



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년05월21일  
(11) 등록번호 10-2810086  
(24) 등록일자 2025년05월15일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C07D 473/32 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01)  
A61K 31/554 (2006.01) A61P 7/04 (2006.01)  
C07D 498/14 (2006.01) C07D 513/14 (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
C07D 473/32 (2013.01)  
A61K 31/519 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2021-7009658
- (22) 출원일자(국제) 2019년09월06일  
심사청구일자 2022년08월23일
- (85) 번역문제출일자 2021년04월01일
- (65) 공개번호 10-2021-0056373
- (43) 공개일자 2021년05월18일
- (86) 국제출원번호 PCT/JP2019/035233
- (87) 국제공개번호 WO 2020/050409  
국제공개일자 2020년03월12일
- (30) 우선권주장  
JP-P-2018-167488 2018년09월07일 일본(JP)
- (56) 선행기술조사문헌  
W02016204256 A1
- (73) 특허권자  
오츠카 세이야쿠 가부시키키가이샤  
일본 도쿄도 지요다쿠 간다츠카사마치 2-9
- (72) 발명자  
오다치, 가즈히로  
일본 5400021 오사카후 오사카시 주오쿠 오테도리 3-2-27 오츠카 세이야쿠 가부시키키가이샤 내  
후지모리, 유스케  
일본 5400021 오사카후 오사카시 주오쿠 오테도리 3-2-27 오츠카 세이야쿠 가부시키키가이샤 내  
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인  
장수길, 이석재

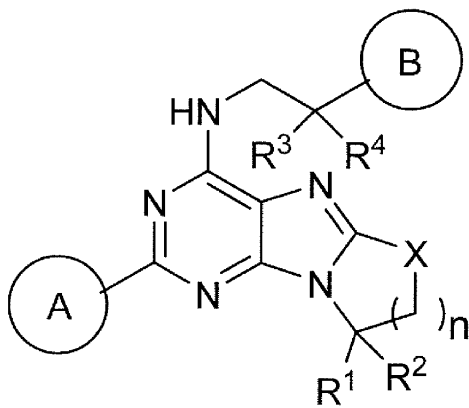
전체 청구항 수 : 총 13 항

심사관 : 윤은영

(54) 발명의 명칭 **헤테로시클릭 화합물**

(57) 요약

아릴 탄화수소 수용체 길항제 활성을 갖고 혈소판 생산의 촉진에 유용한 신규 헤테로시클릭 화합물인 화학식 [I]로 나타내어지는 화합물 또는 그의 염이 제공된다:



[I]

여기서 고리 A, 고리 B, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, n, 및 X는 상기 정의된 바와 같다.

(52) CPC특허분류

**A61K 31/52** (2013.01)  
**A61K 31/554** (2013.01)  
**A61P 7/04** (2018.01)  
**C07D 498/14** (2013.01)  
**C07D 513/14** (2013.01)

(72) 발명자

**마키타, 나오야**

일본 5400021 오사카후 오사카시 주오쿠 오테도리  
3-2-27 오즈카 세이야쿠 가부시키키가이샤 내

**고세키, 노리타카**

일본 5400021 오사카후 오사카시 주오쿠 오테도리  
3-2-27 오즈카 세이야쿠 가부시키키가이샤 내

**하야시, 히데키**

일본 5400021 오사카후 오사카시 주오쿠 오테도리  
3-2-27 오즈카 세이야쿠 가부시키키가이샤 내

**사카모토, 유키**

일본 5400021 오사카후 오사카시 주오쿠 오테도리  
3-2-27 오즈카 세이야쿠 가부시키키가이샤 내

**미네노, 구루미**

일본 5400021 오사카후 오사카시 주오쿠 오테도리  
3-2-27 오즈카 세이야쿠 가부시키키가이샤 내

**다가, 료스케**

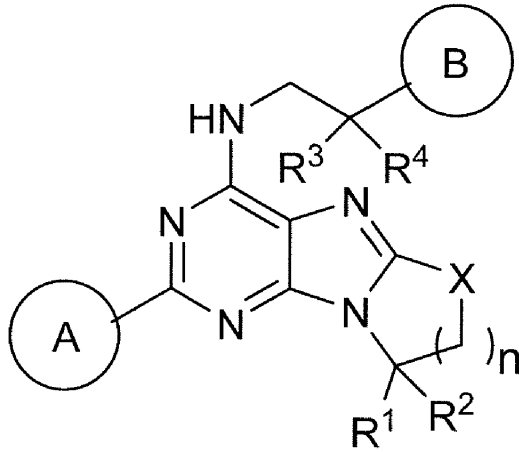
일본 5400021 오사카후 오사카시 주오쿠 오테도리  
3-2-27 오즈카 세이야쿠 가부시키키가이샤 내

명세서

청구범위

청구항 1

화학식 [I]로 나타내어지는 화합물 또는 그의 염.



화학식 [I]

여기서

R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 동일하거나 상이하며, 각각 독립적으로 수소 또는 C<sub>1-6</sub> 알킬을 나타내고;

R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 동일하거나 상이하며, 각각 독립적으로 수소 또는 C<sub>1-6</sub> 알킬을 나타내거나, 또는 R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 함께 결합되어 C<sub>2-5</sub> 알킬렌을 형성하고;

X는 O, S, 또는 S(O)를 나타내고;

n은 1, 2, 또는 3을 나타내고;

고리 A는 벤젠, 피리딘, 이미다조피리딘 또는 트리아졸로피리딘이고, 이들 각각은 고리 상에, 각각 독립적으로 할로젠, 할로젠으로 임의로 치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬, -CN, -OR<sup>5</sup>, -SR<sup>5</sup>, -COOR<sup>5</sup>, -C<sub>1-6</sub> 알킬렌-CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -C<sub>1-6</sub> 알킬렌-OCOR<sup>5</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -NR<sup>5</sup>COOR<sup>6</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, 또는 -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> (여기서 R<sup>5</sup> 및 R<sup>6</sup>은 동일하거나 상이하며, 각각 독립적으로 수소, 또는 할로젠으로 임의로 치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬을 나타냄)인 1 내지 4개의 동일하거나 상이한 치환기로 임의로 치환되고;

고리 B는 벤젠, 비페닐, 피리딘벤젠, 티에닐벤젠, 벤조티에닐벤젠, 인돌, 또는 3,4-디히드로-1H-퀴놀린-2-온이고, 이들 각각은 고리 상에, 각각 독립적으로 할로젠, 할로젠으로 임의로 치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬, -CN, -OR<sup>5</sup>, -SR<sup>5</sup>, -COOR<sup>5</sup>, -C<sub>1-6</sub> 알킬렌-CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -C<sub>1-6</sub> 알킬렌-OCOR<sup>5</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -NR<sup>5</sup>COOR<sup>6</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, 또는 -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> (여기서 R<sup>5</sup> 및 R<sup>6</sup>은 동일하거나 상이하며, 각각 독립적으로 수소, 또는 할로젠으로 임의로 치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬을 나타냄)인 1 내지 4개의 동일하거나 상이한 치환기로 임의로 치환된다.

청구항 2

제1항에 있어서,

고리 A가 벤젠 또는 피리딘이고, 이들 각각은 고리 상에, 각각 독립적으로 할로젠, 할로젠으로 임의로 치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬, 또는 -CN인 동일하거나 상이한 1 내지 4개의 치환기로 임의로 치환되는 것인

화합물 또는 그의 염.

**청구항 3**

제1항에 있어서,

고리 B가 벤젠, 비페닐, 피리디닐벤젠, 티에닐벤젠, 벤조티에닐벤젠, 또는 인돌이고, 이들 각각은 고리 상에, 각각 독립적으로 할로젠, 할로젠으로 임의로 치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬, -CN, -OR<sup>5</sup>, 또는 -SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup> (여기서 R<sup>5</sup>는 수소, 또는 할로젠으로 임의로 치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬을 나타냄)인 1 내지 4개의 동일하거나 상이한 치환기로 임의로 치환되는 것

인 화합물 또는 그의 염.

**청구항 4**

제1항에 있어서,

R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>가 동일하거나 상이하며, 각각 독립적으로 수소 또는 메틸이고;

R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>가 각각 수소를 나타내고;

X가 0 또는 S이고;

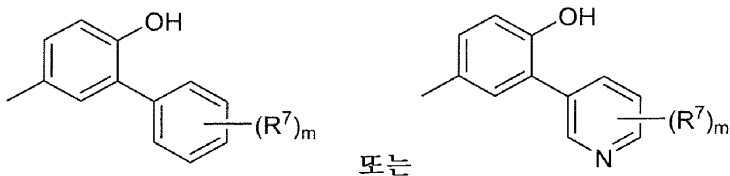
n이 1인

화합물 또는 그의 염.

**청구항 5**

제1항에 있어서,

고리 B가 하기 화학식:



로 나타내어지고,

여기서 R<sup>7</sup>이 할로젠, 할로젠으로 임의로 치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬, -CN, -OR<sup>5</sup>, 또는 -SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup> (여기서 R<sup>5</sup>는 수소, 또는 할로젠으로 임의로 치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬을 나타냄)이고;

m이 0, 1, 또는 2이고, 여기서 m이 2인 경우에, R<sup>7</sup>은 각각 독립적으로 동일하거나 상이한 치환기를 나타내는 것

인 화합물 또는 그의 염.

**청구항 6**

제1항에 있어서,



**청구항 7**

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 염을 포함하는, 시험관내에서 방향족 탄화수소 수용체 길항제로서의 조성물.

**청구항 8**

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 염을 포함하는, 시험관내에서 혈소판 생산을 촉진하기 위한 조성물.

**청구항 9**

제8항에 있어서,

1종 이상의 TPO 또는 TPO 수용체 효능제, 1종 이상의 ROCK 억제제 및/또는 1종 이상의 ADAM 억제제와 함께 사용하기 위한 조성물.

**청구항 10**

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 염의 존재 하에 혈소판 전구 세포를 배양하는 것을 포함하는, 시험관내에서 혈소판을 생산하는 방법.

**청구항 11**

제10항에 있어서,

1종 이상의 TPO 또는 TPO 수용체 효능제, 1종 이상의 ROCK 억제제 및/또는 1종 이상의 ADAM 억제제와 함께 사용되는 것인 방법.

**청구항 12**

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 염의 존재 하에 혈소판 전구 세포를 배양하는, 시험관내에서 혈소판 생산을 촉진하기 위한 혈소판 전구체의 배양 방법.

**청구항 13**

제12항에 있어서,

1종 이상의 TPO 또는 TPO 수용체 효능제, 1종 이상의 ROCK 억제제 및/또는 1종 이상의 ADAM 억제제와 함께 사용되는 것인 방법.

**청구항 14**

삭제

**청구항 15**

삭제

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 본 발명은 헤테로시클릭 화합물에 관한 것이다. 보다 구체적으로, 본 발명은 아릴 탄화수소 수용체 (AhR) 길항제 활성을 갖고, 시험관 내에서 거핵구 등의 혈소판 전구 세포로부터 혈소판의 생산을 촉진하는 화합물에 관한 것이다.

**배경 기술**

[0002] 혈소판 제제는 수술 또는 손상 동안 대량 출혈에 시달리거나 또는 항암제 치료 후의 혈소판의 감소로 인한 출혈 경향이 있는 환자에게 증상의 치료 및 예상외의 출혈에 대한 예방을 위해 투여된다.

- [0003] 현재, 혈소판 제제는 헌혈에 의존하고 있고, 보존 기간은 약 4일로 극히 짧다. 또한, 혈소판 제제가 오직 헌혈에 의해 공급된다면, 헌혈자의 수의 감소는 가까운 미래에 혈소판 제제의 부족으로 이어질 수 있다고 예상된다.
- [0004] 이들 필요를 충족시키기 위해, 시험관내에서 혈소판을 생산하는 방법이 연구되었다.
- [0005] 시험관내에서 혈소판을 생산하는 방법으로서, 다양한 유형의 줄기 세포를 분화시켜 거핵구를 수득한 다음, 이어서 그를 배양시켜 배지 내에 혈소판을 방출시키는 방법이 개발되었다. 다카야마(Takayama) 등은, 예를 들어, 인간 ES 세포를 거핵구 및 혈소판으로 분화되도록 유도하는 것에 성공하였다 (비특허문헌 1).
- [0006] 게다가, 시험관내에서 조혈 전구 세포로부터 혈소판을 생산하는 방법으로서, 아릴 탄화수소 수용체 길항제 및 트롬보포이에틴 (TPO) 또는 Rho-연관 코일드-코일 형성 키나제 (ROCK) 억제제의 존재 하에 조혈 전구 세포를 배양하는 방법이 제안되어 있다 (특허문헌 1, 2 및 3 및 비특허문헌 2, 3 및 4).

**선행기술문헌**

**특허문헌**

- [0007] (특허문헌 0001) WO 2014/138485  
(특허문헌 0002) WO 2016/204256  
(특허문헌 0003) WO 2010/059401

**비특허문헌**

- [0008] (비특허문헌 0001) Takayama et al., Blood, 111, 5298 (2008)  
(비특허문헌 0002) Boitano et al., Science, 329, 1345 (2010)  
(비특허문헌 0003) Strassel et al., Blood, 127, 2231 (2016)  
(비특허문헌 0004) Ito et al., Cell, 174, 636 (2018)

**발명의 내용**

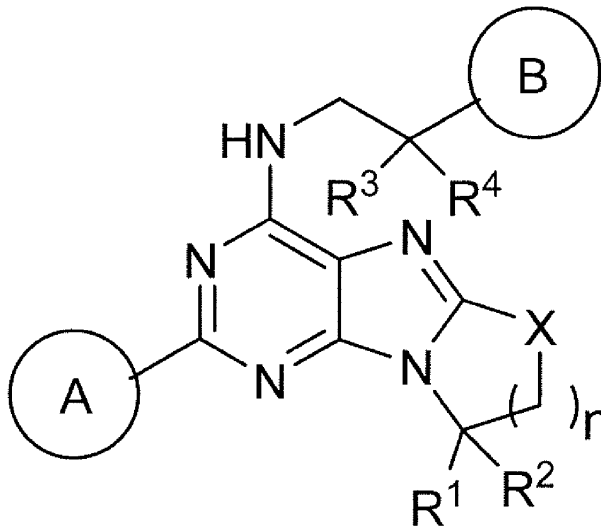
**해결하려는 과제**

- [0009] 본 발명의 목적은 아릴 탄화수소 수용체 길항제 활성을 갖고 혈소판 생산의 촉진에 유용한 신규 헤테로시클릭 화합물 또는 그의 염을 제공하는 것이다.

**과제의 해결 수단**

- [0010] 상기 언급된 문제를 해결하기 위해 광범위한 연구를 수행한 결과로서, 본 발명의 발명자들은 하기 화학식으로 나타내어진 화합물이 탁월한 아릴 탄화수소 수용체 길항제 활성을 갖고 혈소판 생산을 촉진하는 효과를 갖는 것을 발견하여, 그에 의해 본 발명을 완성하였다.
- [0011] 즉, 본 발명은 하기 실시양태를 포함한다.

[0012] [1] 화학식 [I]로 나타내어지는 화합물 또는 그의 염:



화학식 [I]

- [0013]
- [0014] 여기서
- [0015]  $R^1$  및  $R^2$ 는 동일하거나 상이하며, 각각 독립적으로 수소 또는  $C_{1-6}$  알킬을 나타내고;
- [0016]  $R^3$  및  $R^4$ 는 동일하거나 상이하며, 각각 독립적으로 수소 또는  $C_{1-6}$  알킬을 나타내거나, 또는  $R^3$  및  $R^4$ 는 함께 결합되어  $C_{2-5}$  알킬렌을 형성하고;
- [0017] X는 O, S, 또는 S(O)를 나타내고;
- [0018] n은 1, 2, 또는 3을 나타내고;
- [0019] 고리 A 및 B는 동일하거나 상이하며, 각각 독립적으로 임의로 치환된 탄화수소 고리 또는 임의로 치환된 헤테로시클릭 고리를 나타내고, 임의로 상기 탄화수소 고리 및 헤테로시클릭 고리는 임의로 치환된 탄화수소 고리 및/또는 임의로 치환된 헤테로시클릭 고리와 추가로 결합된다.
- [0020] [2] [1]에 있어서,
- [0021] 고리 A는 벤젠, 피리딘, 시클로헥산, 시클로헥센, 티오펜, 이미다조피리딘, 트리아졸로피리딘, 또는 퀴놀린이고, 이들 각각은 고리 상에, 각각 독립적으로 할로젠, 할로젠으로 임의로 치환된  $C_{1-6}$  알킬,  $-CN$ ,  $-OR^5$ ,  $-SR^5$ ,  $-COOR^5$ ,  $-C_{1-6}$  알킬렌- $CONR^5R^6$ ,  $-C_{1-6}$  알킬렌- $OCOR^5$ ,  $-CONR^5R^6$ ,  $-NR^5COOR^6$ ,  $-SO_2R^5$ , 또는  $-NR^5R^6$  (여기서  $R^5$  및  $R^6$ 은 동일하거나 상이하며, 각각 독립적으로 수소, 또는 할로젠으로 임의로 치환된  $C_{1-6}$  알킬을 나타냄)인 1 내지 4개의 동일하거나 상이한 치환기로 임의로 치환되는 것인
- [0022] 화합물 또는 그의 염.
- [0023] [3] [2]에 있어서,
- [0024] 고리 A는 벤젠 또는 피리딘이고, 이들 각각은 고리 상에, 각각 독립적으로 할로젠, 할로젠으로 임의로 치환된  $C_{1-6}$  알킬, 또는  $-CN$ 인 1 내지 4개의 동일하거나 상이한 치환기로 임의로 치환되는 것인
- [0025] 화합물 또는 그의 염.
- [0026] [4] [1] 내지 [3] 중 어느 하나에 있어서,
- [0027] 고리 B는 벤젠, 비페닐, 피리디닐벤젠, 티에닐벤젠, 벤조티에닐벤젠, 인돌, 또는 3,4-디히드로-1H-퀴놀린-2-온 이고, 이들 각각은 고리 상에, 각각 독립적으로 할로젠, 할로젠으로 임의로 치환된  $C_{1-6}$  알킬,  $-CN$ ,  $-OR^5$ ,  $-SR^5$ ,

-COOR<sup>5</sup>, -C<sub>1-6</sub> 알킬렌-CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -C<sub>1-6</sub> 알킬렌-OCOR<sup>5</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -NR<sup>5</sup>COOR<sup>6</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, 또는 -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> (여기서 R<sup>5</sup> 및 R<sup>6</sup>은 동일하거나 상이하며, 각각 독립적으로 수소, 또는 할로젠으로 임의로 치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬을 나타냄)인 1 내지 4개의 동일하거나 상이한 치환기로 임의로 치환되는 것인

[0028] 화합물 또는 그의 염.

[0029] [5] [4]에 있어서,

[0030] 고리 B는 벤젠, 비페닐, 피리딘벤젠, 티에닐벤젠, 벤조티에닐벤젠, 또는 인돌이고, 이들 각각은 고리 상에, 각각 독립적으로 할로젠, 할로젠으로 임의로 치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬, -CN, -OR<sup>5</sup>, 또는 -SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup> (여기서 R<sup>5</sup>는 수소, 또는 할로젠으로 임의로 치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬을 나타냄)인 1 내지 4개의 동일하거나 상이한 치환기로 임의로 치환되는 것인

[0031] 화합물 또는 그의 염.

[0032] [6] [1] 내지 [5] 중 어느 하나에 있어서,

[0033] R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 동일하거나 상이하며, 각각 독립적으로 수소 또는 메틸이고;

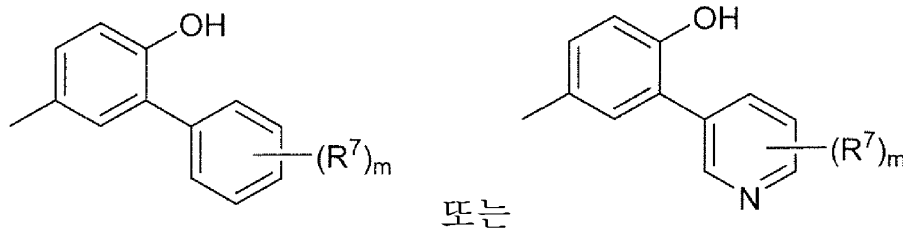
[0034] R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 각각 수소를 나타내고;

[0035] X는 O 또는 S이고;

[0036] n은 1인

[0037] 화합물 또는 그의 염.

[0038] [7] [1] 내지 [6] 중 어느 하나에 있어서, 고리 B는 하기 화학식으로 나타내어진 화합물 또는 그의 염:



[0039]

[0040] 여기서

[0041] R<sup>7</sup>은 할로젠, 할로젠으로 임의로 치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬, -CN, -OR<sup>5</sup>, 또는 -SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup> (여기서 R<sup>5</sup>는 수소, 또는 할로젠으로 임의로 치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬을 나타냄)이고;

[0042] m은 0, 1, 또는 2이고, 여기서 m이 2인 경우에, R<sup>7</sup>은 각각 독립적으로 동일하거나 상이한 치환기를 나타낸다.

### 발명의 효과

[0043] 본 발명의 화합물 또는 그의 염은 탁월한 아릴 탄화수소 수용체 길항제 활성을 갖는다. 또한, 본 발명의 화합물 또는 그의 염은 혈소판 전구 세포로부터 혈소판의 생산을 촉진하는 효능을 갖는다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0044] 본 명세서에 사용된 용어 및 어구는 하기에 상세하게 기재될 것이다.

[0045] 본 명세서에서, "할로젠"은 플루오린, 염소, 브로민 또는 아이오딘이다. 이는 바람직하게는 플루오린, 염소 또는 브로민, 보다 바람직하게는 플루오린 또는 염소이다.

[0046] 본 명세서에서, "C<sub>1-6</sub> 알킬"은 1 내지 6개의 탄소 원자 (C<sub>1-6</sub>)를 갖는 선형 또는 분지형 알킬이고, 그의 구체적 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, n-펜틸, 이소펜틸,

네오펜틸, n-헥실, 이소헥실, 3-메틸펜틸 등을 포함한다.

[0047] 또한, "C<sub>1-6</sub> 알킬"은 1 내지 7개의 수소 원자가 중수소 원자로 치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬을 포함한다.

[0048] 본 명세서에서, "할로겐으로 임의로 치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬"은 1 내지 4개의 할로겐, 바람직하게는 1 내지 3개의 할로겐으로 임의로 치환된 1 내지 6개의 탄소 원자 (C<sub>1-6</sub>)를 갖는 선형 또는 분지형 알킬이고, 그의 구체적 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, tert-부틸, sec-부틸, n-펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, n-헥실, 이소헥실, 3-메틸펜틸, 플루오로메틸, 클로로메틸, 브로모메틸, 아이오도메틸, 디플루오로메틸, 디클로로메틸, 디브로모메틸, 트리플루오로메틸, 트리클로로메틸, 2-플루오로에틸, 2-클로로에틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 2,2,2-트리클로로에틸, 1,1,2,2-테트라플루오로에틸, 3-클로로프로필, 2,3-디클로로프로필, 4,4,4-트리클로로부틸, 4-플루오로부틸, 5-클로로펜틸, 3-클로로-2-메틸프로필, 5-브로모헥실, 5,6-디브로모헥실 등을 포함한다.

[0049] 본 명세서에서, "C<sub>1-6</sub> 알킬렌"은 1 내지 6개의 탄소 원자 (C<sub>1-6</sub>)를 갖는 선형 또는 분지형 알킬렌이고, 그의 구체적 예는 메틸렌, 에틸렌, 1-메틸에틸렌, 2-메틸에틸렌, 트리메틸렌, 2-메틸트리메틸렌, 2,2-디메틸트리메틸렌, 1-메틸트리메틸렌, 메틸메틸렌, 에틸메틸렌, 디메틸메틸렌, 테트라메틸렌, 펜타메틸렌, 헥사메틸렌 등을 포함한다.

[0050] 본 명세서에서, "C<sub>2-5</sub> 알킬렌"은 2 내지 5개의 탄소 원자 (C<sub>2-5</sub>)를 갖는 선형 또는 분지형 알킬렌이고, 그의 구체적 예는 에틸렌, 1-메틸에틸렌, 2-메틸에틸렌, 트리메틸렌, 2-메틸트리메틸렌, 2,2-디메틸트리메틸렌, 1-메틸트리메틸렌, 메틸메틸렌, 에틸메틸렌, 디메틸메틸렌, 테트라메틸렌, 펜타메틸렌 등을 포함한다.

[0051] 본 명세서에서, "탄화수소 고리"는 포화 또는 불포화의 모노시클릭 또는 폴리시클릭 탄화수소 고리이고, 이는 예를 들어 포화 또는 불포화 3- 내지 15-원 모노시클릭, 비시클릭 또는 트리시클릭 탄화수소 고리를 포함한다. "불포화" 고리는 방향족 고리, 또는 방향족 고리의 고리 원자 사이의 결합이 부분적으로 수소화된 고리를 지칭한다. 탄화수소 고리의 고리 원자는 옥소로 치환되어 옥시드 또는 디옥시드를 형성할 수 있다. "탄화수소 고리"의 구체적 예는 하기를 포함한다:

[0052] (a) 포화 또는 불포화 3- 내지 8-원 (바람직하게는 5- 또는 6-원) 모노시클릭 탄화수소 고리; 구체적으로 시클로프로판, 시클로부탄, 시클로펜탄, 시클로헥산, 시클로헵탄, 시클로옥탄, 시클로부텐, 시클로펜텐, 시클로헥센, 시클로헵텐, 시클로옥텐 및 벤젠, 및 그의 옥시드 및 디옥시드를 포함함;

[0053] (b) 포화 또는 불포화 7- 내지 15-원 비시클릭 또는 트리시클릭 탄화수소 고리, 바람직하게는 포화 또는 불포화 7- 내지 12-원 비시클릭 탄화수소 고리; 구체적으로 인텐, 디히드로인텐, 나프탈렌, 디히드로나프탈렌, 테트라히드로나프탈렌, 안트라센 및 페난트렌, 및 그의 옥시드 및 디옥시드를 포함함,

[0054] 본 명세서에서, "헤테로시클릭 고리"는 고리-구성 헤테로원자로서 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 헤테로원자를 함유하는 포화 또는 불포화 모노시클릭 또는 폴리시클릭 헤테로시클릭 고리이고, 이는 예를 들어 포화 또는 불포화 3- 내지 15-원 모노시클릭, 비시클릭 또는 트리시클릭 헤테로시클릭 고리이다. "불포화" 고리는 방향족 고리, 또는 방향족 고리의 고리 원자를 사이의 결합이 부분적으로 수소화된 고리를 지칭한다. "질소-함유 헤테로시클릭 고리"은 고리-구성 헤테로원자로서 적어도 1개의 질소를 함유하는 헤테로시클릭 고리를 지칭한다. 헤테로시클릭 고리의 고리 원자는 옥소로 치환되어 옥시드 또는 디옥시드를 형성할 수 있다. "헤테로시클릭 고리"의 구체적 예는 하기를 포함한다:

[0055] (a) 고리-구성 헤테로원자로서 1 내지 4개의 질소 원자만을 함유하는 포화 또는 불포화 3- 내지 8-원, 바람직하게는 3 내지 6-원, 보다 바람직하게는 5- 또는 6-원 모노시클릭 헤테로시클릭 고리; 구체적으로 피롤, 이미다졸, 피라졸, 피리딘, 테트라히드رو피리딘, 피리미딘, 피라진, 피리다진, 트리아졸, 테트라졸, 디히드로트리아진, 아제티딘, 피롤리딘, 이미다졸리딘, 피페리딘, 피라졸리딘, 피페라진, 아제판 및 1,4-디아제판, 및 그의 옥시드 및 디옥시드를 포함함;

[0056] (b) 고리-구성 헤테로원자로서 1 내지 5개의 질소 원자만을 함유하는 포화 또는 불포화 7- 내지 15-원, 비시클릭 또는 트리시클릭 헤테로시클릭 고리, 바람직하게는 고리-구성 헤테로원자로서 1 내지 3개의 질소 원자만을 함유하는 포화 또는 불포화 7- 내지 12-원 비시클릭 또는 트리시클릭 헤테로시클릭 고리; 구체적으로 인돌, 인돌린 (디히드로인돌), 이소인돌, 이소인돌린 (디히드로이소인돌), 벤조이미다졸, 디히드로벤조이미다졸, 인다졸, 인다졸린 (디히드로인다졸), 퀴놀린, 디히드로퀴놀린, 테트라히드로퀴놀린, 데카히드로퀴놀린, 이소퀴

놀린, 디히드로이소퀴놀린, 테트라히드로이소퀴놀린, 벤조트리아졸, 테트라졸로피리딘, 테트라졸로피리다진, 디히드로트리아졸로피리다진, 이미다조피리딘, 나프티리딘, 테트라히드로나프티리딘, 헥사히드로나프티리딘, 신놀린, 퀴녹살린, 디히드로퀴녹살린, 테트라히드로퀴녹살린, 퀴나졸린, 디히드로퀴나졸린, 테트라히드로퀴나졸린, 피라졸로피리딘, 테트라히드로피리도인돌, 벤조아제핀, 테트라히드로벤조아제핀, 카르바졸, 페난트리딘 및 디히드로페난트리딘, 및 그의 옥시드 및 디옥시드를 포함함;

[0057] (c) 고리-구성 헤테로원자로서 1 또는 2개의 산소 원자만을 함유하는 포화 또는 불포화 3- 내지 8-원 (바람직하게는 5- 또는 6-원) 모노시클릭 헤테로시클릭 고리; 구체적으로 푸란, 테트라히드로피란, 테트라히드로푸란 및 디옥산, 및 그의 옥시드 및 디옥시드를 포함함;

[0058] (d) 고리-구성 헤테로원자로서 1 내지 3개의 산소 원자만을 함유하는 포화 또는 불포화 7- 내지 12-원 비시클릭 헤테로시클릭 고리; 구체적으로 벤조푸란, 디히드로벤조푸란, 크로만, 벤조디옥솔 및 벤조디옥산, 및 그의 옥시드 및 디옥시드를 포함함;

[0059] (e) 고리-구성 헤테로원자로서 1개의 황 원자만을 함유하는 포화 또는 불포화 3- 내지 8-원 (바람직하게는 5- 또는 6-원) 모노시클릭 헤테로시클릭 고리; 구체적으로 티오펜, 및 그의 옥시드 및 디옥시드를 포함함;

[0060] (f) 고리-구성 헤테로원자로서 1 내지 3개의 황 원자만을 함유하는 포화 또는 불포화 7- 내지 12-원 비시클릭 헤테로시클릭 고리; 구체적으로 벤조티오펜, 및 그의 옥시드 및 디옥시드를 포함함;

[0061] (g) 고리-구성 헤테로원자로서 1 또는 2개의 산소 원자 및 1 내지 3개의 질소 원자를 함유하는 포화 또는 불포화 3- 내지 8-원 (바람직하게는 5- 또는 6-원) 모노시클릭 헤테로시클릭 고리; 구체적으로 옥사졸, 이속사졸, 옥사디아졸 및 모르폴린, 및 그의 옥시드 및 디옥시드를 포함함;

[0062] (h) 고리-구성 헤테로원자로서 1 또는 2개의 산소 원자 및 1 내지 3개의 질소 원자를 함유하는 포화 또는 불포화 7- 내지 12-원 비시클릭 헤테로시클릭 고리; 구체적으로 벤족사졸, 디히드로벤족사졸, 벤족사디아졸, 벤조이속사졸, 벤족사진, 디히드로벤족사진, 푸로피리딘, 푸로피롤, 벤족사제핀 및 테트라히드로벤족사제핀, 및 그의 옥시드 및 디옥시드를 포함함;

[0063] (i) 고리-구성 헤테로원자로서 1 또는 2개의 황 원자 및 1 내지 3개의 질소 원자를 함유하는 포화 또는 불포화 3- 내지 8-원 (바람직하게는 5- 또는 6-원) 모노시클릭 헤테로시클릭 고리; 구체적으로 티아졸, 티아졸린 (디히드로티아졸), 티아디아졸, 이소티아졸 및 티아졸리딘, 및 그의 옥시드 및 디옥시드를 포함함;

[0064] (j) 고리-구성 헤테로원자로서 1 또는 2개의 황 원자 및 1 내지 3개의 질소 원자를 함유하는 포화 또는 불포화 7- 내지 12-원 비시클릭 헤테로시클릭 고리; 구체적으로 벤조티아졸, 디히드로벤조티아졸, 벤조티아디아졸, 티에노피리딘, 이미다조티아졸, 디히드로이미다조티아졸, 티에노피라진, 벤조티아진, 디히드로벤조티아진, 벤조티아제핀 및 테트라히드로벤조티아제핀을 포함함; 및

[0065] (k) 고리-구성 헤테로원자로서 1 또는 2개의 산소 원자 및 1 내지 3개의 황 원자를 함유하는 포화 또는 불포화 7- 내지 12-원 비시클릭 헤테로시클릭 고리; 구체적으로 벤족사티인, 및 그의 옥시드 및 디옥시드를 포함함.

[0066] 본 발명의 화학식 [I]로 나타내어지는 화합물 (이하에 "본 발명의 화합물 [I]"로서 지칭함) 내의 각 치환기는 하기에 기재될 것이다.

[0067] 본 발명의 화합물 [I] 내의 고리 A는 임의로 치환된 탄화수소 고리 또는 임의로 치환된 헤테로시클릭 고리이고, 임의로 상기 탄화수소 고리 및 헤테로시클릭 고리는 임의로 치환된 탄화수소 고리 및/또는 임의로 치환된 헤테로시클릭 고리와 추가로 결합되고, 고리 A는, 예를 들어, 벤젠, 피리딘, 시클로헥산, 시클로헥센, 티오펜, 이미다조피리딘, 트리아졸로피리딘 또는 퀴놀린이고, 바람직하게는 벤젠 또는 피리딘이다.

[0068] 본 발명의 화합물 [I] 내의 고리 B는 임의로 치환된 탄화수소 고리 또는 임의로 치환된 헤테로시클릭 고리이고, 임의로 상기 탄화수소 고리 및 헤테로시클릭 고리는 임의로 치환된 탄화수소 고리 및/또는 임의로 치환된 헤테로시클릭 고리와 추가로 결합되고, 고리 B는, 예를 들어, 벤젠, 비페닐, 피리디닐벤젠, 티에닐벤젠, 벤조티에닐벤젠, 인돌 또는 3,4-디히드로-1H-퀴놀린-2-온이고, 바람직하게는 벤젠, 비페닐, 피리디닐벤젠 또는 인돌이다.

[0069] 본 명세서에서, 고리 A 및 B 상의 일부 또는 모든 수소 원자는 중수소 원자에 의해 임의로 치환된다.

[0070] 본 발명의 화합물 [I] 내의 고리 A 및 B는 각각 고리 상에 1 내지 4개의 동일하거나 상이하며 각각 독립적인 치환기를 임의로 갖는다. 치환기는, 예를 들어, 할로젠, 할로젠으로 임의로 치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬, -CN, -OR<sup>5</sup>, -SR<sup>5</sup>,

$-\text{COOR}^5$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  알킬렌- $\text{CONR}^5\text{R}^6$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  알킬렌- $\text{OCOR}^5$ ,  $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ ,  $-\text{NR}^5\text{COOR}^6$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^5$ , 또는  $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 이다.

[0071] 고리 A 상의 치환기는 바람직하게는 할로젠, 할로젠으로 임의로 치환된  $\text{C}_{1-6}$  알킬, 또는  $-\text{CN}$ 이다.

[0072] 고리 B 상의 치환기는 바람직하게는 할로젠, 할로젠으로 임의로 치환된  $\text{C}_{1-6}$  알킬,  $-\text{OR}^5$ , 또는  $-\text{CN}$ 이다.

[0073] 여기서,  $\text{R}^5$  및  $\text{R}^6$ 은 동일하거나 상이하며, 각각 독립적으로 수소, 또는 할로젠으로 임의로 치환된  $\text{C}_{1-6}$  알킬이다.

[0074] 본 발명의 화합물 [I] 내의  $\text{R}^1$  및  $\text{R}^2$ 는 동일하거나 상이하며, 각각 독립적으로 수소 또는  $\text{C}_{1-6}$  알킬이고, 바람직하게는 수소 또는 메틸이다.

[0075] 본 발명의 화합물 [I] 내의  $\text{R}^3$  및  $\text{R}^4$ 는 동일하거나 상이하며, 각각 독립적으로 수소 또는  $\text{C}_{1-6}$  알킬이거나, 또는  $\text{R}^3$  및  $\text{R}^4$ -결합된  $\text{C}_{2-5}$  알킬렌이고;  $\text{R}^3$  및  $\text{R}^4$ 는 각각 바람직하게는 수소 또는  $\text{R}^3$  및  $\text{R}^4$ -결합된 에틸렌이고;  $\text{R}^3$  및  $\text{R}^4$ 는 각각 추가로 바람직하게는 수소이다.

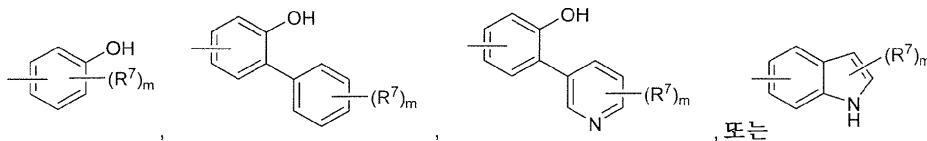
[0076] 본 발명의 화합물 [I] 내의 X는 O, S, 또는 S(O)이고, 바람직하게는 O 또는 S이다.

[0077] 본 발명의 화합물 [I] 내의 n은 1, 2 또는 3이고, 바람직하게는 1이다.

[0078] 본 발명의 화합물 [I]의 목적하는 실시양태는 하기에 기재될 것이다:

[0079] (1) 화학식 [I]에서, 고리 A는 벤젠 또는 피리딘이고, 벤젠 또는 피리딘의 고리 상의 수소는 플루오린, 메틸, 또는  $-\text{CN}$ 으로 임의로 치환되고;

[0080] (2) 화학식 [I]에서, 고리 B는 하기 하기 화학식으로 나타내어진다:



[0081]

[0082] 여기서

[0083]  $\text{R}^7$ 은 할로젠, 할로젠으로 임의로 치환된  $\text{C}_{1-6}$  알킬,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OR}^5$ ,  $-\text{SR}^5$ ,  $-\text{COOR}^5$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  알킬렌- $\text{CONR}^5\text{R}^6$ ,  $-\text{C}_{1-6}$  알킬렌- $\text{OCOR}^5$ ,  $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ ,  $-\text{NR}^5\text{COOR}^6$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^5$ , 또는  $-\text{NR}^5\text{R}^6$  ( $\text{R}^5$  및  $\text{R}^6$ 은 동일하거나 상이하며, 각각 독립적으로 수소, 또는 할로젠으로 임의로 치환된  $\text{C}_{1-6}$  알킬을 나타냄)이고,

[0084] m은 0, 1, 또는 2이고, m이 2인 경우에, 각각의  $\text{R}^7$ 은 독립적으로 동일하거나 상이한 치환기이고,

[0085] 예를 들어,  $(\text{R}^7)_m$ 은 플루오린, 2개의 플루오린, 염소, 메틸, 에틸, 트리플루오로메틸, 히드록시, 메톡시,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ , 메틸술폰닐, 또는 1개씩의 플루오린 및  $-\text{CN}$ 에 의한 치환을 나타내고;

[0086] (3) 화학식 [I]에서,  $\text{R}^1$  및  $\text{R}^2$ 는 동일하거나 상이하며, 각각 독립적으로 수소 또는 메틸이고;

[0087] (4) 화학식 [I]에서, 각각의  $\text{R}^3$  및  $\text{R}^4$ 는 수소이고;

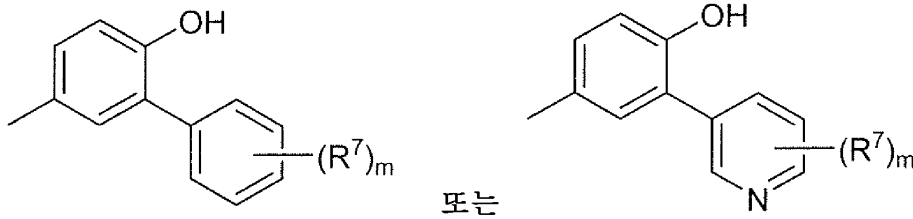
[0088] (5) 화학식 [I]에서, X는 O 또는 S이고;

[0089] (6) 화학식 [I]에서, n은 1이다.

