(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년04월07일
(11) 등록번호 10-2791105
(24) 등록일자 2025년03월31일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
*C07D 239/14* (2006.01) *A61K 31/505* (2006.01)
*A61K 31/506* (2006.01) *A61K 31/513* (2006.01)
*A61K 31/5377* (2006.01) *A61P 31/14* (2006.01)
*C07D 403/12* (2006.01) *C07D 405/12* (2006.01)
*C07D 413/12* (2006.01)
(52) CPC특허분류
*C07D 239/14* (2022.08)
*A61K 31/505* (2013.01)
(21) 출원번호 10-2021-7001299
(22) 출원일자(국제) 2019년07월09일
심사청구일자 2022년06월15일
(85) 번역문제출일자 2021년01월14일
(65) 공개번호 10-2021-0039374
(43) 공개일자 2021년04월09일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2019/068461
(87) 국제공개번호 WO 2020/011812
국제공개일자 2020년01월16일
(30) 우선권주장
18305911.2 2018년07월09일
유럽특허청(EPO)(EP)
(56) 선행기술조사문헌
WO2012131656 A1
WO2009087238 A1
WO2004084901 A1

(73) 특허권자
**아비박스**
프랑스, 75009 파리, 7-11 불르바르 오스만
**쌍트르 나셔날 드 라 르쉐르쉐 씨앙띠피끄**
프랑스 에프 75794 빠리 쎄덱스 16 뤼 미셸-앙지 3
*(뒷면에 계속)*
(72) 발명자
**셰레 디디어**
프랑스, 34170 카스텔노-르-레즈, 18 아브뉘 드 라 페 멜루진
**타지 자말**
프랑스, 34380 클래피어, 4 뤼 콘도셋
*(뒷면에 계속)*
(74) 대리인
**특허법인한얼**

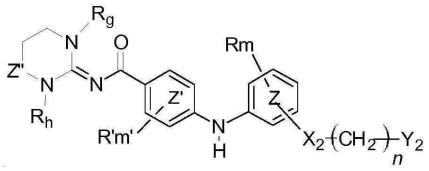
전체 청구항 수 : 총 16 항 심사관 : 김용원

(54) 발명의 명칭 **RNA 바이러스 감염을 치료하기 위한 페닐/피리딜-N-페닐/피리딜 유도체**

## (57) 요 약

본 발명은 화학식 Ic의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 중 어느 하나에 관한 것이다.

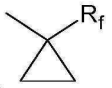
화학식 Ic

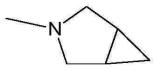


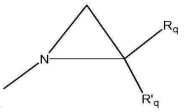
상기 화학식 Ic에서,

$X^2$는 -CO-$NR_k$- 그룹(여기서, $R_k$는 수소 원자 또는 메틸 그룹을 나타낸다), -NH-CO-NH- 그룹, -$OCH_2$- 그룹, -CH(OH)- 그룹, -NH-CO- 그룹, -O- 그룹, -O-$(CH_2)_s$-O-, -CO- 그룹, -$SO_2$-그룹, 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 포함하는 2가의 5원 헤테로방향족 환, - NH-$SO_2$-, -$SO_2$-NH- 그룹을 나타내고,

(뒷면에 계속)

$Y^2$는 수소 원자, 할로겐 원자, 하이드록실 그룹, ($C_1$-$C_4$)알콕시 그룹, 

, 

그룹, 

그룹, ($C_1$-$C_4$)알킬 그룹으로 임의로 치환된 모르폴리닐 그룹, 피페라지닐 그룹, 피페리디닐 그룹, 또는 $-CR^1R^2R^3$ 그룹을 나타낸다.

본 발명은 또한 신규한 화합물, 이를 함유하는 약제학적 조성물 및 이를 제조하기 위한 합성 방법에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류
*A61K 31/506* (2013.01)
*A61K 31/513* (2013.01)
*A61K 31/5377* (2013.01)
*A61P 31/14* (2018.01)
*C07D 403/12* (2013.01)
*C07D 405/12* (2013.01)
*C07D 413/12* (2013.01)

(73) 특허권자
**유니베르시테 드 몽펠리에**
프랑스 34090 몽펠리에 뤼 어거스트 브로우소네트 163
**엥스띠뛰 퀴리**
프랑스 파리 75005 뤼 뒬므 26

(72) 발명자
**마후토-베처 플로렌스**
프랑스, 78470 생 레미-레-슈브르즈, 36 아브뉘 호슈
**나즈만 로메인**
프랑스, 94240 라이-레-로즈, 29비 뤼 뒤 11 노벰브르 1918
**산토 줄리앙**
프랑스, 34790 그라벨, 190 뤼 데 카리냥
**아폴리 세실**
프랑스, 34790 그라벨, 3 뤼 데 테라쎄

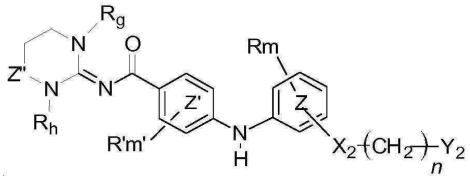
# 명 세 서

## 청구범위

### 청구항 1

화학식 Ic의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 중 어느 하나:

화학식 Ic



상기 화학식 Ic에서,




환 및 


환은 독립적으로 페닐렌 또는 피리딜렌 그룹을 의미하고,

Z"는 $-CH_2-$ 그룹 또는 -CO- 그룹을 나타내고,

$R_g$ 및 $R_h$는 독립적으로 수소 원자 또는 $(C_1-C_4)$알킬 그룹을 나타내고,

$X^2$는

$-CO-NR_k-$ 그룹(여기서, $R_k$는 수소 원자 또는 메틸 그룹을 나타낸다),

-NH-CO-NH- 그룹,

$-OCH_2-$ 그룹,

-CH(OH)- 그룹,

-NH-CO- 그룹

-O- 그룹,

$-O-(CH_2)_s-O-$(여기서, s는 2 또는 3이다),

-CO- 그룹,

$-SO_2-$ 그룹,

1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 포함하는 2가의 5원 헤테로방향족 환, 또는 트리아졸, 이미다졸, 테트라졸 및 옥사디아졸로부터 선택된 2가의 5원 헤테로방향족 환,

$-NH-SO_2-$,

-NH- 그룹, 또는

$-SO_2-NH-$ 그룹을 나타내고,

n은 0, 1, 2 또는 3이고,

m 및 m'는 독립적으로 0, 1 또는 2이고,

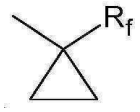
$Y^2$는

수소 원자,

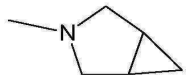
할로겐 원자,

하이드록실 그룹,

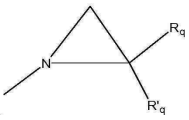
$(C_1-C_4)$알콕시 그룹,



(여기서, $R_f$는 $(C_1-C_4)$알킬 그룹, 시아노 그룹을 나타낸다),



그룹,



그룹(여기서, $R_q$ 및 $R'_q$는 독립적으로 수소 원자 또는 메틸 그룹을 나타낸다),

$(C_1-C_4)$알킬 그룹으로 임의로 치환된 모르폴리닐 그룹,

피페라지닐 그룹,

피페리디닐 그룹, 또는

$-CR^1R^2R^3$ 그룹을 나타내고, 여기서 $R^1$, $R^2$ 및 $R^3$은 독립적으로 수소 원자, 불소 원자 또는 $(C_1-C_4)$알킬 그룹을 나타내고, 상기 $(C_1-C_4)$알킬 그룹은 트리플루오로메틸 그룹에 의해 임의로 치환되고/되거나 하이드록실 그룹에 의해 임의로 치환되며, $R^1$, $R^2$ 및 $R^3$ 중 최대 하나가 수소 원자이고, 또는 $R^1$ 및 $R^2$는 이들을 포함하는 탄소 원자와 함께 $(C_3-C_8)$사이클로알킬 그룹을 형성하는 것으로 이해되며, 상기 $(C_3-C_8)$사이클로알킬 그룹은 하나 또는 두 개의 $(C_1-C_4)$알킬 그룹, 할로겐 원자, 하이드록시 또는 $(C_1-C_4)$알콕시 그룹에 의해 임의로 치환되며, 상기 $(C_3-C_8)$사이클로알킬 그룹은 상기 $R^1$ 및/또는 $R^2$ 상에서 하나 또는 두 개의 산소 원자(들)에 의해 임의로 차단되고,

