 7.54 (t, $J=7.5$ Hz, 3 H)	P
174	367	11.37 (s, 1 H) 9.13 (br. s., 1 H) 8.35 (t, $J=8.1$ Hz, 1 H) 8.23 (s, 1 H) 7.86 – 7.96 (m, 2 H) 7.64 – 7.78 (m, 3 H) 7.49 – 7.58 (m, 1 H) 7.31 – 7.43 (m, 2 H)	P
175	350	11.37 (br. s., 1 H) 9.10 (s, 1 H) 8.69 (d, $J=4.3$ Hz, 1 H) 8.28 – 8.44 (m, 2 H) 8.23 (s, 1 H) 8.01 (dd, $J=12.4, 1.7$ Hz, 1 H) 7.87 – 7.95 (m, 3 H) 7.61 (dd, $J=7.9, 4.9$ Hz, 1 H)	P
176	380	11.36 (s, 1 H) 9.13 (br. s., 1 H) 8.70 (d, $J=2.7$ Hz, 1 H) 8.30 (t, $J=8.1$ Hz, 1 H) 8.17 – 8.24 (m, 2 H) 7.88 – 7.94 (m, 3 H) 7.82 (dd, $J=8.2, 1.8$ Hz, 1 H) 6.98 (d, $J=8.9$ Hz, 1 H) 3.93 (s, 3 H)	P
177	361	11.35 (s, 1 H) 9.11 (s, 1 H) 8.25 (d, $J=8.5$ Hz, 2 H) 8.18 (s, 1 H) 7.82 – 7.91 (m, 2 H) 7.68 – 7.78 (m, 2 H) 7.36 – 7.47 (m, 2 H) 7.17 (d, $J=7.6$ Hz, 1 H) 7.08 (t, $J=7.5$ Hz, 1 H) 3.81 (s, 3 H)	C
178	367	11.36 (br. s., 1 H) 9.12 (s, 1 H) 8.29 – 8.39 (m, 2 H) 8.20 (s, 1 H) 7.78 – 7.96 (m, 4 H) 7.52 – 7.64 (m, 1 H) 7.40 – 7.50 (m, 1 H) 7.28 – 7.38 (m, 1 H)	C
179	395	11.35 (s, 1 H) 9.12 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H) 8.26 (d, $J=8.5$ Hz, 2 H) 8.18 (s, 1 H) 7.83 – 7.95 (m, 2 H) 7.77 (d, $J=8.5$ Hz, 2 H) 7.40 – 7.49 (m, 2 H) 7.20 (d, $J=8.9$ Hz, 1 H) 3.82 (s, 3 H)	C
180	409	11.36 (s, 1 H) 9.12 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H) 8.36 (d, $J=8.9$ Hz, 2 H) 8.20 (s, 1 H) 7.99 – 8.10 (m, 6 H) 7.84 – 7.95 (m, 2 H) 3.29 (s, 3 H)	C
181	350	11.35 (br. s., 1 H) 8.26 – 8.35 (m, 2 H) 8.18 (s, 1 H) 7.83 – 7.94 (m, 2 H) 7.67 (d, $J=8.5$ Hz, 2 H) 2.48 (s, 3 H) 2.30 (s, 3 H)	C