[0090] 본 발명의 화합물 [I]의 추가의 목적하는 실시양태는 하기에 기재될 것이다:

[0091] (1) 화학식 [I]에서, 고리 A는 벤젠 또는 피리딘이고, 벤젠 또는 피리딘의 고리 상에, 동일하거나 상이하며 각각 독립적인 1 또는 2개의 플루오린, 메틸, 또는  $-\text{CN}$ 으로 임의로 치환되고;

[0092] (2) 화학식 [I]에서, 고리 B는 하기 하기 화학식으로 나타내어진다:



[0093]

[0094] 여기서

[0095]  $R^7$ 은 할로젠, 할로젠으로 임의로 치환된  $C_{1-6}$  알킬,  $-CN$ ,  $-OR^5$ , 또는  $-SO_2R^5$  (여기서  $R^5$ 는 수소, 또는 할로젠으로 임의로 치환된  $C_{1-6}$  알킬을 나타냄)이고;

[0096]  $m$ 은 0, 1, 또는 2이고, 여기서  $m$ 이 2인 경우에,  $R^7$ 은 각각 독립적으로 동일하거나 상이한 치환기를 나타내고,

[0097] 예를 들어,  $(R^7)_m$ 은 플루오린, 2개의 플루오린, 염소, 메틸, 에틸, 트리플루오로메틸, 히드록시, 메톡시,  $-CN$ , 메틸술폰닐, 또는 1개씩의 플루오린 및  $-CN$ 에 의한 치환을 나타내고;

[0098] (3) 화학식 [I]에서,  $R^1$  및  $R^2$ 는 동일하거나 상이하며, 각각 독립적으로 수소 또는 메틸이고;

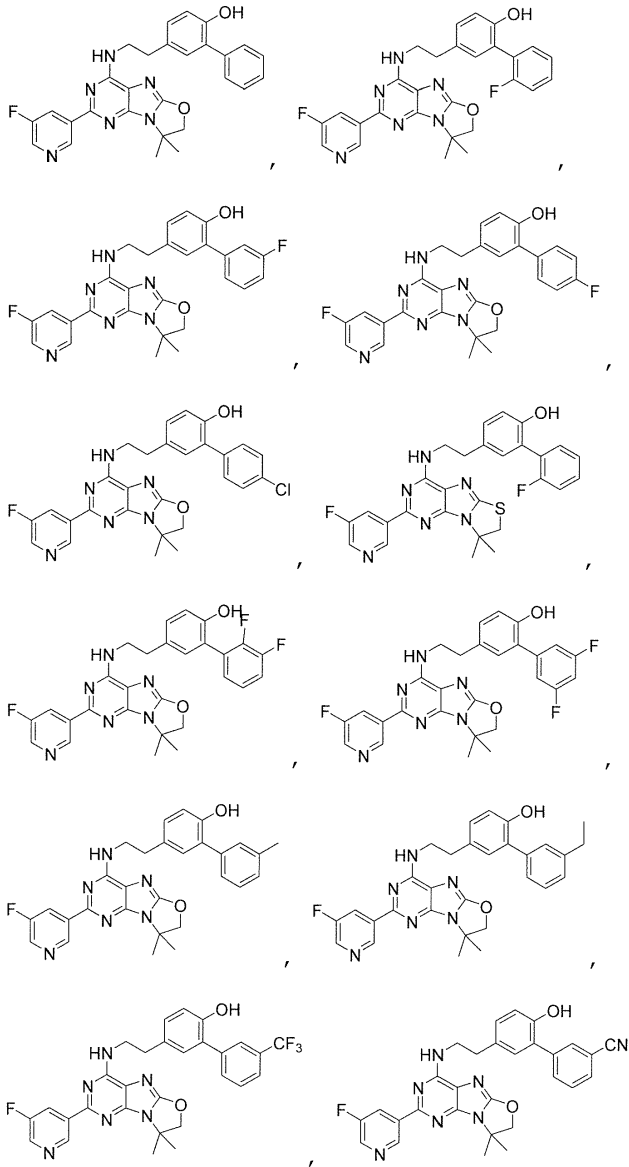
[0099] (4) 화학식 [I]에서,  $R^3$  및  $R^4$ 는 각각 수소를 나타내고;

[0100] (5) 화학식 [I]에서,  $X$ 는 O 또는 S이고;

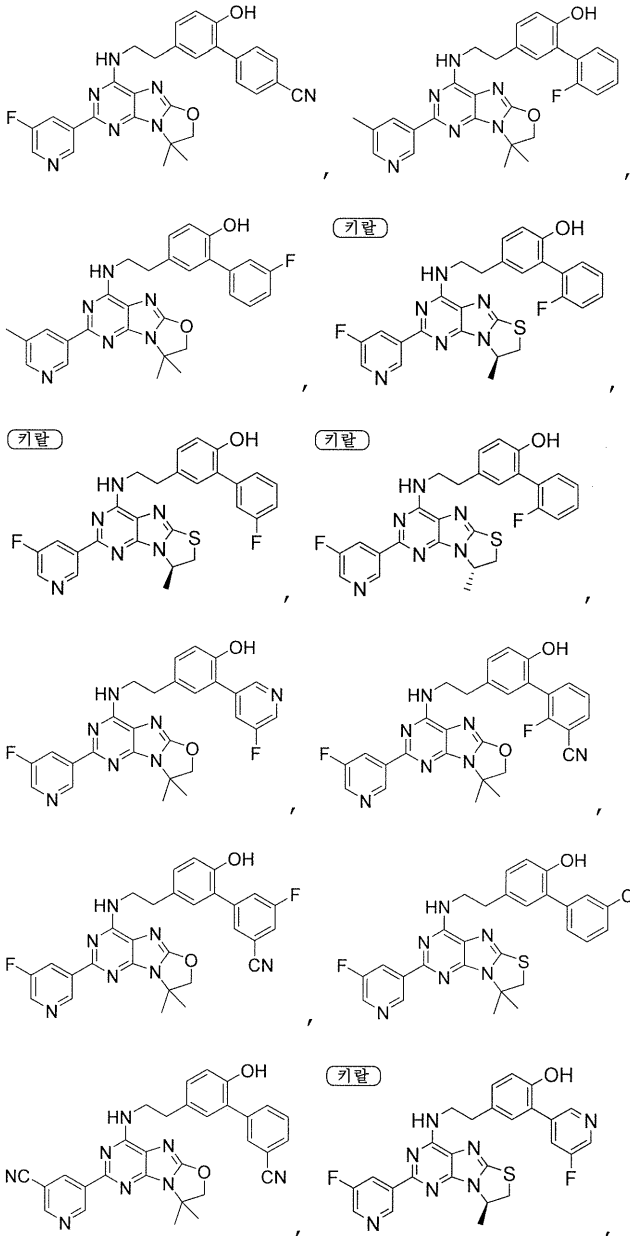
[0101] (6) 화학식 [I]에서,  $n$ 은 1이다.

[0102] 본 발명의 또 다른 목적하는 실시양태는 하기에 기재될 것이다.

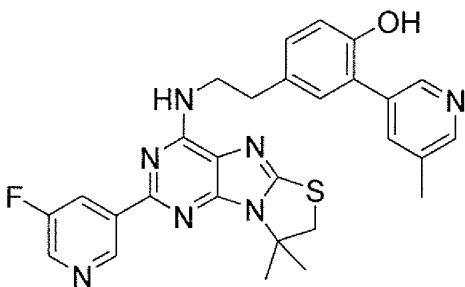
[0103] 하기 화합물로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물 또는 그의 염.



[0104]



[0105]



[0106]

[0107]

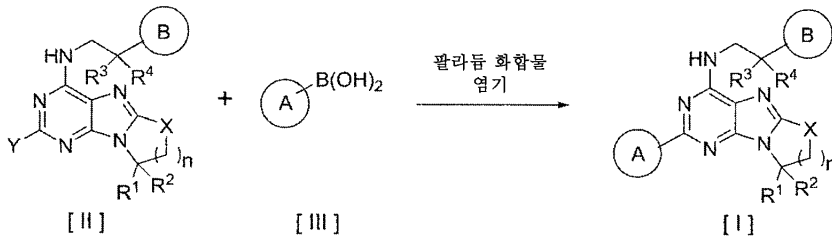
본 명세서에서, 본 발명의 화합물, 방법, 및 조성물의 다양한 특색에 관한 목적하는 실시양태 및 대안이 함해될 수 있고, 이것이 그의 성질과 비상용성이 아닌 한, 다양한 특색에 관한 목적하는 실시양태 및 대안의 조합의 제시가 또한 포함된다.

[0108]

본 발명의 화합물 [I]을 제조하는 방법은 하기에 기재될 것이다. 본 발명의 화합물 [I]은 예를 들어 하기 기재된 제조 방법에 따라 제조될 수 있다. 하기 기재된 제조 방법은 예시이고, 화합물 [I]의 제조 방법은 이에 제한되지 않는다.

[0109] 하기 반응식에서, 알킬화 반응, 가수분해 반응, 아미노화 반응, 에스테르화 반응, 아미드화 반응, 에테르화 반응, 친핵성 치환 반응, 부가 반응, 산화 반응, 환원 반응 등을 수행하는 경우에, 이들 반응은 그 자체로 공지된 방법에 따라 수행된다. 이러한 방법의 예는 실험 화학에 기재된 방법을 포함한다 (5th edition, The Chemical Society of Japan ed., Maruzen Co., Ltd.); Organic Functional Group Preparations, 2nd edition, Academic Press, Inc. (1989); Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers Inc. (1989); Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 4th edition, (2006) written by P.G.M. Wuts and T.W. Greene 등).

[0110] 화합물 [I]의 일반적 합성 경로



[0111]

[0112] 여기서 고리 A, 고리 B, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, n, 및 X는 상기 정의된 바와 같고, Y는 이탈기를 나타낸다.

[0113] 본 발명의 화합물 [I]은 상기 기재된 합성 경로에 의해 나타난 반응에 의해 제조될 수 있다. 구체적으로, 이탈기 (Y)를 갖는 화합물 [II]를 팔라듐 화합물의 존재 하에 화합물 [III]과의 스즈키 교차-커플링 반응에 적용하여, 화합물 [I]을 제조할 수 있다.

[0114] 상기-언급된 반응에 사용되는 "이탈기"의 구체적 예는 할로젠, C<sub>1-18</sub> 알칸술포닐, 저급 알칸술포닐옥시, 아릴술포닐옥시, 아르알킬술포닐옥시, 퍼할로알칸술포닐옥시, 술포니오, 톨루엔술포시 등을 포함한다. 본 반응에서의 목적하는 이탈기는 할로젠이다.

[0115] "할로젠"은 플루오린, 염소, 브로민 또는 아이오딘이다.

[0116] "C<sub>1-18</sub> 알칸술포닐"의 예는 1 내지 18개의 탄소 원자를 갖는 선형 또는 분지형 알칸술포닐을 포함하고, 그의 구체적 예는 메탄술포닐, 1-프로판술포닐, 2-프로판술포닐, 부탄술포닐, 시클로hex산술포닐, 도데칸술포닐, 옥타데칸술포닐 등을 포함한다.

[0117] "저급 알칸술포닐옥시"의 예는 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 선형 또는 분지형 알칸술포닐옥시를 포함하고, 그의 구체적 예는 메탄술포닐옥시, 에탄술포닐옥시, 1-프로판술포닐옥시, 2-프로판술포닐옥시, 1-부탄술포닐옥시, 3-부탄술포닐옥시, 1-펜탄술포닐옥시, 1-헥산술포닐옥시 등을 포함한다.

[0118] "아릴술포닐옥시"의 예는, 페닐 고리 상의 치환기로서, 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 선형 또는 분지형 알킬, 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 선형 또는 분지형 알콕시, 니트로 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 기를 임의로 갖는 페닐술포닐옥시, 나프틸술포닐옥시 등을 포함한다. "치환기(들)를 임의로 갖는 페닐술포닐옥시"의 구체적 예는 페닐술포닐옥시, 4-메틸페닐술포닐옥시, 2-메틸페닐술포닐옥시, 4-니트로페닐술포닐옥시, 4-메톡시페닐술포닐옥시, 2-니트로페닐술포닐옥시, 3-클로로페닐술포닐옥시 등을 포함한다. "나프틸술포닐옥시"의 구체적 예는 α-나프틸술포닐옥시, β-나프틸술포닐옥시 등을 포함한다.

[0119] "아르알킬술포닐옥시"의 예는, 페닐 고리 상의 치환기로서, 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 선형 또는 분지형 알킬, 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 선형 또는 분지형 알콕시, 니트로, 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 기를 임의로 갖는 페닐로 치환된, 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 선형 또는 분지형 알칸술포닐옥시; 및 나프틸로 치환된, 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 선형 또는 분지형 알칸술포닐옥시 등을 포함한다. "페닐로 치환된 알칸술포닐옥시"의 구체적 예는 벤질술포닐옥시, 2-페닐에틸술포닐옥시, 4-페닐부틸술포닐옥시, 4-메틸벤질술포닐옥시, 2-메틸벤질술포닐옥시, 4-니트로벤질술포닐옥시, 4-메톡시벤질술포닐옥시, 3-클로로벤질술포닐옥시 등을 포함한다. "나프틸로 치환된 알칸술포닐옥시"의 구체적 예는 α-나프틸메틸술포닐옥시, β-나프틸메틸술포닐옥시 등을 포함한다.

[0120] "퍼할로알칸술포닐옥시"의 구체적 예는 트리플루오로메탄술포닐옥시 등을 포함한다.

[0121] "술포니오"의 구체적 예는 디메틸술포니오, 디에틸술포니오, 디프로필술포니오, 디(2-시아노에틸)술포니오, 디(2-니트로에틸)술포니오, 디-(아미노에틸)술포니오, 디(2-메틸아미노에틸)술포니오, 디-(2-디메틸아미노에틸)술포니오, 디-(2-히드록시에틸)술포니오, 디-(3-히드록시프로필)술포니오, 디-(2-메톡시에틸)술포니오, 디-(2-카르바모일에틸)술포니오, 디-(2-카르바모일에틸)술포니오, 디-(2-카르복시에틸)술포니오, 디-(2-메톡시카르보닐에틸)술포니오 또는 디페닐술포니오 등을 포함한다.

[0122] 본 반응에 사용되는 "팔라듐 화합물"은 특별히 제한되지 않고, 그의 예는 4가 팔라듐 촉매 예컨대 나트륨 헥사클로로팔라듐 (IV) 산 4수화물 및 칼륨 헥사클로로팔라듐 (IV) 산; 2가 팔라듐 촉매 예컨대 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(II) 디클로라이드 디클로로메탄 부가물 (Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), (2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리아소프로필-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II) 메탄술포네이트 (XPhos Pd G3), 염화팔라듐(II), 브로민화팔라듐(II), 아세트산팔라듐(II), 팔라듐(II) 아세틸아세토네이트, 디클로로비스(벤조니트릴)팔라듐(II), 디클로로비스(아세토니트릴)팔라듐(II), 디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II), 디클로로테트라아민 팔라듐(II), 디클로로(시클로옥타-1,5-디엔)팔라듐(II), 및 팔라듐(II) 트리플루오로아세테이트; 및 0가 팔라듐 촉매 예컨대 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) (Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)-클로로포름 착체 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>)을 포함한다. 이들 팔라듐 화합물은 단독으로 또는 그의 2종 이상의 혼합물로서 사용된다.

[0123] 본 반응에서, 사용되는 팔라듐 화합물의 양은 특별히 제한되지 않고, 화합물 [II]의 1 mol에 대하여 팔라듐의 환산으로 통상적으로 0.000001 내지 20 mol의 범위에 있다. 보다 바람직하게는, 사용되는 팔라듐 화합물의 양은 화합물 [II]의 1 mol에 대해 팔라듐의 환산으로 0.0001 내지 5 mol의 범위이다.

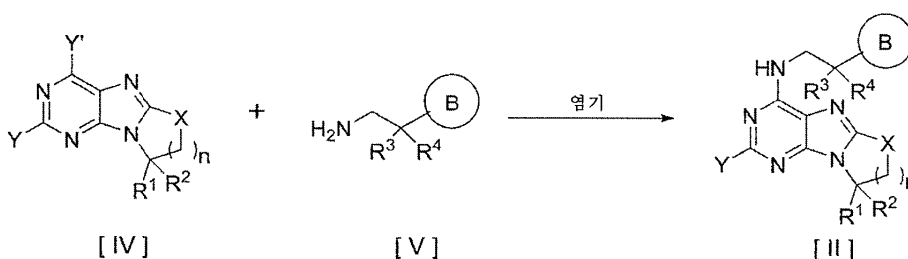
[0124] 본 반응에 사용되는 "염기"의 예는 무기 염기, 유기 염기 등을 포함한다. "무기 염기"의 예는 알칼리 금속 수산화물 (예를 들어, 수산화나트륨 및 수산화칼륨), 알칼리 토금속 수산화물 (예를 들어, 수산화마그네슘 및 수산화칼슘), 알칼리 금속 탄산염 (예를 들어, 탄산나트륨 및 탄산칼륨), 알칼리 토금속 탄산염 (예를 들어, 탄산마그네슘 및 탄산칼슘), 알칼리 금속 수소 카르보네이트 (예를 들어, 탄산수소나트륨 및 탄산수소칼륨), 알칼리 금속 포스페이트 (예를 들어, 인산나트륨 및 인산칼륨), 알칼리 토금속 포스페이트 (예를 들어, 인산마그네슘 및 인산칼슘)를 포함한다. "유기 염기"의 예는 트리알킬아민 (예를 들어, 트리메틸아민 및 트리에틸아민), 피콜린, 1,5-디아자비시클로[4.3.0]논-5-엔, 1,4-디아자비시클로[2.2.2]옥탄 및 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데스-7-엔을 포함한다.

[0125] 본 반응에 사용되는 "보론산" 또는 "보론산 에스테르"는 개별적으로 제조되고, 단리 및 정제될 수 있다. 예를 들어, 비스피나콜 디보론은 팔라듐 화합물의 존재 하에 전구체로서의 할로젠화 화합물과의 반응에 적용되고, 생성된 생성물은 단리 및 정제 없이 스즈키 교차-커플링 반응에 적용된다.

[0126] 본 반응에 사용되는 "용매"는 반응에서 불활성 용매일 수 있고, 그의 예는 물, 에테르 (예를 들어, 디옥산, 테트라히드로푸란, 디에틸 에테르, 1,2-디메톡시에탄, 디에틸렌 글리콜 디메틸 에테르, 및 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르), 할로탄화수소 (예를 들어, 메틸렌 클로라이드, 클로로포름, 1,2-디클로로에탄, 및 사염화탄소), 방향족 탄화수소 (예를 들어, 벤젠, 톨루엔, 및 크실렌), 저급 알콜 (예를 들어, 메탄올, 에탄올, 및 이소프로판올), 및 극성 용매 (예를 들어, N,N-디메틸포름아미드 (DMF), N-메틸피롤리돈 (NMP), 디메틸 술포사이드 (DMSO), 헥사메틸인산 트리아미드, 및 아세토니트릴)를 포함한다. 이들 용매는 단독으로 또는 그의 2종 이상의 혼합물로서 사용된다.

[0127] 다른 반응 조건 (반응 온도, 반응 시간 등)은 공지된 스즈키 교차-커플링 반응을 기초로 적절하게 결정될 수 있다.

[0128] 아민 측쇄-트리시클릭계의 부가 반응



[0129]

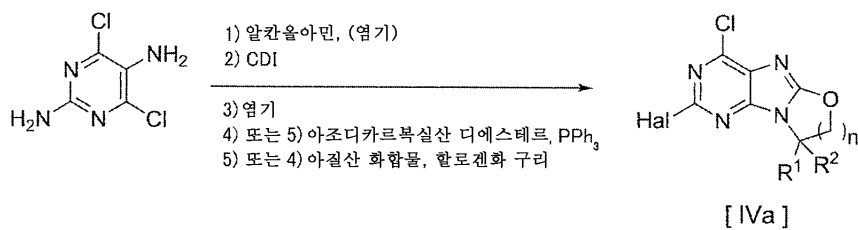
- [0130] 여기서 고리 B, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, n, X, 및 Y는 상기 정의된 바와 같고, Y'는 이탈기를 나타낸다.
- [0131] 본 발명의 화합물 [I]의 중간체 [II]는 상기에 기재된 합성 경로에 의해 나타낸 반응에 의해 제조될 수 있다. 특히, 중간체 [II]는 염기의 존재 하에 화합물 [IV]를 화합물 [V]와의 부가 반응에 적용함으로써 제조될 수 있다.
- [0132] 이탈기 (Y')는 상기-언급된 이탈기 (Y)와 유사한 기를 포함한다. Y 및 Y'는 상기-언급된 반응이 진행되는 한 동일하거나 상이할 수 있다.

[0133] 본 반응에 사용되는 "염기"의 예는 무기 염기, 유기 염기 등을 포함한다. "무기 염기"의 예는 알칼리 금속 수산화물 (예를 들어, 수산화나트륨 및 수산화칼륨), 알칼리 토금속 수산화물 (예를 들어, 수산화마그네슘 및 수산화칼슘), 알칼리 금속 탄산염 (예를 들어, 탄산나트륨 및 탄산칼륨), 알칼리 토금속 탄산염 (예를 들어, 탄산마그네슘 및 탄산칼슘), 알칼리 금속 수소 카르보네이트 (예를 들어, 탄산수소나트륨 및 탄산수소칼륨), 알칼리 금속 포스페이트 (예를 들어, 인산나트륨 및 인산칼륨), 알칼리 토금속 포스페이트 (예를 들어, 인산마그네슘 및 인산칼슘)를 포함한다. "유기 염기"의 예는 트리알킬아민 (예를 들어, 트리메틸아민, 트리에틸아민, 및 디이소프로필에틸아민), 피콜린, 1,5-디아자비시클로[4.3.0]논-5-엔, 1,4-디아자비시클로[2.2.2]옥탄 및 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데스-7-엔을 포함한다.

[0134] 본 반응에 사용되는 "용매"는 반응에서 불활성 용매일 수 있고, 그의 예는 물, 에테르 (예를 들어, 디옥산, 테트라히드로푸란, 디에틸 에테르, 1,2-디메톡시에탄, 디에틸렌 글리콜 디메틸 에테르, 및 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르), 할로탄화수소 (예를 들어, 메틸렌 클로라이드, 클로로포름, 1,2-디클로로에탄, 및 사염화탄소), 방향족 탄화수소 (예를 들어, 벤젠, 톨루엔, 및 크실렌), 저급 알콜 (예를 들어, 메탄올, 에탄올, 및 이소프로판올), 및 극성 용매 (예를 들어, N,N-디메틸포름아미드 (DMF), N-메틸피롤리돈 (NMP), 디메틸 술폭시드 (DMSO), 헥사메틸인산 트리아미드, 및 아세토니트릴)를 포함한다. 이들 용매는 단독으로 또는 그의 2종 이상의 혼합물로서 사용된다.

[0135] 다른 반응 조건 (반응 온도, 반응 시간 등)은 공지된 부가 반응을 기초로 적절하게 결정될 수 있다.

[0136] 트리시클릭 계의 일반적 합성 경로 1 (X=0)



- [0137]
- [0138] 여기서 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, 및 n은 상기 정의된 바와 같고, Hal은 할로젠을 나타낸다.
- [0139] 본 발명의 화합물 [I]의 중간체 화합물 [IVa]는 상기에 기재된 합성 경로에 의해 나타낸 반응에 의해 제조될 수 있다. 구체적으로, 2,5-디아미노-4,6-디클로로피리미딘에 목적 화합물의 제조에 적합한 알칸올아민을 염기의 존재 또는 부재 하에 치환시키고, 이어서 1,1'-카르보닐디이미다졸 (CDI)과의 반응에 의해 염기 처리에 적용한다. 그 후에, 생성된 생성물은 트리페닐포스핀의 존재 하에 아조디카르복실산 디에스테르를 사용하는 미츠노부 반응에 의해 폐환을 거친다. 또한, 아민을 샌드마이어 반응에 의해 아질산 화합물로 디아조화하고, 이어서 생성된 생성물을 할로젠화 구리와 반응에 의해 할로젠화하여, 그에 의해 합성을 달성한다.
- [0140] 상기-언급된 미츠노부 반응에 의한 폐환 반응 및 상기-언급된 샌드마이어 반응에 의한 할로젠화는 그 순서를 변경할 수 있음이 유의되어야 한다. 즉, 할로젠화를 수행한 후 폐환 반응을 수행할 수 있다.

[0141] 본 반응에 사용되는 "알칸올아민"은 목적하는 골격을 구성하고, 그의 예는 2-아미노-2-메틸-1-프로판올, 2-아미노에탄올, 3-아미노-1-프로판올, 3-아미노-3-메틸-1-부탄올, (2R)-2-아미노-1-히드록시프로판, (2S)-2-아미노-1-히드록시프로판, 및 4-아미노-1-부탄올을 포함한다.

[0142] 본 반응에서 염기의 존재 하에 사용되는 "염기"의 예는 무기 염기, 유기 염기 등을 포함한다. "무기 염기"의 예는 알칼리 금속 수산화물 (예를 들어, 수산화나트륨 및 수산화칼륨), 알칼리 토금속 수산화물 (예를 들어, 수산화마그네슘 및 수산화칼슘), 알칼리 금속 탄산염 (예를 들어, 탄산나트륨 및 탄산칼륨), 알칼리 토금속 탄산

염 (예를 들어, 탄산마그네슘 및 탄산칼슘), 알칼리 금속 수소 카르보네이트 (예를 들어, 탄산수소나트륨 및 탄산수소칼륨), 알칼리 금속 포스페이트 (예를 들어, 인산나트륨 및 인산칼륨), 알칼리 토금속 포스페이트 (예를 들어, 인산마그네슘 및 인산칼슘)를 포함한다. "유기 염기"의 예는 트리알킬아민 (예를 들어, 트리메틸아민, 트리에틸아민, 및 디이소프로필에틸아민), 피콜린, 1,5-디아자비시클로[4.3.0]논-5-엔, 1,4-디아자비시클로[2.2.2]옥탄 및 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데스-7-엔을 포함한다.

[0143] 본 반응에 사용되는 "아조디카르복실산 디에스테르"의 예는 디메틸 아조디카르복실레이트, 디에틸 아조디카르복실레이트, 디이소프로필 아조디카르복실레이트, 디-tert-부틸 아조디카르복실레이트 및 비스-2-메톡시에틸 아조디카르복실레이트를 포함한다.

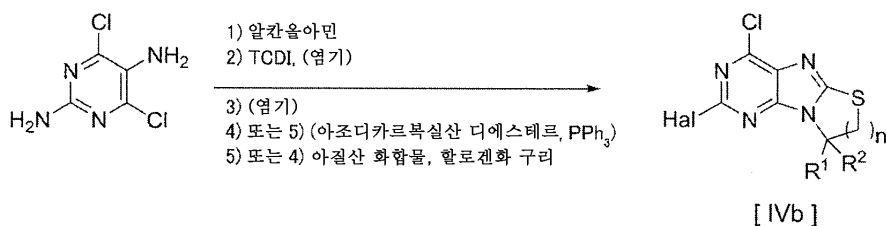
[0144] 본 반응에서의 "용매"는 반응에서 불활성 용매일 수 있고, 그의 예는 물, 에테르 (예를 들어, 디옥산, 테트라히드로푸란, 디에틸 에테르, 1,2-디메톡시에탄, 디에틸렌 글리콜 디메틸 에테르, 및 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르), 할로탄화수소 (예를 들어, 메틸렌 클로라이드, 클로로포름, 1,2-디클로로에탄, 및 사염화탄소), 방향족 탄화수소 (예를 들어, 벤젠, 톨루엔, 및 크실렌), 저급 알콜 (예를 들어, 메탄올, 에탄올, 및 이소프로판올) 및 극성 용매 (예를 들어, N,N-디메틸포름아미드 (DMF), N-메틸피롤리돈 (NMP), 디메틸 술폭시드 (DMSO), 핵사메틸인산 트리아미드, 및 아세트니트릴)를 포함한다. 이들 용매는 단독으로 또는 그의 2종 이상의 혼합물로서 사용된다. 대안적으로, 반응을 용매 없이 수행할 수 있다.

[0145] 샌드마이어 반응에 사용되는 "아질산 화합물"의 예는 아질산나트륨, 아질산칼륨, 메틸 니트라이트, 에틸 니트라이트, n-프로필 니트라이트, 이소프로필 니트라이트, 이소부틸 니트라이트, n-부틸 니트라이트, tert-부틸 니트라이트, n-펜틸 니트라이트, 및 이소아밀 니트라이트를 포함한다.

[0146] 샌드마이어 반응에 사용되는 "할로젠화 구리"는 플루오린화구리, 염화구리, 브로민화구리, 및 아이오딘화구리를 포함한다.

[0147] 다른 반응 조건 (반응 온도, 반응 시간 등)은 공지된 반응을 기초로 적절하게 결정될 수 있다.

[0148] 트리시클릭 계의 일반적 합성 경로 2 (X=S)



[0149] 여기서 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, 및 n은 상기 정의된 바와 같고, Hal은 할로젠을 나타낸다.

[0151] 본 발명의 화합물 [I]의 중간체 화합물 [IVb]는 상기 기재된 합성 경로에 의해 나타낸 반응에 의해 제조될 수 있다. 특히, 2,5-디아미노-4,6-디클로로피리미딘에 목적 화합물의 제조에 적합한 알칸올아민을 치환시키고, 이어서 1,1'-티오카르보닐디이미다졸 (TCDI)과의 반응에 적용한다. 폐환이 달성되지 않은 경우에, 생성된 생성물은 염기와의 반응을 거치거나, 또는 염기 처리 후에, 생성된 생성물은 트리페닐포스핀의 존재 하에 아조디카르복실산 디에스테르를 사용하는 미츠노부 반응에 의해 폐환을 거친다. 또한, 아민을 샌드마이어 반응에 의해 아질산 화합물로 디아조화하고, 이어서 생성된 생성물을 할로젠화 구리와 반응에 의해 할로젠화하여, 그에 의해 합성을 달성한다.

[0152] 상기-언급된 미츠노부 반응에 의한 폐환 반응 및 상기-언급된 샌드마이어 반응에 의한 할로젠화는 그 순서를 변경할 수 있음이 유의되어야 한다.

[0153] 본 반응에 사용되는 "알칸올아민"은 목적하는 골격을 구성하고, 그의 예는 2-아미노-2-메틸-1-프로판올, 2-아미노에탄올, 3-아미노-1-프로판올, 3-아미노-3-메틸-1-부탄올, (2R)-2-아미노-1-히드록시프로판, (2S)-2-아미노-1-히드록시프로판, 및 4-아미노-1-부탄올을 포함한다.

[0154] 본 반응에서 염기의 존재 하에 사용되는 "염기"의 예는 무기 염기, 유기 염기 등을 포함한다. "무기 염기"의 예는 알칼리 금속 수산화물 (예를 들어, 수산화나트륨 및 수산화칼륨), 알칼리 토금속 수산화물 (예를 들어, 수산화마그네슘 및 수산화칼슘), 알칼리 금속 탄산염 (예를 들어, 탄산나트륨 및 탄산칼륨), 알칼리 토금속 탄산

염 (예를 들어, 탄산마그네슘 및 탄산칼슘), 알칼리 금속 수소 카르보네이트 (예를 들어, 탄산수소나트륨 및 탄산수소칼륨), 알칼리 금속 포스페이트 (예를 들어, 인산나트륨 및 인산칼륨), 알칼리 토금속 포스페이트 (예를 들어, 인산마그네슘 및 인산칼슘)를 포함한다. "유기 염기"의 예는 트리알킬아민 (예를 들어, 트리메틸아민, 트리에틸아민, 및 디이소프로필에틸아민), 피콜린, 1,5-디아자비시클로[4.3.0]논-5-엔, 1,4-디아자비시클로[2.2.2]옥탄 및 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데스-7-엔을 포함한다.

[0155] 본 반응에 사용되는 "아조디카르복실산 디에스테르"의 예는 디메틸 아조디카르복실레이트, 디에틸 아조디카르복실레이트, 디이소프로필 아조디카르복실레이트, 디-tert-부틸 아조디카르복실레이트, 및 비스-2-메톡시에틸 아조디카르복실레이트를 포함한다.

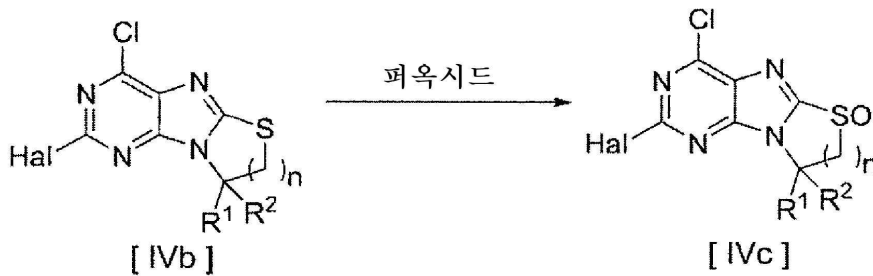
[0156] 본 반응에서의 "용매"는 반응에서 불활성 용매일 수 있고, 그의 예는 물, 에테르 (예를 들어, 디옥산, 테트라히드로푸란, 디에틸 에테르, 1,2-디메톡시에탄, 디에틸렌 글리콜 디메틸 에테르, 및 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르), 할로탄화수소 (예를 들어, 메틸렌 클로라이드, 클로로포름, 1,2-디클로로에탄, 및 사염화탄소), 방향족 탄화수소 (예를 들어, 벤젠, 톨루엔, 및 크실렌), 저급 알콜 (예를 들어, 메탄올, 에탄올, 및 이소프로판올) 및 극성 용매 (예를 들어, N,N-디메틸포름아미드 (DMF), N-메틸피롤리돈 (NMP), 디메틸 술폭시드 (DMSO), 헥사메틸인산 트리아미드, 및 아세트니트릴)를 포함한다. 이들 용매는 단독으로 또는 그의 2종 이상의 혼합물로서 사용된다. 대안적으로, 반응을 용매 없이 수행할 수 있다.

[0157] 샌드майер 반응에 사용되는 "아질산 화합물"의 예는 아질산나트륨, 아질산칼륨, 메틸 니트라이트, 에틸 니트라이트, n-프로필 니트라이트, 이소프로필 니트라이트, 이소부틸 니트라이트, n-부틸 니트라이트, tert-부틸 니트라이트, n-펜틸 니트라이트, 및 이소아밀 니트라이트를 포함한다.

[0158] 샌드майер 반응에 사용되는 "할로젠화 구리"는 플루오린화구리, 염화구리, 브로민화구리, 및 아이오딘화구리를 포함한다.

[0159] 다른 반응 조건 (반응 온도, 반응 시간 등)은 공지된 반응을 기초로 적절하게 결정될 수 있다.

[0160] 트리시클릭 계의 일반적 합성 경로 3 (X=S<sub>0</sub>)



[0161] 여기서 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, 및 n은 상기 정의된 바와 같고, Hal은 할로젠을 나타낸다.

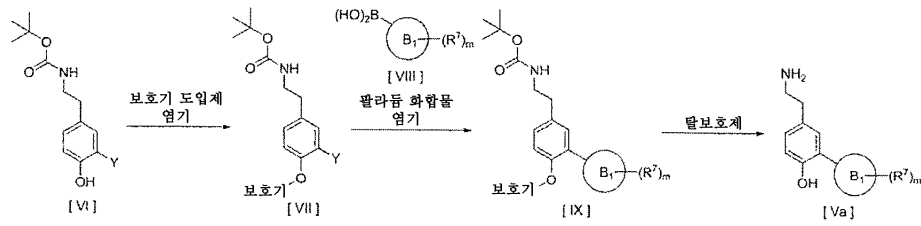
[0163] 본 발명의 화합물 [I]의 중간체 화합물 [IVc]를 상기 기재된 합성 경로에 의해 나타낸 반응에 의해 화합물 [IVb]를 피옥시드를 사용하여 산화시킴으로써 제조할 수 있다.

[0164] 본 반응에 사용되는 "피옥시드"는 S 옥시드가 형성될 수 있는 한 특별히 제한되지 않고, 그의 예는 칼륨 피옥시드 모노술포이트 (옥손 (등록 상표)), m-클로로퍼벤조산 (MCPBA), 퍼벤조산, 피아세트산, 트리플루오로피아세트산, 과아이오딘산나트륨, 과산화수소, 3,3-디메틸디옥시란, N-(벤젠술포닐)-3-페닐옥사지리딘, 마그네슘 모노피옥시프탈레이트 6수화물, tert-부틸히드로피옥시드, 브로민산나트륨, 과망가니즈산칼륨, 이산화망가니즈, 이산화셀레늄, 삼산화크로뮴, 과붕산나트륨, 테트라프로필암모늄 퍼루테네이트 등을 포함한다.

[0165] 본 반응에서의 "용매"는 반응에서 불활성 용매일 수 있고, 그의 예는 물, 에테르 (예를 들어, 디옥산, 테트라히드로푸란, 디에틸 에테르, 1,2-디메톡시에탄, 디에틸렌 글리콜 디메틸 에테르, 및 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르), 할로탄화수소 (예를 들어, 메틸렌 클로라이드, 클로로포름, 1,2-디클로로에탄, 및 사염화탄소), 방향족 탄화수소 (예를 들어, 벤젠, 톨루엔, 및 크실렌), 저급 알콜 (예를 들어, 메탄올, 에탄올, 및 이소프로판올) 및 극성 용매 (예를 들어, N,N-디메틸포름아미드 (DMF), N-메틸피롤리돈 (NMP), 디메틸 술폭시드 (DMSO), 헥사메틸인산 트리아미드, 및 아세트니트릴)를 포함한다. 이들 용매는 단독으로 또는 그의 2종 이상의 혼합물로서 사용된다.

[0166] 다른 반응 조건 (반응 온도, 반응 시간 등)은 공지된 산화 반응을 기초로 적절하게 결정될 수 있다.

[0167] 아민 측쇄의 일반적 합성 경로



[0168]

[0169] 여기서  $R^7$ , Y, 및 m은 상기 정의된 바와 같다. 고리  $B_1$ 은 임의로 고리 B의 탄화수소 고리 또는 헤테로시클릭 고리에 추가로 결합되는 탄화수소 고리 또는 헤테로시클릭 고리를 나타낸다.

[0170] 본 발명의 화합물 [I]의 중간체 화합물 [Va]는 상기 기재된 합성 경로에 의해 나타난 반응에 의해 제조될 수 있다. 구체적으로, tert-부틸 N-[2-(3-브로모-4-히드록시페닐)에틸]카르바메이트의 히드록시기를 적절한 보호기를 사용하여 보호하고, 이어서 목적 치환기가 도입된 화합물 [VIII]를 팔라듐 화합물의 존재 하에 스즈키 교차-커플링 반응에 적용한다. 그 후, 생성된 생성물을 탈보호하여, 목적 화합물 [Va]를 합성할 수 있다.

[0171] 화합물 [Va]는 산 부가염을 포함한다. "산"의 예는 무기 산 (예를 들어, 염산, 브로민화수소산, 질산, 황산, 인산 등); 유기 산 (예를 들어, 메탄술폰산, p-톨루엔술폰산, 아세트산, 시트르산, 타르타르산, 말레산, 푸마르산, 말산, 락트산 등) 등을 포함한다.

[0172] 본 반응에 사용되는 "팔라듐 화합물"은 특별히 제한되지 않고, 그의 예는 4가 팔라듐 촉매 예컨대 나트륨 헥사클로로팔라듐 (IV) 산 4수화물 및 칼륨 헥사클로로팔라듐 (IV) 산; 2가 팔라듐 촉매 예컨대 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(II) 디클로라이드 디클로로메탄 부가물 ( $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ ), (2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II) 메탄술폰에이트 (XPhos Pd G3), 염화팔라듐(II), 브로민화팔라듐(II), 아세트산팔라듐(II), 팔라듐(II) 아세틸아세토네이트, 디클로로비스(벤조니트릴)팔라듐(II), 디클로로비스(아세토니트릴)팔라듐(II), 디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II), 디클로로테트라아민 팔라듐(II), 디클로로(시클로옥타-1,5-디엔)팔라듐(II), 및 팔라듐(II) 트리플루오로아세테이트; 및 0가 팔라듐 촉매 예컨대 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) ( $Pd_2(dba)_3$ ), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)-클로로포름 착체 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) ( $Pd(PPh_3)_4$ )을 포함한다. 이들 팔라듐 화합물은 단독으로 또는 그의 2종 이상의 혼합물로서 사용된다.