R 및 R'는 독립적으로

$-SO_2-$ 그룹 또는 -SO- 그룹에 의해 임의로 차단된 $(C_1-C_4)$알킬 그룹,

$(C_3-C_6)$사이클로알킬 그룹,

트리플루오로메틸 그룹,

할로겐 원자,

$(C_1-C_5)$알콕시 그룹,

$-SO_2-NR_aR_b$ 그룹,

$-SO_3H$ 그룹,

-OH 그룹,

$-O-SO_2-OR_c$ 그룹, 또는

$-O-P(=O)-(OR_c)(OR_d)$ 그룹을 나타내고,

$R_a$, $R_b$, $R_c$ 및 $R_d$는 독립적으로 수소 원자 또는 $(C_1-C_4)$알킬 그룹을 나타낸다.

**청구항 2**

제1항에 있어서,



환 및 

환 둘 모두가 페닐렌 그룹을 나타내거나, 

환은 피리딜렌 그룹을 나타내고



환은 페닐렌 그룹을 나타내는, 화학식 Ic의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 중 어느 하나.

**청구항 3**

제1항에 있어서,

$R_g$가 수소 원자이고, $R_h$가 수소 원자 또는 ($C_1$-$C_4$)알킬 그룹, 또는 메틸 그룹을 나타내는, 화학식 Ic의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 중 어느 하나.

**청구항 4**

제1항에 있어서,

$X^2$가

-CO-$NR_k$- 그룹(여기서, $R_k$는 수소 원자 또는 메틸 그룹을 나타낸다),

-NH-CO- 그룹,

-O- 그룹,

-CO- 그룹,

-CH(OH)- 그룹,

-$SO_2$- 그룹,

-NH- 그룹,

1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 포함하는 2가의 5원 헤테로방향족 환, 또는 트리아졸, 이미다졸, 테트라졸 및 옥사디아졸로부터 선택된 5원 헤테로방향족 환,

-NH-$SO_2$-, 또는

-$SO_2$-NH- 그룹을 나타내는, 화학식 Ic의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 중 어느 하나.

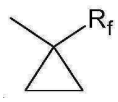
**청구항 5**

제1항에 있어서,

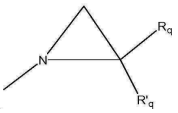
$Y^2$가

수소 원자,

할로겐 원자,

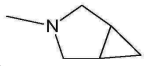


(여기서, $R_f$는 ($C_1$-$C_4$)알킬 그룹, 시아노 그룹을 나타낸다),



그룹(여기서, $R_q$ 및 $R'_q$는 독립적으로 수소 원자 또는 메틸 그룹을 나타낸다),

$(C_1-C_4)$알킬 그룹으로 임의로 치환된 모르폴리닐 그룹,



그룹,

$(C_1-C_4)$알콕시 그룹, 또는

$-CR^1R^2R^3$ 그룹을 나타내고, 여기서 $R^1$, $R^2$ 및 $R^3$은 독립적으로 수소 원자, 불소 원자 또는 $(C_1-C_4)$알킬 그룹을 나타내고, 상기 $(C_1-C_4)$알킬 그룹은 트리플루오로메틸 그룹에 의해 임의로 치환되고, 하이드록실 그룹에 의해 임의로 치환되며, $R^1$, $R^2$ 및 $R^3$ 중 최대 하나가 수소 원자이고, 또는 $R^1$ 및 $R^2$는 이들을 포함하는 탄소 원자와 함께 $(C_3-C_8)$사이클로알킬 그룹을 형성하는 것으로 이해되며, 상기 $(C_3-C_8)$사이클로알킬 그룹은 하나 또는 두 개의 $(C_1-C_4)$알킬 그룹, 할로겐 원자, 하이드록시 또는 $(C_1-C_4)$알콕시 그룹에 의해 임의로 치환되며, 상기 $(C_3-C_8)$사이클로알킬 그룹은 상기 $R^1$ 및/또는 $R^2$ 상에서 하나 또는 두 개의 산소 원자(들)에 의해 임의로 차단되는, 화학식 Ic의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 중 어느 하나.

**청구항 6**

제1항에 있어서,

R 및 R'가 독립적으로

$-SO_2-$ 그룹 또는 -SO- 그룹에 의해 임의로 차단된 $(C_1-C_4)$알킬 그룹,

$(C_3-C_6)$사이클로알킬 그룹,

트리플루오로메틸 그룹, 또는

할로겐 원자를 나타내는, 화학식 Ic의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 중 어느 하나.

**청구항 7**

제1항에 있어서,



환 및 

환 둘 모두가 페닐렌 그룹을 나타내거나, 

환은 피리딜렌을 나타내고 

환은 페닐렌 그룹을 나타내고,

m이 0 또는 1이고, n이 0 또는 1이고,

$X^2$가

-CO-NH- 그룹,

$-CO-N(CH_3)-$ 그룹,

-NH-CO- 그룹

-O- 그룹,

-CO- 그룹,

$-NH-SO_2-$ 그룹,

-CH(OH)- 그룹,

$-SO_2-$ 그룹,

2가 트리아졸,

2가 이미다졸,

2가 테트라졸,

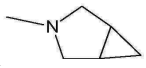
2가 옥사디아졸,

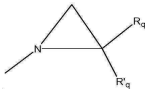
-NH- 그룹을 나타내고,

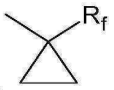
$Y^2$가

수소,

$(C_1-C_4)$알킬 그룹으로 임의로 치환된 모르폴리닐 그룹,


그룹,


그룹(여기서, $R_q$ 및 $R'_q$는 독립적으로 수소 원자 또는 메틸 그룹을 나타낸다),


(여기서, $R_f$는 $(C_1-C_4)$알킬 그룹, 시아노 그룹을 나타낸다),

$(C_1-C_4)$알콕시 그룹, 또는

$-CR^1R^2R^3$ 그룹을 나타내고, 여기서 $R^1$, $R^2$ 및 $R^3$은 독립적으로 수소 원자, 불소 원자 또는 $(C_1-C_4)$알킬 그룹을 나타내고, 상기 $(C_1-C_4)$알킬 그룹은 트리플루오로메틸 그룹에 의해 임의로 치환되고, 하이드록실 그룹에 의해 임의로 치환되며, $R^1$, $R^2$ 및 $R^3$ 중 최대 하나가 수소 원자이고, 또는 $R^1$ 및 $R^2$는 이들을 포함하는 탄소 원자와 함께 $(C_3-C_8)$사이클로알킬 그룹을 형성하는 것으로 이해되며, 상기 $(C_3-C_8)$사이클로알킬 그룹은 하나 또는 두 개의 $(C_1-C_4)$알킬 그룹, 할로겐 원자, 하이드록시 또는 $(C_1-C_4)$알콕시 그룹에 의해 임의로 치환되며, 상기 $(C_3-C_8)$사이클로알킬 그룹은 상기 $R^1$ 및/또는 $R^2$ 상에서 하나 또는 두 개의 산소 원자(들)에 의해 임의로 차단되고,

R 및 R'가 독립적으로

$(C_1-C_4)$알킬 그룹,

$(C_3-C_6)$사이클로알킬 그룹, 또는 사이클로프로필,

트리플루오로메틸 그룹, 또는

할로겐 원자를 나타내는, 화학식 Ic의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 중 어느 하나.