182	347	11.34 (br. s., 1 H) 9.77 (s, 1 H) 9.11 (s, 1 H) 8.24 (d, $J=8.5$ Hz, 2 H) 8.18 (s, 1 H) 7.79 - 7.91 (m, 4 H) 7.37 (dd, $J=7.6$ , 1.8 Hz, 1 H) 7.23 (dd, $J=15.4$ , 1.7 Hz, 1 H) 6.99 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H) 6.91 - 6.95 (m, 1 H)	C
183	365	8.28 (d, $J=8.5$ Hz, 2 H) 8.13 (d, $J=1.2$ Hz, 1 H) 7.85 (dd, $J=8.4$ , 1.7 Hz, 1 H) 7.80 (d, $J=8.5$ Hz, 2 H) 7.76 (d, $J=8.5$ Hz, 1 H) 7.47 (dd, $J=12.2$ , 2.1 Hz, 1 H) 7.39 (dd, $J=8.4$ , 1.4 Hz, 1 H) 7.03 (d, $J=8.9$ Hz, 1 H)	C
184	365	11.35 (s, 1 H) 9.80 (s, 1 H) 9.11 (s, 1 H) 8.25 (d, $J=8.5$ Hz, 2 H) 8.18 (s, 1 H) 7.80 - 7.91 (m, 4 H) 7.18 - 7.31 (m, 1 H) 7.04 - 7.13 (m, 1 H) 6.92 - 7.02 (m, 1 H)	C
185	409	11.36 (s, 1 H) 9.12 (s, 1 H) 8.36 (d, $J=8.5$ Hz, 2 H) 8.29 (t, $J=1.7$ Hz, 1 H) 8.20 (s, 1 H) 8.17 (d, $J=8.5$ Hz, 1 H) 8.07 (d, $J=8.9$ Hz, 2 H) 7.99 (d, $J=8.5$ Hz, 1 H) 7.87 - 7.92 (m, 2 H) 7.81 (t, $J=7.8$ Hz, 1 H) 3.33 (s, 3 H)	C
186	409	11.36 (s, 1 H) 9.11 (br. s., 1 H) 8.27 (t, $J=8.1$ Hz, 1 H) 8.20 (s, 1 H) 7.85 - 7.94 (m, 3 H) 7.81 (dd, $J=8.2$ , 1.8 Hz, 1 H) 7.39 - 7.45 (m, 2 H) 7.09 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H) 3.89 (s, 3 H) 3.83 (s, 3 H)	P
187	379	11.36 (s, 1 H) 9.13 (d, $J=1.2$ Hz, 1 H) 8.31 (t, $J=7.9$ Hz, 1 H) 8.21 (s, 1 H) 7.74 - 7.99 (m, 6 H) 7.47 (d, $J=8.5$ Hz, 2 H) 5.28 (t, $J=5.8$ Hz, 1 H) 4.57 (d, $J=5.8$ Hz, 2 H)	P
188	379	11.36 (d, $J=1.2$ Hz, 1 H) 9.13 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H) 8.29 (t, $J=7.8$ Hz, 1 H) 8.22 (s, 1 H) 7.84 - 7.94 (m, 2 H) 7.27 - 7.66 (m, 6 H) 5.28 (t, $J=5.3$ Hz, 1 H) 4.46 (d, $J=5.2$ Hz, 2 H)	P
189	365	11.35 (s, 1 H) 9.84 (s, 1 H) 9.12 (s, 1 H) 8.25 (t, $J=7.9$ Hz, 1 H) 8.20 (s, 1 H) 7.86 - 7.93 (m, 2 H) 7.67 - 7.78 (m, 4 H) 6.87 - 6.93 (m, 2 H)	P
190	391	1H NMR (600 MHz, 메탄올-d4) δ ppm 8.26 (t, $J=7.9$ Hz, 1 H) 8.17 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H) 7.88 (dd, $J=8.5$ , 1.8 Hz, 1 H) 7.78 (d, $J=8.5$ Hz, 1 H) 7.61 - 7.66 (m, 2 H) 7.59 (dd, $J=12.5$ , 1.5 Hz, 1 H) 7.51 (dd, $J=8.4$ , 2.0 Hz, 1 H) 6.85 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H) 4.62 (t, $J=8.7$ Hz, 2 H)	P
191	383	11.36 (s, 1 H) 10.04 (s, 1 H) 9.13 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H) 8.29 (t, $J=8.1$ Hz, 1 H) 8.22 (s, 1 H) 7.88 - 7.97 (m, 2 H) 7.65 - 7.74 (m, 2 H) 7.24 - 7.31 (m, 2 H) 6.93 - 7.00 (m, 1 H)	P
192	407	11.35 (s, 1 H) 9.12 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H) 8.25 (t, $J=8.1$ Hz, 1 H) 8.20 (s, 1 H) 7.86 - 7.92 (m, 2 H) 7.80 (dd, $J=12.7$ , 1.7 Hz, 1 H) 7.74 (dd, $J=8.2$ , 1.8 Hz, 1 H) 7.39 (d, $J=2.4$ Hz, 1 H) 7.35 (dd, $J=8.4$ , 2.3 Hz, 1 H) 6.99 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H) 4.31 (s, 4 H)	P
193	397	11.36 (s, 1 H) 9.13 (br. s., 1 H) 8.27 (t, $J=8.1$ Hz, 1 H) 8.22 (s, 1 H) 7.85 - 7.98 (m, 2 H) 7.68 (dd, $J=12.2$ , 1.5 Hz, 1 H) 7.64 (dd, $J=8.2$ , 1.5 Hz, 1 H) 7.37 (dd, $J=9.2$ , 3.1 Hz, 1 H) 7.27 (dd, $J=8.2$ , 3.1 Hz, 1 H) 7.20 (dd, $J=9.2$ , 4.9 Hz, 1 H) 3.82 (s, 3 H)	P
194	367	11.33 (s, 1 H) 9.38 (br. s., 1 H) 9.08 (br. s., 1 H) 8.27 (d, $J=1.22$ Hz, 1 H) 8.09 (d, $J=8.55$ Hz, 1 H) 7.98 (s, 1 H) 7.90 - 7.97 (m, 2 H) 7.75 (dd, $J=8.39$ , 1.68 Hz, 1 H) 7.61 (t, $J=7.63$ Hz, 1 H) 7.53 (d, $J=7.32$ Hz, 1 H) 4.37 (d, $J=5.19$ Hz, 2 H) 2.86 - 2.99 (m, 2 H) 1.85 (d, $J=14.95$ Hz, 2 H) 1.51 - 1.77 (m, 4 H) 1.39 (t, $J=3.81$ Hz, 2 H)	별개 공정
195	361	11.33 (s, 1 H) 9.10 (br. s., 1 H) 8.07 - 8.21 (m, 2 H) 7.75 - 7.94 (m, 4 H) 7.42 - 7.56 (m, 5 H) 4.06 (s, 3 H)	Q
196	379	11.34 (br. s., 1 H) 8.07 - 8.27 (m, 2 H) 7.87 (s, 2 H) 7.70 (td, $J=7.86$ , 1.68 Hz, 1 H) 7.50 (m, 1 H) 7.43 (s, 1 H) 7.32 - 7.41 (m, 3 H) 4.02 (s, 3 H)	Q
197	409	11.33 (s, 1 H) 8.12 - 8.22 (m, 2 H) 7.87 (s, 2 H) 7.40 (s, 1 H) 7.13 - 7.36 (m, 4 H) 4.01 (s, 3 H) 3.90 (s, 3 H)	Q
198	403	11.33 (s, 1 H) 9.10 (s, 1 H) 8.07 - 8.22 (m, 2 H) 7.85 (s, 2 H) 7.75 (d, $J=8.24$ Hz, 2 H) 7.32 - 7.54 (m, 4 H) 4.05 (s, 3 H) 2.86 - 3.07 (m, 1 H) 1.26 (d, $J=6.71$ Hz, 6 H)	Q
199	379	11.33 (s, 1 H) 9.10 (br. s., 1 H) 8.10 - 8.19 (m, 2 H) 7.87 - 7.94 (m, 2 H) 7.86 (s, 2 H) 7.51 (d, $J=1.53$ Hz, 1 H) 7.45 (dd, $J=8.09$ , 1.68 Hz, 1 H) 7.32 - 7.41 (m, 2 H) 4.06 (s, 3 H)	Q
200	406	11.32 (s, 1 H) 8.15 (s, 1 H) 8.08 (d, $J=8.54$ Hz, 1 H) 7.84 (d, $J=1.22$ Hz, 2 H) 7.38 - 7.45 (m, 3 H) 7.22 - 7.31 (m, 3 H) 6.84 (d, $J=7.93$ Hz, 1 H) 4.05 (s, 3 H) 3.92 (s, 3 H)	Q
201	352	1H NMR (600 MHz, 메탄올-d4) δ ppm 8.43 (s, 1 H) 8.36 - 8.42 (m, 1 H) 8.16 (d, $J=1.22$ Hz, 1 H) 7.87 (dd, $J=8.55$ , 1.83 Hz, 1 H) 7.71 - 7.79 (m, 3 H) 4.44 (s, 2 H) 3.52 (d, $J=12.21$ Hz, 2 H) 3.00 - 3.07 (m, 2 H) 1.70 - 2.00 (m, 5 H) 1.54 (s, 1 H)	R
202	382	1H NMR (600 MHz, 메탄올-d4) δ ppm 8.43 (s, 1 H) 8.36 - 8.40 (m, 1 H) 8.14 (d, $J=1.53$ Hz, 1 H) 7.85 (dd, $J=8.54$ , 1.53 Hz, 1 H) 7.72 - 7.79 (m, 3 H) 4.49 (s, 2 H) 3.83 - 3.90 (m, 2 H) 3.42 (d, $J=11.90$ Hz, 2 H) 2.84 (t, $J=11.60$ Hz, 2 H) 1.23 (d, $J=6.10$ Hz, 6 H)	R