[0173] 본 반응에서 염기의 존재 하에 사용되는 "염기"의 예는 무기 염기, 유기 염기 등을 포함한다. "무기 염기"의 예는 알칼리 금속 수산화물 (예를 들어, 수산화나트륨 및 수산화칼륨), 알칼리 토금속 수산화물 (예를 들어, 수산화마그네슘 및 수산화칼슘), 알칼리 금속 탄산염 (예를 들어, 탄산나트륨 및 탄산칼륨), 알칼리 토금속 탄산염 (예를 들어, 탄산마그네슘 및 탄산칼슘), 알칼리 금속 수소 카르보네이트 (예를 들어, 탄산수소나트륨 및 탄산수소칼륨), 알칼리 금속 포스페이트 (예를 들어, 인산나트륨 및 인산칼륨), 알칼리 토금속 포스페이트 (예를 들어, 인산마그네슘 및 인산칼슘)를 포함한다. "유기 염기"의 예는 트리알킬아민 (예를 들어, 트리메틸아민, 트리에틸아민, 및 디이소프로필에틸아민), 피콜린, 1,5-디아자비시클로[4.3.0]논-5-엔, 1,4-디아자비시클로[2.2.2]옥탄 및 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데스-7-엔을 포함한다.

[0174] 본 반응에 사용되는 "보호기"는 보호기로서 기능하는 한 특별히 제한되지 않고, 그의 예는 알킬 기 (예를 들어, 메틸, 에틸, 이소프로필, tert-부틸, 트리플루오로메틸, 히드록시메틸, 2-히드록시에틸, 및 아세틸메틸); 알킬 (알케닐) 카르보닐 기 (예를 들어, 아세틸, 프로피오닐, 부티릴, 이소부티릴, 펜타노일, 피발로일, 발레릴, 이소발레릴, 클로로아세틸, 디클로로아세틸, 트리클로로아세틸, 트리플루오로아세틸, 메톡시아세틸, 아크릴로일, 프로피올로일, 메타크릴로일, 크로토노일, 이소크로토노일, 및 (E)-2-메틸-2-부텐노일); 아릴카르보닐 기 (예를 들어, 벤조일,  $\alpha$ -나프토일,  $\beta$ -나프토일, 2-브로모벤조일, 4-클로로벤조일, 2,4,6-트리메틸벤조일, 4-톨루오일, 4-아니소일, 4-니트로벤조일, 2-니트로벤조일, 2-(메톡시카르보닐)벤조일, 및 4-페닐벤조일); 테트라히드로(티오)피라닐(푸라닐) 기 (예를 들어, 테트라히드로피란-2-일 및 3-브로모테트라히드로피란-2-일); 실릴 기 (예를 들어, 트리메틸실릴, 트리에틸실릴, 이소프로필디메틸실릴, tert-부틸디메틸실릴, 메틸디이소프로필실릴, 메틸-디-tert-부틸실릴, 트리아이소프로필실릴, 디페닐메틸실릴, 디페닐부틸실릴, 디페닐이소프로필실릴

및 페닐디이소프로필실릴); 알콕시메틸 기 (예를 들어, 메톡시메틸, 1,1-디메틸-1-메톡시메틸, 에톡시메틸, 프로폭시메틸, 이소프로폭시메틸, 부톡시메틸, tert-부톡시메틸, 2-메톡시에톡시메틸, 2,2,2-트리클로로에톡시메틸, 및 비스(2-클로로에톡시)메틸); 아르알킬 기 (예를 들어, 벤질,  $\alpha$ -나프틸메틸,  $\beta$ -나프틸메틸, 디페닐메틸, 트리페닐메틸,  $\alpha$ -나프틸디페닐메틸, 9-안트릴메틸, 4-메틸벤질, 2,4,6-트리메틸벤질, 3,4,5-트리메틸벤질, 4-메톡시벤질, 4-메톡시페닐디페닐메틸, 2-니트로벤질, 4-니트로벤질, 4-클로로벤질, 4-브로모벤질, 및 4-시아노벤질) 등을 포함한다.

[0175] 상기-언급된 반응에서 사용되는 화합물 [VIII]은 임의로 치환된 아릴보론산 또는 임의로 치환된 헤테로아릴보론산을 포함한다.

[0176] "임의로 치환된 아릴보론산"의 예는 페닐보론산, 2-플루오로페닐보론산, 3-플루오로페닐보론산, 4-플루오로페닐보론산, 2,3-디플루오로페닐보론산, 2,4-디플루오로페닐보론산, 2,5-디플루오로페닐보론산, 2,6-디플루오로페닐보론산, 3,4-디플루오로페닐보론산, 3,5-디플루오로페닐보론산, 3-시아노-2-플루오로페닐보론산, 5-시아노-2-플루오로페닐보론산, 3-시아노-5-플루오로페닐보론산, 2-클로로페닐보론산, 3-클로로페닐보론산, 4-클로로페닐보론산, 2-메틸페닐보론산, 3-메틸페닐보론산, 4-메틸페닐보론산, 2-에틸페닐보론산, 3-에틸페닐보론산, 4-에틸페닐보론산, 3-트리플루오로메틸페닐보론산, 2-히드록시페닐보론산, 3-히드록시페닐보론산, 4-히드록시페닐보론산, 2-메톡시페닐보론산, 3-메톡시페닐보론산, 4-메톡시페닐보론산, 2-시아노페닐보론산, 3-시아노페닐보론산, 4-시아노페닐보론산, 3-메틸술폰페닐보론산, 3-((2-디메틸아미노)-2-옥소에틸)페닐보론산, 3-(디메틸카르바모일)페닐보론산, 3-에톡시카르보닐페닐보론산 등을 포함한다.

[0177] "임의로 치환된 헤테로아릴보론산"의 예는 3-피리딜보론산, 5-플루오로-3-피리딜보론산, 5-메틸-3-피리딜보론산, 5-에틸-3-피리딜보론산, 5-시아노-3-피리딜보론산, 2-티에닐보론산, 3-티에닐보론산, 3-벤조티에닐보론산 등을 포함한다.

[0178] 상기-언급된 반응에 사용되는 "용매"는 반응에서 불활성 용매인 한 제한되지 않고, 그의 예는 물, 에테르 (예를 들어, 디옥산, 테트라히드로푸란, 디에틸 에테르, 1,2-디메톡시에탄, 디에틸렌 글리콜 디메틸 에테르, 및 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르), 할로탄화수소 (예를 들어, 메틸렌 클로라이드, 클로로포름, 1,2-디클로로에탄, 및 사염화탄소), 방향족 탄화수소 (예를 들어, 벤젠, 톨루엔, 및 크실렌), C<sub>1-6</sub> 알콜 (예를 들어, 메탄올, 에탄올, 및 이소프로판올), 및 극성 용매 (예를 들어, N,N-디메틸포름아미드 (DMF), N-메틸피롤리돈 (NMP), 디메틸 술폰 시드 (DMSO), 헥사메틸인산 트리아미드, 및 아세토니트릴)를 포함한다. 이들 용매는 단독으로 또는 그의 2종 이상의 혼합물로서 사용된다.

[0179] 다른 반응 조건 (반응 온도, 반응 시간 등)은 공지된 보호, 탈보호 및 스즈키 교차-커플링 반응을 기초로 적절하게 결정될 수 있다.

[0180] 트리시클릭 모이어티와의 축합 후, 탄화수소 고리 또는 헤테로시클릭 고리는 본 발명의 반응을 사용하여 확장될 수 있다.

[0181] 상기-언급된 반응식 내의 각 반응에서, 생성물은 다음 반응에서 반응 용액으로서 또는 그의 조 생성물로서 사용될 수 있다. 그러나, 생성물은 통상적인 방법에 따라 반응 혼합물로부터 분리되거나 또는 일반적 분리 수단에 의해 용이하게 정제될 수 있다. 일반적 분리 수단의 예는 재결정화, 증류, 및 크로마토그래피를 포함한다.

[0182] 상기-언급된 단계에서의 출발 물질 화합물, 중간체 화합물 및 목적 화합물, 및 본 발명의 화합물 [I]은 기하 이성질체, 입체이성질체, 광학 이성질체 및 호변이성질체를 포함한다. 다양한 이성질체는 일반적 광학 분해 방법에 의해 분리될 수 있다. 이들은 또한 적절한 광학 활성 원료 화합물에 의해 제조될 수 있다.

[0183] 본 발명의 화합물 [I]은 상기 기재된 반응식에 의해 나타난 합성 방법 또는 그와 유사한 방법에 따라 제조될 수 있다.

[0184] 본 발명의 화합물 [I]의 제조에 사용되는 원료 화합물을 생산하는 구체적 방법이 기재되지 않은 경우, 원료 화합물은 상업적으로 입수가 가능한 제품일 수 있거나 또는 그 자체로 공지된 방법 또는 그와 유사한 방법에 따라 제조된 생성물일 수 있다.

[0185] 상기-언급된 단계에서의 출발 물질 화합물 및 목적 화합물은 적절한 염 형태로 사용될 수 있다. 염의 예는 본 발명의 화합물 [I]의 염으로서 하기에 예시된 염과 유사한 염을 포함한다.

[0186] 본 발명의 화합물 [I]은 산 부가염의 형태를 포함하여 그의 염 형태를 포함하거나, 또는 염기와의 염은 치환기

의 종류에 따라 형성될 수 있다. "산"의 예는 무기 산 (예를 들어, 염산, 브로민화수소산, 질산, 황산, 인산 등); 유기 산 (예를 들어, 메탄술폰산, p-톨루엔술폰산, 아세트산, 시트르산, 타르타르산, 말레산, 푸마르산, 말산, 락트산 등) 등을 포함한다. "염기"의 예는 무기 염기 (예를 들어, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화칼슘, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산수소나트륨, 탄산수소칼륨 등); 유기 염기 (예를 들어, 메틸아민, 디에틸아민, 트리메틸아민, 트리에틸아민, 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 에틸렌디아민, 트리스(히드록시메틸)메틸아민, 디시클로헥실아민, N,N'-디벤질에틸렌디아민, 구아니딘, 피리딘, 피콜린, 콜린 등); 암모늄 염 등을 포함한다. 또한, 아미노산 예컨대 리신, 아르기닌, 아스파르트산, 글루탐산 등과의 염이 형성될 수 있다.

- [0187] 본 발명은 또한 화합물 [I]의 다양한 수화물 또는 용매화물 및 그의 염, 및 상기의 결정 다형성 물질을 포함한다.
- [0188] 본 발명의 화합물 [I]은 1개 이상의 원자가 1개 이상의 동위원소에 의해 대체된 화합물을 포함한다. 동위원소의 예는 중수소 (<sup>2</sup>H), 삼중수소 (<sup>3</sup>H), <sup>13</sup>C, <sup>15</sup>N, <sup>18</sup>O 등을 포함한다.
- [0189] 본 발명의 화합물 [I]은 또한 제약상 허용되는 전구약물을 포함한다. 전구약물을 형성하기 위해 변형되는 치환기의 예는 반응성 관능기 예컨대 -OH, -COOH, 아미노 등을 포함한다. 이들 관능기의 변형 기는 본 명세서에서 "치환기"로부터 적절하게 선택될 수 있다.
- [0190] 본 발명의 화합물 [I] 또는 그의 염은 공-결정 또는 공-결정 염일 수 있다. 본원에 사용된 공-결정 또는 공-결정 염은 실온에서 2종 이상의 독특한 고체로 이루어진 결정질 물질을 의미하고, 그의 각각은 특유의 물리적 특성 (예를 들어, 구조, 용점, 용해열 등)을 갖는다. 공-결정 및 공-결정 염은 공지된 공-결정 방법을 적용함으로써 제조될 수 있다.
- [0191] 본 발명의 화합물 [I] 또는 그의 염은 아릴 탄화수소 수용체 길항제 활성을 갖고, 혈소판 전구 세포로부터 혈소판의 생산을 촉진하는 기능을 갖는다.
- [0192] 본 발명의 화합물 [I] 또는 그의 염은 조혈 줄기 세포 증식 촉진 활성, ES 세포에서 NK 세포로의 분화 촉진 활성, T 세포의 분화 조절 활성, 류마티스 관절염 악화 억제 활성, 항종양 활성, 항바이러스 활성, 항염증 활성 (예를 들어, 아토피성 피부염 등) 및 신경보호 활성을 갖는다.
- [0193] 본 발명의 화합물 [I] 또는 그의 염을 사용하여 혈소판 전구 세포로부터 혈소판을 생산하는 방법은 하기에 기재될 것이다.
- [0194] 혈소판은 본 발명의 화합물 또는 그의 염을 1 또는 2종 이상 사용하여 거핵구 (일종의 혈소판 전구 세포) 또는 그의 전구 세포를 이/이들과 접촉시킴으로써 생산될 수 있다. 본 발명의 화합물 또는 염의 농도는 특별히 제한되지는 않고, 화합물에 따라 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 적절하게 결정될 수 있다. 그의 농도는, 예를 들어, 1 nM 내지 10 μM, 바람직하게는 10 nM 내지 1 μM의 범위에 있고, 추가로 바람직하게는 100 nM이지만, 목적하는 효과가 나타나는 한 이러한 범위를 벗어날 수 있다.
- [0195] 또한, 본 발명의 화합물 또는 그의 염은 거핵구로부터 생산된 혈소판의 양을 증가시킬 수 있다. 본 발명의 화합물 또는 염은 이에 제한되지는 않지만 대조 샘플과 비교하여 혈소판의 수를, 예를 들어 200% 이상, 바람직하게는 300% 이상, 추가로 바람직하게는 500% 이상 증가시킬 수 있다.
- [0196] 본 발명의 화합물 [I] 또는 그의 염의 첨가 시기는 목적하는 효과가 나타나는 한 특별히 제한되지 않는다. 예를 들어, 본 발명의 화합물 [I] 또는 염은 거핵구 또는 그의 전구 세포에 첨가된다. 거핵구는 다핵화 전이거나 또는 다핵화된 것이며, 다핵화된 거핵구는 혈소판의 생산 과정 중에 존재할 수 있다. 이후 기재된 바와 같이, 거핵구보다 미분화된 세포에서 암 유전자, 폴리콤 유전자 및 아포토시스 억제자 유전자로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 1종의 유전자를 강제 발현시켜 불멸화된 거핵구를 생산하고, 이후 강제 발현을 종결시켜 불멸화 거핵구의 다핵화를 진행하는 경우에는, 강제 발현을 종결시킨 후 (종결과 동시를 포함)에 본 발명의 화합물 또는 그의 염을 배지에 첨가하는 것이 바람직하다.
- [0197] 본 발명에서 사용가능한 거핵구로 공지된 세포를 사용할 수 있고, 불멸화 거핵구는 예를 들어 WO 2016/204256에 개시된 방법을 사용하여 제조될 수 있다.
- [0198] 거핵구 또는 그의 전구 세포의 기원은 이들이 혈소판의 생산 능력을 갖는 한 특별히 제한되지 않고, 그의 예는 만능 줄기 세포, 특히, 유도된 만능 줄기 세포 (iPS 세포) 또는 배아 줄기 세포 (ES 세포)를 포함한다. iPS 세포 및 ES 세포의 유래는 특별히 제한되지 않고 그의 예는 인간-유래 세포를 포함한다.

- [0199] 본 발명의 화합물 또는 염은 1 또는 2종 이상의 트롬보포이에틴 (TPO) 또는 TPO 수용체 효능제, 1 또는 2종 이상의 Rho-연관 코일드-코일 형성 키나제 (ROCK) 억제제, 및/또는 1 또는 2종 이상의 디스인테그린 및 메탈로프로테아제 (ADAM) 억제제 등과 조합하여 혈소판 생산 촉진제로서 사용될 수 있다. 이들 조합뿐만 아니라, 본 발명의 화합물 또는 염은 공지된 아릴 탄화수소 수용체 길항제가 또한 조합되어, 혈소판 생산 촉진제로서 사용될 수 있다.
- [0200] ROCK 억제제의 예는 Y27632, Y39983, 파수딜 히드로클로라이드, 리파수딜, SLX-2119, RKI-1447, 아자인돌 1, SR-3677, 스타우로스포린, H1152 디히드로클로라이드, AR-1 2286, INS-117548 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. ROCK 억제제의 농도는 특별히 제한되지 않고, 화합물에 따라 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 적절하게 결정될 수 있다. 그의 농도는, 예를 들어, 1.0 nM 내지 1.0 mM, 10 nM 내지 0.1 mM, 100 nM 내지 0.1 mM, 또는 100 nM 내지 0.01 mM의 범위에 있지만, 이는 목적하는 효과가 발휘되는 한 이러한 범위 밖일 수 있다.
- [0201] 트롬보포이에틴은 트롬보포이에틴 (TPO) 및 인간 재조합 트롬보포이에틴을 포함한다. TPO 수용체 효능제의 예는 TA-316 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. TPO 및 인간 재조합 TPO의 농도는 특별히 제한되지 않고, 화합물에 따라 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 적절하게 결정될 수 있다. TPO 및 인간 재조합 TPO의 농도는 예를 들어 0.5 ng/mL 내지 5 μg/mL, 바람직하게는 5 내지 500 ng/mL의 범위이고, 추가로 바람직하게는 50 ng/mL이지만, 이는 목적하는 효과가 발휘되는 한 이러한 범위 밖일 수 있다. TPO 수용체 효능제의 농도는 특별히 제한되지 않고, 화합물에 따라 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 적절하게 결정될 수 있다. 그의 농도는, 예를 들어, 0.1 ng/mL 내지 1 mg/mL, 바람직하게는 1 ng/mL 내지 100 μg/mL의 범위이고, 추가로 바람직하게는 10 ng/mL 내지 10 μg/mL이지만, 이는 목적하는 효과가 발휘되는 한 이러한 범위 밖일 수 있다.
- [0202] ADAM 억제제의 예는 KP-457 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. ADAM 억제제의 농도는 특별히 제한되지 않고, 화합물에 따라 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 적절하게 결정될 수 있다. 그의 농도는, 예를 들어, 1.0 nM 내지 1.0 mM, 바람직하게는 10 nM 내지 0.1 mM의 범위이고, 추가로 바람직하게는 100 nM 내지 0.1 mM이지만, 이는 목적하는 효과가 발휘되는 한 이러한 범위 밖일 수 있다.
- [0203] 공지된 아릴 탄화수소 수용체 길항제의 예는 SR-1, GNF351, CH-223191, 6,2',4'-트리메톡시플라본 (TMF), 3',4'-디메톡시플라본 (DMF) 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0204] 본 발명의 화합물 또는 그의 염은 1 또는 2종 이상의 TPO 또는 TPO 수용체 효능제, 1 또는 2종 이상의 ROCK 억제제, 및/또는 1 또는 2종 이상의 ADAM 억제제 등과 조합하여 키트로 제조될 수 있다. 이들 조합뿐만 아니라, 공지된 아릴 탄화수소 수용체 길항제는 또한 조합되어 키트를 제조할 수 있다.
- [0205] 조합에 사용되는 화합물의 첨가 시기는 목적하는 효과가 나타나는 한 특별히 제한되지 않는다. 조합에 사용되는 화합물은 본 발명의 화합물 또는 그의 염이 배지에 첨가되기 전, 그 후, 또는 그와 동시에 배지에 첨가될 수 있다. 거핵구보다 미분화된 세포에서 암 유전자, 폴리콤 유전자, 및 아포토시스 억제 유전자로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 1종의 유전자를 강제 발현시켜 불멸화 거핵구를 생산하고, 이후 강제 발현을 종결시켜 불멸화 거핵구의 다핵화를 진행하는 경우에는, 강제 발현을 종결시킨 후 (종결과 동시를 포함)에 본 발명의 화합물을 배지에 첨가하는 것이 바람직하다.
- [0206] 상기-언급된 강제 발현의 기간은 특별히 제한되지 않고, 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 적절하게 결정될 수 있다. 또한, 강제 발현 후에 세포를 계대배양할 수 있고, 계대배양의 최종 라운드에서 강제 발현이 종결되는 날까지의 기간에도 어떠한 특정한 제한이 없지만, 그 기간은, 예를 들어, 제1일, 제2일 또는 제3일 또는 그 이상일 수 있다.
- [0207] 강제 발현이 종결된 후 본 발명의 화합물 또는 그의 염을 배지에 첨가하는 경우에, 강제 발현의 종결로부터 본 발명의 화합물 또는 그의 염을 배지에 첨가하는 날까지의 기간은 특별히 제한되지 않지만, 본 발명의 화합물 또는 그의 염의 존재 하의 배양은, 예를 들어 1일, 2일 또는 3일 내에 시작될 수 있다. 본 발명의 화합물 또는 그의 염의 존재 하에 세포를 배양하는 기간은 또한 특히 제한되지 않는다. 통상적으로, 본 발명의 화합물 또는 그의 염을 배지에 첨가하고 나서 약 제3일경에 시작하여 기능적 혈소판이 서서히 방출되고, 혈소판의 수는 배양의 일수에 따라 증가한다. 본 발명의 화합물 또는 그의 염의 존재 하에 세포를 배양하는 기간은, 예를 들어 5 내지 10일이지만, 배양 기간은 단축되거나 또는 길어질 수 있다. 본 발명의 화합물 또는 그의 염은 배양 기간 동안 1회 이상 추가로 배지에 첨가될 수 있다.
- [0208] 세포 배양 조건은 통상의 배양 동안 사용되는 조건일 수 있다. 예를 들어, 온도는 약 35°C 내지 약 42°C, 바람

직하계는 약 36℃ 내지 약 40℃, 또는 추가로 바람직하게는 약 37℃ 내지 약 39℃의 온도일 수 있고, 배양은 5% CO<sub>2</sub> 및/또는 20% O<sub>2</sub>의 존재 하에 수행될 수 있다. 배양은 정치 배양 또는 진탕 배양에 의해 수행될 수 있다. 진탕 배양의 경우에 속도에 대해서는 어떠한 특정한 제한도 존재하지 않고, 예를 들어 10 rpm 내지 200 rpm, 또는 바람직하게는 30 rpm 내지 150 rpm이 사용될 수 있다.

- [0209] 거핵구 및/또는 그의 전구 세포를 본 발명의 화합물 또는 그의 염과 접촉시키고, 이어서 배양하여 성숙된 거핵구를 수득하고, 그의 세포질로부터 혈소판이 생산된다. 여기서, 거핵구의 성숙이란, 거핵구가 다핵화되고 혈소판을 방출할 수 있게 됨을 지칭한다.
- [0210] 거핵구가 배양될 때 사용되는 배지에 대한 특정한 제한은 없고, 거핵구로부터 혈소판을 생산하는데 적합한 공지된 배지 또는 그와 유사한 배지가 적절하게 사용될 수 있다. 예를 들어, 동물 세포를 배양하는데 사용된 배지가 기초 배지로서 제조될 수 있다. 기초 배지의 예는 IMDM 배지, 배지 199, 이글 최소 필수 배지 (EMEM), α MEM, 돌베코 변형 이글 배지 (DMEM), 햄 F12 배지, RPMI 1640 배지, 피셔(Fischer) 배지, 뉴로베이스 (Neurobasal) 배지 (라이프 테크놀로지스 코퍼레이션(Life Technologies Corporation)) 및 그의 혼합 배지를 포함한다.
- [0211] 배지는 혈청 또는 혈장을 포함할 수 있거나 또는 혈청-무함유일 수 있다. 혈청을 사용하는 경우에, 태아 소 혈청 (FBS) 또는 인간 혈청이 사용될 수 있다. 배지는 필요에 따라 1종 이상 물질 예컨대 알부민, 인슐린, 트랜스페린, 셀레늄, 지방산, 미량 원소, 2-메르캅토에탄올, 티오글리세롤, 모노티오글리세롤 (MTG), 지질, 아미노산 (예컨대 L-글루타민), 아스코르브산, 헤파린, 비-필수 아미노산, 비타민, 성장 인자, 저분자량 화합물, 항생제, 항산화제, 피루브산, 완충제, 무기 염 또는 시토카인을 포함할 수 있다. 시토카인은 조혈계 분화를 촉진하는 단백질이고, 그의 예는 VEGF, TPO, TPO-수용체 효능제, SCF, 인슐린-트랜스페린-셀레나이트 (ITS) 서플리먼트, ADAM 억제제 등을 포함한다.
- [0212] 본 명세서에 인용된 모든 특허 문헌 및 비-특허 문헌의 개시내용은 그 전문이 본 명세서에 참조로 포함된다.
- [0213] 실시예
- [0214] 본 발명은 시험 실시예, 참조 실시예 및 실시예를 참고하여 하기에 상세히 설명되지만, 이는 제한적인 것으로 해석되어서는 안 되며, 본 발명은 본 발명의 범주 내에서 변경될 수 있다.

[0215] 본 명세서에서, 하기 약어가 사용될 수 있다.

약어	어구
REX	참조 실시예 번호
EX	실시예 번호
STR	구조식 (여기서 "키랄"로서 나타내어진 구조는 절대 배치를 나타냄.)
RProp	제조 방법 (숫자는 그 숫자를 참조 실시예 번호로서 갖는 참조 실시예 화합물과 동일한 방식으로 상응하는 원료를 사용하여 화합물을 제조하는 것을 나타냄)
Prop	제조 방법 (숫자는 그 숫자를 실시예 번호로서 갖는 실시예 화합물과 동일한 방식으로 상응하는 원료를 사용하여 화합물을 제조하는 것을 나타냄)
데이터	물성 데이터 (NMR1: <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> 중) δ (ppm); NMR2 : <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> 중) δ (ppm); MS: 질량 스펙트럼)
9-BBN	9-보라비시클로[3.3.1]노난
AcOEt	아세트산에틸
AcOH	아세트산
AcOK	아세트산칼륨
AcONa	아세트산나트륨
BBr <sub>3</sub>	삼브로민화붕소
n-BuLi	n-부틸리튬
CDI	1,1'-카르보닐디이미다졸
CS <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	탄산세슘
DBU	1,8-디아자비시클로[5.4.0]-7-운데센
DCC	디시클로헥실카르보디이미드
DCE	1,2-디클로로에탄
DCM	디클로로메탄
DEAD	디에틸아조디카르복실레이트
DHP	3,4-디히드로-2H-피란
DIBAL	수소화디이소부틸알루미늄
DIBOC	디-t-부틸 디카르보네이트
DIPEA	디이소프로필에틸아민
DMA	N,N-디메틸아세트아미드
DMAP	4-(디메틸아미노)피리딘
DME	디메톡시에탄
DMF	N,N-디메틸포름아미드
DMSO	디메틸 술폭시드
DPPA	디페닐인산 아지드
Et <sub>2</sub> O	디에틸 에테르
EtOH	에탄올
HCl	염산
hexan	n-헥산
HOEt	1-히드록시벤조트리아졸
IPA	2-프로판올
IPE	디이소프로필 에테르
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	탄산칼륨
K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	인산삼칼륨
KHCO <sub>3</sub>	탄산수소칼륨
KOH	수산화칼륨
KOtBu	칼륨 t-부톡시드

[0216]

LAH	수소화알루미늄리튬
LDA	리튬 디이소프로필아미드
LHMDS	리튬 헥사메틸디실라지드
LiOH	수산화리튬
MCPBA	m-클로로퍼벤조산
MeCN	아세토니트릴
MEK	2-부타논
MeOH	메탄올
NaBH <sub>4</sub>	수소화붕소나트륨
Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	탄산나트륨
NaH	수소화나트륨
NaHCO <sub>3</sub>	탄산수소나트륨
NaOH	수산화나트륨
NaOtBu	나트륨 t-부톡시드
NBS	N-브로모숙신이미드
NCS	N-클로로숙신이미드
NMP	N-메틸피롤리돈
Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)
Pd(dppf)·DCM	[1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 부가물
Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)
Pd/C	팔라듐-담지 탄소
PEG	폴리에틸렌 글리콜
PPTS	피리디늄 p-톨루엔술포네이트
TCDI	1,1'-티오카르보닐다이미다졸
TEA	트리에틸아민
TFA	트리플루오로아세트산
THF	테트라히드로푸란
TPP	트리페닐포스핀
WSC	3-에틸-1-(3-디메틸아미노프로필)카르보다이미드
ZC1	클로로포름산벤질
XPhos Pd G3	(2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐) [2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)팔라듐(II) 메탄술포네이트

[0217]

[0218]

하기 실시예에서, "실온"은 일반적으로 약 10°C 내지 약 35°C를 의미한다. 혼합 용매에 대해 나타낸 비는 달리 명시되지 않는 한 부피 혼합비이다. %는 달리 명시되지 않는 한 wt%이다.

[0219]

<sup>1</sup>H NMR (양성자 핵 자기 공명 스펙트럼)은 푸리에-변환형 NMR (브루커 아반스 III 400 (400 MHz) 및 브루커 아반스 III HD (500 MHz) 중 어느 하나)에 의해 측정하였다.

[0220]

질량 스펙트럼 (MS)은 LC/MS (액유티 UPLC H-클래스)에 의해 측정하였다. 이온화 방법으로서, ESI 방법을 사용하였다. 데이터는 실제 측정된 값 (실측치)을 나타낸다. 일반적으로, 분자 이온 피크 ([M+H]<sup>+</sup>, [M-H]<sup>-</sup> 등)가 관측된다. 염의 경우에, 유리 형태의 분자 이온 피크 또는 단편 이온 피크가 일반적으로 관측된다.

[0221]

실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에서, 염기성으로 나타내는 경우에, 아미노프로피실란-결합 실리카 겔을 사용하였다.

[0222]

화합물의 절대 배위는 공지된 X선 결정 구조 분석 방법 (예를 들어, 문헌["Basic Course for Chemists 12, X-ray Crystal Structure Analysis" written by Shigeru Ohba and Shigenobu Yano, 1st edition, 1999])에 의해 결정되거나, 또는 시(Shi) 비대칭 에폭시화의 실험 규칙 (Waldemar Adam, Rainer T. Fell, Chantur R. Saha-Moller and Cong-Gui Zhao: Tetrahedron: Asymmetry 1998, 9, 397-401; Yuanming Zhu, Yong Tu, Hongwu Yu, Yian Shi: Tetrahedron Lett. 1988, 29, 2437-2440)으로부터 예상된다.

[0223]

참조 실시예

[0224]

참조 실시예 1

[0225]

2-아미노-6-클로로-9-(1-히드록시-2-메틸프로판-2-일)-7H-퓨린-8-온의 합성

[0226]

NMP (10 ml) 중 2,5-디아미노-4,6-디클로로피리미딘 (10.0 g) 및 2-아미노-2-메틸-1-프로판올 (11.7 ml)의 용액을 140°C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 칼럼 크로마토그래피 (헥산/AcOEt/MeOH)에 의해 정제하였다. THF (150 ml) 중 생성물의 용액에 0°C에서 CDI (19.9 g)를 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 혼합물

에 50% MeOH 수용액 (300 ml) 및 5 N NaOH 수용액 (44.7 ml)을 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 5 N HCl 수용액을 잔류물에 첨가하고, 고체 침전물을 여과에 의해 수집하여 목적 화합물 (10.9 g)을 수득하였다.

- [0227] 참조 실시예 2
- [0228] 2-아미노-6-클로로-9-(3-히드록시프로필)-7H-퓨린-8-온의 합성
- [0229] NMP (10 ml) 중 2,5-디아미노-4,6-디클로로피리미딘 (1.00 g), 3-아미노-1-프로판올 (0.86 ml), 및 DIPEA (2.44 ml)의 용액을 150°C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 칼럼 크로마토그래피 (헥산/AcOEt/MeOH)에 의해 정제하였다. THF (15 ml) 중 생성물의 용액에 CDI (2.72 g)를 첨가하고, 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 혼합물에 50% MeOH 수용액 (5 ml) 및 5 N NaOH 수용액 (4.47 ml)을 첨가하고, 혼합물을 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 5 N HCl 수용액을 잔류물에 첨가하고, 고체 침전물을 여과에 의해 수집하여 목적 화합물 (1.11 g)을 수득하였다.
- [0230] 참조 실시예 3
- [0231] 2-아미노-6-클로로-9-(4-히드록시-2-메틸부탄-2-일)-7H-퓨린-8-온의 합성
- [0232] NMP (6 ml) 중 2,5-디아미노-4,6-디클로로피리미딘 (1.20 g), 3-아미노-3-메틸-1-부탄올 히드록클로라이드 (1.03 g), 및 DIPEA (2.93 ml)의 용액을 150°C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 칼럼 크로마토그래피 (헥산/AcOEt/MeOH)에 의해 정제하였다. THF (15 ml) 중 생성물의 용액에 CDI (2.17 g)를 첨가하고, 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 혼합물에 50% MeOH 수용액 (20 ml) 및 5 N NaOH 수용액 (5.36 ml)을 첨가하고, 혼합물을 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 5 N HCl 수용액을 잔류물에 첨가하고, 혼합물을 AcOEt로 추출하였다. 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (AcOEt/헥산)에 의해 정제하여 목적 화합물 (345 mg)을 수득하였다.
- [0233] 참조 실시예 7
- [0234] 4-클로로-2-아이오도-9,9-디메틸-7,8-디히드로퓨리노[8,9-b][1,3]옥사진의 합성
- [0235] THF (5 ml) 중 6-클로로-9-(4-히드록시-2-메틸부탄-2-일)-2-아이오도-7H-퓨린-8-온 (180 mg)의 용액에 디-tert-부틸 아조디카르복실레이트 (163 mg) 및 트리페닐포스핀 (185 mg)을 첨가하고, 혼합물을 질소 분위기 하에 0°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (헥산/AcOEt)에 의해 정제하여 목적 화합물 (163 mg)을 수득하였다.
- [0236] 참조 실시예 8
- [0237] 4-클로로-2-아이오도-8,8-디메틸-7H-퓨리노[8,9-b][1,3]옥사졸의 합성
- [0238] THF (200 ml) 중 2-아미노-6-클로로-9-(1-히드록시-2-메틸프로판-2-일)-7H-퓨린-8-온 (10.90 g) 및 트리페닐포스핀 (13.31 g)의 현탁액 용액에 디소프로필 아조디카르복실레이트 (40% 톨루엔 용액) (26.7 ml)를 질소 분위기 하에 0°C에서 적가하고, 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (헥산/AcOEt)에 의해 정제하였다. THF (200 ml) 중 생성물의 용액에 아이오딘화구리 (I) (8.06 g), 디아이오도메탄 (10.24 ml), 및 tert-부틸 니트라이트 (7.55 ml)를 첨가하고, 혼합물을 60°C에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (헥산/AcOEt)에 의해 정제하여 목적 화합물 (9.29 g)을 수득하였다.
- [0239] 참조 실시예 10
- [0240] (8R)-4-클로로-8-메틸-7,8-디히드로퓨리노[8,9-b][1,3]티아졸-2-아민의 합성
- [0241] NMP (3 ml) 중 2,5-디아미노-4,6-디클로로피리미딘 (2.00 g) 및 (2R)-2-아미노-1-히드록시프로판 (1.91 ml)의 용액을 140°C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 칼럼 크로마토그래피 (헥산/AcOEt/MeOH)에 의해 정제하였다. THF (30 ml) 중 생성물의 용액에 TCDI (5.58 g)를 0°C에서 서서히 첨가하고, 혼합물을 30분 동안 교반한 다음, 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 물을 여기에 0°C에서 첨가하고, 고체 침전물을 여과에 의해 수집하여 목적 화합물 (1.53 g)을 수득하였다.
- [0242] 참조 실시예 13

- [0243] 4-클로로-8,9-디히드로-7H-퓨리노[8,9-b][1,3]티아진-2-아민의 합성
- [0244] 2,5-디아미노-4,6-디클로로피리미딘 (1.00 g) 및 3-아미노-1-프로판올 (0.940 ml)을 140℃에서 4시간 동안 혼합하였다. 반응 혼합물을 칼럼 크로마토그래피 (헥산/AcOEt/MeOH)에 의해 정제하였다. THF (10 ml) 중 생성물의 용액에 TCDI (2.49 g)를 0℃에서 서서히 첨가하고, 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 교반 혼합물을 실온으로 가져오고, DMF (15 ml)를 여기에 첨가하고, 혼합물을 밤새 교반하였다. 여기에 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.93 g)을 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 여기에 물을 첨가하고, 혼합물을 AcOEt로 추출하였다. 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 수득된 고체를 분배하고, IPE로 세척하여 목적 화합물 (646 mg)을 수득하였다.
- [0245] 참조 실시예 14
- [0246] 4-클로로-2-아이오도-8,8-디메틸-7H-퓨리노[8,9-b][1,3]티아졸의 합성
- [0247] THF (30 ml) 중 4-클로로-8,8-디메틸-7H-퓨리노[8,9-b][1,3]티아졸-2-아민 (1.93 g), 아이오딘화구리 (I) (1.44 g), 디아이오도메탄 (2.44 ml), 및 tert-부틸 니트라이트 (1.35 ml)의 현탁액을 60℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (헥산/AcOEt)에 의해 정제하여 목적 화합물 (1.63 g)을 수득하였다.
- [0248] 참조 실시예 19
- [0249] 4-클로로-2-아이오도-7,8,9,10-테트라히드로퓨리노[8,9-b][1,3]티아제핀의 합성
- [0250] NMP (1.5 ml) 중 2,5-디아미노-4,6-디클로로피리미딘 (1.00 g) 및 4-아미노-1-부탄올 (1.13 ml)의 용액을 140℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 칼럼 크로마토그래피 (헥산/AcOEt/MeOH)에 의해 정제하였다. THF (15 ml) 중 생성물의 용액에 TCDI (2.49 g)를 0℃에서 서서히 첨가하고, 혼합물을 30분 동안 교반한 다음, 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 여기에 물을 첨가하고, 고체 침전물을 여과에 의해 수집하였다. 이를 THF/MeOH (3/1) (20 ml) 중에 현탁시키고, 여기에 5 N NaOH 수용액 (2.24 ml)를 0℃에서 적가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 5 N HCl 수용액을 0℃에서 잔류물에 첨가하였다. 고체 침전물을 여과에 의해 수집하였다. THF (20 ml) 중 생성물의 용액에 트리페닐포스핀 (1.47 g) 및 디이소프로필 아조디카르복실레이트 (40% 톨루엔 용액) (2.94 ml)를 0℃에서 적가하고, 혼합물을 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 물을 잔류물에 첨가하고, 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (헥산/AcOEt)에 의해 정제하였다. THF (20 ml) 중 생성물의 용액에 아이오딘화구리 (I) (1.06 g), 디아이오도메탄 (1.35 ml), 및 tert-부틸 니트라이트 (1.00 ml)를 첨가하고, 혼합물을 60℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (헥산/AcOEt)에 의해 정제하여 목적 화합물 (196 mg)을 수득하였다.
- [0251] 참조 실시예 20
- [0252] 4-클로로-2-아이오도-8,8-디메틸-7H-퓨리노[8,9-b][1,3]티아졸 6-옥시드의 합성
- [0253] THF/물 (2/1) (3 ml) 중 4-클로로-2-아이오도-8,8-디메틸-7H-퓨리노[8,9-b][1,3]티아졸 (100 mg)의 용액에 옥손(Oxone)(등록 상표) (184 mg)을 첨가하고, 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 60℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 혼합물을 AcOEt로 추출하였다. 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (헥산/AcOEt)에 의해 정제하여 목적 화합물 (70 mg)을 수득하였다.
- [0254] 참조 실시예 21
- [0255] (8R)-4-클로로-2-아이오도-8-메틸-7,8-디히드로퓨리노[8,9-b][1,3]티아졸 6-옥시드의 합성
- [0256] DCM (4 ml) 중 (8R)-4-클로로-2-아이오도-8-메틸-7,8-디히드로퓨리노[8,9-b][1,3]티아졸 (200 mg)의 용액에 MCPBA (180 mg)를 첨가하고, 혼합물을 밤새 교반하였다. 반응 혼합물에 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수용액을 첨가하고, 혼합물을 AcOEt로 추출하였다. 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과물을 농축시켜 목적 화합물 (150 mg)을 수득하였다.
- [0257] 참조 실시예 22

- [0258] tert-부틸 N-[2-[3-브로모-4-(메톡시메톡시)페닐]에틸]카르바메이트의 합성
- [0259] DCM (150 ml) 중 tert-부틸 N-[2-(3-브로모-4-히드록시페닐)에틸]카르바메이트 (9.40 g)의 용액에 0℃에서 DIPEA (7.79 ml) 및 클로로메틸 메틸 에테르 (2.94 ml)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 3일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시킨 다음, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (헥산/AcOEt)에 의해 정제하여 목적 화합물 (10.9 g)을 수득하였다.
- [0260] 참조 실시예 23
- [0261] tert-부틸 N-[2-[4-(메톡시메톡시)-3-페닐페닐]에틸]카르바메이트의 합성
- [0262] 질소 분위기 하에, tert-부틸 N-[2-[3-브로모-4-(메톡시메톡시)페닐]에틸]카르바메이트 (500 mg), 페닐보론산 (254 mg), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (589 mg), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM (113 mg), 및 DME/물 (5 ml) (4/1)의 혼합물을 환류 하에 5시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시킨 다음, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (헥산/AcOEt)에 의해 정제하여 목적 화합물 (455 mg)을 수득하였다.
- [0263] 참조 실시예 27
- [0264] tert-부틸 N-[2-[3-(5-시아노-2-플루오로페닐)-4-(메톡시메톡시)페닐]에틸]카르바메이트의 합성
- [0265] 질소 분위기 하에, tert-부틸 N-[2-[3-브로모-4-(메톡시메톡시)페닐]에틸]카르바메이트 (50 mg), 5-시아노-2-플루오로페닐보론산 (29.8 mg), XPhos Pd G3 (11.75 mg), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (58.9 mg), 및 THF/물 (4/1)의 혼합물 (2 ml)을 환류 하에 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시킨 다음, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (헥산/AcOEt)에 의해 정제하여 목적 화합물 (37 mg)을 수득하였다.
- [0266] 참조 실시예 37
- [0267] 2-(2-플루오로페닐)-4-[2-[(2-아이오도-8,8-디메틸-7H-퓨리노[8,9-b][1,3]옥사졸-4-일)아미노]에틸]페놀의 합성
- [0268] DMSO (1 ml) 중 4-클로로-2-아이오도-8,8-디메틸-7H-퓨리노[8,9-b][1,3]옥사졸 (150 mg), 4-(2-아미노에틸)-2-(2-플루오로페닐)페놀 히드록로라이드 (172 mg), DIPEA (0.22 ml)의 용액을 80℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 칼럼 크로마토그래피 (헥산/AcOEt)에 의해 정제하여 목적 화합물 (135 mg)을 수득하였다.
- [0269] 참조 실시예 46
- [0270] 2-(5-플루오로피리딘-3-일)-4-[2-[(2-아이오도-8,8-디메틸-7H-퓨리노[8,9-b][1,3]티아졸-4-일)아미노]에틸]페놀의 합성
- [0271] IPA (2 ml) 중 4-클로로-2-아이오도-8,8-디메틸-7H-퓨리노[8,9-b][1,3]티아졸 (100 mg), 4-(2-아미노에틸)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)페놀 디히드록로라이드 (108 mg), 및 DIPEA (0.14 ml)의 현탁액을 80℃에서 밤새 교반하였다. 물을 혼합물에 첨가하고, 고체 침전물을 여과에 의해 수집하여 목적 화합물 (154 mg)을 수득하였다.
- [0272] 참조 실시예 60
- [0273] N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-2-아이오도-8,9-디히드로-7H-퓨리노[8,9-b][1,3]옥사진-4-아민의 합성
- [0274] IPA/DMSO (5/1) (6 ml) 중 4-클로로-2-아이오도-8,9-디히드로-7H-퓨리노[8,9-b][1,3]옥사진 (244 mg), 트립타민 히드록로라이드 (214 mg), 및 DIPEA (0.25 ml)의 용액을 70℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 혼합물을 AcOEt로 추출하였다. 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (헥산/AcOEt)에 의해 정제하여 목적 화합물 (133 mg)을 수득하였다.
- [0275] 참조 실시예 78
- [0276] tert-부틸 3-[1-[(2-메틸프로판-2-일)옥시카르보닐아미노]메틸]시클로프로필인돌-1-카르복실레이트의 합성
- [0277] THF (10 ml) 중 LAH (0.14 g)의 현탁액에 질소 분위기 하에 -5℃에서 진한 황산 (0.10 ml)을 적가하고, 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 그 후, THF (5 ml) 중 tert-부틸 3-(1-시아노시클로프로필)인돌-1-카르복실레이트 (0.67 g)의 용액을 여기에 적가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 여기에 50% THF 수용액 및 5 N NaOH 수용액을 첨가하고, 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하였다. 여과물을 여과하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과물을 농축시켰다. EtOH (10 ml)의 잔류 용액에 DIBOC (0.66 ml)를 첨가하고, 혼합물을 실온

에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시킨 다음, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (헥산/AcOEt)에 의해 정제하여 목적 화합물 (0.30 g)을 수득하였다.