**청구항 8**

제1항에 있어서,


환 및 
환 둘 모두가 페닐렌 그룹을 나타내고,

m이 0이고, n이 1이고,

$X^2$가

-CO-NH- 그룹, 또는

-O- 그룹을 나타내고,

$Y^2$가 $-CR^1R^2R^3$ 그룹을 나타내고, 여기서 $R^1$, $R^2$ 및 $R^3$은 독립적으로 수소 원자 또는 $(C_1-C_4)$알킬 그룹을 나타내고, $R^1$, $R^2$ 및 $R^3$ 중 최대 하나가 수소 원자이거나, 또는 이소프로필 그룹이고, 또는 $R^1$ 및 $R^2$는 이들을 포함하는 탄소 원자와 함께 $(C_3-C_8)$사이클로알킬 그룹, 또는 사이클로프로필을 형성하는 것으로 이해되며,

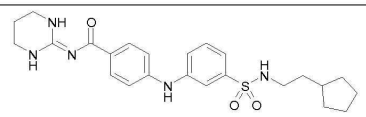
R'가

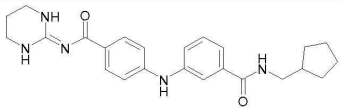
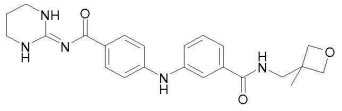
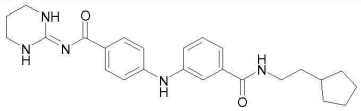
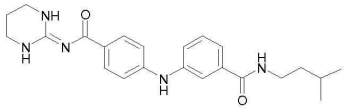
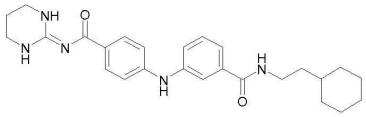
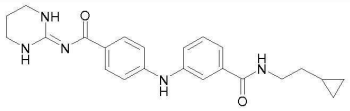
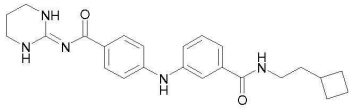
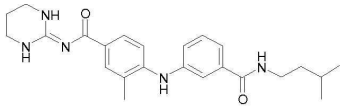
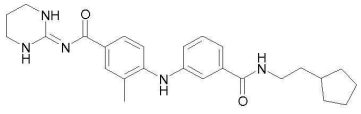
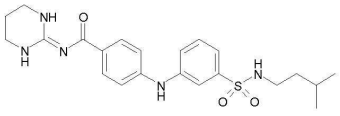
$(C_1-C_4)$알킬 그룹, 또는 3급-이소부틸 그룹, 또는

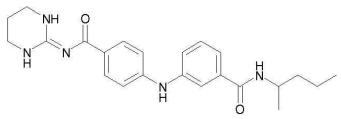
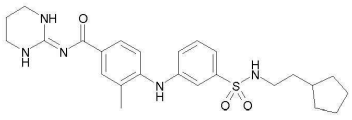
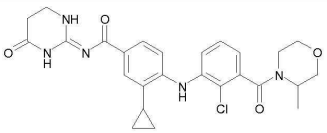
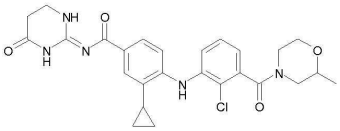
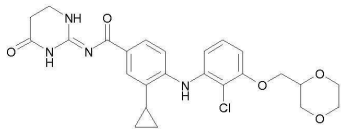
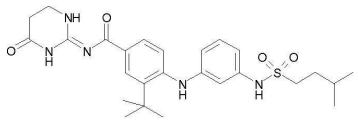
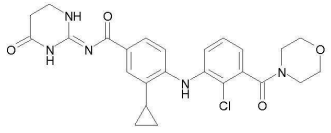
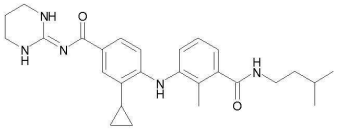
$(C_3-C_6)$사이클로알킬 그룹, 또는 사이클로프로필을 나타내는, 화학식 Ic의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 중 어느 하나.

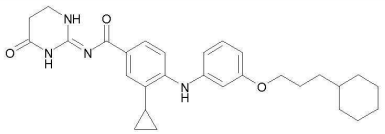
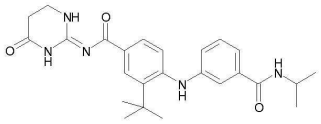
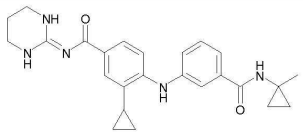
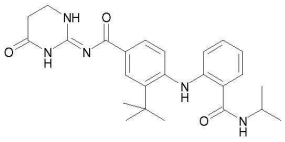
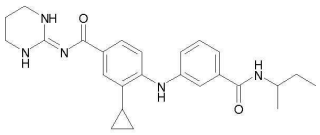
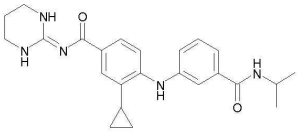
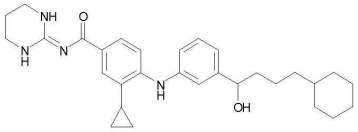
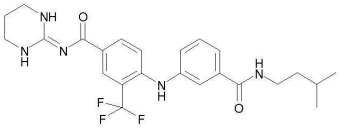
**청구항 9**

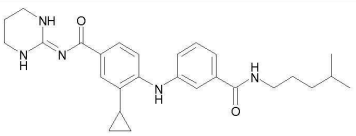
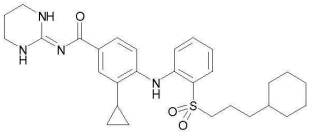
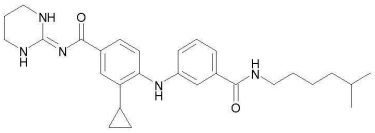
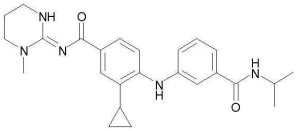
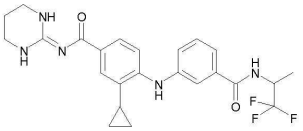
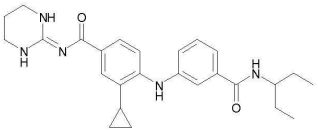
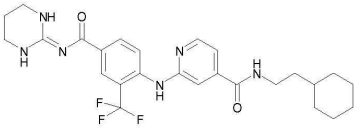
제1항에 있어서, 다음으로부터 선택되는 화학식 Ic의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 중 어느 하나:

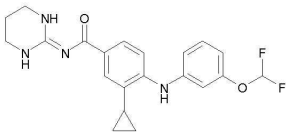
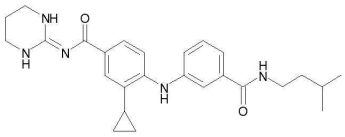
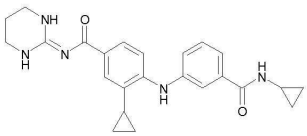
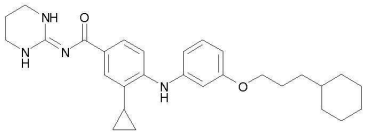
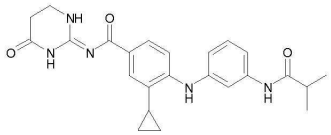
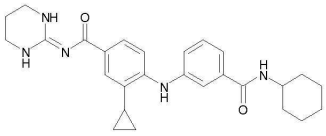
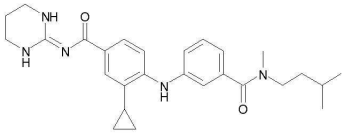
| (Ic) | |
|---|---|
| 19 |  |

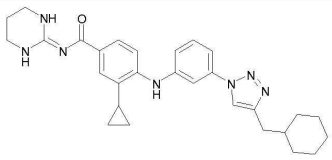
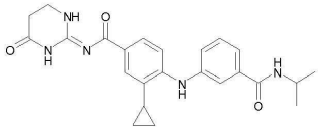
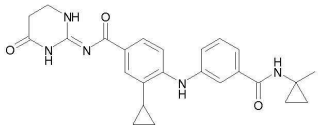
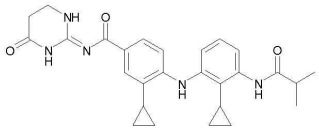
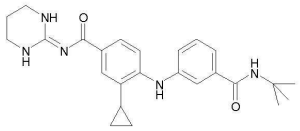
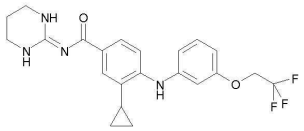
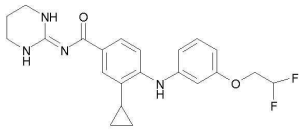
| | |
|---|---|
| 20 |  |
| 21 |  |
| 22 |  |
| 23 |  |
| 24 |  |
| 25 |  |
| 26 |  |
| 27 |  |
| 28 |  |
| 29 |  |

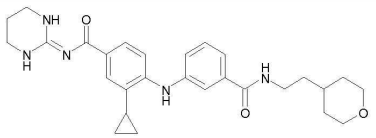
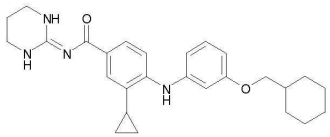
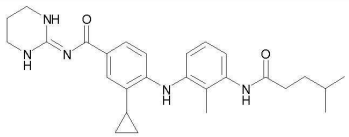
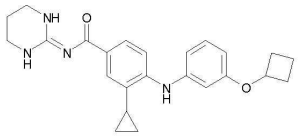
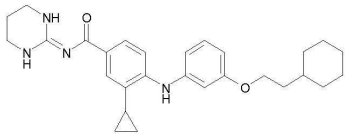
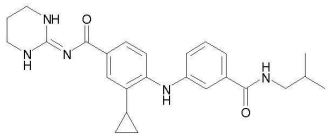
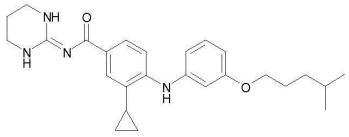
| | |
|---|---|
| 30 |  |
| 31 |  |
| 91 |  |
| 92 |  |
| 93 |  |
| 94 |  |
| 95 |  |
| 96 |  |

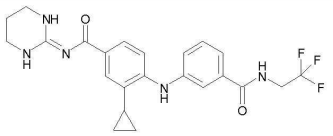
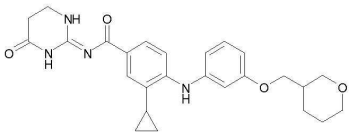
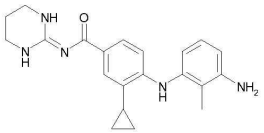
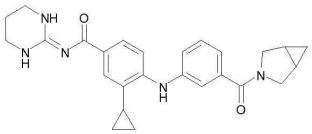
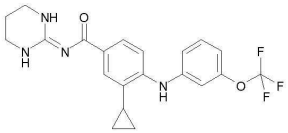
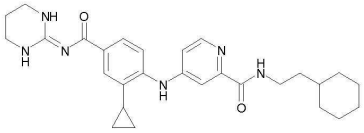
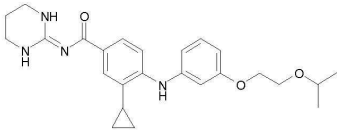
| | |
|---|---|
| 97 |  |
| 98 |  |
| 99 |  |
| 100 |  |
| 101 |  |
| 102 |  |
| 103 |  |
| 104 |  |

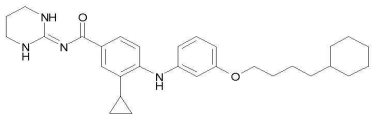
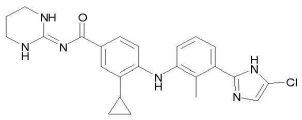
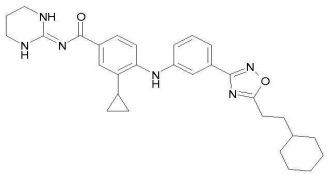
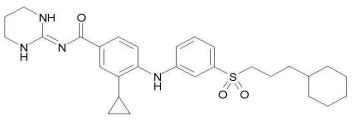
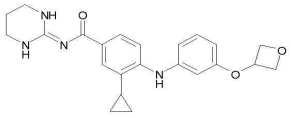
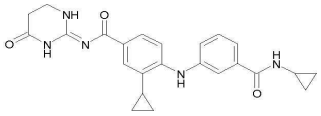
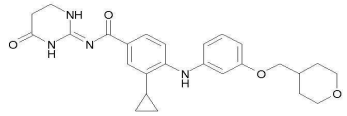
| | |
|---|---|
| 105 |  |
| 106 |  |
| 107 |  |
| 108 |  |
| 109 |  |
| 110 |  |
| 111 |  |

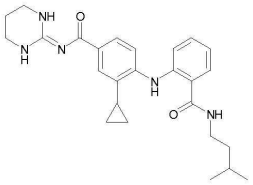
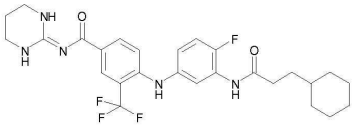
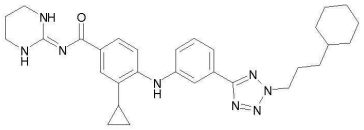
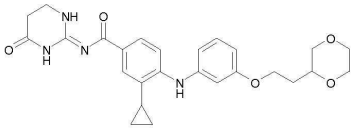
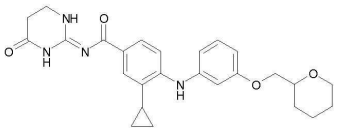
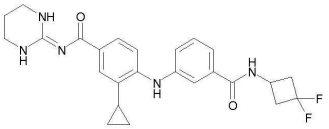
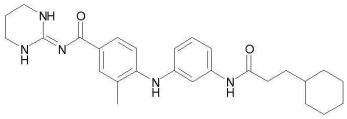
| | |
|---|---|
| 112 |  |
| 113 |  |
| 114 |  |
| 115 |  |
| 116 |  |
| 117 |  |
| 118 |  |