203	396	1H NMR (600 MHz, 메탄올-d4) δ ppm 8.47 (s, 1 H) 8.41 (d, <i>J</i> =7.63 Hz, 1 H) 8.17 (d, <i>J</i> =1.53 Hz, 1 H) 7.88 (dd, <i>J</i> =8.54, 1.53 Hz, 1 H) 7.72 – 7.84 (m, <i>J</i> =15.91, 7.90, 7.78, 7.78 Hz, 3 H) 4.58 (s, 2 H) 3.05 (d, <i>J</i> =6.41 Hz, 4 H) 2.11 – 2.35 (m, 2 H) 0.99 – 1.17 (m, 12 H)	R
204	380	1H NMR (600 MHz, 메탄올-d4) δ ppm 8.44 (s, 1 H) 8.36 – 8.41 (m, 1 H) 8.16 (d, <i>J</i> =1.53 Hz, 1 H) 7.87 (dd, <i>J</i> =8.55, 1.53 Hz, 1 H) 7.69 – 7.81 (m, 3 H) 4.66 (d, <i>J</i> =13.12 Hz, 1 H) 4.32 (d, <i>J</i> =13.12 Hz, 1 H) 3.33 – 3.44 (m, 1 H) 2.78 (s, 3 H) 2.09 – 2.32 (m, 2 H) 1.93 – 2.05 (m, 2 H) 1.58 – 1.85 (m, 3 H) 1.19 – 1.50 (m, 3 H)	R
205	356	1H NMR (600 MHz, 메탄올-d4) δ ppm 8.44 (s, 1 H) 8.40 (dt, <i>J</i> =7.32, 1.68 Hz, 1 H) 8.17 (d, <i>J</i> =1.22 Hz, 1 H) 7.88 (dd, <i>J</i> =8.55, 1.83 Hz, 1 H) 7.72 – 7.80 (m, 3 H) 4.40 – 4.64 (m, 2 H) 3.72 – 3.79 (m, 2 H) 3.43 (s, 3 H) 2.91 (s, 3 H)	R
206	352	1H NMR (600 MHz, 메탄올-d4) δ ppm 8.34 (d, <i>J</i> =8.24 Hz, 2 H) 8.13 (d, <i>J</i> =1.22 Hz, 1 H) 7.86 (dd, <i>J</i> =8.55, 1.53 Hz, 1 H) 7.76 (d, <i>J</i> =8.54 Hz, 1 H) 7.73 (d, <i>J</i> =8.55 Hz, 2 H) 4.40 (s, 2 H) 3.51 (d, <i>J</i> =12.51 Hz, 2 H) 2.97 – 3.07 (m, 2 H) 1.69 – 2.00 (m, 5 H) 1.48 – 1.59 (m, 1 H)	S
207	382	1H NMR (600 MHz, 메탄올-d4) δ ppm 8.32 (d, <i>J</i> =8.55 Hz, 2 H) 8.10 (d, <i>J</i> =1.22 Hz, 1 H) 7.84 (dd, <i>J</i> =8.55, 1.53 Hz, 1 H) 7.71 – 7.76 (m, 3 H) 4.45 (s, 2 H) 3.88 (br. s., 2 H) 3.42 (d, <i>J</i> =12.21 Hz, 2 H) 2.82 (t, <i>J</i> =11.75 Hz, 2 H) 1.23 (d, <i>J</i> =6.41 Hz, 6 H)	S
208	396	1H NMR (600 MHz, 메탄올-d4) δ ppm 8.39 (d, <i>J</i> =8.24 Hz, 2 H) 8.17 (d, <i>J</i> =1.22 Hz, 1 H) 7.88 (dd, <i>J</i> =8.55, 1.53 Hz, 1 H) 7.76 – 7.80 (m, 3 H) 4.54 (s, 2 H) 3.04 (t, <i>J</i> =5.95 Hz, 4 H) 2.18 – 2.28 (m, 2 H) 1.02 – 1.13 (m, 12 H)	S
209	430	1H NMR (600 MHz, 메탄올-d4) δ ppm 8.34 (d, <i>J</i> =8.24 Hz, 2 H) 8.26 (d, <i>J</i> =7.63 Hz, 2 H) 8.12 (d, <i>J</i> =1.22 Hz, 1 H) 7.85 (dd, <i>J</i> =8.55, 1.83 Hz, 1 H) 7.76 (d, <i>J</i> =8.54 Hz, 3 H) 7.28 (d, <i>J</i> =7.63 Hz, 2 H) 4.49 (s, 2 H) 4.05 (br. s., 4 H) 3.39 – 3.54 (m, 4 H)	S
210	340	1H NMR (600 MHz, 메탄올-d4) δ ppm 8.22 – 8.36 (m, 2 H) 7.81 – 7.92 (m, 1 H) 7.59 – 7.79 (m, 4 H) 4.30 (s, 2 H) 1.50 (s, 9 H)	S
211	315	11.35 (br. s., 1 H) 9.12 (s, 1 H) 8.17 (s, 1 H) 8.02 (dd, <i>J</i> =7.93, 1.83 Hz, 1 H) 7.90 (dd, <i>J</i> =10.83, 1.68 Hz, 1 H) 7.86 – 7.88 (m, 2 H) 7.62 (t, <i>J</i> =7.78 Hz, 1 H) 3.18 – 3.28 (m, 1 H) 1.27 (d, <i>J</i> =7.02 Hz, 6 H)	별개 공정
212	283	11.33 (s, 1 H) 8.13 (s, 1 H) 8.01 (s, 1 H) 7.94 (dd, <i>J</i> =7.78, 1.68 Hz, 1 H) 7.84 (d, <i>J</i> =1.22 Hz, 2 H) 7.40 (d, <i>J</i> =7.94 Hz, 1 H) 2.36 (s, 3 H) 2.33 (s, 3 H)	A
213	297	11.33 (s, 1 H) 9.10 (s, 1 H) 8.07 – 8.21 (m, 3 H) 7.76 – 7.95 (m, 2 H) 7.46 (d, <i>J</i> =8.24 Hz, 2 H) 2.67 (t, <i>J</i> =7.63 Hz, 2 H) 1.61 – 1.71 (m, 2 H) 0.92 (t, <i>J</i> =7.32 Hz, 3 H)	A
214	369	11.36 (br. s., 1 H) 9.13 (s, 1 H) 8.23 (s, 1 H) 8.13 (d, <i>J</i> =8.24 Hz, 1 H) 8.06 (d, <i>J</i> =1.83 Hz, 1 H) 7.90 – 7.94 (m, 2 H) 7.83 (dd, <i>J</i> =8.39, 1.98 Hz, 1 H)	별개 공정
215	286	11.34 (s, 1 H) 9.01 (d, <i>J</i> =1.83 Hz, 1 H) 8.45 (dd, <i>J</i> =8.85, 2.44 Hz, 1 H) 8.14 (s, 1 H) 7.79 – 7.90 (m, 2 H) 7.07 (d, <i>J</i> =7.93 Hz, 1 H) 3.98 (s, 3 H)	별개 공정
216	286	11.35 (s, 1 H) 9.12 (s, 1 H) 8.50 (dd, <i>J</i> =7.48, 1.98 Hz, 1 H) 8.46 (dd, <i>J</i> =4.88, 1.83 Hz, 1 H) 8.16 – 8.20 (m, 1 H) 7.83 – 7.91 (m, 2 H) 7.26 (dd, <i>J</i> =7.63, 4.88 Hz, 1 H) 4.05 (s, 3 H)	별개 공정
217	351/353	11.37 (br. s., 1 H) 9.13 (s, 1 H) 8.19 (s, 1 H) 8.11 – 8.15 (m, 1 H) 7.96 – 8.02 (m, 2 H) 7.87 – 7.93 (m, 2 H)	별개 공정
218	363/365	11.33 (s, 1 H) 9.11 (s, 1 H) 8.16 (s, 1 H) 7.99 (d, <i>J</i> =8.55 Hz, 1 H) 7.78 – 7.90 (m, 2 H) 7.52 (d, <i>J</i> =1.83 Hz, 1 H) 7.37 (dd, <i>J</i> =8.24, 1.83 Hz, 1 H) 3.98 (s, 3 H)	별개 공정
219	313	11.31 (br. s., 1 H) 9.09 (br. s., 1 H) 8.11 (t, <i>J</i> =1.2 Hz, 1 H) 7.80 – 7.85 (m, 2 H) 7.71 (dd, <i>J</i> =8.5, 2.1 Hz, 1 H) 7.64 (d, <i>J</i> =2.1 Hz, 1 H) 7.10 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 1 H) 4.31 – 4.43 (m, 4 H)	T
220	271	11.33 (s, 1 H) 9.98 (s, 1 H) 9.10 (s, 1 H) 8.15 (s, 1 H) 7.82 – 7.89 (m, 2 H) 7.62 – 7.69 (m, 1 H) 7.58 – 7.62 (m, 1 H) 7.43 (t, <i>J</i> =7.9 Hz, 1 H) 7.04 (ddd, <i>J</i> =8.2, 2.4, 0.9 Hz, 1 H)	T
221	271	n.d.	T
222	321	n.d.	T
223	271	11.30 (br. s., 1 H) 10.38 (s, 1 H) 9.08 (s, 1 H) 8.08 (t, <i>J</i> =1.1 Hz, 1 H) 8.04 – 8.07 (m, 2 H) 7.76 – 7.81 (m, 2 H) 6.94 – 7.01 (m, 2 H)	T
224	231	11.33 (s, 1 H) 8.27 (br. s., 1 H) 8.10 (s, 1 H) 8.08 (br. s., 1 H) 8.07 (br. s., 1 H) 7.78 – 7.84 (m, 2 H) 7.50 – 7.56 (m, 2 H) 7.42 – 7.47 (m, 1 H)	T