- [0278] 참조 실시예 79
- [0279] [1-(1H-인돌-3-일)시클로프로필]메탄아민 히드로클로라이드의 합성
- [0280] AcOEt/EtOH (1/1) (10 ml) 중 tert-부틸 3-[1-[[2-(메틸프로판-2-일)옥시카르보닐아미노]메틸]시클로프로필]인돌-1-카르복실레이트 (0.30 g)의 용액에 4 N HCl/AcOEt (6 ml)를 첨가하고, 혼합물을 50°C에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 목적 화합물 (0.18 g)을 수득하였다.
- [0281] 참조 실시예 80
- [0282] tert-부틸 N-[2-[3-(2-플루오로페닐)-4-(메톡시메톡시)페닐]에틸]카르바메이트의 합성
- [0283] tert-부틸 N-[2-[3-브로모-4-(메톡시메톡시)페닐]에틸]카르바메이트 (1.00 g), 2-플루오로페닐보론산 (621 mg), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (160 mg), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (883 mg), 및 1,4-디옥산/물 (4/1) (10 ml)의 혼합물을 질소 분위기 하에 90°C에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 혼합물을 AcOEt로 추출하였다. 유기 층을 농축시킨 다음, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (헥산/AcOEt)에 의해 정제하여 목적 화합물 (1.14 g)을 수득하였다.
- [0284] 참조 실시예 81
- [0285] tert-부틸 N-[2-[3-(2-클로로페닐)-4-(메톡시메톡시)페닐]에틸]카르바메이트의 합성
- [0286] tert-부틸 N-[2-[3-브로모-4-(메톡시메톡시)페닐]에틸]카르바메이트 (500 mg), 2-클로로페닐보론산 (239 mg), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM (56.7 mg), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (589 mg), 및 1,4-디옥산/물 (4/1) (5 ml)의 혼합물을 질소 분위기 하에 90°C에서 2시간 동안 교반하였다. 여기에 2-클로로페닐보론산 (195 mg)을 첨가하고, 혼합물을 90°C에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시킨 다음, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (헥산/AcOEt)에 의해 정제하였다. 생성물인 2-클로로페닐보론산 (434 mg), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM (56.7 mg), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (589 mg), 및 1,4-디옥산/물 (4/1) (5 ml)의 혼합물을 질소 분위기 하에 90°C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시킨 다음, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (헥산/AcOEt)에 의해 정제하여 목적 화합물 (487 mg)을 수득하였다.
- [0287] 참조 실시예 90
- [0288] tert-부틸 N-[2-[3-(3-시아노페닐)-4-(메톡시메톡시)페닐]에틸]카르바메이트의 합성
- [0289] tert-부틸 N-[2-[3-브로모-4-(메톡시메톡시)페닐]에틸]카르바메이트 (350 mg), 3-시아노페닐보론산 (186 mg), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (412 mg), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM (39.7 mg), 및 1,4-디옥산/물 (4/1) (5 ml)의 혼합물을 질소 분위기 하에 90°C에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시킨 다음, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (헥산/AcOEt)에 의해 정제하여 목적 화합물 (366 mg)을 수득하였다.
- [0290] 참조 실시예 100
- [0291] tert-부틸 N-[2-[3-(5-플루오로피리딘-3-일)-4-(메톡시메톡시)페닐]에틸]카르바메이트의 합성
- [0292] tert-부틸 N-[2-[3-브로모-4-(메톡시메톡시)페닐]에틸]카르바메이트 (600 mg), 5-플루오로피리딘-3-보론산 (352 mg), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (96 mg), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (530 mg), 및 1,4-디옥산/물 (4/1) (10 ml)의 혼합물을 질소 분위기 하에 90°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시킨 다음, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (헥산/AcOEt)에 의해 정제하여 목적 화합물 (643 mg)을 수득하였다.
- [0293] 참조 실시예 106
- [0294] 4-(2-아미노에틸)-2-(2-플루오로페닐)페놀 히드로클로라이드의 합성
- [0295] EtOH (5 ml) 중 tert-부틸 N-[2-[3-(2-플루오로페닐)-4-(메톡시메톡시)페닐]에틸]카르바메이트 (1.14 g)의 용액에 4 N HCl/AcOEt (5 ml)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시킨 다음, 잔류물을 분배하고 헥산/AcOEt로 세척하여 목적 화합물 (686 mg)을 수득하였다.
- [0296] 참조 실시예 109
- [0297] 4-(2-아미노에틸)-2-(3-클로로페닐)페놀 히드로클로라이드의 합성

- [0298] EtOH (3 ml) 중 tert-부틸 N-[2-[3-(3-클로로페닐)-4-(메톡시메톡시)페닐]에틸]카르바메이트 (534 mg)의 용액에 4 N HCl/AcOEt (3 ml)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 목적 화합물 (408 mg)을 수득하였다.
- [0299] 참조 실시예 117
- [0300] 3-[5-(2-아미노에틸)-2-히드록시페닐]벤조니트릴 히드로클로라이드의 합성
- [0301] EtOH (2 ml) 중 tert-부틸 N-[2-[3-(3-시아노페닐)-4-(메톡시메톡시)페닐]에틸]카르바메이트 (364 mg)의 용액에 4 N HCl/AcOEt (2 ml)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 7시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 목적 화합물 (242 mg)을 수득하였다.
- [0302] 참조 실시예 127
- [0303] 4-(2-아미노에틸)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)페놀 디히드로클로라이드의 합성
- [0304] EtOH (4 ml) 중 tert-부틸 N-[2-[3-(5-플루오로피리딘-3-일)-4-(메톡시메톡시)페닐]에틸]카르바메이트 (641 mg)의 용액에 4 N HCl/AcOEt (4 ml)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시킨 다음, 잔류물을 분배시키고, 헥산/AcOEt로 세척하여 목적 화합물 (477 mg)을 수득하였다.
- [0305] 참조 실시예 132
- [0306] 3-[5-(2-아미노에틸)-2-히드록시페닐]-N,N-디메틸벤즈아미드 히드로클로라이드의 합성
- [0307] EtOH (7 ml) 중 에틸 3-[2-(메톡시메톡시)-5-[2-[(2-메틸프로판-2-일)옥시카르보닐아미노]에틸]페닐]벤조에이트 (758 mg)의 용액에 5 N NaOH 수용액 (0.642 ml)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 여기서 5 N NaOH 수용액 (0.642 ml)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 5 N HCl 수용액 (1.3 ml) 및 물을 첨가하고, 혼합물을 AcOEt로 추출하였다. 유기 층을 농축시킨 다음, 잔류물을 DMF (7 ml) 중에 용해시키고, 여기에 WSC 히드로클로라이드 (462 mg), HOBt (326 mg), 및 50% 디메틸아민 수용액 (0.488 ml)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 3일 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 혼합물을 AcOEt로 추출하였다. 유기 층을 물 및 포화 염수로 세척한 다음, 농축시켰다. 잔류물을 EtOH (4 ml) 중에 용해시키고, 여기에 4 N HCl/AcOEt (4 ml)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 목적 화합물 (589 mg)을 수득하였다.
- [0308] 참조 실시예 142
- [0309] 3-[2-히드록시-5-[2-[(2-아이오도-8,8-디메틸-7H-퓨리노[8,9-b][1,3]옥사졸-4-일)아미노]에틸]페닐]벤조니트릴의 합성
- [0310] IPA (2 ml) 중 4-클로로-2-아이오도-8,8-디메틸-7H-퓨리노[8,9-b][1,3]옥사졸 (150 mg), 3-[5-(2-아미노에틸)-2-히드록시페닐]벤조니트릴 히드로클로라이드 (153 mg), 및 DIPEA (0.22 ml)의 현탁액을 80°C에서 밤새 교반하였다. 물을 혼합물에 첨가하고, 고체 침전물을 여과에 의해 수집하여 목적 화합물 (211 mg)을 수득하였다.
- [0311] 참조 실시예 146
- [0312] 4-[2-[(2-아이오도-8,8-디메틸-7H-퓨리노[8,9-b][1,3]옥사졸-4-일)아미노]에틸]-2-티오펜-2-일페놀의 합성
- [0313] 4-클로로-2-아이오도-8,8-디메틸-7H-퓨리노[8,9-b][1,3]옥사졸 (200 mg), 4-(2-아미노에틸)-2-티오펜-2-일페놀 히드로클로라이드 (207 mg), 및 IPA (2 ml)를 혼합하고, 여기에 DIPEA (0.298 ml)를 첨가하고, 혼합물을 80°C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 한 다음, 고체 침전물을 여과에 의해 수집하여 목적 화합물 (223 mg)을 수득하였다.
- [0314] 참조 실시예 152
- [0315] 2-(5-플루오로피리딘-3-일)-4-[2-[(2-아이오도-8,8-디메틸-7H-퓨리노[8,9-b][1,3]옥사졸-4-일)아미노]에틸]페놀의 합성
- [0316] IPA (3 ml) 중 4-클로로-2-아이오도-8,8-디메틸-7H-퓨리노[8,9-b][1,3]옥사졸 (200 mg), 4-(2-아미노에틸)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)페놀 디히드로클로라이드 (226 mg), 및 DIPEA (0.30 ml)의 용액을 80°C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시킨 다음, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (헥산/AcOEt)에 의해 정제하여 목적 화합물 (212 mg)을 수득하였다.

- [0317] 참조 실시예 159
- [0318] N-[2-(3-브로모-4-페닐메톡시페닐)에틸]-2-(5-플루오로피리딘-3-일)-8,8-디메틸-7H-퓨리노[8,9-b][1,3]옥사졸-4-아민의 합성
- [0319] DMF (1 ml) 중 2-브로모-4-[2-[[2-(5-플루오로피리딘-3-일)-8,8-디메틸-7H-퓨리노[8,9-b][1,3]옥사졸-4-일]아미노]에틸]페놀 (107 mg)의 용액에 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (38.5 mg) 및 벤질브로마이드 (0.028 ml)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 물 및 IPE를 반응 혼합물에 첨가하고, 고체 침전물을 여과에 의해 수집하여 목적 화합물 (111 mg)을 수득하였다.
- [0320] 참조 실시예 160
- [0321] 2-(5-플루오로피리딘-3-일)-N-[2-[3-(3-메톡시페닐)-4-페닐메톡시페닐]에틸]-8,8-디메틸-7H-퓨리노[8,9-b][1,3]옥사졸-4-아민의 합성
- [0322] N-[2-(3-브로모-4-페닐메톡시페닐)에틸]-2-(5-플루오로피리딘-3-일)-8,8-디메틸-7H-퓨리노[8,9-b][1,3]옥사졸-4-아민 (109 mg), 3-메톡시페닐보론산 (30.9 mg), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM (7.6 mg), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (79.0 mg), 및 1,4-디옥산/물 (4/1) (1 ml)의 혼합물을 질소 분위기 하에 90°C에서 3시간 동안 교반하였다. 여기에 3-메톡시페닐보론산 (25.3 mg)을 첨가하고, 혼합물을 90°C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 칼럼 크로마토그래피 (헥산/AcOEt)에 의해 정제하여 목적 화합물 (104 mg)을 수득하였다.
- [0323] 참조 실시예 4 내지 6, 9, 11, 12, 15 내지 18, 24 내지 26, 28 내지 36, 38 내지 45, 47 내지 59, 61 내지 77, 82 내지 89, 91 내지 99, 101 내지 105, 107, 108, 110 내지 116, 118 내지 126, 128 내지 131, 133 내지 141, 143 내지 145, 147 내지 151, 153 내지 158, 및 161 내지 167의 화합물을 참조 실시예 1 내지 3, 7, 8, 10, 13, 14, 19 내지 23, 27, 37, 46, 60, 78 내지 81, 90, 100, 106, 109, 117, 127, 132, 142, 146, 152, 159, 및 160에서와 동일한 방식으로 제조하였다. 참조 실시예 1 내지 167의 화합물의 구조식 및 물리화학적 데이터는 표 1-1 내지 1-29에 제시된다.

[0324]

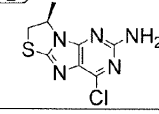
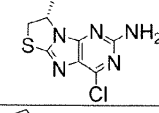
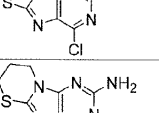
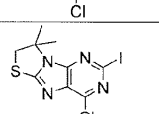
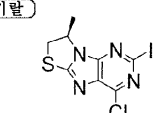
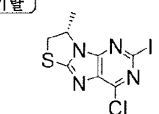
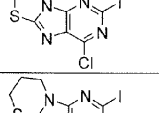
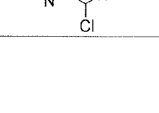

[표 1-1]

REX	STR	RProp	데이터
1		1	NMR1 (500 MHz); 11.16 (1H, s), 6.48 (2H, s), 4.87 (1H, t, J=6.6 Hz), 3.79 (2H, d, J=6.6 Hz), 1.60 (6H, s).
2		2	NMR1 (500 MHz); 11.23 (1H, s), 6.61 (2H, s), 4.55 (1H, t, J=5.1 Hz), 3.77-3.70 (2H, m), 3.44 (2H, t, J=5.4 Hz), 1.84-1.74 (2H, m).
3		3	NMR1 (500 MHz); 11.09 (1H, s), 6.42 (2H, s), 4.31 (1H, t, J=4.9 Hz), 3.39 (2H, td, J=7.0, 4.2 Hz), 2.20 (2H, t, J=7.1 Hz), 1.72 (6H, s).
4		14	NMR1 (500 MHz); 12.15 (1H, s), 4.53 (1H, t, J=5.0 Hz), 3.84-3.79 (2H, m), 3.48-3.41 (2H, m), 1.86-1.77 (2H, m).
5		14	NMR1 (500 MHz); 12.04 (1H, s), 4.29 (1H, t, J=4.8 Hz), 3.42 (2H, td, J=6.7, 4.8 Hz), 2.17 (2H, t, J=6.7 Hz), 1.73 (6H, s).
6		7	NMR2 (500 MHz); 4.66-4.60 (2H, m), 4.27-4.21 (2H, m), 2.40-2.30 (2H, m).
7		7	NMR2 (500 MHz); 4.62-4.55 (2H, m), 2.25-2.19 (2H, m), 1.83 (6H, s).
8		8	NMR1 (500 MHz); 5.02 (2H, s), 1.68 (6H, s).
9		10	NMR1 (500 MHz); 6.79 (2H, s), 3.84 (2H, s), 1.67 (6H, s).

[0325]

[0326]

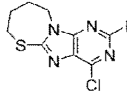
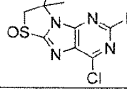
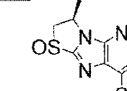
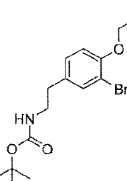
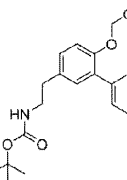
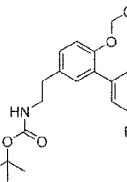
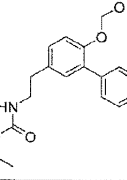
[표 1-2]

REX	STR	RProp	데이터
10	<p>(키랄)</p> 	10	NMR1(500 MHz); 6.81 (2H, s), 4.81-4.71 (1H, m), 4.16 (1H, dd, J=11.2, 7.2 Hz), 3.64 (1H, dd, J=11.3, 5.2 Hz), 1.53 (3H, d, J=6.3 Hz).
11	<p>(키랄)</p> 	10	NMR1(500 MHz); 6.82 (2H, s), 4.81-4.71 (1H, m), 4.16 (1H, dd, J=11.2, 7.2 Hz), 3.64 (1H, dd, J=11.3, 5.2 Hz), 1.53 (3H, d, J=6.4 Hz).
12		10	NMR1(500 MHz); 6.82 (2H, s), 4.25-4.19 (2H, m), 4.04-3.98 (2H, m).
13		13	NMR1(500 MHz); 6.80 (2H, s), 4.08-4.03 (2H, m), 3.30-3.26 (2H, m), 2.52-2.48 (2H, m).
14		14	NMR1(500 MHz); 3.95 (2H, s), 1.72 (6H, s).
15	<p>(키랄)</p> 	14	NMR1(500 MHz); 5.01-4.90 (1H, m), 4.23 (1H, dd, J=11.3, 7.3 Hz), 3.75 (1H, dd, J=11.3, 6.1 Hz), 1.60 (3H, d, J=6.4 Hz).
16	<p>(키랄)</p> 	14	NMR1(500 MHz); 5.01-4.90 (1H, m), 4.23 (1H, dd, J=11.3, 7.3 Hz), 3.75 (1H, dd, J=11.3, 6.2 Hz), 1.60 (3H, d, J=6.3 Hz).
17		14	NMR1(500 MHz); 4.42 (2H, dd, J=8.1, 6.7 Hz), 4.10 (2H, dd, J=8.1, 6.7 Hz).
18		14	NMR1(500 MHz); 4.26-4.20 (m, 2H), 3.39-3.33 (m, 2H), 2.35-2.27 (m, 2H).

[0327]

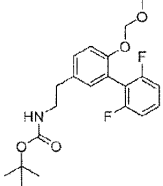
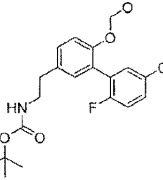
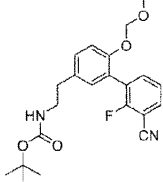
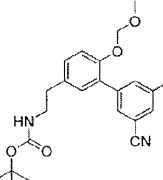
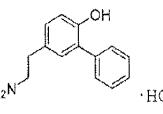
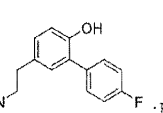
[0328]

[표 1-3]

REX	STR	RProp	데이터
19		19	NMR1(500 MHz); 4.36-4.30 (2H, m), 3.13-3.07 (2H, m), 2.18-2.10 (2H, m), 1.94-1.86 (2H, m).
20		20	NMR1(500 MHz); 3.98 (1H, d, J=14.3 Hz), 3.91 (1H, d, J=14.3 Hz), 1.84 (6H, s).
21	키랄 	21	NMR1(500 MHz); 5.41-5.10 (1H, m), 4.34-4.03 (1H, m), 3.83-3.66 (1H, m), 1.79-1.73 (3H, m). MS m/z 369.13, 371.05 (M+1).
22		22	NMR2(500 MHz); 7.38 (1H, d, J=1.9 Hz), 7.11-7.03 (2H, m), 5.22 (2H, s), 4.53 (1H, s), 3.52 (3H, s), 3.37-3.30 (2H, m), 2.72 (2H, t, J=7.0 Hz), 1.44 (9H, s).
23		23	NMR2(500 MHz); 7.54-7.48 (2H, m), 7.44-7.37 (2H, m), 7.36-7.29 (1H, m), 7.18-7.13 (2H, m), 7.13-7.08 (1H, m), 5.09 (2H, s), 4.56 (1H, s), 3.41-3.34 (5H, m), 2.78 (2H, t, J=7.0 Hz), 1.43 (9H, s).
24		23	NMR2(500 MHz); 7.40-7.32 (1H, m), 7.30-7.23 (2H, m), 7.18-7.11 (3H, m), 7.06-6.99 (1H, m), 5.11 (2H, s), 4.56 (1H, s), 3.40-3.34 (5H, m), 2.78 (2H, t, J=7.1 Hz), 1.43 (9H, s).
25		23	NMR2(500 MHz); 7.52-7.44 (2H, m), 7.17-7.05 (5H, m), 5.09 (2H, s), 4.56 (1H, s), 3.41-3.33 (5H, m), 2.78 (2H, t, J=7.0 Hz), 1.43 (9H, s).

[0329]

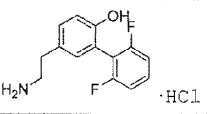
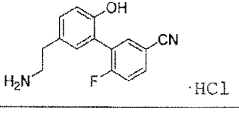
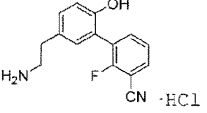
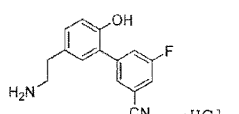
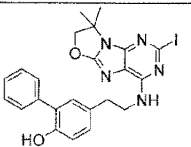
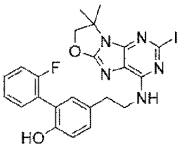
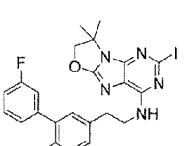
[0330] [표 1-4]

REX	STR	RProp	데이터
26		27	NMR2 (400 MHz); 7.36-7.26 (1H, m), 7.22-7.15 (2H, m), 7.10 (1H, s), 7.01-6.90 (2H, m), 5.11 (2H, s), 4.58 (1H, s), 3.42-3.33 (5H, m), 2.78 (2H, t, J=7.0 Hz), 1.43 (9H, s).
27		27	NMR2 (500 MHz); 7.72-7.62 (2H, m), 7.27-7.16 (3H, m), 7.07 (1H, s), 5.12 (2H, s), 4.59 (1H, s), 3.42-3.33 (5H, m), 2.79 (2H, t, J=7.0 Hz), 1.43 (9H, s).
28		27	NMR2 (500 MHz); 7.65-7.56 (2H, m), 7.30 (1H, t, J=7.7 Hz), 7.25-7.17 (2H, m), 7.07 (1H, s), 5.13 (2H, s), 4.58 (1H, s), 3.42-3.33 (5H, m), 2.79 (2H, t, J=7.1 Hz), 1.43 (9H, s).
29		27	NMR2 (400 MHz); 7.63 (1H, t, J=1.5 Hz), 7.52-7.48 (1H, m), 7.34-7.30 (1H, m), 7.19 (2H, s), 7.11 (1H, s), 5.15 (2H, s), 4.57 (1H, s), 3.41 (3H, s), 3.40-3.30 (2H, m), 2.79 (2H, t, J=7.1 Hz), 1.43 (9H, s).
30		106	NMR1 (500 MHz); 9.50 (1H, s), 7.90 (3H, s), 7.58-7.52 (2H, m), 7.43-7.36 (2H, m), 7.33-7.26 (1H, m), 7.14 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.04 (1H, dd, J=8.2, 2.3 Hz), 6.91 (1H, d, J=8.2 Hz), 3.07-2.97 (2H, m), 2.84-2.77 (2H, m).
31		106	NMR1 (500 MHz); 9.59 (1H, s), 7.98 (3H, s), 7.63-7.55 (2H, m), 7.26-7.18 (2H, m), 7.14 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.04 (1H, dd, J=8.2, 2.3 Hz), 6.93 (1H, d, J=8.2 Hz), 3.06-2.96 (2H, m), 2.85-2.78 (2H, m).

[0331]

[0332]

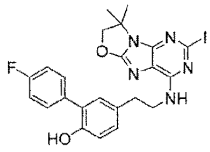
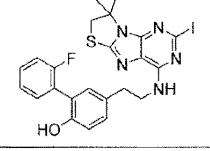
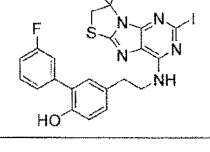
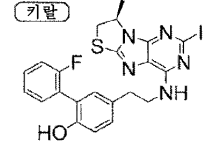
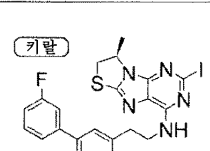
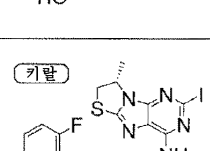
[표 1-5]

REX	STR	RProp	데이터
32		109	NMR1 (500 MHz); 9.68 (1H, s), 7.99 (3H, s), 7.48-7.40 (1H, m), 7.17-7.11 (3H, m), 7.08-7.04 (1H, m), 6.94 (1H, d, J=8.3 Hz), 3.03-2.96 (2H, m), 2.85-2.79 (2H, m).
33		109	NMR1 (400 MHz); 9.79 (1H, s), 8.00-7.88 (5H, m), 7.53-7.47 (1H, m), 7.19-7.10 (2H, m), 6.94 (1H, d, J=8.2 Hz), 3.08-2.95 (2H, m), 2.86-2.77 (2H, m).
34		109	NMR1 (400 MHz); 9.81 (1H, s), 7.99-7.88 (4H, m), 7.77 (1H, td, J=7.6, 1.8 Hz), 7.46 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.20-7.10 (2H, m), 6.95 (1H, d, J=8.3 Hz), 3.06-2.95 (2H, m), 2.86-2.78 (2H, m).
35		109	NMR1 (400 MHz); 10.01 (1H, s), 7.99 (3H, s), 7.92 (1H, t, J=1.4 Hz), 7.87-7.75 (2H, m), 7.30 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.13 (1H, dd, J=8.3, 2.3 Hz), 6.98 (1H, d, J=8.3 Hz), 3.04 (2H, brs), 2.87-2.79 (2H, m).
36		46	NMR2 (500 MHz); 7.50-7.44 (4H, m), 7.41-7.35 (1H, m), 7.14-7.07 (2H, m), 6.91 (1H, d, J=8.1 Hz), 5.41 (1H, s), 5.37 (1H, s), 4.72 (2H, s), 3.83 (2H, s), 2.88 (2H, t, J=7.0 Hz), 1.72 (6H, s).
37		37	NMR1 (500 MHz); 9.35 (1H, s), 7.66 (1H, s), 7.40-7.28 (2H, m), 7.24-7.17 (2H, m), 7.08 (1H, dd, J=8.2, 2.3 Hz), 7.02 (1H, s), 6.84 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.85 (2H, s), 3.89-3.47 (2H, m), 2.83-2.75 (2H, m), 1.60 (6H, s).
38		37	NMR1 (500 MHz); 9.49 (1H, s), 7.66 (1H, s), 7.46-7.38 (1H, m), 7.38-7.30 (2H, m), 7.16 (1H, s), 7.11 (1H, td, J=8.6, 2.7 Hz), 7.05 (1H, dd, J=8.2, 2.2 Hz), 6.86 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.85 (2H, s), 3.90-3.50 (2H, m), 2.79 (2H, t, J=7.3 Hz), 1.60 (6H, s).

[0333]

[0334]

[표 1-6]

REX	STR	RProp	데이터
39		37	NMR1 (500 MHz); 9.39 (1H, s), 7.66 (1H, s), 7.59-7.52 (2H, m), 7.25-7.16 (2H, m), 7.12 (1H, s), 7.02 (1H, dd, J=8.2, 2.2 Hz), 6.85 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.85 (2H, s), 3.90-3.49 (2H, m), 2.78 (2H, t, J=7.4 Hz), 1.60 (6H, s).
40		37	NMR2 (500 MHz); 7.39-7.30 (2H, m), 7.21 (1H, td, J=7.6, 1.3 Hz), 7.18-7.10 (2H, m), 7.08 (1H, d, J=2.2 Hz), 6.89 (1H, d, J=8.2 Hz), 6.07 (1H, s), 5.69 (1H, s), 3.81 (2H, brs), 3.65 (2H, s), 2.88 (2H, t, J=6.9 Hz), 1.77 (6H, s).
41		37	NMR2 (500 MHz); 7.43-7.35 (1H, m), 7.23 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.13 (1H, d, J=9.8 Hz), 7.12-7.00 (3H, m), 6.85 (1H, d, J=8.1 Hz), 6.17 (1H, s), 5.87 (1H, s), 3.91-3.73 (2H, m), 3.67 (2H, s), 2.88 (2H, t, J=6.8 Hz), 1.78 (6H, s).
42		37	NMR2 (500 MHz); 7.37-7.28 (2H, m), 7.19 (1H, td, J=7.6, 1.2 Hz), 7.16-7.06 (3H, m), 6.88 (1H, d, J=8.2 Hz), 6.61 (1H, s), 5.78 (1H, s), 4.86-4.76 (1H, m), 4.05 (1H, dd, J=11.2, 7.3 Hz), 3.80 (2H, s), 3.47 (1H, dd, J=11.2, 4.6 Hz), 2.87 (2H, t, J=6.9 Hz), 1.63 (3H, d, J=6.3 Hz).
43		37	NMR2 (500 MHz); 7.97 (1H, s), 7.34-7.24 (1H, m), 7.18 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.05 (1H, d, J=9.3 Hz), 7.03-6.92 (3H, m), 6.77 (1H, d, J=8.0 Hz), 6.04 (1H, s), 4.86-4.76 (1H, m), 4.05 (1H, dd, J=11.2, 7.3 Hz), 3.75 (2H, s), 3.48 (1H, dd, J=11.2, 4.7 Hz), 2.83 (2H, t, J=6.5 Hz), 1.63 (3H, d, J=6.4 Hz).
44		37	NMR2 (500 MHz); 7.35-7.27 (2H, m), 7.18 (1H, td, J=7.5, 1.3 Hz), 7.14-7.04 (3H, m), 6.96-6.77 (2H, m), 5.84 (1H, s), 4.85-4.75 (1H, m), 4.05 (1H, dd, J=11.1, 7.3 Hz), 3.79 (2H, s), 3.47 (1H, dd, J=11.2, 4.6 Hz), 2.86 (2H, t, J=6.8 Hz), 1.62 (3H, d, J=6.4 Hz).

[0335]

[0336]

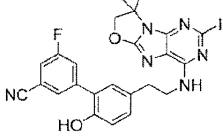
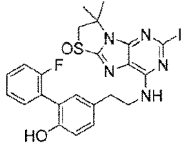
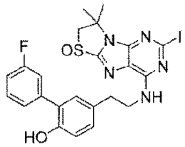
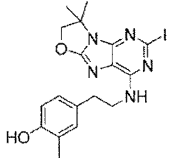
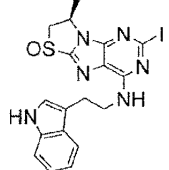
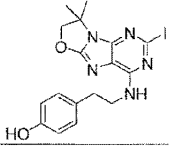
[표 1-7]

REX	STR	RProp	데이터
45		37	NMR2 (500 MHz); 7.75 (1H, s), 7.35-7.27 (1H, m), 7.18 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.09-6.93 (4H, m), 6.78 (1H, d, J=8.0 Hz), 5.99 (1H, s), 4.86-4.76 (1H, m), 4.06 (1H, dd, J=11.1, 7.3 Hz), 3.76 (2H, s), 3.48 (1H, dd, J=11.2, 4.7 Hz), 2.84 (2H, t, J=6.6 Hz), 1.63 (3H, d, J=6.4 Hz).
46		46	NMR1 (500 MHz); 9.77 (1H, s), 8.59 (1H, d, J=1.9 Hz), 8.49 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.96-7.90 (1H, m), 7.83 (1H, dt, J=10.4, 2.3 Hz), 7.23 (1H, s), 7.11 (1H, dd, J=8.2, 2.2 Hz), 6.90 (1H, d, J=8.2 Hz), 3.84 (2H, s), 3.58 (2H, s), 2.82 (2H, t, J=7.2 Hz), 1.65 (6H, s).
47		46	NMR1 (500 MHz); 9.77 (1H, s), 8.62-8.59 (1H, m), 8.49 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.94 (1H, s), 7.86-7.79 (1H, m), 7.24 (1H, s), 7.11 (1H, dd, J=8.2, 2.2 Hz), 6.90 (1H, dd, J=8.2, 2.8 Hz), 4.84-4.75 (1H, m), 4.14 (1H, dd, J=11.3, 7.2 Hz), 3.64 (1H, dd, J=11.2, 5.4 Hz), 3.59 (2H, s), 2.82 (2H, t, J=7.2 Hz), 1.51 (3H, d, J=6.3 Hz).
48		46	NMR1 (500 MHz); 9.50 (1H, s), 7.66 (1H, s), 7.47-7.38 (1H, m), 7.16-7.08 (3H, m), 7.06-7.02 (1H, m), 6.88 (1H, d, J=8.3 Hz), 4.85 (2H, s), 3.53 (2H, s), 2.78 (2H, t, J=7.5 Hz), 1.60 (6H, s).
49		46	NMR1 (500 MHz); 9.60 (1H, s), 7.95-7.81 (2H, m), 7.67 (1H, s), 7.48 (1H, t, J=9.1 Hz), 7.17-7.09 (2H, m), 6.87 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.85 (2H, s), 3.56 (2H, s), 2.80 (2H, t, J=7.4 Hz), 1.61 (6H, s).
50		46	NMR1 (500 MHz); 9.62 (1H, s), 7.92-7.86 (1H, m), 7.75-7.68 (1H, m), 7.66 (1H, s), 7.44 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.15 (1H, dd, J=8.3, 2.3 Hz), 7.09 (1H, s), 6.88 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.85 (2H, s), 3.56 (2H, s), 2.80 (2H, t, J=7.4 Hz), 1.60 (6H, s).

[0337]

[0338]

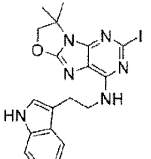
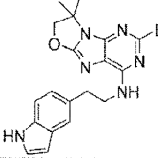
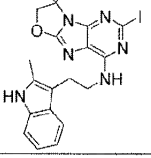
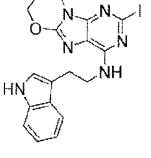
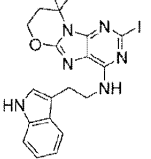
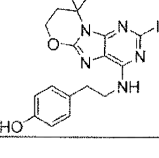
[표 1-8]

REX	STR	RProp	데이터
51		46	NMR1 (500 MHz); 9.65 (1H, s), 7.85 (1H, s), 7.78-7.72 (2H, m), 7.67 (1H, s), 7.27 (1H, s), 7.11 (1H, dd, J=8.3, 2.2 Hz), 6.89 (1H, d, J=8.3 Hz), 4.84 (2H, s), 3.96-3.50 (2H, m), 2.80 (2H, t, J=7.2 Hz), 1.60 (6H, s).
52		37	NMR2 (500 MHz); 7.40-7.32 (2H, m), 7.23 (1H, t, J=7.5 Hz), 7.19-7.08 (3H, m), 6.92 (1H, d, J=8.2 Hz), 6.16 (1H, s), 5.61 (1H, s), 3.90-3.76 (2H, m), 3.67 (1H, d, J=14.1 Hz), 3.59 (1H, d, J=14.1 Hz), 2.91 (2H, t, J=7.0 Hz), 1.95 (3H, s), 1.90 (3H, s).
53		37	NMR2 (500 MHz); 7.44-7.36 (1H, m), 7.27-7.22 (1H, m), 7.21-6.98 (4H, m), 6.88 (1H, d, J=8.1 Hz), 6.18 (1H, s), 5.88 (1H, s), 3.89-3.77 (2H, m), 3.68 (1H, d, J=14.1 Hz), 3.60 (1H, d, J=14.1 Hz), 2.97-2.85 (2H, m), 1.96 (3H, s), 1.90 (3H, s).
54		46	NMR1 (500 MHz); 9.03 (1H, s), 7.62 (1H, s), 6.94 (1H, d, J=2.2 Hz), 6.84 (1H, dd, J=8.0, 2.2 Hz), 6.67 (1H, d, J=8.1 Hz), 4.85 (2H, s), 3.59-3.41 (2H, m), 2.73-2.66 (2H, m), 2.08 (3H, s), 1.61 (6H, s).
55		37	MS m/z 493.42, 493.10 (M+1).
56		37	NMR1 (500 MHz); 9.18 (1H, s), 7.62 (1H, s), 7.06-7.00 (2H, m), 6.70-6.64 (2H, m), 4.85 (2H, s), 3.87-3.43 (2H, m), 2.76-2.69 (2H, m), 1.61 (6H, s).

[0339]

[0340]

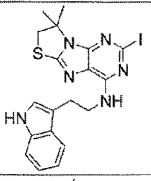
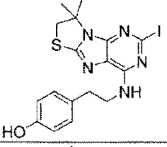
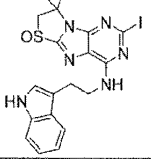
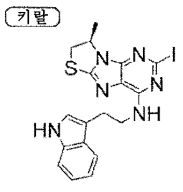
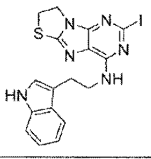
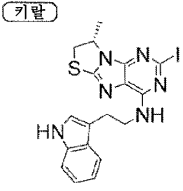
[표 1-9]

REX	STR	RProp	데이터
57		37	NMR1 (500 MHz); 10.80 (1H, s), 7.83-7.70 (2H, m), 7.36-7.30 (1H, m), 7.17 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.10-7.03 (1H, m), 6.99 (1H, t, J=7.5 Hz), 4.86 (2H, s), 3.61 (2H, s), 2.98-2.91 (2H, m), 1.62 (6H, s).
58		37	NMR1 (500 MHz); 10.97 (1H, s), 7.64 (1H, s), 7.39 (1H, s), 7.33-7.26 (2H, m), 6.99 (1H, dd, J=8.3, 1.7 Hz), 6.37-6.32 (1H, m), 4.85 (2H, s), 3.94-3.46 (2H, m), 2.93-2.87 (2H, m), 1.61 (6H, s).
59		37	NMR2 (500 MHz); 7.84 (1H, s), 7.64-7.58 (1H, m), 7.30-7.22 (1H, m), 7.15-7.05 (2H, m), 5.62 (1H, s), 4.70 (2H, s), 3.79 (2H, s), 3.01 (2H, t, J=7.2 Hz), 2.38 (3H, s), 1.72 (6H, s).
60		60	NMR2 (500 MHz); 8.21 (1H, s), 7.73-7.68 (1H, m), 7.34 (1H, dt, J=8.1, 1.0 Hz), 7.22-7.15 (1H, m), 7.15-7.09 (1H, m), 7.01 (1H, d, J=2.3 Hz), 5.63 (1H, s), 4.50-4.44 (2H, m), 4.12-4.05 (2H, m), 3.93 (2H, s), 3.11-3.04 (2H, m), 2.28-2.20 (2H, m).
61		60	NMR2 (500 MHz); 8.08 (1H, s), 7.71 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.35 (1H, dt, J=8.1, 0.9 Hz), 7.23-7.16 (1H, m), 7.16-7.10 (1H, m), 7.04 (1H, d, J=2.4 Hz), 5.45 (1H, s), 4.46-4.40 (2H, m), 3.92 (2H, s), 3.12-3.04 (2H, m), 2.15-2.09 (2H, m), 1.76 (6H, s).
62		60	NMR2 (500 MHz); 7.80 (1H, s), 7.01 (2H, d, J=8.0 Hz), 6.68 (2H, d, J=8.0 Hz), 5.69 (1H, s), 4.48-4.42 (2H, m), 3.80 (2H, s), 2.84 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.17-2.10 (2H, m), 1.78 (6H, s).