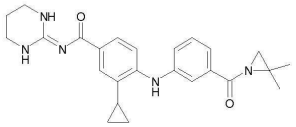
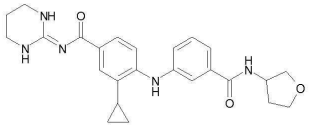
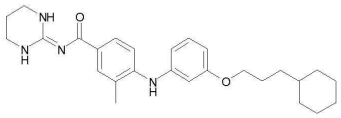
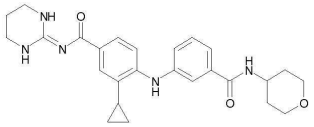
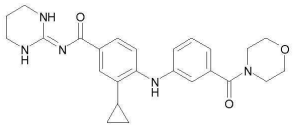
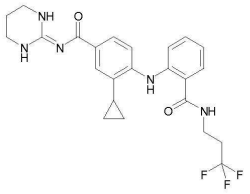
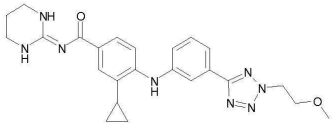
| | |
|---|---|
| 119 |  |
| 120 |  |
| 121 |  |
| 122 |  |
| 123 |  |
| 124 |  |
| 125 |  |

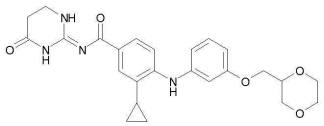
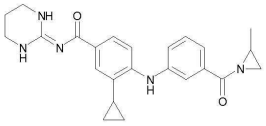
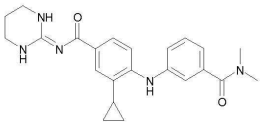
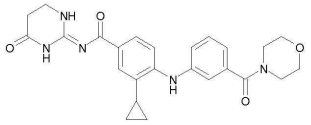
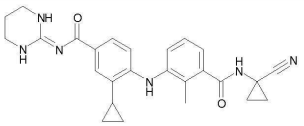
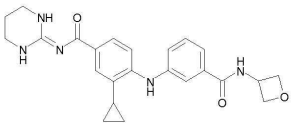
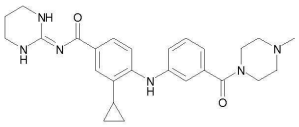
| | |
|---|---|
| 126 |  |
| 127 |  |
| 128 |  |
| 129 |  |
| 130 |  |
| 131 |  |
| 132 |  |

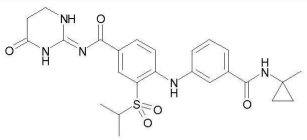
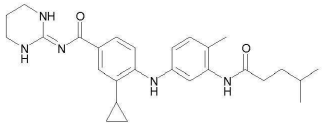
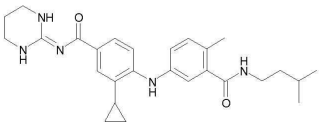
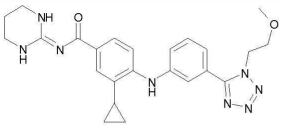
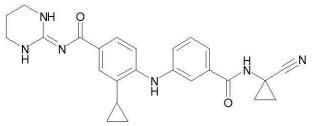
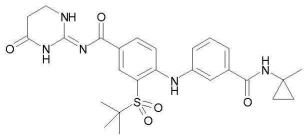
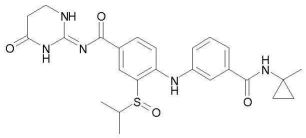
| | |
|---|---|
| 133 |  |
| 134 |  |
| 135 |  |
| 136 |  |
| 137 |  |
| 138 |  |
| 139 |  |

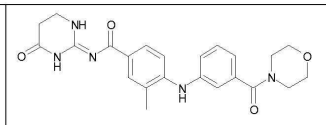
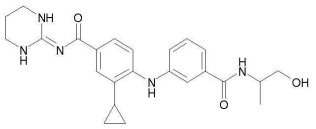
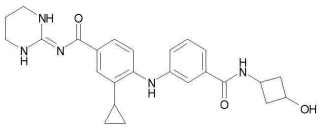
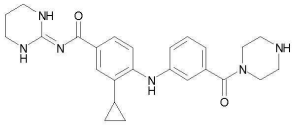
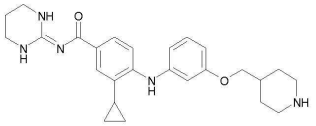
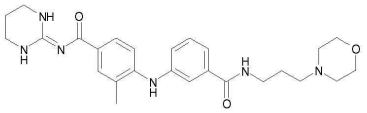
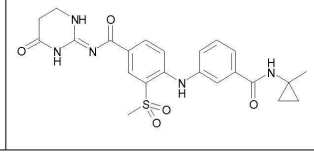
| | |
|---|---|
| 140 |  |
| 141 |  |
| 142 |  |
| 143 |  |
| 144 |  |
| 145 |  |
| 146 |  |

| | |
|---|---|
| 147 |  |
| 148 |  |
| 149 |  |
| 150 |  |
| 151 |  |
| 152 |  |
| 153 |  |

| | |
|---|---|
| 154 |  |
| 155 |  |
| 156 |  |
| 157 |  |
| 158 |  |
| 159 |  |
| 160 |  |

| | |
|---|---|
| 161 |  |
| 162 |  |
| 163 |  |
| 164 |  |
| 165 |  |
| 166 |  |
| 167 |  |

| | |
|---|---|
| 168 |  |
| 169 |  |
| 170 |  |
| 171 |  |
| 172 |  |
| 173 |  |
| 174 |  |

| | |
|---|---|
| 175 |  |
| 176 |  |
| 177 |  |
| 178 |  |
| 179 |  |
| 180 |  |
| 181 |  |

**청구항 10**

볼티모어 분류(Baltimore classification)의 그룹 IV 또는 V에 속하는 RNA 바이러스에 의해 유발된 RNA 바이러스 감염의 치료 및/또는 예방을 위해 의도된 의약으로서, 제1항에 따른 화학식 Ic의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 중 어느 하나, 또는 제9항에 정의된 바와 같은 화합물 (19) 내지 (31) 및 (91) 내지 (181) 중 어느 하나 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 중 어느 하나를 포함하는, 의약.

**청구항 11**

볼티모어 분류의 그룹 IV 또는 V에 속하는 RNA 바이러스에 의해 유발된 RNA 바이러스 감염의 치료 및/또는 예방을 위해 의도된 의약으로서, 제1항에 따른 화학식 Ic의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 중 어느 하나, 또는 제9항에 정의된 바와 같은 화합물 (19) 내지 (31) 및 (91) 내지 (181) 중 어느 하나 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 중 어느 하나를 포함하고, 볼티모어 분류의 그룹 IV 또는 V에 속하는 RNA 바이러스에 의해 유발된 상기 RNA 바이러스 감염이 RSV, 치쿤구니야, 인플루엔자 및 뎅기열 중에서 선택되는, 의약.

**청구항 12**

볼티모어 분류의 그룹 IV 또는 V에 속하는 RNA 바이러스에 의해 유발된 RNA 바이러스 감염의 치료 및/또는 예방을 위해 의도된 의약으로서, 제1항에 따른 화학식 Ic의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 중 어느 하나, 또는 제9항에 정의된 바와 같은 화합물 (19) 내지 (31) 및 (91) 내지 (181) 중 어느 하나 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 중 어느 하나를 포함하고, 볼티모어 분류의 그룹 IV 또는 V에 속하는 RNA 바이러스에 의해 유발된 상기 RNA 바이러스 감염이 RSV 및 치쿤구니야 중에서 선택되는, 의약.