225	285	11.32 (s, 1 H) 9.10 (s, 1 H) 8.16 (t, $J=1.2$ Hz, 1 H) 8.04 (dd, $J=7.6$ , 1.8 Hz, 1 H) 7.83 - 7.87 (m, 2 H) 7.60 - 7.66 (m, 1 H) 7.30 (d, $J=7.9$ Hz, 1 H) 7.16 (td, $J=7.5$ , 0.9 Hz, 1 H) 3.94 (s, 3 H)	T
226	305	n.d.	T
227	301	n.d.	T
228	308	12.01 (s, 1 H) 11.27 (br. s., 1 H) 8.23 - 8.28 (m, 1 H) 8.06 (d, $J=1.2$ Hz, 1 H) 7.78 - 7.83 (m, 1 H) 7.72 - 7.77 (m, 1 H) 7.41 - 7.47 (m, 1 H) 7.17 - 7.25 (m, 2 H) 2.87 (s, 3 H)	T
229	321	11.18 (s, 1 H) 10.63 (s, 1 H) 9.00 (br. s., 1 H) 7.77 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H) 7.61 - 7.67 (m, 2 H) 7.55 - 7.60 (m, 1 H) 7.50 - 7.55 (m, 1 H) 7.14 - 7.24 (m, 2 H) 2.51 - 2.56 (m, 2 H) 1.47 - 1.65 (m, 2 H) 0.90 (t, $J=7.3$ Hz, 3 H)	U
230	346	n.d.	U
231	288	11.20 (s, 1 H) 11.01 (s, 1 H) 9.02 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H) 7.84 (d, $J=0.9$ Hz, 1 H) 7.75 (ddd, $J=11.7$ , 2.3, 2.1 Hz, 1 H) 7.60 - 7.64 (m, 1 H) 7.56 - 7.60 (m, 1 H) 7.44 - 7.50 (m, 1 H) 7.37 - 7.44 (m, 1 H) 6.83 - 6.93 (m, 1 H)	U
232	304	11.10 (br. s., 1 H) 8.11 (d, $J=7.6$ Hz, 1 H) 7.58 (d, $J=1.2$ Hz, 1 H) 7.40 - 7.45 (m, 1 H) 7.32 - 7.39 (m, 1 H) 3.69 - 3.88 (m, 1 H) 1.38 - 1.98 (m, 14 H)	U
233	300	11.19 (s, 1 H) 10.73 (s, 1 H) 9.01 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H) 7.80 (d, $J=0.9$ Hz, 1 H) 7.57 - 7.61 (m, 1 H) 7.53 - 7.57 (m, 1 H) 7.40 - 7.47 (m, 1 H) 7.43 (none, 1 H) 7.24 - 7.31 (m, 2 H) 6.61 - 6.67 (m, 1 H) 3.78 (s, 3 H)	U
234	360	11.11 (br. s., 1 H) 8.69 (t, $J=6.3$ Hz, 1 H) 7.62 - 7.69 (m, 4 H) 7.60 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H) 7.40 - 7.49 (m, 6 H) 7.30 - 7.38 (m, 1 H) 4.58 (d, $J=6.1$ Hz, 2 H)	U
235	314	11.11 (br. s., 1 H) 8.57 (t, $J=6.1$ Hz, 1 H) 7.59 (d, $J=1.2$ Hz, 1 H) 7.42 - 7.47 (m, 1 H) 7.36 - 7.42 (m, 1 H) 7.26 - 7.33 (m, 2 H) 6.86 - 6.94 (m, 2 H) 4.45 (d, $J=6.1$ Hz, 2 H) 3.72 (s, 3 H)	U
236	300	11.17 (br. s., 1 H) 10.52 (s, 1 H) 7.74 (d, $J=1.2$ Hz, 1 H) 7.62 - 7.68 (m, 2 H) 7.54 - 7.58 (m, 1 H) 7.49 - 7.53 (m, 1 H) 6.95 - 7.01 (m, 2 H) 3.75 (s, 3 H)	U
237	334	11.12 (s, 1 H) 8.72 (t, $J=6.0$ Hz, 1 H) 8.16 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H) 7.94 - 8.01 (m, 1 H) 7.88 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H) 7.36 - 7.63 (m, 7 H) 5.01 (d, $J=5.8$ Hz, 2 H)	U
238	300	11.17 (br. s., 1 H) 9.77 (s, 1 H) 8.10 (dd, $J=7.9$ , 1.2 Hz, 1 H) 7.74 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H) 7.54 - 7.58 (m, 1 H) 7.48 - 7.53 (m, 1 H) 6.96 - 7.15 (m, 4 H) 3.85 (s, 3 H)	U
239	284	11.11 (br. s., 1 H) 8.64 (t, $J=6.3$ Hz, 1 H) 7.59 (d, $J=1.2$ Hz, 1 H) 7.23 - 7.47 (m, 7 H) 4.53 (d, $J=6.1$ Hz, 2 H)	U
240	276	11.11 (br. s., 1 H) 8.08 (d, $J=7.9$ Hz, 1 H) 7.57 (d, $J=1.8$ Hz, 1 H) 7.40 - 7.45 (m, 1 H) 7.33 - 7.39 (m, 1 H) 3.50 - 3.59 (m, 1 H) 1.11 - 1.99 (m, 10 H)	U
241	360	11.17 (br. s., 1 H) 7.72 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H) 7.15 - 7.54 (m, 12 H) 5.27 (s, 2 H)	U
242	328	11.14 (br. s., 1 H) 7.63 (t, $J=1.1$ Hz, 1 H) 7.43 - 7.47 (m, 2 H) 7.23 - 7.30 (m, 2 H) 6.88 - 6.96 (m, 2 H) 4.67 (s, 2 H) 3.73 (s, 3 H) 3.07 (s, 3 H)	U
243	328	11.11 (br. s., 1 H) 8.19 (t, $J=5.6$ Hz, 1 H) 7.60 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H) 7.42 - 7.46 (m, 1 H) 7.35 - 7.40 (m, 1 H) 7.12 - 7.20 (m, 2 H) 6.82 - 6.88 (m, 2 H) 3.71 (s, 3 H) 3.41 - 3.55 (m, 2 H) 2.84 (t, $J=7.3$ Hz, 2 H)	U
244	415	11.18 (br. s., 1 H) 9.40 (br. s., 1 H) 7.69 (t, $J=1.1$ Hz, 1 H) 7.50 - 7.53 (m, 2 H) 6.98 (d, $J=1.8$ Hz, 1 H) 6.92 - 6.96 (m, 1 H) 6.88 (dd, $J=8.2$ , 2.1 Hz, 1 H) 4.71 (s, 2 H) 3.84 (t, $J=6.3$ Hz, 2 H) 3.73 (d, $J=1.8$ Hz, 6 H) 3.38 - 3.43 (m, 2 H) 2.88 (d, $J=4.6$ Hz, 5 H)	U
245	399	11.18 (br. s., 1 H) 10.61 (s, 1 H) 7.75 (d, $J=1.2$ Hz, 1 H) 7.65 - 7.72 (m, 2 H) 7.55 - 7.61 (m, 1 H) 7.49 - 7.55 (m, 1 H) 7.01 - 7.10 (m, 2 H) 4.31 - 4.38 (m, 2 H) 3.97 - 4.03 (m, 2 H) 3.48 - 3.75 (m, 6 H) 3.18 - 3.26 (m, 2 H)	U
246	358	11.17 (s, 1 H) 10.53 (s, 1 H) 8.99 (br. s., 1 H) 7.75 (d, $J=1.2$ Hz, 1 H) 7.61 - 7.67 (m, 2 H) 7.54 - 7.57 (m, 1 H) 7.48 - 7.53 (m, 1 H) 6.95 - 7.03 (m, 2 H) 4.03 - 4.09 (m, 2 H) 3.64 - 3.72 (m, 2 H) 3.51 (q, $J=7.0$ Hz, 2 H) 1.14 (t, $J=7.0$ Hz, 3 H)	U
247	399	11.20 (br. s., 1 H) 10.81 (s, 1 H) 9.94 (br. s., 1 H) 7.79 (d, $J=1.2$ Hz, 1 H) 7.52 - 7.63 (m, 3 H) 7.34 (t, $J=8.1$ Hz, 1 H) 7.24 - 7.31 (m, 1 H) 6.73 (dd, $J=8.1$ , 1.7 Hz, 1 H) 4.34 - 4.41 (m, 2 H) 3.98 - 4.04 (m, 2 H) 3.50 - 3.76 (m, 6 H) 3.23 (br. s., 2 H)	U