[0341]

[0342]

[표 1-10]

REX	STR	RProp	데이터
63		37	NMR1 (500 MHz); 10.80 (1H, s), 8.01 (1H, s), 7.80-7.75 (1H, m), 7.33 (1H, dt, J=8.1, 0.9 Hz), 7.17 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.10-7.04 (1H, m), 7.00 (1H, t, J=7.3 Hz), 3.85 (2H, s), 3.62 (2H, s), 2.96 (2H, t, J=7.8 Hz), 1.67 (6H, s).
64		60	NMR1 (500 MHz); 9.17 (1H, s), 7.89 (1H, t, J=5.8 Hz), 7.06-7.00 (2H, m), 6.70-6.64 (2H, m), 3.84 (2H, s), 3.50 (2H, s), 2.77-2.70 (2H, m), 1.65 (6H, s).
65		60	MS m/z 507.25 (M+1).
66	키랄 	37	NMR2 (500 MHz); 8.07 (1H, s), 7.70 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.35 (1H, dt, J=8.1, 1.0 Hz), 7.24-7.16 (1H, m), 7.16-7.10 (1H, m), 7.01 (1H, d, J=2.3 Hz), 5.81 (1H, s), 4.82-4.73 (1H, m), 4.02 (1H, dd, J=11.1, 7.3 Hz), 3.92 (2H, s), 3.45 (1H, dd, J=11.1, 4.6 Hz), 3.11-3.05 (2H, m), 1.62 (3H, d, J=6.3 Hz).
67		37	NMR2 (500 MHz); 8.37 (1H, s), 7.70 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.35 (1H, dd, J=8.1, 1.1 Hz), 7.22-7.16 (1H, m), 7.16-7.09 (1H, m), 7.02 (1H, d, J=2.3 Hz), 5.95 (1H, s), 4.26 (2H, t, J=7.3 Hz), 3.99-3.81 (4H, m), 3.09 (2H, t, J=6.9 Hz).
68	키랄 	37	NMR2 (500 MHz); 8.10 (1H, s), 7.69 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.34 (1H, dt, J=8.1, 0.9 Hz), 7.23-7.16 (1H, m), 7.16-7.10 (1H, m), 7.00 (1H, d, J=2.3 Hz), 5.87 (1H, s), 4.81-4.72 (1H, m), 4.01 (1H, dd, J=11.2, 7.3 Hz), 3.91 (2H, s), 3.44 (1H, dd, J=11.2, 4.6 Hz), 3.11-3.04 (2H, m), 1.61 (3H, d, J=6.4 Hz).

[0343]

[0344]

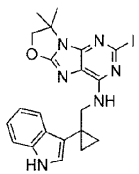
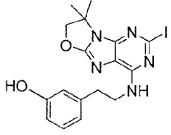
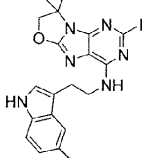
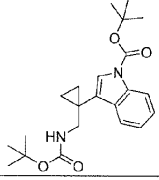
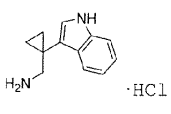
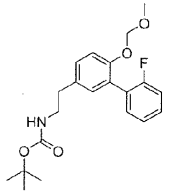
[표 1-11]

REX	STR	RProp	데이터
69		37	NMR2 (400 MHz); 8.07 (1H, s), 7.74-7.67 (1H, m), 7.35 (1H, dt, J=8.1, 1.0 Hz), 7.24-7.15 (1H, m), 7.18-7.09 (1H, m), 7.01 (1H, d, J=2.3 Hz), 5.78 (1H, s), 4.21-4.14 (2H, m), 3.93 (2H, s), 3.23-3.16 (2H, m), 3.12-3.04 (2H, m), 2.40-2.30 (2H, m).
70		37	NMR2 (500 MHz); 8.06 (1H, s), 7.71 (1H, dd, J=7.9, 1.2 Hz), 7.36 (1H, dt, J=8.1, 0.9 Hz), 7.24-7.17 (1H, m), 7.17-7.11 (1H, m), 7.06 (1H, d, J=2.3 Hz), 5.89 (1H, s), 4.37-4.31 (2H, m), 3.92 (2H, s), 3.10 (2H, t, J=6.9 Hz), 2.89-2.83 (2H, m), 2.26-2.18 (2H, m), 1.89-1.79 (2H, m).
71		46	NMR1 (400 MHz); 9.35 (1H, s), 7.92 (1H, s), 7.41-7.15 (4H, m), 7.08 (1H, dd, J=8.3, 2.2 Hz), 7.07-6.94 (1H, m), 6.84 (1H, dd, J=8.2, 1.1 Hz), 4.27 (2H, t, J=7.2 Hz), 4.01 (2H, t, J=7.2 Hz), 3.83-3.49 (2H, m), 2.80 (2H, t, J=7.4 Hz).
72		46	NMR1 (400 MHz); 9.36 (1H, s), 8.26 (1H, s), 7.41-7.26 (2H, m), 7.26-7.15 (2H, m), 7.14-6.93 (2H, m), 6.84 (1H, dd, J=8.2, 1.4 Hz), 4.23-4.17 (2H, m), 4.08-3.53 (2H, m), 3.01-2.89 (2H, m), 2.81 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.13-2.09 (2H, m), 1.81-1.77 (2H, m).
73		37	NMR1 (500 MHz); 9.99 (1H, s), 7.66 (1H, s), 7.05 (1H, s), 7.00 (1H, dd, J=8.0, 2.0 Hz), 6.75 (1H, d, J=8.0 Hz), 4.85 (2H, s), 3.91-3.46 (2H, m), 2.83 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.79-2.73 (2H, m), 2.45-2.39 (2H, m), 1.61 (6H, s).
74		37	NMR2 (500 MHz); 7.24-7.14 (2H, m), 7.01-6.96 (2H, m), 5.37 (1H, s), 4.73 (2H, s), 3.82 (2H, s), 2.95-2.85 (2H, m), 1.73 (6H, s).

[0345]

[0346]

[표 1-12]

REX	STR	RProp	데이터
75		37	NMR2 (500 MHz); 8.03 (1H, s), 7.78 (1H, dt, J=8.0, 1.0 Hz), 7.34 (1H, dt, J=8.1, 1.0 Hz), 7.23-7.16 (1H, m), 7.16-7.09 (1H, m), 7.06 (1H, d, J=2.5 Hz), 5.41 (1H, s), 4.67 (2H, s), 3.77 (2H, s), 1.68 (6H, s), 0.99-0.91 (2H, m), 0.94-0.81 (2H, m).
76		37	NMR2 (500 MHz); 7.13 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.05 (1H, s), 6.76 (1H, dt, J=7.6, 1.2 Hz), 6.72 (1H, t, J=2.0 Hz), 6.70-6.65 (1H, m), 5.58 (1H, s), 4.74 (2H, s), 3.82 (2H, s), 2.87 (2H, t, J=6.7 Hz), 1.73 (6H, s).
77		37	NMR2 (500 MHz); 8.11 (1H, s), 7.63 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.26 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.13 (1H, dd, J=8.6, 2.0 Hz), 7.07 (1H, d, J=2.4 Hz), 5.50 (1H, s), 4.71 (2H, s), 3.88 (2H, s), 3.03 (2H, t, J=6.9 Hz), 1.72 (6H, s).
78		78	NMR2 (400 MHz); 8.12 (1H, s), 7.68 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.44 (1H, s), 7.35-7.29 (1H, m), 7.28-7.22 (1H, m), 4.57 (1H, s), 3.34 (2H, d, J=5.8 Hz), 1.67 (9H, s), 1.39 (9H, s), 0.92-0.80 (4H, m).
79		79	NMR1 (500 MHz); 11.05 (1H, s), 7.85 (3H, s), 7.65 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.38 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.25 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.10 (1H, t, J=7.5 Hz), 7.02 (1H, t, J=7.4 Hz), 3.02-2.95 (2H, m), 1.01-0.95 (2H, m), 0.87-0.79 (2H, m).
80		80	NMR2 (500 MHz); 7.37-7.28 (2H, m), 7.23-7.07 (5H, m), 5.10 (2H, s), 4.57 (1H, s), 3.45-3.31 (5H, m), 2.78 (2H, t, J=7.0 Hz), 1.43 (9H, s).

[0347]

[0348]

[표 1-13]

REX	STR	RProp	데이터
81		81	NMR2(500 MHz); 7.49-7.42 (1H, m), 7.32-7.26 (3H, m), 7.17 (2H, d, J=1.3 Hz), 7.03 (1H, s), 5.07 (2H, s), 4.57 (1H, s), 3.42-3.31 (5H, m), 2.78 (2H, t, J=6.8 Hz), 1.43 (9H, s).
82		23	NMR2(500 MHz); 7.51 (1H, t, J=1.9 Hz), 7.40 (1H, dt, J=7.5, 1.6 Hz), 7.37-7.27 (2H, m), 7.18-7.10 (3H, m), 5.11 (2H, s), 4.56 (1H, s), 3.43-3.31 (5H, m), 2.78 (2H, t, J=6.7 Hz), 1.43 (9H, s).
83		23	NMR2(500 MHz); 7.48-7.43 (2H, m), 7.40-7.35 (2H, m), 7.17-7.09 (3H, m), 5.10 (2H, s), 4.56 (1H, s), 3.45-3.30 (5H, m), 2.78 (2H, t, J=7.1 Hz), 1.43 (9H, s).
84		81	NMR2(500 MHz); 7.21-7.15 (2H, m), 7.13-6.95 (4H, m), 5.12 (2H, s), 4.56 (1H, s), 3.41-3.34 (5H, m), 2.78 (2H, t, J=7.0 Hz), 1.43 (9H, s).
85		81	NMR2(500 MHz); 7.20-7.06 (6H, m), 5.12 (2H, s), 4.57 (1H, s), 3.42-3.35 (5H, m), 2.78 (2H, t, J=7.0 Hz), 1.43 (9H, s).

[0349]

[0350]

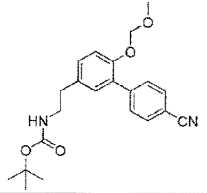
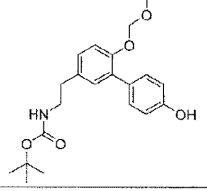
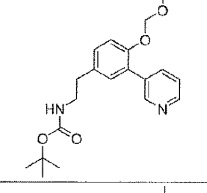
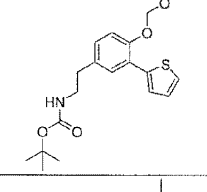
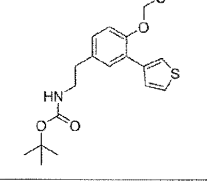
[표 1-14]

REX	STR	RProp	데이터
86		23	NMR2 (500 MHz); 7.19-7.10 (3H, m), 7.10-7.02 (2H, m), 6.82-6.73 (1H, m), 5.13 (2H, s), 4.56 (1H, s), 3.43-3.35 (5H, m), 2.78 (2H, t, J=7.0 Hz), 1.43 (9H, s).
87		23	NMR2 (500 MHz); 7.35-7.24 (3H, m), 7.18-7.07 (4H, m), 5.08 (2H, s), 4.56 (1H, s), 3.45-3.28 (5H, m), 2.78 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.40 (3H, s), 1.43 (9H, s).
88		23	NMR2 (500 MHz); 7.36-7.29 (3H, m), 7.21-7.06 (4H, m), 5.08 (2H, s), 4.56 (1H, s), 3.46-3.30 (5H, m), 2.78 (2H, t, J=7.1 Hz), 2.70 (2H, q, J=7.6 Hz), 1.43 (9H, s), 1.28 (3H, t, J=7.6 Hz).
89		23	NMR2 (500 MHz); 7.81-7.76 (1H, m), 7.73-7.67 (1H, m), 7.63-7.56 (1H, m), 7.56-7.49 (1H, m), 7.18-7.12 (3H, m), 5.11 (2H, s), 4.57 (1H, s), 3.46-3.30 (5H, m), 2.80 (2H, t, J=7.0 Hz), 1.43 (9H, s).
90		90	NMR2 (500 MHz); 7.83 (1H, t, J=1.7 Hz), 7.74 (1H, dt, J=7.9, 1.5 Hz), 7.61 (1H, dt, J=7.7, 1.4 Hz), 7.51 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.19-7.15 (2H, m), 7.12 (1H, s), 5.13 (2H, s), 4.57 (1H, s), 3.41-3.34 (5H, m), 2.79 (2H, t, J=7.1 Hz), 1.43 (9H, s).

[0351]

[0352]

[표 1-15]

REX	STR	RProp	데이터
91		23	NMR2(500 MHz); 7.72-7.67 (2H, m), 7.66-7.60 (2H, m), 7.17 (2H, d, J=1.3 Hz), 7.13 (1H, s), 5.12 (2H, s), 4.56 (1H, s), 3.44-3.32 (5H, m), 2.79 (2H, t, J=7.0 Hz), 1.43 (9H, s).
92		23	NMR2(500 MHz); 7.43-7.37 (2H, m), 7.16-7.04 (3H, m), 6.91-6.84 (2H, m), 5.23 (1H, s), 5.08 (2H, s), 4.59 (1H, s), 3.46-3.29 (5H, m), 2.77 (2H, t, J=7.1 Hz), 1.44 (9H, s).
93		23	NMR2(500 MHz); 8.79-8.75 (1H, m), 8.59-8.54 (1H, m), 7.86-7.81 (1H, m), 7.37-7.31 (1H, m), 7.21-7.13 (3H, m), 5.13 (2H, s), 4.57 (1H, s), 3.43-3.34 (5H, m), 2.80 (2H, t, J=7.1 Hz), 1.43 (9H, s).
94		81	NMR2(400 MHz); 7.51-7.43 (2H, m), 7.34 (1H, dd, J=5.1, 1.1 Hz), 7.17-7.02 (3H, m), 5.25 (2H, s), 4.56 (1H, s), 3.50 (3H, s), 3.43-3.31 (2H, m), 2.78 (2H, t, J=7.0 Hz), 1.44 (9H, s).
95		23	NMR2(500 MHz); 7.57 (1H, dd, J=3.1, 1.3 Hz), 7.42 (1H, dd, J=5.0, 1.3 Hz), 7.34 (1H, dd, J=5.0, 3.0 Hz), 7.32-7.28 (1H, m), 7.14 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.07 (1H, dd, J=8.4, 2.3 Hz), 5.17 (2H, s), 4.56 (1H, s), 3.44 (3H, s), 3.39-3.36 (2H, m), 2.78 (2H, t, J=6.9 Hz), 1.43 (9H, s).

[0353]

[0354]

[표 1-16]

REX	STR	RProp	데이터
96		23	NMR2(500 MHz); 7.94-7.87 (1H, m), 7.68-7.60 (1H, m), 7.41 (1H, s), 7.39-7.31 (2H, m), 7.24-7.17 (3H, m), 5.03 (2H, s), 4.58 (1H, s), 3.43-3.34 (2H, m), 3.31 (3H, s), 2.80 (2H, t, J=6.9 Hz), 1.43 (9H, s).
97		80	NMR2(500 MHz); 7.25-7.10 (6H, m), 6.98 (1H, s), 5.03 (2H, s), 4.55 (1H, s), 3.39-3.33 (2H, m), 3.31 (3H, s), 2.76 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.17 (3H, s), 1.43 (9H, s).
98		80	NMR2(500 MHz); 7.37-7.28 (1H, m), 7.23 (1H, dd, J=7.4, 1.7 Hz), 7.19-6.94 (5H, m), 5.05 (2H, s), 4.59 (1H, s), 3.77 (3H, s), 3.44-3.31 (5H, m), 2.77 (2H, t, J=6.9 Hz), 1.43 (9H, s).
99		80	NMR2(500 MHz); 7.34-7.26 (1H, m), 7.20-7.13 (2H, m), 7.07 (1H, s), 6.97-6.84 (2H, m), 5.10 (2H, s), 4.57 (1H, s), 3.43-3.30 (5H, m), 2.78 (2H, t, J=6.9 Hz), 1.43 (9H, s).
100		100	NMR2(500 MHz); 8.61-8.55 (1H, m), 8.45-8.41 (1H, m), 7.64-7.57 (1H, m), 7.21-7.16 (2H, m), 7.15 (1H, s), 5.15 (2H, s), 4.57 (1H, s), 3.42-3.36 (5H, m), 2.80 (2H, t, J=7.1 Hz), 1.43 (9H, s).

[0355]

[0356]

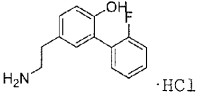
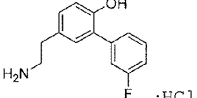
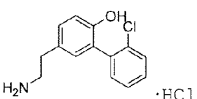
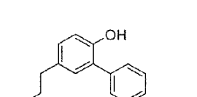
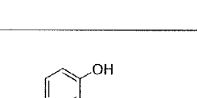
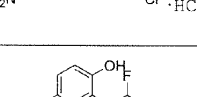
[표 1-17]

REX	STR	RProp	데이터
101		23	NMR2(500 MHz); 8.95 (1H, d, J=2.2 Hz), 8.83 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.13 (1H, t, J=2.1 Hz), 7.26-7.18 (2H, m), 7.14 (1H, s), 5.16 (2H, s), 4.58 (1H, s), 3.43-3.34 (5H, m), 2.81 (2H, t, J=7.0 Hz), 1.43 (9H, s).
102		23	NMR2(500 MHz); 8.58 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.41-8.37 (1H, m), 7.64-7.60 (1H, m), 7.20-7.11 (3H, m), 5.12 (2H, s), 4.58 (1H, s), 3.43-3.34 (5H, m), 2.79 (2H, t, J=6.9 Hz), 2.39 (3H, s), 1.43 (9H, s).
103		23	NMR2(500 MHz); 8.14-8.10 (1H, m), 7.93-7.87 (1H, m), 7.84-7.79 (1H, m), 7.61 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.21-7.14 (3H, m), 5.13 (2H, s), 4.58 (1H, s), 3.42-3.33 (5H, m), 3.09 (3H, s), 2.80 (2H, t, J=7.2 Hz), 1.43 (9H, s).
104		23	NMR2(500 MHz); 7.43-7.33 (3H, m), 7.27-7.21 (1H, m), 7.16-7.08 (3H, m), 5.08 (2H, s), 4.57 (1H, s), 3.77 (2H, s), 3.42-3.33 (5H, m), 3.03 (3H, s), 2.97 (3H, s), 2.78 (2H, t, J=7.0 Hz), 1.43 (9H, s).
105		23	NMR2(500 MHz); 8.22-8.17 (1H, m), 8.04-7.98 (1H, m), 7.74-7.68 (1H, m), 7.48 (1H, t, J=7.7 Hz), 7.19-7.11 (3H, m), 5.11 (2H, s), 4.57 (1H, s), 4.40 (2H, q, J=7.1 Hz), 3.42-3.33 (5H, m), 2.80 (2H, t, J=7.0 Hz), 1.43 (9H, s), 1.40 (3H, t, J=7.1 Hz).

[0357]

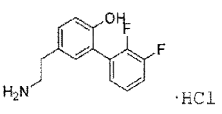
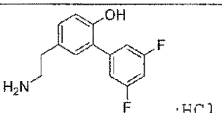
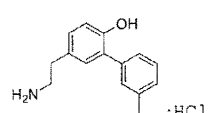
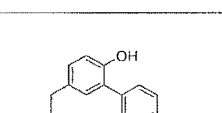
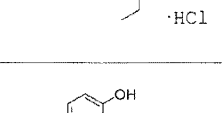
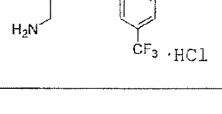
[0358]

[표 1-18]

REX	STR	RProp	데이터
106		106	NMR1 (500 MHz); 9.54 (1H, s), 7.94 (3H, s), 7.42-7.34 (2H, m), 7.27-7.18 (2H, m), 7.10 (1H, dd, J=8.3, 2.3 Hz), 7.05 (1H, d, J=2.2 Hz), 6.91 (1H, d, J=8.2 Hz), 3.05-2.95 (2H, m), 2.84-2.77 (2H, m).
107		106	NMR1 (500 MHz); 9.66 (1H, s), 7.82 (3H, s), 7.48-7.35 (3H, m), 7.19 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.17-7.10 (1H, m), 7.07 (1H, dd, J=8.3, 2.3 Hz), 6.93 (1H, d, J=8.2 Hz), 3.07-2.99 (2H, m), 2.80 (2H, t, J=7.8 Hz).
108		106	NMR1 (500 MHz); 9.46 (1H, s), 7.85 (3H, s), 7.54-7.46 (1H, m), 7.39-7.29 (3H, m), 7.09 (1H, dd, J=8.3, 2.3 Hz), 6.97 (1H, d, J=2.3 Hz), 6.89 (1H, d, J=8.3 Hz), 3.03-2.98 (2H, m), 2.82-2.76 (2H, m).
109		109	NMR1 (500 MHz); 9.72 (1H, s), 7.96 (3H, s), 7.62 (1H, t, J=1.9 Hz), 7.58-7.51 (1H, m), 7.44 (1H, t, J=7.9 Hz), 7.41-7.34 (1H, m), 7.19 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.08 (1H, dd, J=8.2, 2.3 Hz), 6.95 (1H, d, J=8.2 Hz), 3.03 (2H, s), 2.86-2.80 (2H, m).
110		106	NMR1 (500 MHz); 9.63 (1H, s), 7.86 (3H, s), 7.62-7.56 (2H, m), 7.49-7.42 (2H, m), 7.15 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.06 (1H, dd, J=8.2, 2.3 Hz), 6.92 (1H, d, J=8.3 Hz), 3.07-2.97 (2H, m), 2.80 (2H, t, J=8.2 Hz).
111		109	NMR1 (500 MHz); 9.70 (1H, s), 8.01 (3H, s), 7.31-7.19 (3H, m), 7.12 (1H, dd, J=8.3, 2.3 Hz), 7.09 (1H, d, J=2.3 Hz), 6.93 (1H, d, J=8.2 Hz), 3.05-2.96 (2H, m), 2.84-2.79 (2H, m).

[0359]

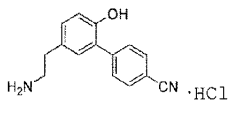
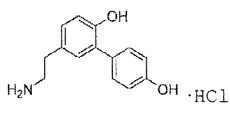
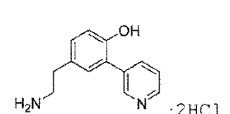
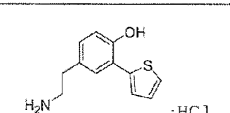
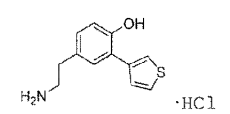
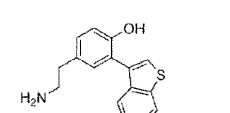
[0360] [표 1-19]

REX	STR	RProp	데이터
112		106	NMR1(500 MHz); 9.72 (1H, s), 8.04 (3H, s), 7.45-7.35 (1H, m), 7.28-7.17 (2H, m), 7.14 (1H, dd, J=8.3, 2.3 Hz), 7.09 (1H, d, J=2.3 Hz), 6.95 (1H, d, J=8.3 Hz), 3.05-2.95 (2H, m), 2.86-2.80 (2H, m).
113		109	NMR1(500 MHz); 9.89 (1H, s), 8.02 (3H, s), 7.35-7.09 (5H, m), 6.97 (1H, d, J=8.3 Hz), 3.09-2.98 (2H, m), 2.83 (2H, t, J=7.7 Hz).
114		109	NMR1(500 MHz); 9.47 (1H, s), 7.96 (3H, s), 7.37-7.32 (2H, m), 7.31-7.24 (1H, m), 7.14-7.07 (2H, m), 7.03 (1H, dd, J=8.2, 2.3 Hz), 6.92 (1H, d, J=8.2 Hz), 3.06-2.96 (2H, m), 2.85-2.79 (2H, m), 2.35 (3H, s).
115		109	NMR1(500 MHz); 9.46 (1H, s), 7.92 (3H, s), 7.41-7.34 (2H, m), 7.34-7.27 (1H, m), 7.17-7.11 (2H, m), 7.04 (1H, dd, J=8.2, 2.3 Hz), 6.91 (1H, d, J=8.2 Hz), 3.07-2.97 (2H, m), 2.85-2.78 (2H, m), 2.65 (2H, q, J=7.6 Hz), 1.22 (3H, t, J=7.6 Hz).
116		109	NMR1(500 MHz); 9.79 (1H, s), 7.98 (3H, s), 7.92-7.84 (2H, m), 7.70-7.62 (2H, m), 7.23 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.11 (1H, dd, J=8.3, 2.2 Hz), 6.98 (1H, d, J=8.2 Hz), 3.09-2.99 (2H, m), 2.84 (2H, t, J=7.7 Hz).
117		117	NMR1(500 MHz); 9.81 (1H, s), 7.99 (1H, t, J=1.8 Hz), 7.97-7.88 (4H, m), 7.77 (1H, dt, J=7.7, 1.4 Hz), 7.62 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.24 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.11 (1H, dd, J=8.3, 2.3 Hz), 6.96 (1H, d, J=8.3 Hz), 3.09-2.98 (2H, m), 2.86-2.79 (2H, m).

[0361]

[0362]

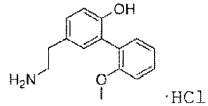
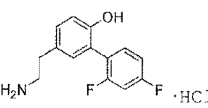
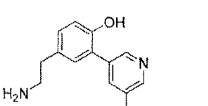
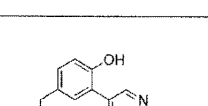
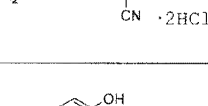
[표 1-20]

REX	STR	RProp	데이터
118		109	NMR1(500 MHz); 9.86 (1H, s), 7.94 (3H, s), 7.87 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.78 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.22 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.12 (1H, dd, J=8.3, 2.3 Hz), 6.96 (1H, d, J=8.3 Hz), 3.08-2.97 (2H, m), 2.82 (2H, t, J=7.7 Hz).
119		109	NMR1(500 MHz); 9.42 (1H, s), 9.35 (1H, s), 7.91 (3H, s), 7.40-7.31 (2H, m), 7.07 (1H, d, J=2.3 Hz), 6.96 (1H, dd, J=8.2, 2.3 Hz), 6.87 (1H, d, J=8.2 Hz), 6.82-6.75 (2H, m), 3.05-2.95 (2H, m), 2.82-2.75 (2H, m).
120		109	NMR1(500 MHz); 10.29 (1H, s), 9.10-9.06 (1H, m), 8.82-8.77 (1H, m), 8.72-8.66 (1H, m), 8.08 (3H, s), 8.04-7.97 (1H, m), 7.40 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.21 (1H, dd, J=8.3, 2.3 Hz), 7.05 (1H, d, J=8.3 Hz), 3.09-2.99 (2H, m), 2.90-2.83 (2H, m).
121		109	NMR1(500 MHz); 10.23-10.19 (1H, m), 8.06 (3H, s), 7.60 (1H, dd, J=3.7, 1.2 Hz), 7.53-7.47 (2H, m), 7.10 (1H, dd, J=5.2, 3.6 Hz), 7.06-6.93 (2H, m), 3.07-2.97 (2H, m), 2.87-2.80 (2H, m).
122		109	NMR1(500 MHz); 9.76 (1H, s), 7.94 (3H, s), 7.83 (1H, dd, J=2.7, 1.6 Hz), 7.58-7.52 (2H, m), 7.39 (1H, d, J=2.2 Hz), 6.99 (1H, dd, J=8.2, 2.3 Hz), 6.91 (1H, d, J=8.2 Hz), 3.07-2.97 (2H, m), 2.84-2.78 (2H, m).
123		106	NMR1(500 MHz); 9.53 (1H, s), 8.05-7.99 (1H, m), 7.86 (3H, s), 7.66 (1H, s), 7.65-7.58 (1H, m), 7.42-7.32 (2H, m), 7.18 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.14 (1H, dd, J=8.3, 2.3 Hz), 6.98 (1H, d, J=8.2 Hz), 3.08-2.99 (2H, m), 2.86-2.79 (2H, m).

[0363]

[0364]

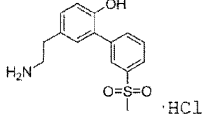
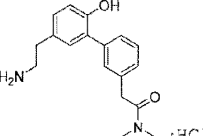
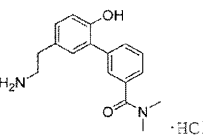
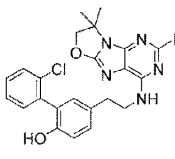
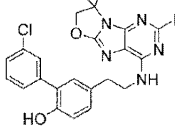
[표 1-21]

REX	STR	RProp	데이터
124	 ·HCl	106	NMR1 (500 MHz); 9.34 (1H, s), 7.93 (3H, s), 7.25-7.16 (3H, m), 7.14-7.08 (1H, m), 7.05 (1H, dd, J=8.2, 2.3 Hz), 6.93-6.86 (2H, m), 3.05-2.95 (2H, m), 2.83-2.76 (2H, m), 2.12 (3H, s).
125	 ·HCl	106	NMR1 (400 MHz); 9.10 (1H, s), 7.97 (3H, s), 7.35-7.26 (1H, m), 7.15 (1H, dd, J=7.4, 1.8 Hz), 7.08-6.89 (4H, m), 6.84 (1H, d, J=8.2 Hz), 3.70 (3H, s), 3.03-2.91 (2H, m), 2.82-2.74 (2H, m).
126	 ·HCl	106	NMR1 (500 MHz); 9.60 (1H, s), 7.97 (3H, s), 7.46-7.37 (1H, m), 7.30-7.22 (1H, m), 7.17-7.08 (2H, m), 7.06-7.02 (1H, m), 6.91 (1H, d, J=8.2 Hz), 3.05-2.95 (2H, m), 2.84-2.77 (2H, m).
127	 ·2HCl	127	NMR1 (500 MHz); 10.03 (1H, s), 8.75-8.70 (1H, m), 8.60-8.54 (1H, m), 8.04-7.97 (4H, m), 7.32 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.15 (1H, dd, J=8.3, 2.3 Hz), 7.00 (1H, d, J=8.3 Hz), 3.09-2.99 (2H, m), 2.88-2.81 (2H, m).
128	 ·2HCl	106	NMR1 (500 MHz); 10.11 (1H, s), 9.09 (1H, d, J=2.2 Hz), 8.96 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.50 (1H, t, J=2.1 Hz), 8.10 (3H, s), 7.33 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.16 (1H, dd, J=8.3, 2.3 Hz), 7.02 (1H, d, J=8.2 Hz), 3.09-2.99 (2H, m), 2.90-2.82 (2H, m).
129	 ·2HCl	106	NMR1 (500 MHz); 10.40 (1H, s), 8.98-8.94 (1H, m), 8.72 (1H, s), 8.64 (1H, s), 8.20 (3H, s), 7.43 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.21 (1H, dd, J=8.4, 2.2 Hz), 7.09 (1H, d, J=8.3 Hz), 3.09-2.99 (2H, m), 2.92-2.85 (2H, m), 2.54 (3H, s).

[0365]

[0366]

[표 1-22]

REX	STR	RProp	데이터
130		106	NMR1 (500 MHz); 9.80 (1H, s), 8.09 (1H, t, J=1.9 Hz), 7.98-7.81 (5H, m), 7.69 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.24 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.12 (1H, dd, J=8.3, 2.3 Hz), 6.97 (1H, d, J=8.2 Hz), 3.25 (3H, s), 3.09-2.98 (2H, m), 2.87-2.80 (2H, m).
131		109	NMR1 (500 MHz); 9.50 (1H, s), 7.94 (3H, s), 7.44-7.38 (2H, m), 7.32 (1H, t, J=7.5 Hz), 7.18-7.12 (1H, m), 7.11 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.04 (1H, dd, J=8.2, 2.3 Hz), 6.91 (1H, d, J=8.2 Hz), 3.72 (2H, s), 3.05-2.95 (5H, m), 2.85-2.78 (5H, m).
132		132	NMR1 (500 MHz); 9.66 (1H, s), 8.04 (3H, s), 7.66-7.61 (1H, m), 7.59-7.55 (1H, m), 7.46 (1H, t, J=7.7 Hz), 7.35-7.29 (1H, m), 7.18 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.07 (1H, dd, J=8.3, 2.3 Hz), 6.95 (1H, d, J=8.2 Hz), 3.05-2.92 (8H, m), 2.87-2.80 (2H, m).
133		37	NMR1 (500 MHz); 9.35 (1H, s), 7.70 (1H, s), 7.58-7.51 (1H, m), 7.44-7.37 (2H, m), 7.36-7.29 (1H, m), 7.14 (1H, dd, J=8.3, 2.3 Hz), 7.00 (1H, s), 6.89 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.91 (2H, s), 3.97-3.52 (2H, m), 2.84 (2H, t, J=7.4 Hz), 1.67 (6H, s).
134		37	NMR1 (500 MHz); 9.51 (1H, s), 7.67 (1H, s), 7.59-7.55 (1H, m), 7.53-7.46 (1H, m), 7.42 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.38-7.32 (1H, m), 7.17 (1H, s), 7.06 (1H, dd, J=8.2, 2.2 Hz), 6.87 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.85 (2H, s), 3.94-3.48 (2H, m), 2.80 (2H, t, J=7.3 Hz), 1.61 (6H, s).

[0367]

[0368]

[표 1-23]

REX	STR	RProp	데이터
135		37	NMR1(500 MHz); 9.47 (1H, s), 7.67 (1H, s), 7.59-7.53 (2H, m), 7.47-7.41 (2H, m), 7.15 (1H, s), 7.05 (1H, dd, J=8.2, 2.3 Hz), 6.86 (1H, d, J=8.3 Hz), 4.86 (2H, s), 3.92-3.50 (2H, m), 2.79 (2H, t, J=7.4 Hz), 1.61 (6H, s).
136		37	NMR1(500 MHz); 9.49 (1H, s), 7.65 (1H, s), 7.30-7.02 (5H, m), 6.86 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.84 (2H, s), 3.89-3.47 (2H, m), 2.78 (2H, t, J=7.4 Hz), 1.60 (6H, s).
137		37	NMR1(500 MHz); 9.50 (1H, s), 7.66 (1H, s), 7.43-7.33 (1H, m), 7.26-7.18 (1H, m), 7.17-7.09 (2H, m), 7.08-7.04 (1H, m), 6.86 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.85 (2H, s), 3.91-3.47 (2H, m), 2.79 (2H, t, J=7.3 Hz), 1.60 (6H, s).
138		46	NMR1(500 MHz); 9.66 (1H, s), 7.66 (1H, s), 7.27-7.05 (5H, m), 6.87 (1H, d, J=8.3 Hz), 4.84 (2H, s), 3.91-3.48 (2H, m), 2.79 (2H, t, J=7.2 Hz), 1.60 (6H, s).
139		46	NMR1(500 MHz); 9.27 (1H, s), 7.66 (1H, s), 7.34-7.29 (2H, m), 7.26 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.13-7.07 (2H, m), 7.02 (1H, dd, J=8.2, 2.2 Hz), 6.84 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.85 (2H, s), 3.93-3.47 (2H, m), 2.79 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.34 (3H, s), 1.61 (6H, s).

[0369]

[0370]

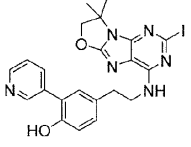
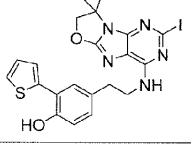
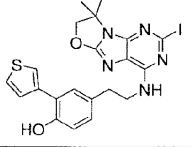
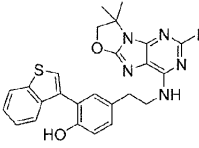
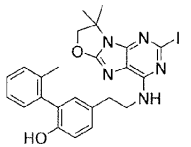
[표 1-24]

REX	STR	RProp	데이터
140		46	NMR1(500 MHz); 9.27 (1H, s), 7.66 (1H, s), 7.36-7.31 (2H, m), 7.28 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.16-7.10 (2H, m), 7.02 (1H, dd, J=8.2, 2.3 Hz), 6.84 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.85 (2H, s), 3.91-3.49 (2H, m), 2.79 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.64 (2H, q, J=7.6 Hz), 1.61 (6H, s), 1.21 (3H, t, J=7.6 Hz).
141		37	NMR1(500 MHz); 9.58 (1H, s), 7.86 (1H, s), 7.84-7.79 (1H, m), 7.69-7.61 (3H, m), 7.20 (1H, s), 7.08 (1H, dd, J=8.2, 2.2 Hz), 6.88 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.84 (2H, s), 3.91-3.51 (2H, m), 2.81 (2H, t, J=7.3 Hz), 1.60 (6H, s).
142		142	NMR1(500 MHz); 9.62 (1H, s), 7.95 (1H, s), 7.88 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.75 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.67 (1H, s), 7.60 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.22 (1H, s), 7.08 (1H, dd, J=8.3, 2.2 Hz), 6.88 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.85 (2H, s), 3.92-3.51 (2H, m), 2.80 (2H, t, J=7.3 Hz), 1.60 (6H, s).
143		37	NMR1(500 MHz); 9.66 (1H, s), 7.84 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.75 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.67 (1H, s), 7.21 (1H, s), 7.10 (1H, dd, J=8.3, 2.2 Hz), 6.88 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.85 (2H, s), 3.90-3.47 (2H, m), 2.80 (2H, t, J=7.4 Hz), 1.60 (6H, s).
144		37	NMR1(500 MHz); 9.35 (1H, s), 9.16 (1H, s), 7.64 (1H, s), 7.36-7.30 (2H, m), 7.05 (1H, s), 6.95 (1H, dd, J=8.2, 2.3 Hz), 6.83-6.74 (3H, m), 4.85 (2H, s), 3.89-3.45 (2H, m), 2.77 (2H, t, J=7.4 Hz), 1.60 (6H, s).

[0371]

[0372]

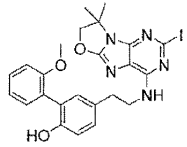
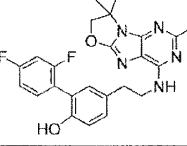
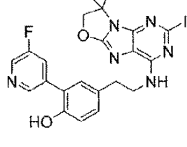
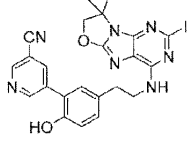
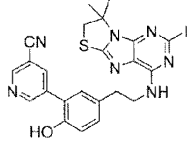
[표 1-25]

REX	STR	RProp	데이터
145		37	NMR1 (500 MHz); 9.56 (1H, s), 8.69 (1H, d, J=2.3 Hz), 8.48 (1H, dd, J=4.8, 1.7 Hz), 7.91 (1H, dt, J=7.9, 2.0 Hz), 7.67 (1H, s), 7.41 (1H, dd, J=7.9, 4.8 Hz), 7.18 (1H, s), 7.08 (1H, dd, J=8.3, 2.2 Hz), 6.88 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.85 (2H, s), 3.91-3.48 (2H, m), 2.81 (2H, t, J=7.3 Hz), 1.60 (6H, s).
146		146	NMR1 (500 MHz); 9.96 (1H, s), 7.67 (1H, s), 7.56 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.48 (2H, d, J=5.1 Hz), 7.11-7.08 (1H, m), 7.00 (1H, dd, J=8.2, 2.1 Hz), 6.86 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.85 (2H, s), 3.90-3.50 (2H, m), 2.80 (2H, t, J=7.4 Hz), 1.61 (6H, s).
147		146	NMR1 (500 MHz); 9.57 (1H, s), 7.79-7.75 (1H, m), 7.66 (1H, s), 7.56-7.49 (2H, m), 7.37 (1H, s), 6.98 (1H, dd, J=8.2, 2.2 Hz), 6.84 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.85 (2H, s), 3.93-3.47 (2H, m), 2.79 (2H, t, J=7.4 Hz), 1.60 (6H, s).
148		46	NMR1 (500 MHz); 9.36 (1H, s), 8.03-7.98 (1H, m), 7.67 (1H, s), 7.63-7.55 (2H, m), 7.40-7.30 (2H, m), 7.17-7.09 (2H, m), 6.92 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.85 (2H, s), 3.91-3.47 (2H, m), 2.81 (2H, t, J=7.3 Hz), 1.60 (6H, s).
149		46	NMR1 (500 MHz); 9.15 (1H, s), 7.62 (1H, s), 7.23-7.13 (3H, m), 7.08-7.01 (2H, m), 6.86 (1H, s), 6.81 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.85 (2H, s), 3.91-3.47 (2H, m), 2.77 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.08 (3H, s), 1.60 (6H, s).