**청구항 13**

볼티모어 분류의 그룹 IV 또는 V에 속하는 RNA 바이러스에 의해 유발된 RNA 바이러스 감염의 치료 및/또는 예방을 위해 의도된 약제학적 조성물로서, 제1항에 정의된 바와 같은 적어도 하나의 화학식 Ic의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 중 어느 하나, 또는 제9항에 정의된 바와 같은 화합물 (19) 내지 (31) 및 (91) 내지 (181) 중 적어도 어느 하나 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 중 어느 하나 및 또한 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는, 약제학적 조성물.

**청구항 14**

볼티모어 분류의 그룹 IV 또는 V에 속하는 RNA 바이러스에 의해 유발된 RNA 바이러스 감염의 치료 및/또는 예방을 위해 의도된 약제학적 조성물로서, 제1항에 정의된 바와 같은 적어도 하나의 화학식 Ic의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 중 어느 하나, 또는 제9항에 정의된 바와 같은 화합물 (19) 내지 (31) 및 (91) 내지 (181) 중 적어도 어느 하나 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 중 어느 하나 및 또한 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하고, 볼티모어 분류의 그룹 IV 또는 V에 속하는 RNA 바이러스에 의해 유발된 상기 RNA 바이러스 감염이 RSV, 치쿤구니야, 인플루엔자 및 뎅기열 중에서 선택되는, 약제학적 조성물.

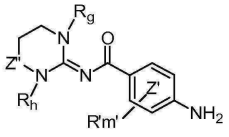
**청구항 15**

볼티모어 분류의 그룹 IV 또는 V에 속하는 RNA 바이러스에 의해 유발된 RNA 바이러스 감염의 치료 및/또는 예방을 위해 의도된 약제학적 조성물로서, 제1항에 정의된 바와 같은 적어도 하나의 화학식 Ic의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 중 어느 하나, 또는 제9항에 정의된 바와 같은 화합물 (19) 내지 (31) 및 (91) 내지 (181) 중 적어도 어느 하나 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 중 어느 하나 및 또한 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하고, 볼티모어 분류의 그룹 IV 또는 V에 속하는 RNA 바이러스에 의해 유발된 상기 RNA 바이러스 감염이 RSV 및 치쿤구니야 중에서 선택되는, 약제학적 조성물.

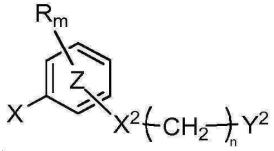
**청구항 16**

화학식 IIc의 화합물을 무기 염기 및 디포스핀의 존재하에, 그리고 유기금속성 촉매의 존재하에 화학식 IIIc의 화합물과 커플링(coupling)하여 제1항에 정의된 바와 같은 화학식 Ic의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 중 어느 하나, 또는 제9항에 정의된 바와 같은 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 중 어느 하나를 수득하는 적어도 하나의 단계를 포함하는, 제1항에 정의된 바와 같은 화학식 Ic의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 중 어느 하나, 또는 제9항에 정의된 바와 같은 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 중 어느 하나를 제조하는 합성 방법:

화학식 IIc



화학식 IIIc



상기 화학식 IIc 및 IIIc에서,

R, R', m, m', n,  환,  환, $X^2$, $Y^2$, $R_h$, $R_g$ 및 Z"는 제1항에서 정의된 바와 같고,

X는 염소 원자, 요오드 원자 또는 브롬 원자이다.

## 발명의 설명

### 기 술 분 야

[0001] 본 발명은 RNA 바이러스 감염, 가장 바람직하게는 볼티모어 분류(Baltimore classification)의 그룹 IV 또는 V에 속하는 RNA 바이러스에 의해 유발된 RNA 바이러스 감염을 예방 및/또는 치료하는 데 유용한 화합물에 관한 것이다.

[0002] 본 발명은 또한 RNA 바이러스 감염, 가장 바람직하게는 볼티모어 분류의 그룹 IV 또는 V에 속하는 RNA 바이러스에 의해 유발된 RNA 바이러스 감염을 예방 및/또는 치료하는 데 특히 유용한 일부 신규 화합물에 관한 것이다.

[0003] 이는 또한 상기 신규 화합물을 함유하는 약제학적 조성물 및 이를 수득하기 위한 화학적 합성 방법에 관한 것이다.

### 배 경 기 술

[0004] 바이러스는 전세계적으로 질환의 주요 원인 중 하나이다. 바이러스는 일반적으로 완전히 자율적인 복제 메커니즘을 포함하지 않기 때문에 살아 있는 세포내에서만 복제되는 작은 무생물 감염제로서 정의된다. 모양과 크기는 다양하지만, 그들은 전형적으로 적어도 하나의 핵산 분자 및, 임의로, 바이러스의 유형에 따라 하나 이상의 단백질 또는 핵단백질을 포함하는 단백질 외피로 제조된 바이러스 입자("비리온"으로 공지됨)로 구성된다.

[0005] 바이러스는 완전히 자율적인 복제 메커니즘을 포함하지 않기 때문에, 그들은 자신의 여러 복사본을 복제하고 생성하기 위해 반드시 감염된 세포 또는 숙주의 기구 및 대사에 의존해야 한다.

[0006] 복제 주기는 종마다 크게 다르지만, 일반적으로 바이러스의 라이프 사이클에는 부착, 침투, 탈외피, 복제, 조립 및 방출의 6가지 기본 단계가 포함된다는 것이 인식된다.

[0007] 표적 바이러스의 특성에 따라, 이러한 메커니즘 중 하나 이상을 방해할 수 있는 치료 분자가 설계되었다.

[0008] 그들 중, 복제 단계는 바이러스 게놈의 증식 뿐만 아니라 바이러스 단백질의 바이러스 메신저 RNA의 합성 및 숙주의 전사 또는 번역 기구의 변조를 포함한다. 그러나, 게놈 유형(단일 가닥, 이중 가닥, RNA, DNA...)이 이 복제 단계를 극적으로 특성화한다는 것도 또한 명백하다. 예를 들어, 대부분의 DNA 바이러스는 핵에서 조립되는 반면, 대부분의 RNA 바이러스는 세포질에서만 발생한다. 또한, 인플루엔자와 같은 단일 가닥 RNA 바이러스가 숙주 RNA 스플라이싱 및 성숙 기구를 사용한다는 증거가 증가하고 있다.

[0009] 따라서, 그리고 복제 단계에서 주어진 게놈 유형의 영향을 고려하여, 바이러스의 볼티모어 분류가 개발되었다. 이 분류는 게놈 유형에 따라 바이러스를 과 (또는 "그룹")로 클러스터링한다. 2018년과 마찬가지로 현재 바이러스 분류는 7가지 상이한 그룹을 포함한다:

[0010] - 그룹 I: 이중 가닥 DNA 바이러스(dsDNA);

[0011] - 그룹 II: 단일 가닥 DNA 바이러스(ssDNA);

[0012] - 그룹 III: 이중 가닥 RNA 바이러스(dsRNA);

[0013] - 그룹 IV: (+)가닥 또는 센스 RNA 바이러스((+)ssRNA);

[0014] - 그룹 V: (-)가닥 또는 안티센스 RNA 바이러스((-)ssRNA);

[0015] - 그룹 VI: DNA 중간체를 갖는 단일 가닥 RNA 바이러스(ssRNA-RT);

[0016] - 그룹 VII: RNA 중간체를 갖는 이중 가닥 DNA 바이러스(dsDNA-RT).