248	358	11.18 (s, 1 H) 10.73 (s, 1 H) 9.01 (s, 1 H) 7.82 (d, $J=1.2$ Hz, 1 H) 7.52 - 7.61 (m, 2 H) 7.46 (t, $J=2.1$ Hz, 1 H) 7.22 - 7.31 (m, 2 H) 6.62 - 6.68 (m, 1 H) 4.07 - 4.11 (m, 2 H) 3.69 - 3.75 (m, 2 H) 3.52 (q, $J=7.0$ Hz, 2 H) 1.15 (t, $J=7.0$ Hz, 3 H)	U
249	319	11.34 (s, 1 H) 9.10 (br. s., 1 H) 8.30 (d, $J=1.22$ Hz, 1 H) 8.10 (d, $J=7.93$ Hz, 1 H) 7.78 (dd, $J=8.39$ , 1.68 Hz, 1 H) 7.34 - 7.51 (m, 4 H) 4.52 (s, 2 H)	G
250	349	11.39 (br. s., 1 H) 8.60 (d, $J=1.22$ Hz, 1 H) 8.18 - 8.21 (m, 1 H) 8.16 (d, $J=7.93$ Hz, 1 H) 7.87 - 7.97 (m, 4 H) 3.60 (s, 3 H)	F
251	301	11.35 (br. s., 1 H) 9.14 (br. s., 1 H) 8.55 (d, $J=1.22$ Hz, 1 H) 8.06 - 8.16 (m, 2 H) 7.96 - 8.03 (m, 1 H) 7.91 (dd, $J=8.39$ , 1.68 Hz, 1 H) 7.47 - 7.63 (m, 2 H) 4.63 (d, $J=5.80$ Hz, 2 H)	F
252	301	11.35 (d, $J=1.22$ Hz, 1 H) 9.14 (d, $J=1.53$ Hz, 1 H) 8.54 (d, $J=1.22$ Hz, 1 H) 8.09 (dd, $J=8.55$ , 1.53 Hz, 2 H) 7.90 (dd, $J=8.55$ , 1.53 Hz, 1 H) 7.53 (d, $J=8.55$ Hz, 2 H) 5.38 (t, $J=5.80$ Hz, 1 H) 4.60 (d, $J=5.49$ Hz, 2 H)	F
253	302	11.35 (s, 1 H) 9.14 (br. s., 1 H) 8.93 (d, $J=3.36$ Hz, 1 H) 8.54 (d, $J=1.22$ Hz, 1 H) 8.39 (dd, $J=8.70$ , 2.59 Hz, 1 H) 8.09 (d, $J=8.55$ Hz, 1 H) 7.90 (dd, $J=8.54$ , 1.83 Hz, 1 H) 7.04 (d, $J=9.46$ Hz, 1 H) 3.97 (s, 3 H)	F
254	287	11.35 (s, 1 H) 9.92 (s, 1 H) 9.14 (d, $J=1.22$ Hz, 1 H) 8.53 (d, $J=1.22$ Hz, 1 H) 8.09 (d, $J=8.54$ Hz, 1 H) 7.90 (dd, $J=8.39$ , 1.68 Hz, 1 H) 7.49 - 7.57 (m, 1 H) 7.39 (t, $J=8.09$ Hz, 1 H) 6.99 (dd, $J=9.16$ , 1.53 Hz, 1 H)	F
255	287	11.31 (br. s., 1 H) 10.29 (br. s., 1 H) 8.47 (d, $J=1.83$ Hz, 1 H) 8.01 (d, $J=8.55$ Hz, 1 H) 7.94 - 7.98 (m, 2 H) 7.86 (dd, $J=8.39$ , 1.68 Hz, 1 H) 6.94 (q, $J=4.98$ Hz, 2 H)	F
256	n.d.	11.15 (br. s., 1 H) 8.60 (br. s., 2 H) 7.72 - 7.79 (m, 1 H) 7.62 (d, $J=1.2$ Hz, 1 H) 7.40 - 7.53 (m, 4 H) 7.21 - 7.26 (m, 1 H) 7.12 - 7.17 (m, 1 H) 4.32 (t, $J=5.3$ Hz, 2 H) 4.11 - 4.18 (m, 2 H) 3.82 (s, 3 H) 3.13 (td, $J=12.7$ , 2.4 Hz, 2 H) 2.88 - 2.96 (m, 2 H) 1.94 - 2.04 (m, 1 H) 1.79 - 1.90 (m, 2 H) 1.22 - 1.35 (m, $J=12.4$ , 12.3, 12.3, 4.1 Hz, 2 H)	V
257	381	11.15 (br. s., 1 H) 8.78 (br. s., 2 H) 7.62 (d, $J=1.2$ Hz, 1 H) 7.39 - 7.53 (m, 7 H) 4.12 - 4.21 (m, 4 H) 3.10 - 3.16 (m, 2 H) 2.87 - 2.93 (m, 2 H) 1.95 - 2.04 (m, 1 H) 1.81 - 1.89 (m, 2 H) 1.25 - 1.37 (m, $J=12.5$ , 12.4, 12.4, 4.3 Hz, 2 H)	V
258	312	11.15 (br. s., 1 H) 9.86 (br. s., 1 H) 7.64 (s, 1 H) 7.54 - 7.58 (m, 1 H) 7.44 - 7.53 (m, 2 H) 7.33 - 7.41 (m, 1 H) 7.20 - 7.29 (m, 2 H) 3.25 - 3.33 (m, 1 H) 1.16 (d, $J=6.7$ Hz, 6 H)	U
259	284	11.16 (s, 1 H) 9.82 (s, 1 H) 8.98 (br. s., 1 H) 7.76 (d, $J=7.6$ Hz, 1 H) 7.69 (d, $J=1.2$ Hz, 1 H) 7.47 - 7.59 (m, 2 H) 7.22 - 7.30 (m, 2 H) 7.08 - 7.14 (m, 1 H) 2.30 (s, 3 H)	U
260	298	11.16 (br. s., 1 H) 7.69 (d, $J=1.2$ Hz, 1 H) 7.46 - 7.51 (m, 1 H) 7.42 - 7.45 (m, 1 H) 7.35 - 7.42 (m, 2 H) 7.24 - 7.29 (m, 2 H) 3.53 (s, 3 H) 2.34 (s, 3 H)	U
261	314	11.16 (br. s., 1 H) 7.68 (d, $J=1.2$ Hz, 1 H) 7.38 - 7.48 (m, 4 H) 6.99 - 7.04 (m, 2 H) 3.80 (s, 3 H) 3.50 (s, 3 H)	U
262	370	11.02 (br. s., 1 H) 8.41 (s, 1 H) 7.48 (d, $J=1.2$ Hz, 1 H) 7.41 - 7.44 (m, 1 H) 7.37 - 7.40 (m, 1 H) 7.31 - 7.36 (m, 1 H) 7.26 - 7.30 (m, 1 H) 7.22 (ddd, $J=11.0$ , 2.3, 2.0 Hz, 1 H) 7.01 (td, $J=8.3$ , 1.7 Hz, 1 H) 1.27 - 1.82 (m, 10 H)	U
263	284	11.17 (s, 1 H) 10.62 (s, 1 H) 9.00 (s, 1 H) 7.77 (d, $J=1.2$ Hz, 1 H) 7.60 - 7.66 (m, 2 H) 7.51 - 7.59 (m, 2 H) 7.16 - 7.21 (m, 2 H) 2.28 (s, 3 H)	U
264	250	11.12 (br. s., 1 H) 7.58 - 7.61 (m, 1 H) 7.41 - 7.44 (m, 2 H) 3.55 (q, $J=7.0$ Hz, 4 H) 1.21 (t, $J=7.2$ Hz, 6 H)	U
265	332	11.32 (br. s., 1 H) 8.68 (d, $J=8.55$ Hz, 1 H) 8.49 (d, $J=1.22$ Hz, 1 H) 8.03 (d, $J=8.54$ Hz, 1 H) 7.87 (dd, $J=8.55$ , 1.83 Hz, 1 H) 6.67 (d, $J=8.54$ Hz, 1 H) 4.18 (s, 3 H) 3.99 (s, 3 H)	F
266	330	11.35 (s, 1 H) 9.13 (br. s., 1 H) 8.90 (d, $J=3.36$ Hz, 1 H) 8.53 (d, $J=1.22$ Hz, 1 H) 8.36 (dd, $J=8.70$ , 2.59 Hz, 1 H) 8.08 (d, $J=8.54$ Hz, 1 H) 7.89 (dd, $J=8.54$ , 1.83 Hz, 1 H) 6.95 (d, $J=9.46$ Hz, 1 H) 5.26 - 5.45 (m, 1 H) 1.35 (d, $J=6.10$ Hz, 6 H)	F
267	302	11.40 (br. s., 1 H) 9.17 (br. s., 1 H) 8.61 (d, $J=1.2$ Hz, 1 H) 8.40 (d, $J=4.6$ Hz, 1 H) 8.19 (d, $J=8.5$ Hz, 1 H) 7.94 (dd, $J=8.5$ , 1.8 Hz, 1 H) 7.66 (dd, $J=5.5$ , 1.5 Hz, 1 H) 7.44 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H) 3.95 (s, 3 H)	F
268	302	11.38 (br. s., 1 H) 8.88 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H) 8.60 (d, $J=1.2$ Hz, 1 H) 8.51 (d, $J=2.7$ Hz, 1 H) 8.17 (d, $J=8.5$ Hz, 1 H) 7.98 (dd, $J=3.1$ , 1.8 Hz, 1 H) 7.93 (dd, $J=8.5$ , 1.8 Hz, 1 H) 3.98 (s, 3 H)	F