[0373]

[0374]

[표 1-26]

REX	STR	RProp	데이터
150		46	NMR1(500 MHz); 8.91 (1H, s), 7.63 (1H, s), 7.32-7.25 (1H, m), 7.11 (1H, dd, J=7.5, 1.8 Hz), 7.05-6.97 (2H, m), 6.97-6.91 (2H, m), 6.78 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.85 (2H, s), 3.85-3.46 (2H, m), 3.69 (3H, s), 2.75 (2H, t, J=7.6 Hz), 1.60 (6H, s).
151		46	NMR1(500 MHz); 9.40 (1H, s), 7.66 (1H, s), 7.41-7.32 (1H, m), 7.28-7.20 (1H, m), 7.14-7.06 (2H, m), 7.02 (1H, d, J=2.3 Hz), 6.84 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.85 (2H, s), 3.90-3.47 (2H, m), 2.78 (2H, t, J=7.5 Hz), 1.60 (6H, s).
152		152	NMR1(500 MHz); 9.74 (1H, s), 8.60 (1H, t, J=1.8 Hz), 8.49 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.87-7.80 (1H, m), 7.67 (1H, s), 7.24 (1H, s), 7.12 (1H, dd, J=8.3, 2.2 Hz), 6.90 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.85 (2H, s), 3.93-3.50 (2H, m), 2.81 (2H, t, J=7.3 Hz), 1.60 (6H, s).
153		146	NMR1(500 MHz); 9.84 (1H, s), 9.01 (1H, d, J=2.2 Hz), 8.93 (1H, d, J=1.9 Hz), 8.41 (1H, t, J=2.1 Hz), 7.68 (1H, s), 7.29 (1H, s), 7.14 (1H, dd, J=8.3, 2.2 Hz), 6.91 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.85 (2H, s), 3.91-3.50 (2H, m), 2.81 (2H, t, J=7.2 Hz), 1.60 (6H, s).
154		37	NMR1(500 MHz); 9.84 (1H, s), 9.06-8.98 (1H, m), 8.95-8.91 (1H, m), 8.44-8.39 (1H, m), 7.96-7.90 (1H, m), 7.29 (1H, s), 7.17-7.11 (1H, m), 6.91 (1H, d, J=8.3 Hz), 3.84 (2H, s), 3.80-3.53 (2H, m), 2.83 (2H, t, J=7.2 Hz), 1.65 (6H, s).

[0375]

[0376]

[표 1-27]

REX	STR	RProp	데이터
155		146	NMR1(500 MHz); 9.84 (1H, s), 9.01 (1H, d, J=2.2 Hz), 8.93 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.41 (1H, t, J=2.1 Hz), 7.96-7.92 (1H, m), 7.29 (1H, s), 7.14 (1H, dd, J=8.3, 2.2 Hz), 6.91 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.84-4.76 (1H, m), 4.14 (1H, dd, J=11.2, 7.2 Hz), 4.01-3.53 (3H, m), 2.83 (2H, t, J=7.2 Hz), 1.51 (3H, d, J=6.3 Hz).
156		37	NMR1(500 MHz); 9.62 (1H, s), 8.08 (1H, t, J=1.8 Hz), 7.90-7.82 (2H, m), 7.71-7.64 (2H, m), 7.22 (1H, s), 7.10 (1H, dd, J=8.2, 2.2 Hz), 6.89 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.85 (2H, s), 3.90-3.50 (2H, m), 3.24 (3H, s), 2.81 (2H, t, J=7.4 Hz), 1.60 (6H, s).
157		37	NMR1(500 MHz); 9.32 (1H, s), 7.66 (1H, s), 7.41-7.35 (2H, m), 7.30 (1H, t, J=7.9 Hz), 7.16-7.09 (2H, m), 7.02 (1H, dd, J=8.2, 2.2 Hz), 6.84 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.85 (2H, s), 3.71 (2H, s), 3.87-3.48 (2H, m), 3.02 (3H, s), 2.83 (3H, s), 2.78 (2H, t, J=7.4 Hz), 1.60 (6H, s).
158		37	NMR1(500 MHz); 9.43 (1H, s), 7.67 (1H, s), 7.61-7.56 (1H, m), 7.56-7.52 (1H, m), 7.44 (1H, t, J=7.7 Hz), 7.33-7.28 (1H, m), 7.17 (1H, s), 7.04 (1H, dd, J=8.2, 2.2 Hz), 6.86 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.85 (2H, s), 3.91-3.48 (2H, m), 2.99 (3H, s), 2.95 (3H, s), 2.79 (2H, t, J=7.3 Hz), 1.60 (6H, s).

[0377]

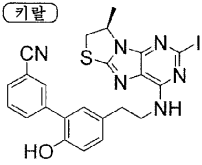
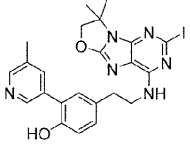
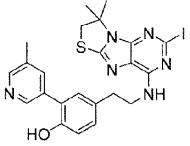
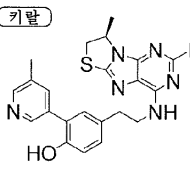
[0378]

[표 1-28]

REX	STR	RProp	데이터
159		159	NMR1(500 MHz); 9.34 (1H, s), 8.63 (1H, d, J=2.9 Hz), 8.38-8.32 (1H, m), 7.55-7.51 (2H, m), 7.47-7.37 (4H, m), 7.36-7.29 (1H, m), 7.22 (1H, dd, J=8.4, 2.1 Hz), 7.08 (1H, d, J=8.4 Hz), 5.13 (2H, s), 4.91 (2H, s), 3.77 (2H, s), 2.92-2.86 (2H, m), 1.71 (6H, s).
160		160	NMR1(500 MHz); 9.33 (1H, s), 8.62 (1H, d, J=2.9 Hz), 8.37-8.31 (1H, m), 7.55 (1H, s), 7.39-7.20 (8H, m), 7.12-6.98 (3H, m), 6.84 (1H, dd, J=8.2, 2.6 Hz), 5.04 (2H, s), 4.91 (2H, s), 3.81 (2H, s), 3.69 (3H, s), 2.94 (2H, t, J=7.2 Hz), 1.70 (6H, s).
161		37	NMR2(500 MHz); 7.36-7.29 (2H, m), 7.22-7.05 (4H, m), 6.90 (1H, d, J=8.2 Hz), 6.45 (1H, s), 5.66 (1H, s), 4.53-4.46 (2H, m), 4.16-4.08 (2H, m), 3.80 (2H, s), 2.86 (2H, t, J=6.9 Hz), 2.31-2.22 (2H, m).
162		37	NMR1(500 MHz); 9.35 (1H, s), 7.97 (1H, t, J=5.9 Hz), 7.40-7.33 (1H, m), 7.30 (1H, t, J=7.5 Hz), 7.25-7.16 (2H, m), 7.11-6.99 (2H, m), 6.84 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.11-4.07 (2H, m), 3.98-3.51 (2H, m), 3.30-3.25 (2H, m), 2.81-2.78 (2H, m), 2.29-2.24 (2H, m).
163		46	NMR1(500 MHz); 9.64 (1H, s), 7.99-7.91 (2H, m), 7.86 (1H, dt, J=8.0, 1.4 Hz), 7.75 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.60 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.21 (1H, s), 7.08 (1H, dd, J=8.4, 2.1 Hz), 6.88 (1H, d, J=8.0 Hz), 3.84 (2H, s), 3.58 (2H, s), 2.81 (2H, t, J=7.3 Hz), 1.64 (6H, s).

[0379]

[0380] [표 1-29]

REX	STR	RProp	데이터
164		46	NMR1 (500 MHz); 9.62 (1H, s), 7.98-7.91 (2H, m), 7.86 (1H, dt, J=8.1, 1.4 Hz), 7.75 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.60 (1H, t, J=7.6 Hz), 7.20 (1H, s), 7.08 (1H, dd, J=8.3, 2.2 Hz), 6.88 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.85-4.75 (1H, m), 4.15 (1H, dd, J=11.3, 7.2 Hz), 4.00-3.52 (3H, m), 2.81 (2H, t, J=7.2 Hz), 1.51 (3H, d, J=6.4 Hz).
165		60	NMR1 (500 MHz); 9.51 (1H, s), 8.50 (1H, d, J=2.2 Hz), 8.31 (1H, d, J=2.1 Hz), 7.74-7.61 (2H, m), 7.16 (1H, s), 7.07 (1H, dd, J=8.2, 2.2 Hz), 6.87 (1H, d, J=8.3 Hz), 4.85 (2H, s), 3.89-3.50 (2H, m), 2.80 (2H, t, J=7.3 Hz), 2.33 (3H, s), 1.60 (6H, s).
166		46	NMR1 (500 MHz); 9.51 (1H, s), 8.52-8.48 (1H, m), 8.33-8.29 (1H, m), 7.94-7.91 (1H, m), 7.68 (1H, s), 7.15 (1H, s), 7.07 (1H, dd, J=8.3, 2.2 Hz), 6.87 (1H, d, J=8.2 Hz), 3.84 (2H, s), 3.57 (2H, s), 2.81 (2H, t, J=7.3 Hz), 2.34 (3H, s), 1.66 (6H, s).
167		46	NMR1 (500 MHz); 9.51 (1H, s), 8.51 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.31 (1H, s), 7.93 (1H, s), 7.68 (1H, s), 7.15 (1H, s), 7.07 (1H, dd, J=8.2, 2.2 Hz), 6.87 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.85-4.75 (1H, m), 4.23-4.11 (1H, m), 3.98-3.51 (3H, m), 2.81 (2H, t, J=7.1 Hz), 2.34 (3H, s), 1.52 (3H, d, J=6.3 Hz).

[0381]

[0382] 실시예 1

[0383] 4-[2-[[2-(5-플루오로피리딘-3-일)-8,8-디메틸-7H-퓨리노[8,9-b][1,3]옥사졸-4-일]아미노]에틸]-2-페닐페놀의 합성

[0384] 질소 분위기 하에, 4-[2-[[2-(2-아이오도-8,8-디메틸-7H-퓨리노[8,9-b][1,3]옥사졸-4-일]아미노]에틸]-2-페닐페놀 (60.0 mg), 5-플루오로피리딘-3-보론산 (24.1 mg), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM (9.3 mg), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (48.3 mg), 및 DME/물 (4/1) (2 ml)의 혼합물을 가열 하에 환류 하에 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시킨 다음, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (헥산/AcOEt)에 의해 정제하였다. 생성물을 헥산/AcOEt로 세척하여 목적 화합물 (39.0 mg)을 수득하였다.

[0385] 실시예 2

[0386] 2-(2-플루오로페닐)-4-[2-[[2-(5-플루오로피리딘-3-일)-8,8-디메틸-7H-퓨리노[8,9-b][1,3]옥사졸-4-일]아미노]에틸]페놀의 합성

[0387] 질소 분위기 하에, 2-(2-플루오로페닐)-4-[2-[[2-(2-아이오도-8,8-디메틸-7H-퓨리노[8,9-b][1,3]옥사졸-4-일]아미노]에틸]페놀 (60.0 mg), 5-플루오로피리딘-3-보론산 (23.3 mg), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM (9.0 mg), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (46.7 mg), 및 DME/물 (4/1) (2 ml)의 혼합물을 가열 하에 환류 하에 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시킨 다음, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (헥산/AcOEt)에 의해 정제하였다. 생성물을 헥산/AcOEt로 세척하여 목적 화합물 (36.0 mg)을 수득하였다.

[0388] 실시예 13

[0389] 4-[2-[[2-(5-플루오로피리딘-3-일)-8,8-디메틸-7H-퓨리노[8,9-b][1,3]옥사졸-4-일]아미노]에틸]-2-(3-메톡시페닐)페놀의 합성

[0390] THF/EtOH (2 ml) 중 2-(5-플루오로피리딘-3-일)-N-[2-[3-(3-메톡시페닐)-4-페닐메톡시페닐]에틸]-8,8-디메틸-7H-퓨리노[8,9-b][1,3]옥사졸-4-아민 (102 mg)의 용액에 수산화팔라듐-담지 탄소 (102 mg)를 첨가하고, 혼합물

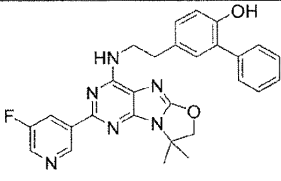
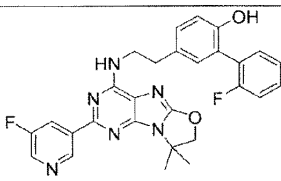
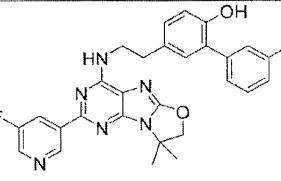
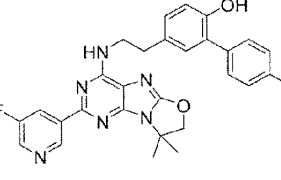
을 수소 분위기 하에 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 여기에 AcOH (0.5 ml)를 첨가하고, 혼합물을 3시간 동안 추가로 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시킨 다음, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (헥산/AcOEt)에 의해 정제하였다. 생성물을 EtOH/물로 결정화하여 목적 화합물 (52.1 mg)을 수득하였다.

- [0391] 실시예 17
- [0392] 3-[5-[2-[[2-(5-플루오로피리딘-3-일)-8,8-디메틸-7H-퓨리노[8,9-b][1,3]옥사졸-4-일]아미노]에틸]-2-히드록시페닐]벤조니트릴의 합성
- [0393] 3-[2-히드록시-5-[2-[[2-(2-아이오도-8,8-디메틸-7H-퓨리노[8,9-b][1,3]옥사졸-4-일]아미노]에틸]페닐]벤조니트릴 (244 mg), 5-플루오로피리딘-3-보론산 (93 mg), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> · DCM (18.0 mg), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (188 mg), 및 1,4-디옥산/물 (4/1) (1 ml)의 혼합물을 질소 분위기 하에 90°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 칼럼 크로마토그래피 (헥산/AcOEt)에 의해 정제하였다. 생성물을 헥산/AcOEt로 세척하여 목적 화합물 (197 mg)을 수득하였다.
- [0394] 실시예 19
- [0395] 4-[2-[[2-(5-플루오로피리딘-3-일)-8,8-디메틸-7H-퓨리노[8,9-b][1,3]옥사졸-4-일]아미노]에틸]-2-(4-히드록시페닐)페놀의 합성
- [0396] 2-(4-히드록시페닐)-4-[2-[[2-(2-아이오도-8,8-디메틸-7H-퓨리노[8,9-b][1,3]옥사졸-4-일]아미노]에틸]페놀 (70.0 mg), 5-플루오로피리딘-3-보론산 (27.2 mg), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> · DCM (5.3 mg), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (54.7 mg), 및 1,4-디옥산/물 (4/1) (1 ml)의 혼합물을 질소 분위기 하에 90°C에서 2시간 동안 교반하였다. 여기에 물 및 N-아세틸-L-시스테인 (21.0 mg)을 첨가하고, 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 고체 침전물을 여과에 의해 수집하여 목적 화합물 (58.2 mg)을 수득하였다.
- [0397] 실시예 32
- [0398] 4-[2-[[2-(5-플루오로피리딘-3-일)-8,8-디메틸-7H-퓨리노[8,9-b][1,3]옥사졸-4-일]아미노]에틸]-2-피리딘-3-일페놀의 합성
- [0399] 4-[2-[[2-(2-아이오도-8,8-디메틸-7H-퓨리노[8,9-b][1,3]옥사졸-4-일]아미노]에틸]-2-피리딘-3-일페놀 (88.8 mg), 5-플루오로피리딘-3-보론산 (35.5 mg), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> · DCM (6.9 mg), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (71.4 mg), 및 1,4-디옥산/물 (4/1) (1 ml)의 혼합물을 질소 분위기 하에 90°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 칼럼 크로마토그래피 (헥산/AcOEt/MeOH)에 의해 정제하였다. 생성물을 EtOH/물로 세척한 다음, DME 중에 용해시키고, 여기에 2,4,6-메르캅트리아진-담지 실리카 겔을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 불용성 물질을 여과에 의해 제거하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 헥산으로 세척하여 목적 화합물 (2.2 mg)을 수득하였다.
- [0400] 실시예 43
- [0401] 2-(5-플루오로피리딘-3-일)-4-[2-[[2-(5-플루오로피리딘-3-일)-8,8-디메틸-7H-퓨리노[8,9-b][1,3]옥사졸-4-일]아미노]에틸]페놀의 합성
- [0402] 2-(5-플루오로피리딘-3-일)-4-[2-[[2-(2-아이오도-8,8-디메틸-7H-퓨리노[8,9-b][1,3]옥사졸-4-일]아미노]에틸]페놀 (82.6 mg), 5-플루오로피리딘-3-보론산 (32.0 mg), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> · DCM (6.2 mg), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (64.2 mg), 및 1,4-디옥산/물 (4/1) (1.5 ml)의 혼합물을 질소 분위기 하에 90°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 칼럼 크로마토그래피 (헥산/AcOEt)에 의해 정제하였다. 생성물을 헥산/AcOEt로 세척하여 목적 화합물 (62.9 mg)을 수득하였다.
- [0403] 실시예 46
- [0404] 5-[4-[2-(4-히드록시-3-페닐페닐)에틸아미노]-8,8-디메틸-7H-퓨리노[8,9-b][1,3]옥사졸-2-일]피리딘-3-카르보니트릴의 합성
- [0405] 질소 분위기 하에, 4-[2-[[2-(2-아이오도-8,8-디메틸-7H-퓨리노[8,9-b][1,3]옥사졸-4-일]아미노]에틸]-2-페닐페놀 (84.0 mg), 5-시아노피리딘-3-보론산 (35.3 mg), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> · DCM (13.0 mg), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (67.6 mg), 및 DME/물 (4/1) (3 ml)의 혼합물을 가열 하에 환류 하에 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 생성물을 MeOH/AcOEt로 세척하여 목적 화합물 (44.6 mg)을 수득하였다.

- [0406] 실시예 62
- [0407] 3-[5-[2-[2-[5-(디플루오로메틸)피리딘-3-일]-8,8-디메틸-7H-퓨리노[8,9-b][1,3]옥사졸-4-일]아미노]에틸]-2-히드록시페닐]벤조니트릴의 합성
- [0408] 5-디플루오로메틸피리딘-3-브로마이드 (56.5 mg), 비스피나콜 디보란 (83.0 mg), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM (29.6 mg), AcOK (71.1 mg), 및 1,4-디옥산 (4 ml)의 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음, 여기에 3-[2-히드록시-5-[2-[2-아이오도-8,8-디메틸-7H-퓨리노[8,9-b][1,3]옥사졸-4-일]아미노]에틸]페닐]벤조니트릴 (100 mg), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM (14.8 mg), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (77.0 mg), 및 물 (1 ml)의 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여과물을 농축시킨 다음, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (헥산/AcOEt)에 의해 정제하였다. 생성물을 DCM/헥산으로 세척하여 목적 화합물 (63.2 mg)을 수득하였다.
- [0409] 실시예 121
- [0410] 2-시클로헥실-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-8,8-디메틸-7H-퓨리노[8,9-b][1,3]옥사졸-4-아민의 합성
- [0411] THF/EtOH (1/1) (2 ml) 중 2-(시클로헥센-1-일)-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-8,8-디메틸-7H-퓨리노[8,9-b][1,3]옥사졸-4-아민 (30 mg)의 용액에 수산화팔라듐-담지 탄소 (15 mg)를 첨가하고, 혼합물을 수소 분위기 하에 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시킨 다음, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (헥산/AcOEt)에 의해 정제하였다. 생성물을 헥산/AcOEt로 세척하여 목적 화합물 (21 mg)을 수득하였다.
- [0412] 실시예 127
- [0413] 2-브로모-4-[2-[2-(5-플루오로피리딘-3-일)-8,8-디메틸-7H-퓨리노[8,9-b][1,3]옥사졸-4-일]아미노]에틸]페놀의 합성
- [0414] DMF (10 ml) 중 4-[2-[2-(5-플루오로피리딘-3-일)-8,8-디메틸-7H-퓨리노[8,9-b][1,3]옥사졸-4-일]아미노]에틸]페놀 (388 mg)의 용액에 0℃에서 NBS (181 mg)를 첨가하고, 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 그 후, NBS (57 mg)를 여기에 여러 부분으로 첨가하고, 혼합물을 밤새 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 혼합물을 AcOEt로 추출하였다. 유기 층을 물 및 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (헥산/AcOEt)에 의해 정제하여 목적 화합물 (155 mg)을 수득하였다.
- [0415] 실시예 139
- [0416] N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-8,8-디메틸-2-[5-(메틸아미노)피리딘-3-일]-7H-퓨리노[8,9-b][1,3]옥사졸-4-아민의 합성
- [0417] MeCN (3 ml) 중 tert-부틸 N-[5-[4-[2-(1H-인돌-3-일)에틸아미노]-8,8-디메틸-7H-퓨리노[8,9-b][1,3]옥사졸-2-일]피리딘-3-일]-N-메틸카르바메이트 (55 mg)의 현탁액에 아이오딘화나트륨 (74.3 mg) 및 트리메틸실릴 클로라이드 (0.051 ml)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 혼합물을 AcOEt로 추출하였다. 유기 층을 물로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물에 MeCN (3 ml)을 첨가하고, 여기에 탄산은 (54.7 mg)을 0℃에서 첨가하고, 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 불용성 물질을 여과하고, 여과물을 농축시킨 다음, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (헥산/AcOEt)에 의해 정제하였다. 수득된 고체를 DCM/헥산으로 세척하여 목적 화합물 (13.7 mg)을 수득하였다.
- [0418] 실시예 3 내지 12, 14 내지 16, 18, 20 내지 31, 33 내지 42, 44 내지 45, 47 내지 61, 63 내지 120, 122 내지 126, 128 내지 138, 및 140 내지 146의 화합물을 실시예 1, 2, 13, 17, 19, 32, 43, 46, 62, 121, 127 및 139와 동일한 방식으로 제조하였다. 실시예 1 내지 146의 화합물의 구조식 및 물리화학적 데이터는 표 2-1 내지 2-34에 제시된다.

[0419]

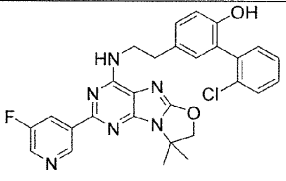
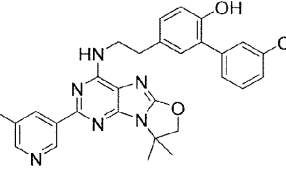
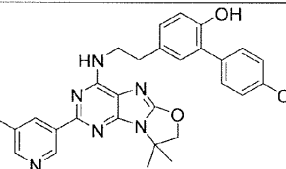
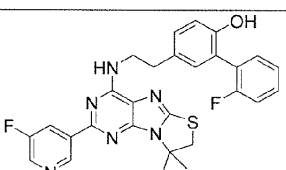
[표 2-1]

EX	STR	Prop	데이터
1		1	NMR1 (500 MHz); 9.35 (1H, s), 9.30 (1H, s), 8.63 (1H, d, J=2.8 Hz), 8.39-8.32 (1H, m), 7.54 (1H, s), 7.51-7.46 (2H, m), 7.37-7.30 (2H, m), 7.29-7.22 (1H, m), 7.15 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.06 (1H, dd, J=8.2, 2.3 Hz), 6.85 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.91 (2H, s), 3.78 (2H, s), 2.89 (2H, t, J=7.3 Hz), 1.71 (6H, s).
2		2	NMR1 (500 MHz); 9.37-9.31 (2H, m), 8.62 (1H, d, J=2.8 Hz), 8.38-8.31 (1H, m), 7.53 (1H, s), 7.39-7.31 (1H, m), 7.31-7.25 (1H, m), 7.21-7.10 (3H, m), 7.10-7.03 (1H, m), 6.84 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.91 (2H, s), 3.77 (2H, s), 2.88 (2H, t, J=7.4 Hz), 1.71 (6H, s).
3		1	NMR1 (500 MHz); 9.46 (1H, s), 9.34 (1H, s), 8.62 (1H, d, J=2.9 Hz), 8.37-8.31 (1H, m), 7.54 (1H, s), 7.40-7.25 (3H, m), 7.21-7.17 (1H, m), 7.13-7.05 (2H, m), 6.85 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.91 (2H, s), 3.79 (2H, s), 2.89 (2H, t, J=7.2 Hz), 1.71 (6H, s).
4		1	NMR1 (500 MHz); 9.38 (1H, s), 9.35 (1H, s), 8.63 (1H, d, J=2.9 Hz), 8.38-8.32 (1H, m), 7.56-7.49 (3H, m), 7.20-7.11 (3H, m), 7.06 (1H, dd, J=8.2, 2.2 Hz), 6.85 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.91 (2H, s), 3.78 (2H, s), 2.88 (2H, t, J=7.4 Hz), 1.71 (6H, s).

[0420]

[0421]

[표 2-2]

EX	STR	Prop	데이터
5		17	NMR1 (500 MHz); 9.35-9.31 (1H, m), 9.27 (1H, s), 8.61 (1H, d, J=2.8 Hz), 8.36-8.30 (1H, m), 7.51 (1H, s), 7.45 (1H, dd, J=7.4, 1.7 Hz), 7.35-7.20 (3H, m), 7.12 (1H, dd, J=8.3, 2.3 Hz), 6.98 (1H, d, J=2.3 Hz), 6.83 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.91 (2H, s), 3.77 (2H, s), 2.91-2.84 (2H, m), 1.71 (6H, s).
6		17	NMR1 (500 MHz); 9.47 (1H, s), 9.34 (1H, s), 8.62 (1H, d, J=2.9 Hz), 8.39-8.30 (1H, m), 7.55-7.49 (2H, m), 7.44 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.39-7.30 (2H, m), 7.18 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.10 (1H, dd, J=8.2, 2.2 Hz), 6.85 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.91 (2H, s), 3.79 (2H, s), 2.89 (2H, t, J=7.1 Hz), 1.71 (6H, s).
7		17	NMR1 (500 MHz); 9.43 (1H, s), 9.35 (1H, s), 8.63 (1H, d, J=2.9 Hz), 8.35 (1H, d, J=9.7 Hz), 7.55-7.49 (3H, m), 7.41-7.35 (2H, m), 7.18 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.08 (1H, dd, J=8.2, 2.2 Hz), 6.85 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.91 (2H, s), 3.78 (2H, s), 2.89 (2H, t, J=7.2 Hz), 1.71 (6H, s).
8		1	NMR1 (500 MHz); 9.35 (1H, s), 9.33 (1H, s), 8.63 (1H, d, J=2.9 Hz), 8.38-8.32 (1H, m), 7.81 (1H, s), 7.38-7.30 (1H, m), 7.27-7.23 (1H, m), 7.21-7.10 (3H, m), 7.07 (1H, s), 6.84 (1H, d, J=8.2 Hz), 3.90 (2H, s), 3.78 (2H, s), 2.89 (2H, t, J=7.4 Hz), 1.78 (6H, s).

[0422]

[0423]

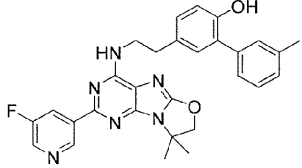
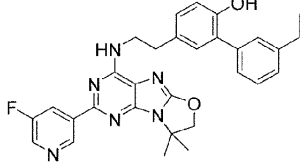
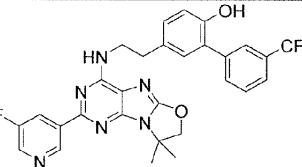
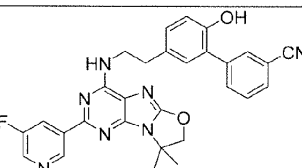
[표 2-3]

EX	STR	Prop	데이터
9		1	NMR1 (500 MHz); 9.46 (1H, s), 9.35 (1H, s), 8.63 (1H, d, J=2.9 Hz), 8.35 (1H, d, J=10.1 Hz), 7.82 (1H, s), 7.41-7.33 (1H, m), 7.33-7.25 (2H, m), 7.21-7.17 (1H, m), 7.13-7.05 (2H, m), 6.85 (1H, d, J=8.2 Hz), 3.90 (2H, s), 3.80 (2H, s), 2.90 (2H, t, J=6.8 Hz), 1.77 (6H, s).
10		17	NMR1 (500 MHz); 9.46 (1H, s), 9.33 (1H, s), 8.61 (1H, d, J=2.9 Hz), 8.36-8.30 (1H, m), 7.53 (1H, s), 7.27-7.04 (5H, m), 6.85 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.90 (2H, s), 3.78 (2H, s), 2.88 (2H, t, J=7.3 Hz), 1.71 (6H, s).
11		17	NMR1 (500 MHz); 9.48 (1H, s), 9.33 (1H, s), 8.61 (1H, d, J=2.9 Hz), 8.37-8.30 (1H, m), 7.53 (1H, s), 7.40-7.31 (1H, m), 7.20-7.05 (4H, m), 6.86 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.91 (2H, s), 3.78 (2H, s), 2.89 (2H, t, J=7.3 Hz), 1.71 (6H, s).
12		17	NMR1 (500 MHz); 9.61 (1H, s), 9.32 (1H, s), 8.61 (1H, d, J=2.8 Hz), 8.36-8.29 (1H, m), 7.53 (1H, s), 7.25-7.07 (5H, m), 6.85 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.90 (2H, s), 3.79 (2H, s), 2.89 (2H, t, J=7.1 Hz), 1.71 (6H, s).
13		13	NMR1 (500 MHz); 9.34 (1H, s), 9.29 (1H, s), 8.62 (1H, d, J=2.9 Hz), 8.38-8.31 (1H, m), 7.52 (1H, s), 7.24 (1H, t, J=8.2 Hz), 7.15 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.10-7.01 (3H, m), 6.87-6.81 (2H, m), 4.91 (2H, s), 3.87-3.70 (5H, m), 2.89 (2H, t, J=7.3 Hz), 1.71 (6H, s).

[0424]

[0425]

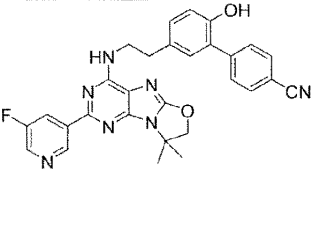
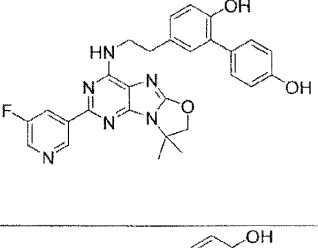
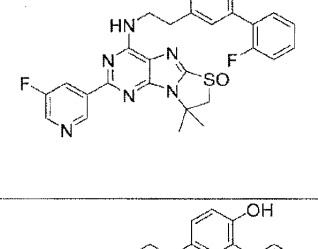
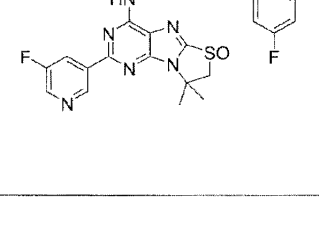
[표 2-4]

EX	STR	Prop	데이터
14		17	NMR1 (500 MHz); 9.35 (1H, s), 9.24 (1H, s), 8.62 (1H, d, J=2.8 Hz), 8.38-8.32 (1H, m), 7.53 (1H, s), 7.30-7.25 (2H, m), 7.21 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.15-7.11 (1H, m), 7.10-7.02 (2H, m), 6.83 (1H, d, J=8.1 Hz), 4.91 (2H, s), 3.78 (2H, s), 2.89 (2H, t, J=7.2 Hz), 2.31 (3H, s), 1.71 (6H, s).
15		17	NMR1 (500 MHz); 9.35 (1H, s), 9.25 (1H, s), 8.62 (1H, d, J=2.9 Hz), 8.38-8.32 (1H, m), 7.53 (1H, s), 7.32-7.27 (2H, m), 7.24 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.14 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.12-7.08 (1H, m), 7.05 (1H, dd, J=8.2, 2.3 Hz), 6.84 (1H, d, J=8.1 Hz), 4.91 (2H, s), 3.78 (2H, s), 2.89 (2H, t, J=7.2 Hz), 2.60 (2H, q, J=7.6 Hz), 1.71 (6H, s), 1.18 (3H, t, J=7.6 Hz).
16		17	NMR1 (500 MHz); 9.54 (1H, s), 9.33 (1H, s), 8.61 (1H, d, J=2.8 Hz), 8.36-8.30 (1H, m), 7.82 (1H, s), 7.78 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.66-7.50 (3H, m), 7.23 (1H, s), 7.12 (1H, dd, J=8.3, 2.2 Hz), 6.88 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.91 (2H, s), 3.80 (2H, s), 2.91 (2H, t, J=7.2 Hz), 1.71 (6H, s).
17		17	NMR1 (500 MHz); 9.58 (1H, s), 9.34 (1H, s), 8.61 (1H, d, J=2.9 Hz), 8.37-8.30 (1H, m), 7.90 (1H, s), 7.84 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.73 (1H, dt, J=7.8, 1.4 Hz), 7.59-7.52 (2H, m), 7.24 (1H, s), 7.12 (1H, dd, J=8.2, 2.2 Hz), 6.87 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.91 (2H, s), 3.79 (2H, s), 2.90 (2H, t, J=7.2 Hz), 1.71 (6H, s).

[0426]

[0427]

[표 2-5]

EX	STR	Prop	데이터
18		17	NMR1 (500 MHz); 9.64 (1H, s), 9.35 (1H, s), 8.64 (1H, d, J=2.9 Hz), 8.35 (1H, d, J=9.9 Hz), 7.80 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.72 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.55 (1H, s), 7.24 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.14 (1H, dd, J=8.3, 2.2 Hz), 6.88 (1H, d, J=8.3 Hz), 4.92 (2H, s), 3.80 (2H, s), 2.90 (2H, t, J=7.3 Hz), 1.71 (6H, s).
19		19	NMR1 (500 MHz); 9.40-9.32 (2H, m), 9.15 (1H, s), 8.63 (1H, d, J=2.9 Hz), 8.36 (1H, d, J=10.1 Hz), 7.52 (1H, s), 7.30 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.09 (1H, s), 6.99 (1H, dd, J=8.1, 2.2 Hz), 6.80 (1H, d, J=8.1 Hz), 6.72 (2H, d, J=8.5 Hz), 4.91 (2H, s), 3.76 (2H, s), 2.87 (2H, t, J=7.4 Hz), 1.71 (6H, s).
20		1	NMR1 (500 MHz); 9.40 (1H, s), 9.35 (1H, s), 8.68 (1H, d, J=2.9 Hz), 8.54 (1H, t, J=5.8 Hz), 8.45-8.38 (1H, m), 7.37-7.29 (1H, m), 7.25-7.11 (4H, m), 7.10-7.06 (1H, m), 6.83 (1H, d, J=8.2 Hz), 3.97 (1H, d, J=14.2 Hz), 3.93-3.79 (3H, m), 2.94 (2H, t, J=7.1 Hz), 1.93 (3H, s), 1.88 (3H, s).
21		1	NMR1 (500 MHz); 9.46 (1H, s), 9.40 (1H, s), 8.68 (1H, d, J=2.9 Hz), 8.54 (1H, t, J=5.7 Hz), 8.42 (1H, s), 7.40-7.33 (1H, m), 7.36-7.24 (2H, m), 7.24-7.20 (1H, m), 7.13-7.04 (2H, m), 6.84 (1H, d, J=8.2 Hz), 3.96 (1H, d, J=14.2 Hz), 3.91-3.81 (3H, m), 2.95 (2H, t, J=7.1 Hz), 1.93 (3H, s), 1.88 (3H, s).

[0428]

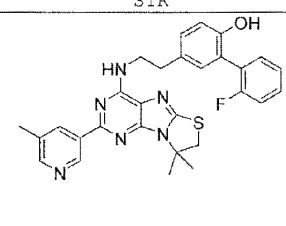
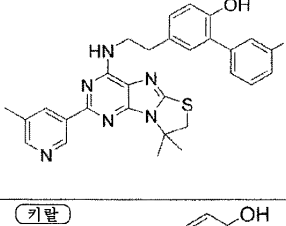
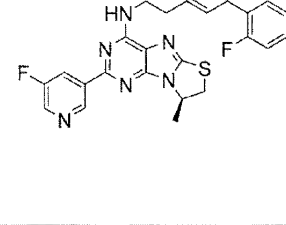
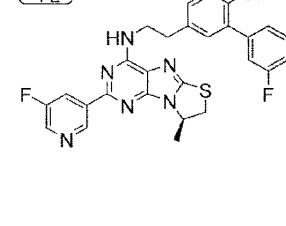
[0429]

[표 2-6]

EX	STR	Prop	데이터
22		1	NMR1(500 MHz); 9.32 (1H, s), 9.30 (1H, s), 8.47-8.42 (1H, m), 8.40 (1H, s), 7.54-7.48 (2H, m), 7.45 (1H, s), 7.37-7.31 (2H, m), 7.30-7.23 (1H, m), 7.16 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.08 (1H, dd, J=8.1, 2.2 Hz), 6.86 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.90 (2H, s), 3.77 (2H, s), 2.89 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.34 (3H, s), 1.71 (6H, s).
23		1	NMR1(500 MHz); 9.37 (1H, s), 9.28 (1H, s), 8.46-8.42 (1H, m), 8.39 (1H, s), 7.46 (1H, s), 7.38-7.28 (2H, m), 7.24-7.11 (3H, m), 7.08 (1H, d, J=2.2 Hz), 6.86 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.90 (2H, s), 3.75 (2H, s), 2.88 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.32 (3H, s), 1.71 (6H, s).
24		1	NMR1(500 MHz); 9.48 (1H, s), 9.28 (1H, s), 8.46-8.42 (1H, m), 8.39 (1H, s), 7.45 (1H, s), 7.42-7.27 (3H, m), 7.20 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.14-7.06 (2H, m), 6.87 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.90 (2H, s), 3.78 (2H, s), 2.90 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.34 (3H, s), 1.71 (6H, s).
25		1	NMR1(500 MHz); 9.41 (1H, s), 9.29 (1H, s), 8.45 (1H, d, J=2.2 Hz), 8.39 (1H, s), 7.58-7.50 (2H, m), 7.45 (1H, s), 7.20-7.12 (3H, m), 7.07 (1H, dd, J=8.2, 2.2 Hz), 6.86 (1H, d, J=8.1 Hz), 4.90 (2H, s), 3.77 (2H, s), 2.89 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.34 (3H, s), 1.71 (6H, s).