[0017] 그 분류에 따라서, 그룹 VI에 속하는 바이러스는 엄격한 의미에서 RNA 바이러스가 아니다. 동일한 이유로, 그룹 VII에 속하는 바이러스는 엄격한 의미에서 DNA 바이러스가 아니다. 그룹 VI에 속하는 바이러스 과의 한 가

지 잘 연구된 예 는 HIV를 포함하는 레트로비리대(*Retroviridae*) 과(레트로바이러스)이다. 그룹 VII에 속하는 바이러스 과의 한 가지 잘 연구된 예는 B형 간염 바이러스(HBV)를 포함하는 헤파드나비리대(*Hepadnaviridae*) 과이다.

[0018] 그룹 IV에 속하는 바이러스의 대표로서 피코르나바이러스(*Picornaviruses)*(A형 간염 바이러스, 엔테로바이러스, 리노바이러스, 소아마비 바이러스 및 구제역 바이러스와 같은 익히 공지된 바이러스를 포함하는 바이러스 과임), SARS 바이러스, C형 간염 바이러스, 황열 바이러스, 및 풍진 바이러스를 인용할 수 있다. 토가비리대(Togaviridae) 과는 또한 그룹 IV에 속하고, 이의 공지된 속(genus)은 치쿤구니야(Chikungunya) 바이러스를 포함하는 알파바이러스이다. 플라비리대(*Flaviridae*)는 또한 모기에 의해 전송되는 유명한 바이러스, 즉 뎅기열(Dengue) 바이러스를 포함하는 그룹 IV에 속하는 과이다.

[0019] 그룹 V에 속하는 바이러스의 대표로서 에볼라 바이러스를 포함하는 필로비리대(*Filoviridae*) 바이러스 과, 호흡기 세포융합 바이러스(RSV)를 포함하는 파라믹소비리대(*Paramyxoviridae*) 과, 랍도비리대(*Rhabdoviridae*) 과, 인플루엔자 바이러스 A, 인플루엔자 바이러스 B 및 인플루엔자 바이러스 C를 포함하는 오르토믹소비리대(*Orthomyxoviridae*) 과를 인용할 수 있다.

[0020] 특히 본 발명의 프레임워크에서 초점을 맞춘 바이러스 과 내의 그룹은 RNA 바이러스, 특히 단일 가닥 RNA 바이러스, 보다 구체적으로 볼티모어 분류의 그룹 IV 및 그룹 V에 속하는 RNA 바이러스를 포함하는 것이다.

## *발명의 내용*

### *해결하려는 과제*

[0021] RNA 바이러스 감염, 특히 단일 가닥 RNA 바이러스, 보다 구체적으로 볼티모어 분류의 그룹 IV 및 V에 속하는 바이러스의 RNA 바이러스 감염에 의해 유발된 질환에 대한 치료법은 거의 없다. 치료는 증상 완화에 초점을 맞춘다. 따라서, RNA 바이러스 감염, 예를 들어, 그룹 IV 및 V, 특히 작은 화학 분자로부터의 RNA 바이러스 감염을 치료하기 위한 새로운 항바이러스성 약물을 동정할 필요가 여전히 존재한다.

### *과제의 해결 수단*

[0022] **정의**

[0023] 본원에 사용된 용어 "환자"는 번식, 회사 또는 보존 목적을 위한 귀중한 동물과 같은 동물, 또는 바람직하게는 본원에 기재된 하나 이상의 질환 및 상태를 앓고 있거나 앓을 가능성이 있는 인간 또는 인간 아이를 지칭한다.

[0024] 특히, 본 출원에 사용된 용어 "환자"는 설치류, 고양이, 개, 영장류 또는 인간과 같은 포유 동물을 지칭하고, 바람직하게는 상기 대상체는 인간이고, 또한 새까지 확장된다.

[0025] 본원에 기재된 질환 및 상태의 치료가 필요한 환자의 동정은 당업자의 능력 및 지식 내에 있다. 수의사 또는 당업계의 의사는 임상 테스트, 신체 검사, 병력/가족력 또는 생물학적 및 진단 테스트를 사용하여 이러한 치료가 필요한 환자를 쉽게 동정할 수 있다.

[0026] 본 발명의 맥락에서, 본원에 사용된 용어 "치료하는" 또는 "치료"는 RNA 바이러스 감염, 더욱 특히 그룹 IV 또는 V의 RNA 바이러스 감염으로 인한 질환, 또는 이러한 질환의 하나 이상의 증상을 역전, 완화, 이의 진행을 억제하거나 이를 예방함을 의미한다.

[0027] 본원에 사용된 바와 같이, "유효량"은 본원에 기재된 질환 및 상태, 즉 RNA 바이러스 감염, 보다 특히 그룹 IV 또는 V로부터의 RNA 바이러스 감염의 증상을 예방, 감소, 제거, 치료 또는 제어하는 데 효과적인 본 발명의 화합물의 양을 지칭한다. 용어 "제어하는"은 본원에 기재된 질환 및 상태의 진행을 늦추거나, 중단하거나, 정지시키거나, 중지시킬 수 있는 모든 과정을 지칭하는 것으로 의도되지만, 반드시 모든 질환 및 상태 증상의 전체 제거를 나타내는 것은 아니고, 예방적 치료를 포함하도록 의도된다.

[0028] 용어 "유효량"은 "예방-유효량" 및 "치료-유효량"을 포함한다.

[0029] 본원에 사용된 용어 "예방하는"은 소정의 현상, 즉 본 발명에서 RNA 바이러스 감염, 특히 그룹 IV 또는 V로부터의 RNA 바이러스 감염으로 인한 질환의 발병 위험을 감소시키거나 발생을 늦추는 것을 의미한다.

[0030] 본원에 사용된 바와 같이, ≪예방하는≫은 또한 ≪발생 가능성을 감소시키는≫ 또는 ≪재발 가능성을 감소시키는≫을 포함한다.

[0031] 용어 "예방-유효량"은 감염 전, 즉 RNA 바이러스, 특히 그룹 IV 또는 V의 RNA 바이러스에의 노출 기간 전, 동안 및/또는 약간 후에 투여될 때 RNA 바이러스, 보다 구체적으로 볼티모어 분류의 그룹 IV 또는 V의 RNA 바이러스에 의한 질환 가능성을 억제, 예방, 감소시키거나, RNA 바이러스 감염, 특히 그룹 IV 또는 V의 RNA 바이러스 감염을 예방하거나, RNA 바이러스 감염, 더욱 특히 그룹 IV 또는 V의 RNA 바이러스에 의한 질환의 지연된 발병을 예방하는 데 효과적인 본 발명의 화합물의 농도를 지칭한다.

[0032] 마찬가지로, 용어 "치료-유효량"은 감염이 발생한 후에 투여될 때 검사 후 RNA 바이러스 감염을 치료하는 데, 예를 들어, RNA 바이러스 감염의 감소를 유도하는 화합물의 농도를 지칭한다.

[0033] 본원에 사용된 용어 "약제학적으로 허용되는"은 정상적인 의학적 판단 범위 내에서 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 또는 합리적인 이익/위험 비율에 비례하는 기타 문제 합병증 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉하기에 적합한 화합물, 물질, 부형제, 조성물 또는 투여 형태를 지칭한다.

[0034] 본원에 사용된 바와 같이, "*바이러스 감염 또는 관련 상태*"는 바이러스, 보다 특히 RNA 게놈을 갖는 상기 바이러스, 특히 볼티모어 분류에 따르는 그룹 IV 또는 V에 속하는 RNA 바이러스와 관련된 상태의 감염을 지칭한다. 바이러스는 별도의 과(family), 목(order) 및 속(genus)으로 추가로 분류될 수 있다.