269	328	11.38 (s, 1 H) 9.79 (br. s., 1 H) 9.16 (br. s., 1 H) 8.58 (d, $J=1.2$ Hz, 1 H) 8.24 (d, $J=8.2$ Hz, 2 H) 8.13 (d, $J=8.5$ Hz, 1 H) 7.92 (dd, $J=8.5, 1.8$ Hz, 1 H) 7.71 (d, $J=8.2$ Hz, 2 H) 4.39 (br. s., 2 H) 2.78 (s, 6 H)	F
270	315	11.38 (br. s., 1 H) 9.12 (s, 1 H) 8.33 (d, $J=1.2$ Hz, 1 H) 8.20 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H) 7.83 (dd, $J=8.4, 1.7$ Hz, 1 H) 7.26 - 7.47 (m, 5 H) 5.00 (s, 2 H) 4.72 (s, 2 H)	별개 공정
271	225	11.36 (s, 1 H) 9.10 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H) 8.28 (d, $J=1.2$ Hz, 1 H) 8.17 (d, $J=8.9$ Hz, 1 H) 7.79 (dd, $J=8.4, 1.7$ Hz, 1 H) 6.23 - 6.41 (m, 1 H) 4.88 (d, $J=6.1$ Hz, 2 H)	별개 공정
272	362	11.35 (br. s., 1 H) 8.78 (d, $J=6.4$ Hz, 2 H) 8.31 (d, $J=1.2$ Hz, 1 H) 8.11 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H) 8.03 (d, $J=5.5$ Hz, 2 H) 7.93 (d, $J=8.2$ Hz, 2 H) 7.79 (dd, $J=8.4, 1.7$ Hz, 1 H) 7.62 (d, $J=8.2$ Hz, 2 H) 4.62 (s, 2 H)	별개 공정
273	292	8.26 (d, $J=1.2$ Hz, 1 H) 8.11 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H) 7.79 (dd, $J=8.4, 1.7$ Hz, 1 H) 6.03 (br. s., 1 H) 3.91 (s, 2 H) 2.53 (br. s., 4 H) 1.37 - 1.63 (m, 6 H)	별개 공정
274	336	n.d.	별개 공정
275	342	11.36 (s, 1 H) 8.30 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H) 8.08 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H) 7.77 (dd, $J=8.4, 1.7$ Hz, 1 H) 6.95 (d, $J=8.5$ Hz, 2 H) 6.55 (d, $J=8.5$ Hz, 2 H) 4.68 (s, 2 H) 2.63 - 2.81 (m, 1 H) 1.10 (d, $J=6.7$ Hz, 6 H)	별개 공정
276	254	11.24 (s, 1 H) 9.02 (br. s., 1 H) 8.07 (d, $J=1.2$ Hz, 1 H) 7.92 - 7.97 (m, 2 H) 7.72 - 7.76 (m, 1 H) 7.67 - 7.71 (m, 1 H) 7.51 - 7.55 (m, 3 H) 7.42 - 7.46 (m, 1 H)	W
277	272	11.25 (br. s., 1 H) 9.03 (s, 1 H) 8.09 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H) 7.74 - 7.81 (m, 3 H) 7.69 - 7.73 (m, 1 H) 7.66 (s, 1 H) 7.54 - 7.61 (m, 1 H) 7.28 (td, $J=8.5, 2.1$ Hz, 1 H)	W
278	285	11.24 (br. s., 1 H) 9.02 (s, 1 H) 8.76 (d, $J=2.4$ Hz, 1 H) 8.24 (dd, $J=8.9, 2.4$ Hz, 1 H) 8.06 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H) 7.66 - 7.74 (m, 2 H) 7.50 (s, 1 H) 6.99 (d, $J=8.5$ Hz, 1 H) 3.93 (s, 3 H)	W
279	284	11.22 (s, 1 H) 9.00 (s, 1 H) 8.02 (d, $J=1.2$ Hz, 1 H) 7.83 - 7.91 (m, 2 H) 7.61 - 7.73 (m, 2 H) 7.37 (s, 1 H) 7.05 - 7.13 (m, 2 H) 3.83 (s, 3 H)	W
280	256	11.28 (s, 1 H) 9.36 (s, 2 H) 9.23 (s, 1 H) 9.06 (s, 1 H) 8.14 (d, $J=1.2$ Hz, 1 H) 7.84 (s, 1 H) 7.79 - 7.83 (m, 1 H) 7.73 - 7.78 (m, 1 H)	W
281	284	11.24 (s, 1 H) 9.02 (br. s., 1 H) 8.10 (d, $J=1.2$ Hz, 1 H) 7.85 (dd, $J=7.6, 1.2$ Hz, 1 H) 7.73 - 7.76 (m, 1 H) 7.65 - 7.71 (m, 2 H) 7.41 - 7.51 (m, 2 H) 7.34 (s, 1 H) 4.75 (s, 2 H)	W
282	254	11.27 (s, 1 H) 9.06 (s, 1 H) 7.89 - 8.05 (m, 3 H) 7.66 - 7.76 (m, 2 H) 7.50 - 7.60 (m, 3 H) 7.41 - 7.49 (m, 1 H)	X
283	311	11.30 (s, 1 H) 9.09 (br. s., 1 H) 8.05 - 8.10 (m, 2 H) 8.01 (s, 1 H) 7.69 - 7.79 (m, 2 H) 7.62 - 7.67 (m, 2 H) 7.61 (s, 1 H) 4.34 (s, 2 H) 2.77 (s, 6 H)	X
284	270	11.26 (s, 1 H) 9.74 (s, 1 H) 9.06 (s, 1 H) 7.98 (s, 1 H) 7.70 (s, 2 H) 7.42 (s, 1 H) 7.36 - 7.41 (m, 1 H) 7.29 - 7.34 (m, 2 H) 6.84 (dd, $J=8.2, 1.5$ Hz, 1)	X
285	284	11.27 (s, 1 H) 9.06 (br. s., 1 H) 8.00 (s, 1 H) 7.66 - 7.76 (m, 2 H) 7.52 - 7.58 (m, 2 H) 7.47 - 7.51 (m, 1 H) 7.45 (t, $J=7.9$ Hz, 1 H) 7.03 (dd, $J=8.2, 1.8$ Hz, 1 H) 3.86 (s, 3 H)	X