[0430]

[0431] [표 2-7]

EX	STR	Prop	데이터
26		1	NMR1(500 MHz); 9.35 (1H, s), 9.29 (1H, s), 8.45 (1H, s), 8.40 (1H, s), 7.74 (1H, s), 7.39-7.32 (1H, m), 7.28 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.23-7.11 (3H, m), 7.08 (1H, s), 6.86 (1H, d, J=8.2 Hz), 3.89 (2H, s), 3.76 (2H, s), 2.89 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.32 (3H, s), 1.78 (6H, s).
27		1	NMR1(500 MHz); 9.48 (1H, s), 9.30 (1H, s), 8.45 (1H, d, J=2.2 Hz), 8.40 (1H, s), 7.73 (1H, s), 7.41-7.27 (3H, m), 7.20 (1H, s), 7.13-7.06 (2H, m), 6.87 (1H, d, J=8.2 Hz), 3.89 (2H, s), 3.78 (2H, s), 2.91 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.34 (3H, s), 1.78 (6H, s).
28	<b>키랄</b> 	1	NMR1(500 MHz); 9.34 (2H, s), 8.63 (1H, d, J=2.9 Hz), 8.37-8.30 (1H, m), 7.82 (1H, s), 7.38-7.30 (1H, m), 7.27-7.23 (1H, m), 7.21-7.09 (3H, m), 7.07 (1H, s), 6.83 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.95-4.85 (1H, m), 4.20 (1H, dd, J=11.2, 7.1 Hz), 3.79 (2H, s), 3.71 (1H, dd, J=11.1, 6.1 Hz), 2.89 (2H, t, J=7.3 Hz), 1.67 (3H, d, J=6.3 Hz).
29	<b>키랄</b> 	1	NMR1(400 MHz); 9.47 (1H, s), 9.34 (1H, s), 8.63 (1H, d, J=2.9 Hz), 8.34 (1H, d, J=10.1 Hz), 7.81 (1H, s), 7.42-7.23 (3H, m), 7.19 (1H, s), 7.13-7.04 (2H, m), 6.85 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.94-4.85 (1H, m), 4.20 (1H, dd, J=11.2, 7.1 Hz), 3.81 (2H, s), 3.71 (1H, dd, J=11.3, 6.1 Hz), 2.98-2.83 (2H, m), 1.67 (3H, d, J=6.3 Hz).

[0432]

[0433]

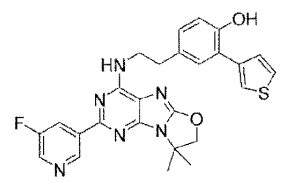
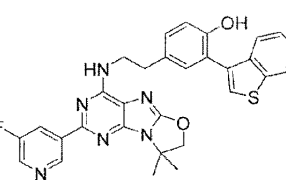
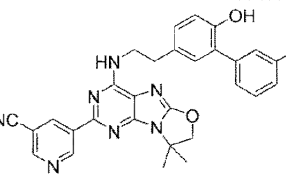
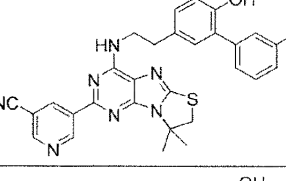
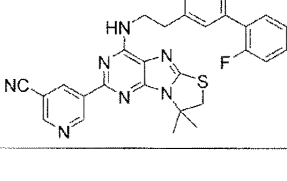
[표 2-8]

EX	STR	Prop	데이터
30	<p>키랄</p>	1	NMR1 (500 MHz); 9.34 (2H, s), 8.63 (1H, d, J=2.9 Hz), 8.37-8.30 (1H, m), 7.82 (1H, s), 7.38-7.30 (1H, m), 7.27-7.23 (1H, m), 7.21-7.09 (3H, m), 7.07 (1H, s), 6.84 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.95-4.85 (1H, m), 4.20 (1H, dd, J=11.2, 7.1 Hz), 3.79 (2H, s), 3.71 (1H, dd, J=11.2, 6.1 Hz), 2.90 (2H, t, J=7.4 Hz), 1.67 (3H, d, J=6.4 Hz).
31	<p>키랄</p>	1	NMR1 (500 MHz); 9.47 (1H, s), 9.34 (1H, s), 8.63 (1H, d, J=2.9 Hz), 8.37-8.31 (1H, m), 7.82 (1H, s), 7.41-7.23 (3H, m), 7.19 (1H, s), 7.13-7.05 (2H, m), 6.85 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.94-4.84 (1H, m), 4.20 (1H, dd, J=11.2, 7.1 Hz), 3.80 (2H, s), 3.71 (1H, dd, J=11.2, 6.1 Hz), 2.91 (2H, t, J=7.1 Hz), 1.67 (3H, d, J=6.4 Hz).
32		32	NMR1 (500 MHz); 9.54 (1H, s), 9.33 (1H, s), 8.68-8.60 (2H, m), 8.46 (1H, dd, J=4.7, 1.7 Hz), 8.37-8.31 (1H, m), 7.90-7.84 (1H, m), 7.54 (1H, s), 7.37 (1H, dd, J=7.9, 4.7 Hz), 7.20 (1H, s), 7.12 (1H, dd, J=8.2, 2.3 Hz), 6.87 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.91 (2H, s), 3.79 (2H, s), 2.90 (2H, t, J=7.2 Hz), 1.71 (6H, s).
33		17	NMR1 (500 MHz); 9.95 (1H, s), 9.36 (1H, s), 8.63 (1H, d, J=2.9 Hz), 8.37 (1H, d, J=9.8 Hz), 7.58-7.48 (3H, m), 7.45 (1H, dd, J=5.1, 1.2 Hz), 7.09-7.01 (2H, m), 6.85 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.91 (2H, s), 3.79 (2H, s), 2.89 (2H, t, J=7.4 Hz), 1.71 (6H, s).

[0434]

[0435]

[표 2-9]

EX	STR	Prop	데이터
34		17	NMR1(500 MHz); 9.55 (1H, s), 9.36 (1H, s), 8.63 (1H, d, J=2.9 Hz), 8.37 (1H, d, J=9.8 Hz), 7.77-7.72 (1H, m), 7.59-7.47 (3H, m), 7.40 (1H, s), 7.02 (1H, dd, J=8.2, 2.2 Hz), 6.84 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.91 (2H, s), 3.78 (2H, s), 2.88 (2H, t, J=7.4 Hz), 1.71 (6H, s).
35		17	NMR1(500 MHz); 9.36-9.31 (2H, m), 8.61 (1H, d, J=2.9 Hz), 8.36-8.30 (1H, m), 8.03-7.96 (1H, m), 7.61-7.50 (3H, m), 7.38-7.31 (1H, m), 7.28 (1H, t, J=7.4 Hz), 7.20-7.14 (2H, m), 6.92 (1H, d, J=8.0 Hz), 4.91 (2H, s), 3.80 (2H, s), 2.91 (2H, t, J=7.3 Hz), 1.71 (6H, s).
36		1	NMR1(500 MHz); 9.66 (1H, d, J=2.1 Hz), 9.46 (1H, s), 9.05 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.94 (1H, s), 7.57 (1H, s), 7.43-7.21 (3H, m), 7.18 (1H, s), 7.13-7.04 (2H, m), 6.85 (1H, d, J=8.1 Hz), 4.91 (2H, s), 3.81 (2H, s), 2.90 (2H, t, J=7.1 Hz), 1.72 (6H, s).
37		1	NMR1(500 MHz); 9.67 (1H, s), 9.46 (1H, s), 9.06 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.95 (1H, s), 7.85 (1H, s), 7.40-7.32 (1H, m), 7.30-7.21 (2H, m), 7.18 (1H, s), 7.13-7.04 (2H, m), 6.84 (1H, d, J=8.2 Hz), 3.90 (2H, s), 3.82 (2H, s), 2.94-2.87 (2H, m), 1.78 (6H, s).
38		1	NMR1(500 MHz); 9.68 (1H, s), 9.33 (1H, s), 9.07 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.96 (1H, s), 7.84 (1H, s), 7.37-7.29 (1H, m), 7.25-7.11 (4H, m), 7.06 (1H, s), 6.83 (1H, d, J=8.2 Hz), 3.91 (2H, s), 3.81 (2H, s), 2.89 (2H, t, J=7.3 Hz), 1.79 (6H, s).

[0436]

[0437]

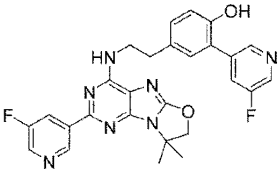
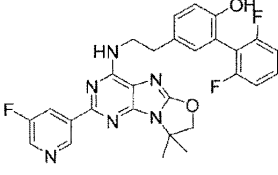
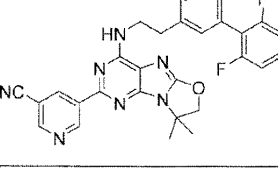
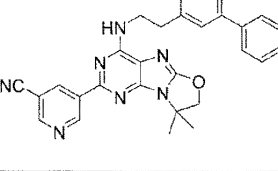
[표 2-10]

EX	STR	Prop	데이터
39	<p>키랄</p>	1	NMR1(500 MHz); 9.66 (1H, s), 9.32 (1H, s), 9.06 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.93 (1H, s), 7.84 (1H, s), 7.37-7.29 (1H, m), 7.26-7.10 (4H, m), 7.07 (1H, s), 6.83 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.95-4.85 (1H, m), 4.20 (1H, dd, J=11.2, 7.1 Hz), 3.81 (2H, s), 3.71 (1H, dd, J=11.2, 6.1 Hz), 2.90 (2H, t, J=7.3 Hz), 1.68 (3H, d, J=6.4 Hz).
40		17	NMR1(500 MHz); 9.32 (1H, s), 9.12 (1H, s), 8.64-8.59 (1H, m), 8.36-8.29 (1H, m), 7.49 (1H, s), 7.20-7.06 (4H, m), 7.01 (1H, d, J=7.4 Hz), 6.90 (1H, s), 6.81 (1H, d, J=8.1 Hz), 4.91 (2H, s), 3.78 (2H, s), 2.87 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.03 (3H, s), 1.71 (6H, s).
41		17	NMR1(500 MHz); 9.34 (1H, s), 8.90 (1H, s), 8.62 (1H, d, J=2.7 Hz), 8.38-8.31 (1H, m), 7.51 (1H, s), 7.31-7.24 (1H, m), 7.11-6.88 (5H, m), 6.81-6.76 (1H, m), 4.91 (2H, s), 3.75 (2H, s), 3.67 (3H, s), 2.86 (2H, t, J=7.5 Hz), 1.71 (6H, s).
42		17	NMR1(500 MHz); 9.38 (1H, s), 9.34 (1H, s), 8.62 (1H, d, J=2.8 Hz), 8.37-8.31 (1H, m), 7.53 (1H, s), 7.37-7.29 (1H, m), 7.21 (1H, td, J=9.8, 2.6 Hz), 7.13 (1H, dd, J=8.2, 2.3 Hz), 7.09-7.01 (2H, m), 6.84 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.91 (2H, s), 3.77 (2H, s), 2.91-2.84 (2H, m), 1.71 (6H, s).

[0438]

[0439]

[표 2-11]

EX	STR	Prop	데이터
43		43	NMR1 (500 MHz); 9.69 (1H, s), 9.32 (1H, s), 8.61 (1H, d, J=2.9 Hz), 8.56 (1H, s), 8.47 (1H, d, J=2.8 Hz), 8.36-8.30 (1H, m), 7.80-7.74 (1H, m), 7.54 (1H, s), 7.27 (1H, s), 7.15 (1H, dd, J=8.3, 2.2 Hz), 6.88 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.90 (2H, s), 3.80 (2H, s), 2.91 (2H, t, J=7.2 Hz), 1.71 (6H, s).
44		1	NMR1 (500 MHz); 9.47 (1H, s), 9.34 (1H, s), 8.61 (1H, d, J=2.9 Hz), 8.37-8.31 (1H, m), 7.53 (1H, s), 7.46-7.36 (1H, m), 7.18 (1H, dd, J=8.4, 2.3 Hz), 7.14-7.05 (3H, m), 6.88 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.91 (2H, s), 3.77 (2H, s), 2.88 (2H, t, J=7.5 Hz), 1.71 (6H, s).
45		1	NMR1 (500 MHz); 9.70-9.65 (1H, m), 9.47 (1H, s), 9.05 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.95 (1H, s), 7.56 (1H, s), 7.44-7.35 (1H, m), 7.18 (1H, dd, J=8.4, 2.3 Hz), 7.11-7.04 (3H, m), 6.87 (1H, d, J=8.3 Hz), 4.91 (2H, s), 3.79 (2H, s), 2.89 (2H, t, J=7.4 Hz), 1.72 (6H, s).
46		46	NMR2 (500 MHz); 9.79 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.92 (1H, t, J=2.1 Hz), 8.87 (1H, d, J=2.1 Hz), 7.49-7.42 (4H, m), 7.41-7.33 (1H, m), 7.15 (1H, dd, J=8.2, 2.2 Hz), 7.11 (1H, d, J=2.3 Hz), 6.93 (1H, d, J=8.2 Hz), 5.54-5.50 (1H, m), 5.41 (1H, s), 4.80 (2H, s), 4.00-3.92 (2H, m), 2.97 (2H, t, J=6.9 Hz), 1.81 (6H, s).

[0440]

[0441]

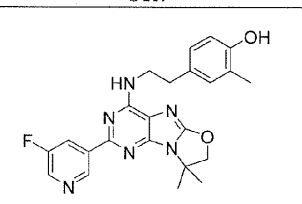
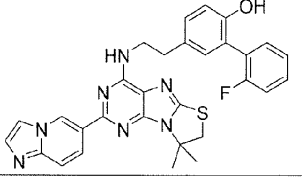
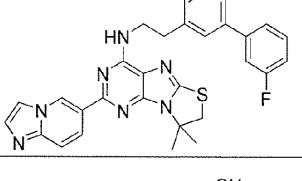
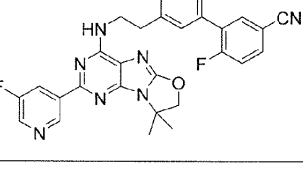
[표 2-12]

EX	STR	Prop	데이터
47		1	NMR1 (500 MHz); 9.36 (1H, s), 9.30 (1H, s), 8.64 (1H, d, J=2.9 Hz), 8.36 (1H, d, J=10.1 Hz), 7.82 (1H, s), 7.46 (2H, d, J=7.4 Hz), 7.33 (2H, t, J=7.5 Hz), 7.29-7.22 (1H, m), 7.15 (1H, s), 7.06 (1H, dd, J=8.2, 2.2 Hz), 6.84 (1H, d, J=8.2 Hz), 3.90 (2H, s), 3.79 (2H, s), 2.90 (2H, t, J=7.2 Hz), 1.78 (6H, s).
48		1	NMR1 (500 MHz); 9.69 (1H, s), 9.28 (1H, s), 9.08 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.97 (1H, s), 7.85 (1H, s), 7.43 (2H, d, J=7.3 Hz), 7.32 (2H, t, J=7.5 Hz), 7.28-7.21 (1H, m), 7.13 (1H, s), 7.07 (1H, dd, J=7.8, 2.2 Hz), 6.83 (1H, d, J=8.2 Hz), 3.91 (2H, s), 3.81 (2H, s), 2.92-2.88 (2H, m), 1.78 (6H, s).
49		1	NMR1 (500 MHz); 9.35 (1H, s), 9.29 (1H, s), 8.64 (1H, d, J=2.9 Hz), 8.35 (1H, d, J=10.1 Hz), 7.82 (1H, s), 7.45 (2H, d, J=7.4 Hz), 7.33 (2H, t, J=7.5 Hz), 7.29-7.22 (1H, m), 7.14 (1H, s), 7.06 (1H, dd, J=8.1, 2.3 Hz), 6.83 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.95-4.85 (1H, m), 4.20 (1H, dd, J=11.2, 7.1 Hz), 3.80 (2H, s), 3.71 (1H, dd, J=11.2, 6.1 Hz), 2.90 (2H, s), 1.67 (3H, d, J=6.4 Hz).
50		46	NMR1 (500 MHz); 9.68 (1H, s), 9.27 (1H, s), 9.08 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.95 (1H, s), 7.86 (1H, s), 7.43 (2H, d, J=6.9 Hz), 7.32 (2H, t, J=7.4 Hz), 7.28-7.21 (1H, m), 7.13 (1H, s), 7.07 (1H, d, J=8.3 Hz), 6.82 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.94-4.86 (1H, m), 4.21 (1H, dd, J=11.2, 7.1 Hz), 3.82 (2H, s), 3.72 (1H, dd, J=11.2, 6.1 Hz), 2.92-2.88 (2H, m), 1.68 (3H, d, J=6.4 Hz).

[0442]

[0443]

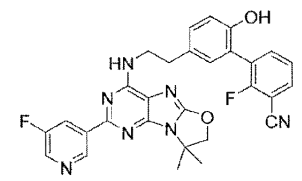
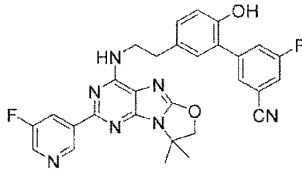
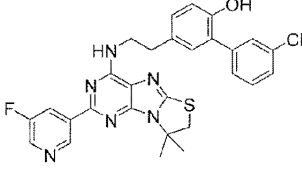
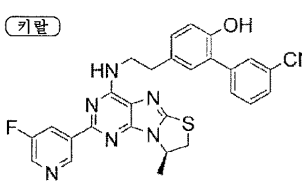
[표 2-13]

EX	STR	Prop	데이터
51		1	NMR1 (500 MHz); 9.36 (1H, s), 9.04 (1H, s), 8.64 (1H, d, J=2.9 Hz), 8.40-8.34 (1H, m), 7.51 (1H, s), 6.99 (1H, d, J=2.3 Hz), 6.88 (1H, dd, J=8.2, 2.2 Hz), 6.67 (1H, d, J=8.0 Hz), 4.91 (2H, s), 3.70 (2H, s), 2.79 (2H, t, J=7.6 Hz), 2.08 (3H, s), 1.72 (6H, s).
52		1	NMR1 (500 MHz); 9.39 (1H, s), 9.34 (1H, s), 8.18-8.12 (1H, m), 8.05 (1H, s), 7.68 (1H, s), 7.63-7.54 (2H, m), 7.37-7.24 (2H, m), 7.21-7.09 (4H, m), 6.85 (1H, d, J=8.2 Hz), 3.93-3.76 (4H, m), 2.93-2.87 (2H, m), 1.80 (6H, s).
53		1	NMR1 (500 MHz); 9.47 (1H, s), 9.39 (1H, s), 8.17-8.12 (1H, m), 8.07 (1H, s), 7.68 (1H, s), 7.61-7.55 (2H, m), 7.39-7.28 (3H, m), 7.23 (1H, s), 7.15-7.05 (2H, m), 6.86 (1H, d, J=8.1 Hz), 3.92-3.78 (4H, m), 2.91 (2H, t, J=7.0 Hz), 1.79 (6H, s).
54		1	NMR1 (500 MHz); 9.60 (1H, s), 9.33 (1H, s), 8.60 (1H, d, J=2.9 Hz), 8.36-8.30 (1H, m), 7.91-7.84 (1H, m), 7.79 (1H, dd, J=6.8, 2.2 Hz), 7.54 (1H, s), 7.48-7.41 (1H, m), 7.20-7.13 (2H, m), 6.86 (1H, d, J=8.1 Hz), 4.91 (2H, s), 3.78 (2H, s), 2.89 (2H, t, J=7.3 Hz), 1.71 (6H, s).

[0444]

[0445]

[표 2-14]

EX	STR	Prop	데이터
55		1	NMR1 (500 MHz); 9.61 (1H, s), 9.33 (1H, s), 8.61 (1H, d, J=2.9 Hz), 8.36-8.30 (1H, m), 7.89-7.84 (1H, m), 7.70-7.64 (1H, m), 7.57-7.51 (1H, m), 7.39 (1H, t, J=7.7 Hz), 7.18 (1H, dd, J=8.3, 2.2 Hz), 7.16-7.12 (1H, m), 6.87 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.91 (2H, s), 3.80 (2H, s), 2.90 (2H, t, J=7.3 Hz), 1.71 (6H, s).
56		1	NMR1 (500 MHz); 9.76 (1H, s), 9.32 (1H, s), 8.60 (1H, d, J=2.9 Hz), 8.36-8.29 (1H, m), 7.80 (1H, s), 7.77-7.65 (2H, m), 7.54 (1H, s), 7.29 (1H, s), 7.14 (1H, dd, J=8.3, 2.2 Hz), 6.87 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.90 (2H, s), 3.80 (2H, s), 2.90 (2H, t, J=7.2 Hz), 1.71 (6H, s).
57		1	NMR1 (500 MHz); 9.60 (1H, s), 9.35 (1H, s), 8.62 (1H, d, J=2.8 Hz), 8.34 (1H, d, J=10.2 Hz), 7.90 (1H, s), 7.82 (2H, d, J=7.8 Hz), 7.76-7.70 (1H, m), 7.55 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.24 (1H, s), 7.12 (1H, dd, J=8.3, 2.3 Hz), 6.86 (1H, d, J=8.2 Hz), 3.90 (2H, s), 3.80 (2H, s), 2.91 (2H, t, J=7.3 Hz), 1.77 (6H, s).
58		1	NMR1 (500 MHz); 9.58 (1H, s), 9.34 (1H, s), 8.62 (1H, d, J=2.9 Hz), 8.33 (1H, d, J=10.2 Hz), 7.93-7.77 (3H, m), 7.73 (1H, dt, J=7.8, 1.4 Hz), 7.55 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.24 (1H, s), 7.12 (1H, dd, J=8.3, 2.2 Hz), 6.86 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.94-4.84 (1H, m), 4.19 (1H, dd, J=11.2, 7.1 Hz), 3.81 (2H, s), 3.71 (1H, dd, J=11.1, 6.1 Hz), 2.91 (2H, t, J=7.2 Hz), 1.67 (3H, d, J=6.3 Hz).

[0446]

[0447]

[표 2-15]

EX	STR	Prop	데이터
59		1	NMR1 (500 MHz); 9.66 (1H, s), 9.59 (1H, s), 9.05 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.94 (1H, s), 7.90-7.79 (2H, m), 7.72 (1H, dt, J=7.8, 1.4 Hz), 7.63-7.52 (2H, m), 7.23 (1H, s), 7.13 (1H, dd, J=8.2, 2.2 Hz), 6.86 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.91 (2H, s), 3.81 (2H, s), 2.90 (2H, t, J=7.1 Hz), 1.71 (6H, s).
60		1	NMR1 (500 MHz); 9.67 (1H, s), 9.58 (1H, s), 9.06 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.95 (1H, s), 7.91-7.76 (3H, m), 7.72 (1H, dt, J=7.7, 1.4 Hz), 7.54 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.24 (1H, s), 7.13 (1H, dd, J=8.2, 2.2 Hz), 6.86 (1H, d, J=8.3 Hz), 3.90 (2H, s), 3.82 (2H, s), 2.91 (2H, t, J=7.0 Hz), 1.78 (6H, s).
61		46	NMR1 (500 MHz); 9.66 (1H, s), 9.56 (1H, s), 9.06 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.93 (1H, s), 7.92-7.75 (3H, m), 7.72 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.54 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.23 (1H, s), 7.15-7.09 (1H, m), 6.85 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.93-4.86 (1H, m), 4.20 (1H, dd, J=11.2, 7.1 Hz), 3.83 (2H, s), 3.71 (1H, dd, J=11.2, 6.1 Hz), 2.95-2.89 (2H, m), 1.67 (3H, d, J=6.3 Hz).
62		62	NMR1 (500 MHz); 9.61 (2H, s), 8.82 (1H, q, J=1.6 Hz), 8.75 (1H, s), 7.91 (1H, s), 7.84 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.73 (1H, dt, J=7.7, 1.4 Hz), 7.61-7.52 (2H, m), 7.38-7.11 (3H, m), 6.88 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.91 (2H, s), 3.79 (2H, s), 2.91 (2H, t, J=7.4 Hz), 1.72 (6H, s).

[0448]

[0449]

[표 2-16]

EX	STR	Prop	데이터
63		1	NMR1 (500 MHz); 9.59 (1H, s), 9.36 (1H, s), 8.13 (1H, dd, J=9.5, 1.7 Hz), 8.05 (1H, s), 7.95-7.91 (1H, m), 7.85 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.74-7.69 (1H, m), 7.61-7.50 (3H, m), 7.41-7.38 (1H, m), 7.27 (1H, s), 7.15 (1H, dd, J=8.3, 2.2 Hz), 6.88 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.90 (2H, s), 3.84 (2H, s), 2.92 (2H, t, J=7.2 Hz), 1.72 (6H, s).
64		1	NMR1 (500 MHz); 9.60 (1H, s), 8.29 (1H, d, J=5.3 Hz), 8.14 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.89 (1H, s), 7.86-7.81 (2H, m), 7.76-7.71 (1H, m), 7.60-7.52 (2H, m), 7.24 (1H, s), 7.12 (1H, dd, J=8.3, 2.2 Hz), 6.87 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.92 (2H, s), 3.80 (2H, s), 2.90 (2H, t, J=7.3 Hz), 1.71 (6H, s).
65		1	NMR1 (500 MHz); 9.66 (1H, s), 9.56 (1H, s), 9.04 (1H, s), 8.94 (1H, s), 7.90-7.83 (1H, m), 7.75 (1H, d, J=6.6 Hz), 7.58 (1H, s), 7.43 (1H, t, J=9.1 Hz), 7.21-7.13 (2H, m), 6.85 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.91 (2H, s), 3.81 (2H, s), 2.90 (2H, t, J=7.2 Hz), 1.72 (6H, s).
66		1	NMR1 (500 MHz); 9.60 (1H, s), 9.28 (1H, s), 8.43 (1H, s), 8.39 (1H, s), 7.92-7.86 (1H, m), 7.83 (1H, dd, J=6.8, 2.2 Hz), 7.51-7.41 (2H, m), 7.22-7.14 (2H, m), 6.88 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.90 (2H, s), 3.77 (2H, s), 2.90 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.33 (3H, s), 1.71 (6H, s).

[0450]

[0451]

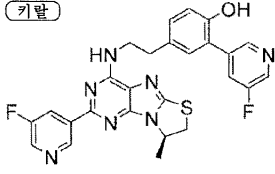
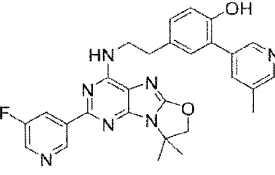
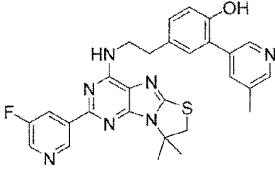
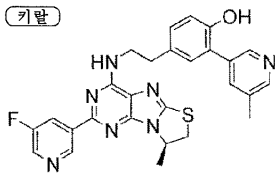
[표 2-17]

EX	STR	Prop	데이터
67		1	NMR1(500 MHz); 9.65 (1H, d, J=2.1 Hz), 9.59 (1H, s), 9.04 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.93 (1H, t, J=2.1 Hz), 7.85 (1H, s), 7.65 (1H, t, J=7.2 Hz), 7.59-7.55 (1H, m), 7.37 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.18 (1H, dd, J=8.3, 2.3 Hz), 7.14 (1H, d, J=2.2 Hz), 6.86 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.91 (2H, s), 3.81 (2H, s), 2.90 (2H, t, J=7.2 Hz), 1.72 (6H, s).
68		1	NMR1(500 MHz); 9.62 (1H, s), 9.27 (1H, s), 8.43 (1H, d, J=2.2 Hz), 8.38 (1H, s), 7.90-7.84 (1H, m), 7.72-7.65 (1H, m), 7.46 (1H, s), 7.39 (1H, t, J=7.7 Hz), 7.19 (1H, dd, J=8.3, 2.2 Hz), 7.14 (1H, d, J=2.2 Hz), 6.88 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.90 (2H, s), 3.78 (2H, s), 2.90 (2H, t, J=7.3 Hz), 2.33 (3H, s), 1.71 (6H, s).
69		1	NMR1(500 MHz); 9.74 (1H, s), 9.65 (1H, s), 9.04 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.93 (1H, s), 7.77 (1H, s), 7.75-7.69 (1H, m), 7.66 (1H, d, J=10.3 Hz), 7.58 (1H, s), 7.29 (1H, s), 7.15 (1H, dd, J=8.2, 2.2 Hz), 6.86 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.91 (2H, s), 3.82 (2H, s), 2.90 (2H, t, J=7.1 Hz), 1.71 (6H, s).
70		1	NMR1(500 MHz); 9.71 (1H, s), 9.33 (1H, s), 8.62 (1H, d, J=2.9 Hz), 8.55 (1H, s), 8.47 (1H, d, J=2.8 Hz), 8.34 (1H, d, J=9.8 Hz), 7.90-7.71 (2H, m), 7.27 (1H, s), 7.15 (1H, dd, J=8.2, 2.2 Hz), 6.87 (1H, d, J=8.2 Hz), 3.90 (2H, s), 3.81 (2H, s), 2.92 (2H, t, J=7.2 Hz), 1.77 (6H, s).

[0452]

[0453]

[표 2-18]

EX	STR	Prop	데이터
71		1	NMR1(500 MHz); 9.69 (1H, s), 9.32 (1H, s), 8.64-8.60 (1H, m), 8.56 (1H, s), 8.49-8.45 (1H, m), 8.32 (1H, d, J=10.1 Hz), 7.89-7.70 (2H, m), 7.28 (1H, s), 7.15 (1H, d, J=8.3 Hz), 6.87 (1H, d, J=8.3 Hz), 4.93-4.85 (1H, m), 4.19 (1H, dd, J=11.3, 7.0 Hz), 3.84-3.79 (2H, m), 3.71 (1H, dd, J=11.3, 6.1 Hz), 2.92 (2H, t, J=7.1 Hz), 1.67 (3H, d, J=6.3 Hz).
72		1	NMR1(500 MHz); 9.50 (1H, s), 9.33 (1H, s), 8.61 (1H, d, J=2.9 Hz), 8.47 (1H, s), 8.38-8.28 (2H, m), 7.66 (1H, s), 7.53 (1H, s), 7.19 (1H, s), 7.11 (1H, dd, J=8.2, 2.2 Hz), 6.86 (1H, d, J=8.0 Hz), 4.91 (2H, s), 3.79 (2H, s), 2.90 (2H, t, J=7.3 Hz), 2.31 (3H, s), 1.71 (6H, s).
73		1	NMR1(500 MHz); 9.48 (1H, s), 9.34 (1H, s), 8.63 (1H, d, J=2.9 Hz), 8.46 (1H, s), 8.34 (1H, d, J=10.1 Hz), 8.29 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.82 (1H, s), 7.64 (1H, s), 7.19 (1H, s), 7.11 (1H, dd, J=8.2, 2.2 Hz), 6.85 (1H, d, J=8.2 Hz), 3.90 (2H, s), 3.79 (2H, s), 2.91 (2H, s), 2.31 (3H, s), 1.78 (6H, s).
74		1	NMR1(500 MHz); 9.47 (1H, s), 9.33 (1H, s), 8.62 (1H, d, J=2.8 Hz), 8.47 (1H, s), 8.36-8.27 (2H, m), 7.82 (1H, s), 7.63 (1H, s), 7.19 (1H, s), 7.10 (1H, dd, J=8.2, 2.3 Hz), 6.85 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.94-4.84 (1H, m), 4.19 (1H, dd, J=11.2, 7.1 Hz), 3.80 (2H, s), 3.71 (1H, dd, J=11.2, 6.1 Hz), 2.91 (2H, t, J=7.1 Hz), 2.31 (3H, s), 1.67 (3H, d, J=6.3 Hz).

[0454]

[0455]

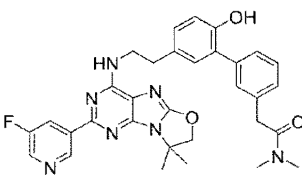
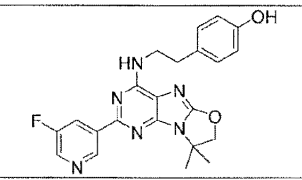
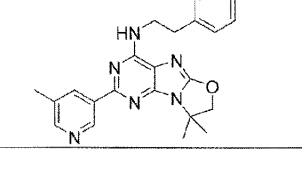
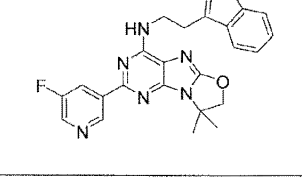
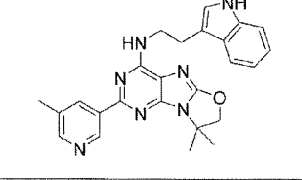
[표 2-19]

EX	STR	Prop	데이터
75		17	NMR1 (500 MHz); 9.80 (1H, s), 9.32 (1H, s), 8.99-8.95 (1H, m), 8.91 (1H, d, J=1.9 Hz), 8.60 (1H, d, J=2.9 Hz), 8.39-8.30 (2H, m), 7.55 (1H, s), 7.32 (1H, s), 7.17 (1H, dd, J=8.3, 2.2 Hz), 6.89 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.91 (2H, s), 3.81 (2H, s), 2.91 (2H, t, J=7.2 Hz), 1.71 (6H, s).
76		17	NMR1 (500 MHz); 9.80 (1H, s), 9.33 (1H, s), 8.96 (1H, s), 8.91 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.62 (1H, d, J=2.8 Hz), 8.39-8.31 (2H, m), 7.83 (1H, s), 7.33 (1H, s), 7.17 (1H, dd, J=8.3, 2.2 Hz), 6.88 (1H, d, J=8.2 Hz), 3.90 (2H, s), 3.82 (2H, s), 2.92 (2H, t, J=7.2 Hz), 1.77 (6H, s).
77		17	NMR1 (500 MHz); 9.79 (1H, s), 9.32 (1H, s), 8.96 (1H, s), 8.91 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.61 (1H, d, J=2.9 Hz), 8.39-8.29 (2H, m), 7.84 (1H, s), 7.33 (1H, s), 7.17 (1H, dd, J=8.3, 2.2 Hz), 6.88 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.94-4.84 (1H, m), 4.19 (1H, dd, J=11.2, 7.2 Hz), 3.82 (2H, s), 3.71 (1H, dd, J=11.2, 6.1 Hz), 2.92 (2H, t, J=7.2 Hz), 1.67 (3H, d, J=6.3 Hz).
78		17	NMR1 (500 MHz); 9.59 (1H, s), 9.34 (1H, s), 8.62 (1H, d, J=2.9 Hz), 8.38-8.32 (1H, m), 8.10-8.05 (1H, m), 7.87-7.81 (2H, m), 7.63 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.55 (1H, s), 7.25 (1H, s), 7.14 (1H, dd, J=8.3, 2.2 Hz), 6.89 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.91 (2H, s), 3.79 (2H, s), 3.23 (3H, s), 2.92 (2H, t, J=7.3 Hz), 1.71 (6H, s).

[0456]

[0457]

[표 2-20]

EX	STR	Prop	데이터
79		17	NMR1(500 MHz); 9.40-9.27 (2H, m), 8.66-8.61 (1H, m), 8.36 (1H, d, J=10.1 Hz), 7.54 (1H, s), 7.40-7.33 (2H, m), 7.31-7.23 (1H, m), 7.17-7.04 (3H, m), 6.88-6.82 (1H, m), 4.91 (2H, s), 3.77 (2H, s), 3.70 (2H, d, J=3.8 Hz), 3.03-2.98 (3H, m), 2.92-2.86 (2H, m), 2.84-2.80 (3H, m), 1.71 (6H, s).
80		1	NMR1(500 MHz); 9.35 (1H, s), 9.16 (1H, s), 8.64 (1H, d, J=2.9 Hz), 8.39-8.33 (1H, m), 7.50 (1H, s), 7.11-7.04 (2H, m), 6.71-6.65 (2H, m), 4.91 (2H, s), 3.71 (2H, s), 2.83 (2H, t, J=7.5 Hz), 1.72 (6H, s).
81		1	NMR1(500 MHz); 9.29 (1H, s), 9.17 (1H, s), 8.46 (1H, s), 8.41 (1H, s), 7.42 (1H, s), 7.12-7.05 (2H, m), 6.72-6.66 (2H, m), 4.90 (2H, s), 3.70 (2H, s), 2.83 (2H, t, J=7.6 Hz), 2.40 (3H, s), 1.71 (6H, s).
82		1	NMR1(500 MHz); 10.82 (1H, s), 9.37 (1H, s), 8.64 (1H, d, J=2.9 Hz), 8.40-8.33 (1H, m), 7.65 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.60-7.55 (1H, m), 7.34 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.21 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.07 (1H, t, J=7.5 Hz), 6.97 (1H, t, J=7.4 Hz), 4.92 (2H, s), 3.85 (2H, s), 3.05 (2H, t, J=7.7 Hz), 1.72 (6H, s).
83		1	NMR1(500 MHz); 10.83 (1H, s), 9.31 (1H, s), 8.46 (1H, s), 8.43 (1H, s), 7.66 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.49 (1H, s), 7.34 (1H, dd, J=8.1, 1.0 Hz), 7.22 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.11-7.04 (1H, m), 7.01-6.94 (1H, m), 4.91 (2H, s), 3.85 (2H, s), 3.05 (2H, t, J=7.7 Hz), 2.39 (3H, s), 1.72 (6H, s).

[0458]

[0459]

[표 2-21]

EX	STR	Prop	데이터
84		1	NMR1(500 MHz); 10.81 (1H, s), 9.37 (1H, s), 8.63 (1H, d, J=2.9 Hz), 8.39-8.32 (1H, m), 7.70-7.55 (2H, m), 7.33 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.20 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.10-7.04 (1H, m), 7.01-6.94 (1H, m), 4.58-4.53 (2H, m), 4.16 (2H, t, J=6.1 Hz), 3.86 (2H, s), 3.05 (2H, t, J=7.6 Hz), 2.29-2.20 (2H, m).
85		1	NMR1(500 MHz); 10.82 (1H, s), 8.20 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.08 (1H, d, J=10.3 Hz), 7.67 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.54-7.42 (2H, m), 7.36-7.32 (1H, m), 7.31-7.23 (1H, m), 7.21 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.11-7.04 (1H, m), 7.01-6.95 (1H, m), 4.90 (2H, s), 3.85 (2H, s), 3.05 (2H, t, J=7.7 Hz), 1.72 (6H, s).
86		1	NMR1(500 MHz); 10.79 (1H, s), 7.79 (1H, t, J=7.3 Hz), 7.64 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.57-7.46 (2H, m), 7.35-7.24 (2H, m), 7.17 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.09-7.02 (1H, m), 6.91 (1H, t, J=7.4 Hz), 4.91 (2H, s), 3.76 (2H, s), 3.05-2.99 (2H, m), 1.68 (6H, s).
87		1	NMR1(500 MHz); 10.79 (1H, s), 7.76 (1H, s), 7.64 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.52 (1H, s), 7.38-7.29 (3H, m), 7.18 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.09-7.02 (1H, m), 6.91 (1H, t, J=7.4 Hz), 4.91 (2H, s), 3.76 (2H, s), 3.05-2.98 (2H, m), 1.68 (6H, s).
88		1	NMR1(500 MHz); 10.82 (1H, s), 8.29-8.21 (1H, m), 8.21-8.15 (1H, m), 7.65 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.56-7.44 (2H, m), 7.34 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.21 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.11-7.04 (1H, m), 7.02-6.95 (1H, m), 4.90 (2H, s), 3.84 (2H, s), 3.04 (2H, t, J=7.7 Hz), 1.71 (6H, s).

[0460]

[0461]

[표 2-22]

EX	STR	Prop	데이터
89		1	NMR1 (500 MHz); 10.81 (1H, s), 9.38 (1H, s), 8.64 (1H, d, J=2.9 Hz), 8.36 (1H, d, J=10.1 Hz), 7.68-7.58 (2H, m), 7.34 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.21 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.07 (1H, t, J=7.5 Hz), 6.97 (1H, t, J=7.4 Hz), 4.56-4.50 (2H, m), 3.85 (2H, s), 3.04 (2H, t, J=7.7 Hz), 2.22-2.16 (2H, m), 1.81 (6H, s).
90		1	NMR1 (500 MHz); 9.36 (1H, s), 9.18 (1H, s), 8.63 (1H, d, J=2.9 Hz), 8.38-8.32 (1H, m), 7.53 (1H, s), 7.11-7.04 (2H, m), 6.71-6.65 (2H, m), 4.55-4.50 (2H, m), 3.71 (2H, s), 2.83 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.22-2.16 (2H, m), 1.81 (6H, s).
91		1	NMR1 (500 MHz); 10.82 (1H, s), 8.53 (1H, s), 8.37 (1H, d, J=10.1 Hz), 7.93 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.65 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.60 (1H, s), 7.33 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.20 (1H, s), 7.07 (1H, t, J=7.5 Hz), 7.00 (1H, t, J=7.5 Hz), 4.92 (2H, s), 3.85 (2H, s), 3.04 (2H, t, J=7.7 Hz), 1.73 (6H, s).
92		1	NMR1 (500 MHz); 10.81 (1H, s), 9.70 (1H, s), 9.08 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.95 (1H, t, J=2.1 Hz), 7.67-7.62 (2H, m), 7.36-7.30 (1H, m), 7.21 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.10-7.03 (1H, m), 7.03-6.96 (1H, m), 4.92 (2H, s), 3.86 (2H, s), 3.05 (2H, t, J=7.6 Hz), 1.73 (6H, s).