[1262] 생물학적 검사

[1263] HDAC의 효소 활성의 측정 방법

[1264] 재료 &amp; 방법

[1265] 전체 실시예들을 HDAC 1,2,3,6 및 8 시험관내 효소 분석으로 테스트하였다. 본 분석의 원리는 잘 알려져 있으며 (Hauser et al. 2009, Bradner et al. 2010), 효소, 기질, 디벨로퍼 및 참조 화합물 등의 필수 시약들은 모두 상업적으로 구입가능하다 (예, BPS Biosciences <http://www.bpsbioscience.com/>). 화합물의 스톡 용액 (10 mM/DMSO)을 11종의 농도로 1:3으로 연속 희석하였으며, HDAC 1,2,3에서의 최대 농도는 200  $\mu$ M이고, HDAC6 및 HDAC8의 경우에는 2  $\mu$ M이었다. 효소 반응은 분석 완충제, 보바인 혈청 알부민, HDAC 기질 및 테스트 화합물을 포함하는 혼합물에서 수행하였다. 효소 반응 후, 디벨로퍼를 첨가하고, 추가적인 인큐베이션 기간이 경과한 후 형광 강도를 여기 파장 360 nm 및 방출 파장 460 nm에서 측정하였다. 모든 실험은 2세트로 수행하였다.

[1266] 결과

[1267] 본 발명의 화합물의 HDAC6 저해에 대한 IC<sub>50</sub>은 표 3에 나타낸다.

[1268] 표 3. 본 발명의 실시예들에 대한 HDAC6 저해 IC<sub>50</sub>

**표 3**

실시예	IC50 (nM)	실시예	IC50 (nM)	실시예	IC50 (nM)
1	26	81	33	150	53
2	4	82	11	152	30
4	5	83	25	158	34
5	36	84	19	160	21
7	15	87	42	161	22
8	14	88	37	162	7
11	8	89	55	163	58
12	5	90	28	173	20
15	28	93	9	175	34
16	7	95	22	180	8
21	28	96	64	181	31
22	13	97	47	196	20
23	11	99	16	202	53
26	5	100	36	205	64
29	10	102	70	207	73
30	14	105	37	209	35
33	22	106	86	211	38
36	56	108	35	219	44
39	26	109	86	220	32
40	54	110	50	228	27
41	22	112	7	230	7
42	14	113	22	232	51
44	63	115	23	234	4
45	21	117	64	241	27
46	48	119	74	244	63
47	31	125	7	256	41
48	73	126	85	262	9
49	9	127	60	263	9
50	34	132	17	270	4
51	22	136	72	271	37
52	17	137	39	272	6
54	60	138	22	273	16
55	81	139	30	274	16
57	11	140	10	275	8
60	62	141	22	278	96
75	13	142	1	281	92
76	18	143	7	282	9
78	12	144	7	283	7
79	7	145	42	284	4
80	30	149	49	285	4

[1270] 본 발명의 화합물의 HDAC 패밀리의 다른 이소엔자임 (isoenzyme) 대비 HDAC6에 대한 선택성을 표 4에 나타낸다.

[1271] 표 4. 선택 HDAC 이소형에 대한 선택성 프로파일링.

**표 4**

실시예	IC50 (nM) HDAC1	IC50 (nM) HDAC2	IC50 (nM) HDAC3	IC50 (nM) HDAC6	IC50 (nM) HDAC8
1	4000	13000	1700	26	1200
4	1100	19000	410	5	1000

9	6000	76000	1700	38	800
12	1200	52000	560	5	880
18	2000	11000	1600	37	1300
21	5600	>200000	1800	28	700
27	>200000	>200000	820	3	>2000
28	5600	28000	1800	28	700
29	2100	10000	1000	10	1400
43	5100	>200000	3500	51	200
70	6100	19000	2300	65	320
75	900	5500	500	3	28
76	1500	6600	450	18	340
77	1800	9400	930	22	410
88	26000	14000	10000	14	1100
89	100000	90000	90000	26	>2000
96	9700	55000	7200	64	960
100	14000	74000	18000	36	760
113	500	2000	330	22	120
117	19000	69000	25000	26	1400
132	1200	24000	370	17	240
162	550	3500	320	7	1500
176	>200000	>200000	960	16	384
285	470	6900	640	4	210

### [1273] 세포 생존성의 측정 방법

[1274] CellTiter-Blue® Cell Viability Assay (Promega)는 멀티-웰 플레이트에 존재하는 생존 세포의 수를 추정하기 위한 균일한 형광측정 방법을 제공해준다. 이 분석은 세포의 대사 능력을 측정하기 위해 지표로서 염료 레자주린을 이용한다. 생존 세포는 레자주린을 형광성이 높은 레조루핀으로 환원하는 능력을 유지한다. 비-생존 세포는 대사 능력을 빠르게 상실하여, 지표 염료를 환원시키지 못하며, 따라 형광 신호를 발생시키지 못한다.