[0462]

[0463]

[표 2-23]

EX	STR	Prop	데이터
93		1	NMR1(500 MHz); 10.82 (1H, s), 9.45-9.41 (1H, m), 8.69 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.62 (1H, t, J=2.1 Hz), 7.70-7.53 (2H, m), 7.37-7.31 (1H, m), 7.21 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.10-7.03 (1H, m), 7.02-6.95 (1H, m), 4.92 (2H, s), 3.84 (2H, s), 3.05 (2H, t, J=7.7 Hz), 1.72 (6H, s).
94		1	NMR1(500 MHz); 10.78 (1H, s), 9.49 (1H, s), 8.64-8.56 (2H, m), 7.64 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.51-7.45 (1H, m), 7.42 (1H, s), 7.36-7.31 (1H, m), 7.21 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.11-7.03 (1H, m), 7.02-6.92 (1H, m), 4.90 (2H, s), 3.87 (2H, s), 3.05 (2H, t, J=7.7 Hz), 1.72 (6H, s).
95		1	NMR1(500 MHz); 10.82 (1H, s), 9.38 (1H, s), 8.65 (1H, d, J=2.8 Hz), 8.41-8.34 (1H, m), 7.87 (1H, s), 7.67-7.62 (1H, m), 7.34 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.22 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.10-7.04 (1H, m), 7.01-6.94 (1H, m), 3.91 (2H, s), 3.86 (2H, s), 3.06 (2H, t, J=7.6 Hz), 1.79 (6H, s).
96		1	NMR1(500 MHz); 10.83 (1H, s), 9.33 (1H, s), 8.49-8.45 (1H, m), 8.44 (1H, s), 7.77 (1H, s), 7.65 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.37-7.31 (1H, m), 7.22 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.11-7.04 (1H, m), 7.01-6.94 (1H, m), 3.90 (2H, s), 3.86 (2H, s), 3.06 (2H, t, J=7.7 Hz), 2.39 (3H, s), 1.79 (6H, s).
97		1	NMR1(500 MHz); 9.36 (1H, s), 9.17 (1H, s), 8.65 (1H, d, J=2.9 Hz), 8.37 (1H, d, J=10.0 Hz), 7.79 (1H, s), 7.11-7.04 (2H, m), 6.71-6.65 (2H, m), 3.90 (2H, s), 3.72 (2H, s), 2.84 (2H, t, J=7.6 Hz), 1.78 (6H, s).

[0464]



[0467]

[표 2-25]

EX	STR	Prop	데이터
102	<p>키랄</p>	1	NMR1 (500 MHz); 10.82 (1H, s), 9.37 (1H, s), 8.65 (1H, d, J=2.9 Hz), 8.39-8.33 (1H, m), 7.87 (1H, s), 7.67-7.62 (1H, m), 7.34 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.21 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.10-7.03 (1H, m), 7.01-6.94 (1H, m), 4.96-4.86 (1H, m), 4.21 (1H, dd, J=11.2, 7.1 Hz), 3.86 (2H, s), 3.72 (1H, dd, J=11.2, 6.1 Hz), 3.06 (2H, t, J=7.6 Hz), 1.68 (3H, d, J=6.3 Hz).
103		1	NMR1 (500 MHz); 10.97 (1H, s), 9.38 (1H, s), 8.64 (1H, d, J=2.9 Hz), 8.39 (1H, d, J=10.0 Hz), 7.53 (1H, s), 7.44 (1H, s), 7.32 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.29 (1H, t, J=2.8 Hz), 7.04 (1H, dd, J=8.2, 1.7 Hz), 6.34 (1H, s), 4.91 (2H, s), 3.79 (2H, s), 3.03-2.97 (2H, m), 1.72 (6H, s).
104		1	NMR1 (500 MHz); 10.71 (1H, s), 9.37 (1H, s), 8.64 (1H, d, J=2.8 Hz), 8.38-8.31 (1H, m), 7.57-7.52 (2H, m), 7.22 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.01-6.90 (2H, m), 4.92 (2H, s), 3.71 (2H, s), 3.00-2.94 (2H, m), 2.34 (3H, s), 1.73 (6H, s).
105		1	NMR1 (500 MHz); 10.82 (1H, s), 9.37 (1H, s), 8.65 (1H, d, J=2.8 Hz), 8.35 (1H, d, J=10.1 Hz), 7.87 (1H, s), 7.67-7.62 (1H, m), 7.33 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.21 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.07 (1H, t, J=7.5 Hz), 6.97 (1H, t, J=7.4 Hz), 4.39 (2H, t, J=7.2 Hz), 4.08 (2H, t, J=7.2 Hz), 3.87 (2H, s), 3.07 (2H, t, J=7.6 Hz).

[0468]

[0469]

[표 2-26]

EX	STR	Prop	데이터
106		1	NMR1(400 MHz); 10.82 (1H, s), 9.37 (1H, s), 8.65 (1H, d, J=2.9 Hz), 8.36 (1H, d, J=10.1 Hz), 7.87 (1H, s), 7.65 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.34 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.21 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.07 (1H, t, J=7.5 Hz), 6.98 (1H, t, J=7.4 Hz), 4.97-4.86 (1H, m), 4.20 (1H, dd, J=11.2, 7.1 Hz), 3.87 (2H, s), 3.72 (1H, dd, J=11.2, 6.1 Hz), 3.06 (2H, t, J=7.6 Hz), 1.68 (3H, d, J=6.3 Hz).
107		1	NMR1(500 MHz); 10.82 (1H, s), 9.43 (1H, s), 8.66 (1H, d, J=2.9 Hz), 8.43 (1H, d, J=10.0 Hz), 8.25-8.19 (1H, m), 7.64 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.33 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.22 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.10-7.03 (1H, m), 6.98 (1H, t, J=7.4 Hz), 4.44-4.39 (2H, m), 3.93-3.85 (2H, m), 3.07 (2H, t, J=7.7 Hz), 3.00-2.95 (2H, m), 2.20-2.12 (2H, m), 1.91-1.85 (2H, m).
108		1	MS m/z 462.38 (M+1).
109		1	NMR1(500 MHz); 10.81 (1H, s), 9.39 (1H, s), 8.64 (1H, d, J=2.9 Hz), 8.41-8.35 (1H, m), 7.93 (1H, s), 7.64 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.33 (1H, dd, J=8.1, 0.9 Hz), 7.21 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.10-7.03 (1H, m), 6.98 (1H, t, J=7.4 Hz), 4.27 (2H, t, J=5.8 Hz), 3.87 (2H, s), 3.37-3.33 (2H, m), 3.06 (2H, t, J=7.7 Hz), 2.36-2.30 (2H, m).

[0470]

[0471]

[표 2-27]

EX	STR	Prop	데이터
110		1	NMR2(400 MHz); 9.18-9.13 (1H, m), 8.26 (1H, dd, J=9.6, 1.7 Hz), 8.04 (1H, s), 7.75-7.61 (4H, m), 7.39 (1H, dt, J=8.1, 0.9 Hz), 7.25-7.09 (3H, m), 5.46 (1H, t, J=5.8 Hz), 4.78 (2H, s), 4.10-4.03 (2H, m), 3.22-3.14 (2H, m), 1.82 (6H, s).
111		1	NMR2(500 MHz); 9.68-9.64 (1H, m), 8.61 (1H, dd, J=9.3, 1.6 Hz), 8.39 (1H, s), 8.03 (1H, s), 7.77 (1H, d, J=9.3 Hz), 7.69 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.38 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.24-7.10 (3H, m), 5.52-5.49 (1H, m), 4.79 (2H, s), 4.12-4.03 (2H, m), 3.21-3.15 (2H, m), 1.81 (6H, s).
112		17	NMR1(500 MHz); 9.41 (1H, s), 9.34 (1H, s), 8.62 (1H, d, J=2.9 Hz), 8.38-8.32 (1H, m), 7.57-7.51 (3H, m), 7.40 (1H, t, J=7.6 Hz), 7.32-7.26 (1H, m), 7.20 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.09 (1H, dd, J=8.2, 2.2 Hz), 6.86 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.91 (2H, s), 3.78 (2H, s), 3.03-2.86 (8H, m), 1.71 (6H, s).
113		1	NMR1(500 MHz); 10.79 (1H, s), 7.95 (1H, t, J=7.5 Hz), 7.64 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.51-7.41 (2H, m), 7.35-7.23 (3H, m), 7.17 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.08-7.02 (1H, m), 6.91 (1H, t, J=7.4 Hz), 4.90 (2H, s), 3.76 (2H, s), 3.02 (2H, t, J=7.7 Hz), 1.68 (6H, s).
114		1	NMR1(500 MHz); 10.81 (1H, s), 8.42-8.34 (2H, m), 7.64 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.39 (1H, s), 7.37-7.32 (1H, m), 7.32-7.23 (2H, m), 7.21 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.11-7.04 (1H, m), 7.02-6.95 (1H, m), 4.89 (2H, s), 3.85 (2H, s), 3.05 (2H, t, J=7.6 Hz), 1.71 (6H, s).

[0472]

[0473]

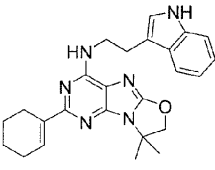
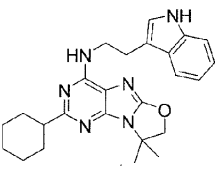
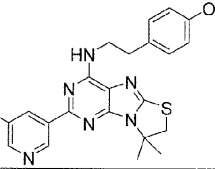
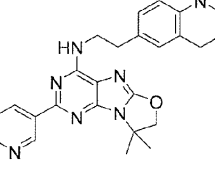
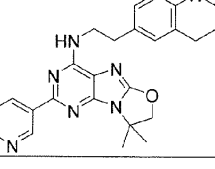
[표 2-28]

EX	STR	Prop	데이터
115		1	NMR1(500 MHz); 10.78 (1H, s), 8.06-7.97 (1H, m), 7.62 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.46 (1H, s), 7.35-7.26 (2H, m), 7.21-7.13 (2H, m), 7.09-7.02 (1H, m), 6.93 (1H, t, J=7.4 Hz), 4.90 (2H, s), 3.76 (2H, s), 3.05-2.98 (2H, m), 1.67 (6H, s).
116		1	NMR1(500 MHz); 10.82 (1H, s), 8.40-8.34 (2H, m), 7.67 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.50-7.40 (3H, m), 7.39-7.30 (2H, m), 7.22 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.11-7.04 (1H, m), 7.02-6.95 (1H, m), 4.90 (2H, s), 3.86 (2H, s), 3.09-3.02 (2H, m), 1.72 (6H, s).
117		1	NMR1(500 MHz); 10.79 (1H, s), 8.67-8.60 (2H, m), 7.82-7.76 (1H, m), 7.71 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.64 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.45 (1H, t, J=6.0 Hz), 7.37-7.31 (1H, m), 7.19 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.10-7.03 (1H, m), 7.00-6.94 (1H, m), 4.91 (2H, s), 3.87 (2H, s), 3.07 (2H, t, J=7.7 Hz), 1.72 (6H, s).
118		1	NMR1(500 MHz); 10.83 (1H, s), 8.22-8.15 (2H, m), 7.68 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.40-7.31 (3H, m), 7.27-7.19 (2H, m), 7.11-7.04 (1H, m), 7.01-6.94 (1H, m), 4.89 (2H, s), 3.84 (2H, s), 3.09-3.02 (2H, m), 2.39 (3H, s), 1.72 (6H, s).
119		1	NMR1(500 MHz); 10.83 (1H, s), 8.22 (1H, s), 8.19 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.67 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.40-7.32 (3H, m), 7.30-7.24 (1H, m), 7.21 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.11-7.04 (1H, m), 7.01-6.94 (1H, m), 4.89 (2H, s), 3.85 (2H, s), 3.09-3.02 (2H, m), 2.69 (2H, q, J=7.6 Hz), 1.72 (6H, s), 1.23 (3H, t, J=7.6 Hz).

[0474]

[0475]

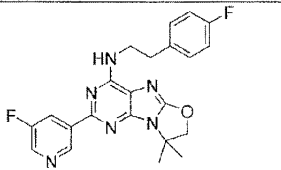
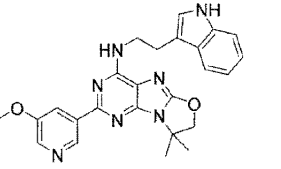
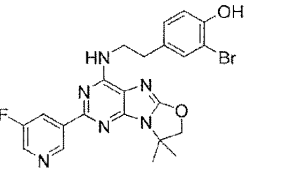
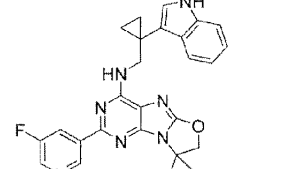
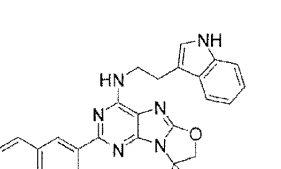
[표 2-29]

EX	STR	Prop	데이터
120		1	NMR1(500 MHz); 10.80 (1H, s), 7.63 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.33 (1H, dt, J=8.2, 1.0 Hz), 7.17 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.11 (1H, s), 7.10-7.01 (2H, m), 7.00-6.94 (1H, m), 4.84 (2H, s), 3.74 (2H, s), 2.99 (2H, dd, J=9.0, 6.4 Hz), 2.56-2.50 (2H, m), 2.26-2.18 (2H, m), 1.74-1.54 (10H, m).
121		121	NMR1(500 MHz); 10.79 (1H, s), 7.74 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.34 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.20-7.10 (2H, m), 7.10-7.04 (1H, m), 7.01-6.94 (1H, m), 4.82 (2H, s), 3.71 (2H, s), 3.01-2.94 (2H, m), 2.65-2.57 (1H, m), 1.95-1.89 (2H, m), 1.82-1.75 (2H, m), 1.74-1.54 (9H, m), 1.43-1.31 (2H, m), 1.31-1.20 (1H, m).
122		1	NMR1(500 MHz); 9.31 (1H, s), 9.18 (1H, s), 8.47 (1H, s), 8.43 (1H, s), 7.70 (1H, s), 7.12-7.06 (2H, m), 6.72-6.66 (2H, m), 3.90 (2H, s), 3.71 (2H, s), 2.84 (2H, t, J=7.6 Hz), 2.41 (3H, s), 1.79 (6H, s).
123		1	NMR1(500 MHz); 9.98 (1H, s), 9.34 (1H, s), 8.64 (1H, d, J=2.8 Hz), 8.36 (1H, d, J=10.2 Hz), 7.55 (1H, s), 7.10 (1H, s), 7.06-7.00 (1H, m), 6.75 (1H, d, J=8.0 Hz), 4.91 (2H, s), 3.74 (2H, s), 2.88-2.78 (4H, m), 2.42-2.36 (2H, m), 1.71 (6H, s). MS m/z 474.42 (M+1).
124		1	NMR1(500 MHz); 9.98 (1H, s), 9.29 (1H, s), 8.46 (1H, s), 8.41 (1H, s), 7.46 (1H, s), 7.10 (1H, s), 7.07-7.02 (1H, m), 6.76 (1H, d, J=8.0 Hz), 4.90 (2H, s), 3.74 (2H, s), 2.89-2.79 (4H, m), 2.44-2.37 (5H, m), 1.71 (6H, s).

[0476]

[0477]

[표 2-30]

EX	STR	Prop	데이터
125		1	NMR1(500 MHz); 9.34 (1H, s), 8.63 (1H, d, J=2.8 Hz), 8.38-8.32 (1H, m), 7.58-7.53 (1H, m), 7.35-7.28 (2H, m), 7.14-7.06 (2H, m), 4.91 (2H, s), 3.78 (2H, s), 2.95 (2H, t, J=7.3 Hz), 1.72 (6H, s).
126		1	NMR1(500 MHz); 10.84 (1H, s), 9.13 (1H, s), 8.36 (1H, d, J=2.9 Hz), 8.14 (1H, s), 7.64 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.56 (1H, s), 7.34 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.22 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.10-7.03 (1H, m), 6.96 (1H, t, J=7.5 Hz), 4.91 (2H, s), 3.91-3.80 (5H, m), 3.05 (2H, t, J=7.7 Hz), 1.72 (6H, s).
127		127	NMR1(500 MHz); 9.96 (1H, s), 9.34 (1H, s), 8.63 (1H, d, J=2.8 Hz), 8.39-8.33 (1H, m), 7.52 (1H, s), 7.42-7.38 (1H, m), 7.07 (1H, dd, J=8.3, 2.2 Hz), 6.84 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.91 (2H, s), 3.74 (2H, s), 2.84 (2H, t, J=7.2 Hz), 1.71 (6H, s).
128		1	NMR1(500 MHz); 10.73 (1H, s), 9.27 (1H, s), 8.61 (1H, d, J=2.9 Hz), 8.22-8.16 (1H, m), 7.79 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.27 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.21-7.08 (2H, m), 7.07-7.00 (1H, m), 7.00-6.94 (1H, m), 4.90 (2H, s), 3.93 (2H, s), 1.70 (6H, s), 0.99-0.94 (2H, m), 0.73-0.67 (2H, m).
129		1	NMR2(500 MHz); 9.99 (1H, d, J=2.1 Hz), 9.12 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.15 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.04 (1H, s), 7.95 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.77-7.70 (2H, m), 7.60-7.54 (1H, m), 7.41-7.36 (1H, m), 7.24-7.11 (3H, m), 5.51 (1H, t, J=6.1 Hz), 4.80 (2H, s), 4.16-4.08 (2H, m), 3.25-3.18 (2H, m), 1.84 (6H, s).

[0478]

[0479]

[표 2-31]

EX	STR	Prop	데이터
130		1	NMR2(500 MHz); 9.79 (1H, d, J=1.8 Hz), 9.23 (2H, d, J=2.0 Hz), 8.10 (1H, s), 7.68 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.37 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.23-7.10 (3H, m), 5.53 (1H, t, J=5.8 Hz), 4.78 (2H, s), 4.10-4.03 (2H, m), 3.99 (3H, s), 3.18 (2H, t, J=6.9 Hz), 1.81 (6H, s).
131		1	NMR1(500 MHz); 9.36 (1H, s), 9.27 (1H, s), 8.64 (1H, d, J=2.9 Hz), 8.40-8.33 (1H, m), 7.53 (1H, s), 7.08 (1H, t, J=7.7 Hz), 6.74-6.66 (2H, m), 6.59 (1H, ddd, J=8.1, 2.5, 1.0 Hz), 4.91 (2H, s), 3.74 (2H, s), 2.86 (2H, t, J=7.6 Hz), 1.72 (6H, s).
132		1	NMR1(500 MHz); 11.02 (1H, s), 9.34 (1H, s), 8.63 (1H, d, J=2.8 Hz), 8.35-8.29 (1H, m), 7.73-7.46 (2H, m), 7.33 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.29 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.04 (1H, dd, J=8.6, 2.1 Hz), 4.91 (2H, s), 3.84 (2H, s), 3.03 (2H, t, J=7.4 Hz), 1.72 (6H, s).
133		1	NMR2(500 MHz); 8.71-8.67 (2H, m), 8.29-8.25 (2H, m), 8.05 (1H, s), 7.73-7.67 (1H, m), 7.41-7.35 (1H, m), 7.25-7.18 (1H, m), 7.17-7.11 (1H, m), 7.10 (1H, d, J=2.3 Hz), 5.53-5.49 (1H, m), 4.78 (2H, s), 4.10-4.02 (2H, m), 3.21-3.14 (2H, m), 1.81 (6H, s).

[0480]

[0481]

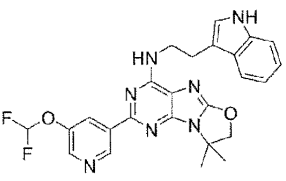
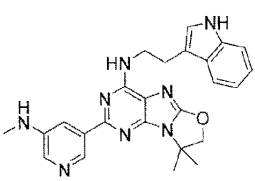
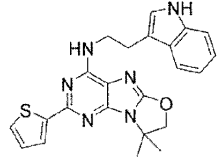
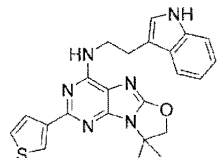
[표 2-32]

EX	STR	Prop	데이터
134		1	NMR2 (500 MHz); 9.24 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.74 (1H, td, J=8.2, 2.4 Hz), 8.04 (1H, s), 7.68 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.37 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.24-7.18 (1H, m), 7.17-7.10 (1H, m), 7.09 (1H, d, J=2.3 Hz), 6.96 (1H, dd, J=8.5, 2.8 Hz), 5.49 (1H, t, J=6.0 Hz), 4.77 (2H, s), 4.08-4.00 (2H, m), 3.16 (2H, t, J=7.0 Hz), 1.79 (6H, s).
135		1	NMR2 (500 MHz); 8.54-8.47 (1H, m), 8.27-8.21 (1H, m), 8.02 (1H, s), 7.68 (1H, dt, J=8.0, 1.0 Hz), 7.37 (1H, dt, J=8.1, 0.9 Hz), 7.29-7.23 (1H, m), 7.23-7.16 (1H, m), 7.15-7.06 (2H, m), 5.51-5.46 (1H, m), 4.77 (2H, s), 4.05-3.98 (2H, m), 3.19-3.12 (2H, m), 1.79 (6H, s).
136		62	NMR2 (500 MHz); 9.41 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.58 (1H, t, J=2.1 Hz), 8.53 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.03 (1H, s), 7.68 (1H, dd, J=7.8, 1.1 Hz), 7.38 (1H, dt, J=8.1, 0.9 Hz), 7.24-7.17 (1H, m), 7.17-7.11 (1H, m), 7.11 (1H, d, J=2.3 Hz), 5.51-5.47 (1H, m), 4.78 (2H, s), 4.09-4.02 (2H, m), 3.21-3.14 (2H, m), 2.56 (3H, s), 1.80 (6H, s).
137		62	NMR2 (500 MHz); 9.60 (1H, d, J=1.9 Hz), 8.66-8.61 (2H, m), 8.08 (1H, s), 7.68 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.37 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.20 (1H, t, J=7.7 Hz), 7.16-7.09 (2H, m), 5.54-5.51 (1H, m), 5.22 (2H, s), 4.77 (2H, s), 4.10-4.02 (2H, m), 3.18 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.11 (3H, s), 1.81 (6H, s).

[0482]

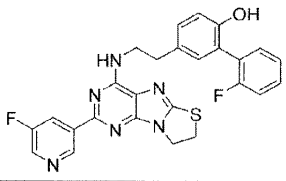
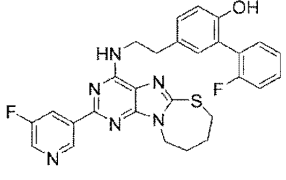
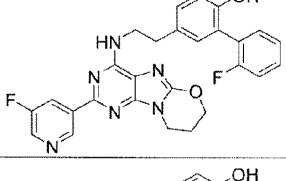
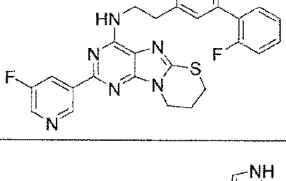
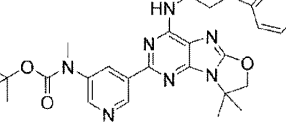
[0483]

[표 2-33]

EX	STR	Prop	데이터
138		62	NMR2(500 MHz); 9.51 (1H, d, J=1.7 Hz), 8.50 (1H, d, J=2.7 Hz), 8.44 (1H, s), 8.07 (1H, s), 7.70-7.65 (1H, m), 7.42-7.34 (1H, m), 7.24-7.17 (1H, m), 7.17-7.11 (1H, m), 7.09 (1H, d, J=2.3 Hz), 6.61 (1H, t, J=73.2 Hz), 5.54 (1H, s), 4.78 (2H, s), 4.09-4.01 (2H, m), 3.20-3.14 (2H, m), 1.80 (6H, s).
139		139	NMR2(400 MHz); 9.02 (1H, d, J=1.7 Hz), 8.11 (1H, s), 8.05 (1H, d, J=2.9 Hz), 7.91-7.85 (1H, m), 7.72-7.65 (1H, m), 7.40-7.33 (1H, m), 7.24-7.16 (1H, m), 7.16-7.07 (2H, m), 5.48 (1H, t, J=5.9 Hz), 4.76 (2H, s), 4.10-4.00 (2H, m), 3.80 (1H, s), 3.21-3.13 (2H, m), 2.93 (3H, s), 1.80 (6H, s).
140		1	NMR2(400 MHz); 8.00 (1H, s), 7.89 (1H, dd, J=3.6, 1.3 Hz), 7.75-7.68 (1H, m), 7.41-7.31 (2H, m), 7.25-7.17 (1H, m), 7.17-7.05 (3H, m), 5.39 (1H, t, J=6.0 Hz), 4.74 (2H, s), 4.07-3.97 (2H, m), 3.20-3.12 (2H, m), 1.78 (6H, s).
141		1	NMR2(400 MHz); 8.13 (1H, dd, J=3.1, 1.1 Hz), 8.03 (1H, s), 7.88 (1H, dd, J=5.0, 1.2 Hz), 7.74-7.66 (1H, m), 7.40-7.34 (1H, m), 7.31 (1H, dd, J=5.0, 3.1 Hz), 7.25-7.17 (1H, m), 7.17-7.10 (1H, m), 7.10-7.05 (1H, m), 5.39 (1H, t, J=5.9 Hz), 4.74 (2H, s), 4.08-3.99 (2H, m), 3.19-3.11 (2H, m), 1.78 (6H, s).

[0484]

[0485] [표 2-34]

EX	STR	Prop	데이터
142		1	NMR1(400 MHz); 9.36-9.30 (2H, m), 8.63 (1H, d, J=2.9 Hz), 8.37-8.29 (1H, m), 7.81 (1H, s), 7.39-7.29 (1H, m), 7.29-7.04 (5H, m), 6.83 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.42-4.34 (2H, m), 4.07 (2H, t, J=7.2 Hz), 3.79 (2H, s), 2.90 (2H, t, J=7.3 Hz).
143		1	NMR1(400 MHz); 9.40 (1H, s), 9.32 (1H, s), 8.64 (1H, d, J=2.8 Hz), 8.41 (1H, d, J=10.0 Hz), 8.18-8.13 (1H, m), 7.39-7.29 (1H, m), 7.30-7.04 (5H, m), 6.83 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.44-4.37 (2H, m), 3.82 (2H, d, J=7.1 Hz), 3.00-2.87 (4H, m), 2.18-2.14 (2H, m), 1.88-1.84 (2H, m).
144		17	NMR1(500 MHz); 9.37-9.31 (2H, m), 8.61 (1H, s), 8.36-8.30 (1H, m), 7.55 (1H, s), 7.38-7.05 (6H, m), 6.84 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.57-4.52 (2H, m), 4.18-4.12 (2H, m), 3.78 (2H, s), 2.89 (2H, t, J=7.3 Hz), 2.28-2.20 (2H, m).
145		17	NMR1(500 MHz); 9.36 (1H, s), 9.32 (1H, s), 8.62 (1H, d, J=2.8 Hz), 8.39-8.33 (1H, m), 7.86 (1H, s), 7.38-7.04 (6H, m), 6.83 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.29-4.23 (2H, m), 3.79 (2H, s), 3.39-3.28 (2H, m), 2.90 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.37-2.29 (2H, m).
146		62	NMR2(500 MHz); 9.43 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.56-8.50 (2H, m), 8.06 (1H, s), 7.67 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.37 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.23-7.08 (3H, m), 5.49 (1H, t, J=5.1 Hz), 4.78 (2H, s), 4.09-4.02 (2H, m), 3.34 (3H, s), 3.17 (2H, t, J=6.9 Hz), 1.80 (6H, s), 1.45 (9H, s).

[0486]

시험 실시예

[0487]

하기는 본 발명의 대표적인 화합물에 대한 약리학적 시험의 결과를 나타내고, 화합물에 대한 약리학적 효과를 기재하지만, 본 발명은 이들 시험 실시예로 제한되지는 않는다.

[0488]

시험 실시예 1 (아릴 탄화수소 수용체 길항제 활성)

[0489]

1. AhR 리포터 세포의 제조

[0490]

[0491] 6-웰 플레이트 (#3810-006 (이와키(Iwaki)))에서  $1.2 \times 10^6$  개 세포/웰로 시딩한 HepG2 세포 (아메리칸 타입 컬처 콜렉션 (ATCC) 유래)에 리포펙타민 3000 (#100022050 (인비트로젠(Invitrogen)))을 사용하여 발현 벡터 hCYP1A1/pGL4.27을 도입하였다. 문헌 [Garrison PM et al., Fundam Appl Toxicol, 30, 194 (1996)]을 참고하여, 벡터 hCYP1A1/pGL4.27은 AhR 결합 영역인 디옥신 반응성 요소 (DRE) 영역을 포함하는 인간 CYP1A1 프로모터 영역을 pGL4.27 (#E8451 (프로메가(Promega)))의 XhoI-BglII 제한 효소 부위에 도입하였다. 24시간 후에, 배지-1을 교환하고, 48시간 후에, 히그로마이신 B (200 내지 1000  $\mu\text{g/mL}$ )를 함유하는 배지-1을 약물 처리에 적용하였다. 히그로마이신 B 함유 배지를 사용하는 배양을 약 1개월 동안 계속하여 약물 내성을 나타내는 24개 클론을 클로닝하였다. AhR 효능제인 2,3,7,8-테트라클로로디벤조-p-디옥신 (TCDD) (#ED-901-B (CIL.)) 대비 루시페라제 활성 (이중-글로 루시페라제 기질, #E297A (프로메가))을 지표로 사용하여 약물 내성주로부터 높은 리포터 활성을 나타내는 세포주를 선택하였다 (DRE-Luc HepG2).

[0492]

2. AhR 리포터 유전자 검정

[0493]

225  $\text{cm}^2$  플라스크 (#11-0005 (이와키))에서 계대배양한 DRE-Luc HepG2 세포를 PBS (#1419-144 (깁코(Gibco)), Lot: 1896207)로 세척하고, 여기에 트립신-EDTA (0.05%) (#25300-054 (깁코)) 8 mL를 첨가하였다. 이후, 과일 액체를 혼합물로부터 제거하고, 세포를 실온에서 5분 동안 정치하였다. 여기에 배지-2 10 mL를 첨가하고, 세포

를 세포 스트레이너 (#352350 (팔콘(Falcon)), 70 μm)를 통해 회수하고, 이어서 세포의 수를 혈구계를 사용하여 계수하였다. 세포 현탁액을  $3 \times 10^5$  개 세포/mL로 제조하고, 100 μL/웰의 세포 현탁액을 96-웰 백색 플레이트 (#136101, F96 마이크로웰 (넌크(Nunc)))에 시딩하고, 이어서 세포를 CO<sub>2</sub> 인큐베이터 (5% CO<sub>2</sub>, 37°C)에서 배양하였다.

[0494] 24시간 후, 배지를 흡인하고, 여기에 본 발명의 화합물을 포함하는 검정 배지 용액 100 μL을 첨가하고, 세포를 CO<sub>2</sub> 인큐베이터 (5% CO<sub>2</sub>, 37°C)에서 배양하였다. 24시간 후,  $5 \times 10^{-10}$  M TCDD (#ED-901-B (CIL.))를 포함하는 검정 배지 용액 11 μL를 여기에 첨가하고, 세포를 CO<sub>2</sub> 인큐베이터 (5% CO<sub>2</sub>, 37°C)에서 배양하였다. 24시간 후, 반딧불이 루시페라제 효소 반응용의 반응 기질 (#E253B, 스테디-글로 루시페라제 기질 (프로메가)) 50 μL를 각 웰에 첨가하고, 5분-진탕 후, 발광 강도를 왈락 ARVO 1420sx (피킨엘머(PerkinElmer))로 측정하였다.

[0495] 루시페라제의 효소 반응 억제율에 대한 농도 반응 곡선을 기초로, 본 발명의 화합물의 IC<sub>50</sub> 값 및 95% 신뢰구간을 통계적 분석 소프트웨어 SAS (릴리즈 8.1 (SAS 인스티튜트 재팬(SAS Institute Japan)))의 4-파라미터 로지스틱 모델에 의해 계산하였다.

[0496] 배지

[0497] 배지-1

[0498] · MEM 배지 (나카라이 테스크(Nacalai tesque), #21443-15, Lot: L8A4310) 500 mL

[0499] · FBS (김코, #26140-079, FBS US 기원, Lot: 1876851) 55 mL

[0500] · 페니실린-스트렙토마이신 용액 (100x) (와코(Wako), #168-23191, Lot: APR7005) 5 mL

[0501] · 피루브산나트륨 용액 (100x) (나카라이 테스크, #06977-34, Lot: L7N2959) 5 mL

[0502] 배지-2

[0503] · MEM 배지 (나카라이 테스크, #21443-15, Lot: L8A4310) 500 mL

[0504] · FBS (김코, #26140-079, FBS US 기원, Lot: 1876851) 55 mL

[0505] · 페니실린-스트렙토마이신 용액 (100x) (와코, #168-23191, Lot: APR7005) 5 mL

[0506] · 피루브산나트륨 용액 (100x) (나카라이 테스크, #06977-34, Lot: L7N2959) 5 mL

[0507] · 히그로마이신 B (인비트로젠, #10687-010, Lot: H044-06US) 2 mL

[0508] 검정 배지

[0509] · MEM 배지 (나카라이 테스크, #21443-15, Lot: L8A4310) 500 mL

[0510] · FBS (김코, #12676-029, 목탄 스트리핑 FBS, Lot: 184-1094) 55 mL

[0511] · 페니실린-스트렙토마이신 용액 (100x) (와코, #168-23191, Lot: APR7005) 5 mL

[0512] · 피루브산나트륨 용액 (100x) (나카라이 테스크, #06977-34, Lot: L7N2959) 5 mL

[0513] 결과는 하기 표 3에 제시된다.

[0514] [표 3]

EX	AhR (IC50 (nM))	EX	AhR (IC50 (nM))	EX	AhR (IC50 (nM))
1	4.4	36	0.70	69	13
2	9.5	37	0.53	70	4.6
3	2.9	38	0.49	71	4.7
4	5.0	39	1.2	72	9.8
5	36	40	40	73	7.3
6	10	41	10	74	4.7
7	9.1	42	6.1	75	41
8	0.11	43	26	76	5.7
9	0.32	44	3.5	77	9.2
10	11	45	11	78	3.9
11	6.4	46	9.9	79	6.6
12	12	47	0.38	85	27
13	29	48	0.42	86	21
14	11	49	0.36	87	38
15	5.5	50	0.70	88	41
16	3.9	52	1.8	89	41
17	2.3	53	1.2	92	33
18	6.9	54	4.1	94	39
20	0.058	55	1.2	96	39
21	0.033	56	13	97	19
22	9.8	57	0.39	100	41
23	9.6	58	0.46	101	29
24	3.9	59	2.5	108	4.1
25	4.4	60	0.43	109	11
26	1.0	61	0.71	110	40
27	0.35	62	1.9	111	40
28	0.40	63	17	142	0.89
29	0.37	64	5.7	143	0.60
30	0.78	65	3.9	144	4.3
31	0.46	66	8.1	145	1.3
32	29	67	2.4		
35	12	68	2.8		

[0515]

[0516] 시험 실시예 2 (혈소판 생산 : 정치 배양)

[0517] WO 2016/204256에 기재된 방법에 따라 수득한 불멸화 거핵구 세포주 (SeV2-MKCL)를 D-PBS(-)로 2회 세척하고, 이어서 독시시클린을 함유하지 않은 배지 중에 배양하여 강제 발현을 종결시켰다.  $1 \times 10^5$  개 세포/mL의 시딩 밀도로 24-웰 플레이트 (#662160 (그라이너 바이오-원(Greiner Bio-One)))에 세포를 1 ml/웰로 시딩한 다음, 이어서 하기 나타낸 배지 중에 정치 배양함으로써 배양을 실행하였다.

[0518] 기초 배지로서 제공되는 IMDM에 하기 성분을 첨가함으로써 배지를 수득하였다 (농도는 최종 농도를 나타냄).

[0519] FBS 15%

[0520] L-글루타민 2 mM

[0521] ITS 100-배 희석

[0522] MTG 450  $\mu$ M

[0523] 아스코르브산 50  $\mu$ g/mL

[0524] SCF 50 ng/mL

[0525] TPO 50 ng/mL

- [0526] ADAM 억제제 15  $\mu$ M
- [0527] Y-27632 10  $\mu$ M (#034-24024 (와코 퓨어 케미칼 인더스트리즈, 리미티드(Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)))
- [0528] 배양을 37°C 및 5% CO<sub>2</sub>의 조건에서 실행하였다. 동시에, 본 발명의 화합물 (최종 농도 0.1  $\mu$ M) 또는 DMSO (대조군)을 첨가하고, 6 내지 7일 동안 배양하였다. 그 후에, 혈소판 (CD41, CD42b, 및 CD42a-양성 세포)의 수를 측정하였다. 측정 방법은 하기 나타낸 바와 같다. 동일한 절차를 대조군을 사용하여 수행하였다.
- [0529] 유전자 발현 종결 배양 6 내지 7일 후에 배양물 상청액의 일부를 수확하고, 하기 항체와 현탁시켜 이들을 염색하였다.
- [0530] e-플루오르 450-표지된 항-CD42a 항체 (#48-0428-42 (이바이오사이언스(eBioscience)))
- [0531] PE-표지된 항-CD42b 항체 (#303906 (바이오레전드(BioLegend)))
- [0532] APC-표지된 항-CD41 항체 (#303710 (바이오레전드))
- [0533] 혈소판의 수를 염색 반응 30분 후에 BD에 의해 제조된 FACSVerse를 사용하여 계수하였다. 혈소판 수의 측정시, 플로우-카운트 비드 (#7547053 (베크만 쿨터(Beckman Coulter)))를 사용하여 세포의 수를 보정하였다.
- [0534] FACS 측정에 의해 수득된 샘플 중의 혈소판의 수를 기초로, 1개의 거핵구 세포로부터 생산된 혈소판의 수를 산출하고, 결과를 혈소판 생산 효율 (PLT/MK)로 정의하고, 화합물의 약물 효능의 평가에 사용하였다. 또한, 대조군의 혈소판 생산 효율을 1로 설정한 때의 비활성을 배수 증가로 나타냈다.
- [0535] 결과는 하기 표 4에 제시된다.

[0536] [표 4]

EX	정치(vs veh)	EX	정치(vs veh)	EX	정치(vs veh)
1	6.5	38	4.9	74	3.5
2	5.6	39	4.3	75	2.7
3	6.8	40	9.8	76	2.4
4	6.7	41	7.0	77	3.5
5	5.1	42	4.8	78	4.3
6	3.7	43	7.1	79	2.9
7	7.3	44	3.4	80	3.4
8	5.1	45	2.4	82	5.0
9	4.9	46	5.0	83	5.8
10	5.5	47	3.7	84	13
11	8.5	48	3.5	85	6.1
12	7.6	49	5.5	86	4.4
13	4.7	50	6.6	87	3.9
14	7.9	51	2.6	88	3.1
15	11	52	5.3	89	5.0
16	10	53	5.3	90	2.6
17	7.8	54	5.9	92	2.6
18	7.3	55	6.8	94	2.6
19	2.8	56	6.5	95	2.4
20	6.5	57	4.9	96	2.7
21	4.7	58	5.1	100	3.5
22	7.3	59	5.7	101	3.8
23	8.0	60	3.4	102	4.5
24	7.7	61	3.9	103	3.1
25	5.7	62	5.1	104	4.6
26	5.0	63	4.8	105	8.2
27	6.0	64	3.7	106	6.9
28	9.7	65	3.3	107	7.9
29	8.4	66	4.8	108	6.6
30	6.7	67	2.9	109	7.8
31	5.9	68	3.2	110	6.1
32	6.8	69	4.7	111	7.0
35	6.0	71	7.2	113	2.5
36	2.7	72	6.8	114	2.2
37	2.1	73	7.9	116	2.5

[0537]

[0538] 시험 실시예 3 (혈소판 생산 : 진탕 배양)

[0539] 세포를 24-웰 플레이트 대신에 E125 플라스크 (#431143 (코닝(Corning)))에 25 mL/플라스크 및 시딩 밀도  $1 \times 10^5$  개 세포/mL로 시딩하여 100 rpm로 진탕 배양을 수행하는 것 이외에는, 시험 실시예 2에서와 동일한 방식으로 실험을 수행하여 본 발명의 화합물 (최종 농도 0.1  $\mu$ M)에서 생산된 혈소판의 수를 산출하였다.

[0540] [산업상 이용가능성]

[0541] 본 발명의 화합물 또는 그의 염은 탁월한 아릴 탄화수소 수용체 길항제 활성을 가지며, 이로써 혈소판 전구 세포로부터 혈소판의 생산을 촉진할 수 있다.