### [1275] 재료 & 방법

[1276] 화합물의 스톡 용액 (10 mM/DMSO)을 11종의 농도로 1:2로 연속 희석하였다. 50 nL/웰 (DMSO 중의 10 mM 화합물 스톡)을 어코스틱 디스펜서 (acoustic dispenser) (EDC Biosystems ATS-100AV)를 사용해 어코스틱 방식으로 384웰 분석 플레이트에 분배하였다. 분석에서 테스트 화합물에 대한 최종 출발 농도는 20 μM (0.2% DMSO)이었다. 다음과 같은 세포주 (및 오리진)을 일차적으로 사용하였다: PaCa2 (췌장), U266 (다발성 골수종), AMO-1 (형질세포종) 및 MDA-MB-231 (유방 선암종). 건강한 공여자의 PBMC (말초혈 단핵구 세포)를 대조군 세포로 사용하였다. 세포는 화합물이 25 μL/웰 미리 분배된 분석 플레이트 (384-웰 블랙/투명, Greiner #781091)에 접종하여, 72시간 배양하였다. 72시간 후, Celltiter Blue reagent (Promega #G8081)을 PBS로 1:10으로 희석하여 웰에 첨가하였다 (5 μL/웰). 플레이트에 시약을 첨가한 후 2시간 동안 인큐베이션하였다. 플레이트를 EnVision 형광 판독기 (PerkinElmer)에서 Ex544 nm/Em590 nm에서 판독하였다. 결과는 백그라운드 (0.2% DMSO 처리된 세포) 대비 세포 생존 %로 계산하였다.

### [1277] 결과

[1278] 본 발명의 일부 화합물들의 선택 종양 세포 및 건강한 PBMC에 대한 세포 생존성 IC50 값을 표 5에 나타낸다.

[1279] 표 5. 본 발명의 화합물을 72시간 처리한 후 여러가지 세포에서의 세포 생존성에 기반한 본 발명의 실시예들의 IC<sub>50</sub> 값

### 표 5

실시예	IC50 (μM) U266	IC50 (μM) AMO-1	IC50 (μM) PaCa2	IC50 (μM) MDA-MB-231	IC50 (μM) 건강한 PBMC
1	0.62	0.39	0.98	0.65	>20
4	0.49	0.38	0.75	0.81	>20
9	0.91	0.90	1.9	1.4	>20

21	0.94	0.64	1.2	1.1	>20
26	1.1	0.61	1.1	1.7	>20
27	0.89	0.62	0.81	3.1	>20
28	0.62	0.38	1.0	0.75	>20
43	1.1	0.68	1.7	0.37	>20
59	1.7	0.66	1.4	1.2	>20
61	1.1	0.81	0.9	1.8	>20
75	0.49	0.41	1.3	0.40	>20
77	0.48	0.34	1.4	1.8	>20
88	0.42	0.36	0.82	1.1	>20
89	0.43	0.44	0.68	0.81	>20
90	0.58	0.50	0.80	0.81	>20
102	0.64	0.47	2.48	0.41	>20
103	0.55	0.49	1.46	0.60	>20
107	0.42	0.37	1.3	0.42	>20
111	0.67	0.67	1.3	1.2	>20
112	0.58	0.46	0.89	1.2	>20
193	1.2	2.3	2.2	0.98	>20

### [1281] 세포자살 측정 방법

[1282] Annexin A5 (또는 Annexin V) 친화성 분석은 세포자살 이행 중인 세포의 수를 정량하는 방법을 제공해준다. 이 분석은 초기 세포자살을 표지하기 위해 플루오레세인 (FITC Annexin V) 및 플루오레센트 염료 프로파이드 아이오 다이드 (PI)가 접합된 단백질 annexin A5를 사용하며, 괴사/사멸 세포 (annexin V 양성, PI 양성)를 유세포 측정으로 정량하였다. annexin A5 단백질은, 정상 세포에서는 그렇지 않은, 세포자살 세포 및 사멸 세포에 의해 노출된 음으로 하전된 인지질 (포스파티딜세린)을 가진 막에 결합한다. PI는 원형질막의 완전성을 완전히 소실한 세포, 즉 괴사 세포 내 핵산에 결합한다.

### [1283] 재료 & 방법

[1284] 표준 Annexin V 분석 프로토콜은 다음과 같다 (예, [http://www.biologics.com/pop\\_pdf.php?id=5161](http://www.biologics.com/pop_pdf.php?id=5161) 및 이의 어플리케이션 참조 문현). 각 세포주 10,000주를 48웰 플레이트에서 배지 400  $\mu\text{l}$  중에 배양하였다. 10 mM DMSO 스톡 용액으로 화합물을 세포에 첨가하였으며 (DMSO 함량은 0.2%임), 48 또는 72시간 인큐베이션한 후 FITC-Annexin V (BioLegend) 및 PI 염색 용액 (BD Biosciences)을 첨가하였다. 세포를 유세포 측정으로 분석하였으며, 적어도 4,000주의 단일 세포를 분석하였다. 화합물은 4가지 농도 (1, 2.5, 5 및 10  $\mu\text{M}$ )로 각각 테스트하거나, 또는 1  $\mu\text{M}$  텍사메타손과 조합하여 테스트하였다.

### [1285] 결과

[1286] 본 발명의 화합물 1종 (실시예 1)의 단독 및 1  $\mu\text{M}$  텍사메타손과 조합하여, 다발성 골수종 세포주 OPM-2 및 U266에 대한 Annexin V 분석 결과는 표 6에 나타낸다. 표 6에서, 제시된 화합물(들)의 % 세포자살 값은 화합물 부재 조건 (0.2% DMSO만 존재하는 조건)에 대해 상대적이다.

[1287] 표 6. 여러가지 농도의 실시예 1 (Ex. 1) 단독 또는 1  $\mu\text{M}$  텍사메타손 (DEX)과 조합하여 72시간 처리 후 세포자살 %.

표 6

화합물 농도 ( $\mu\text{M}$ )	% 세포자살 OPM-2	% 세포자살 U266
1 $\mu\text{M}$ Ex. 1	3	30
1 $\mu\text{M}$ DEX	35	42
1 $\mu\text{M}$ Ex. 1 + 1 $\mu\text{M}$ DEX	85	83
2.5 $\mu\text{M}$ Ex. 1	37	59
2.5 $\mu\text{M}$ Ex. 1 + 1 $\mu\text{M}$ DEX	82	79
5 $\mu\text{M}$ Ex. 1	38	43
5 $\mu\text{M}$ Ex. 1 + 1 $\mu\text{M}$ DEX	88	74
10 $\mu\text{M}$ Ex. 1	59	88
10 $\mu\text{M}$ Ex. 1 + 1 $\mu\text{M}$ DEX	87	79