[0035] 참고로, 본원에 보고된 "*볼티모어 분류*"의 내용은 2018 년 3월 12일 http://ictvonline.org/virusTaxonomy.asp.에서 온라인으로 방출된 2017 국제 바이러스 분류 위원회(ICTV)의 데이터베이스에 명시된 바이러스 분류를 추가로 참조한다. 이 분류는 전체가 본원에 통합된다.

[0036] 알파바이러스가 특히 본 발명에 의해 고려될 수 있고, 양성-센스 단일 가닥 RNA 바이러스 또는 (+)ssRNA 바이러스로서 정의될 수 있는 그룹 IV RNA 바이러스 및 토가비리대 과에 속한다. 그들의 목은 2017년 바이러스 분류에 따라 "할당되지 않는다". 토가비리대 과는 알파바이러스 및 루비바이러스 속을 포함한다.

[0037] 본 발명에 의해 고려되는 알파바이러스의 예에는 바마 포리스트 바이러스(Barmah Forest virus), 치쿤구니야 바이러스(Chikungunya virus), 마야로 바이러스(Mayaro virus), 오뇽뇽 바이러스(O'nyong'nyong virus), 로스 리버 바이러스(Ross River virus), 셈리키 포리스트 바이러스(Semliki Forest virus), 우나 바이러스(Una virus), 동부 말 뇌염 바이러스(Eastern equine encephalitis virus), 토네이트 바이러스(Tonate virus), 베네주엘라 말 뇌염 바이러스(Venezuelan equine encephalitis virus) 및 서부 말 뇌염 바이러스(Wester equine encephalitis virus)가 포함된다.

[0038] 가장 바람직하게는, 본 발명에 따르는 알파바이러스 감염 또는 알파바이러스 관련 상태는 치쿤구니야 바이러스 감염 또는 치쿤구니야 바이러스 관련 상태이다.

[0039] 보다 특히. 치쿤구니야 바이러스(CHIKV)는 또한 토가비리대 과, 즉 볼티모어 분류의 그룹 IV에 속하는 알파바이러스 속에 속하는 RNA 바이러스이다. 치쿤구니야는 1952년 탄자니아 남부에서 발생 동안 처음으로 기재된 모기 매개 바이러스 질환이다. CHIKV는 약 12kb 뉴클레오티드 길이의 게놈을 갖는 외피가 있는 양성 센스 단일 가닥 RNA 바이러스이다. CHIKV의 게놈은 다음과 같이 구성된다: 5'-cap-nsP1-nsP2-nsP3-nsP4-(접합 영역)-C-E3-E2-6k-E1-폴리(A)-3', 여기서 처음 4개 단백질(nsP1-4)은 비구조적 단백질이고, 구조적 단백질은 캡시드(C) 및 외피 단백질(E)이다. 아프리카, 아시아 및 인도양 섬에서 단리된 CHIKV 사이에 뚜렷한 혈청 형 차이는 없다. E1 유전자 서열을 기반으로 한 계통 발생 분석은 CHIKV를 아시아, 동부/중부/남아프리카(ECSA) 및 서아프리카의 세 가지 유전자형(계통)으로 분류할 수 있다. 아시아 유전자형은 각각 ~5% 및 ~15%의 뉴클레오티드 수준으로 ECSA 및 서아프리카 유전자형과 상이했다. 아프리카 유전자형(ECSA 대 서아프리카)은 ~15% 다양했다. 세 가지 유전자형에 걸친 아미노산 동일성은 95.2%에서 99.8%까지 다양했다.

[0040] 치쿤구니야 바이러스는 심각한 이환율과 관련된 발병을 유발할 수 있다.

[0041] 치쿤구니야는 감염된 모기에 의해 인간에게 전염되는 바이러스성 질환이다. 이집트숲모기(Ae. aegypti) 및 흰줄숲모기(Ae. albopictus)는 모두 치쿤구니야의 대규모 발병과 관련이 있다. 이집트숲모기는 열대와 아열대 내로 국한되는 반면, 흰줄숲모기는 또한 온대 및 심지어 추운 온대 지역에서도 발생한다. 최근 수십 년 동안, 흰줄숲모기는 아시아로부터 확산되어 아프리카, 유럽 및 아메리카 지역에서 확립되었다.

[0042] 치쿤구니야 바이러스에 의한 감염 후, 평균 2-4일 동안 지속되는 배양 기간에 이어 질환 증상이 나타난다. 이러한 증상 중, 열과 심한 관절통이 언급될 수 있다. 다른 증상으로는 근육통, 두통, 메스꺼움, 요통, 피로, 근육통 및 발진이 있다. 치쿤구니야 감염의 심한 임상 증상은 또한, 예를 들어, 출혈성 발열, 결막염, 광선 공포증, 간염, 구내염을 발생시킬 수 있다. 뇌염, 열성 발작, 수막 증후군 및 급성 뇌병증과 같은 신경학적 증상도

또한 보고되었다.

[0043] 관절통은 종종 쇠약해지고, 지속 기간이 다양할 수 있다.

[0044] 모기 번식지와 인간 거주지의 근접성은 치쿤구니야의 중요한 위험 인자이다.

[0045] 치쿤구니야 바이러스의 분포는 주로 아프리카, 인도 및 동남아시아에서 발생한다. 최근 수십 년 동안, 치쿤구니야의 모기 벡터가 유럽과 아메리카로 확산되었다. 2007년에, 이탈리아 북동부 지역에서 국부적 발병으로 처음으로 질환 전파가 보고되었다. 이후 프랑스와 크로아티아에서 발병이 기록되었다.

[0046] 다양한 혈청형을 나타내는 뎅기열 바이러스는 또한 본 발명에 의해 고려될 수 있으며, 양성-센스 단일 가닥 RNA 또는 (+)ss RNA 바이러스로 정의될 수 있는 그룹 IV RNA 바이러스 및 플라비비리대 과에 속한다. 보다 특히, 뎅기열 바이러스는 볼티모어 분류의 그룹 IV에 속하는 (+)ssRNA 바이러스이다. 그것은 플라비비리대 과에 속하는 플라비바이러스 속의 일부이다. 플라비비리대 과에 속하는 다른 바이러스는 C형 간염 바이러스 및 황열 바이러스이다.

[0047] 모노네가비랄레스 목(Mononegavirales order)의 바이러스도 또한 본 발명에서 특히 고려된다. 모노네가비랄레스 목은 볼티모어 분류의 그룹 V에 속하는 바이러스를 포함한다. 2018년, 이 목에는 주로 다음과 같은 바이러스 과가 포함된다: 보르나비리대(*Bornaviridae*), 미모나비리대(*Mymonaviridae*), 필로비리대(*Filoviridae*), 냐미비리대(*Nyamiviridae*), 파라믹소비리대(*Paramyxoviridae*), 뉴모비리대(*Pheumoviridae*), 랍도비리대(*Rhabdoviridae*) 및 선비리대(*Sunviridae*).

[0048] 인간 호흡기 세포 융합 바이러스(HRSV)는 기도 감염을 일으키는 세포 융합 바이러스이다. 이는 영아기와 아동기에 하기도 감염 및 병원 방문의 주요 원인이다. HRSV 바이러스는 특히 본 발명에 의해 고려될 수 있고, RNA 바이러스의 그룹 V에 속할 수 있다. 보다 특히, RSV 바이러스는 볼티모어 분류의 그룹 V에 속하는 (-)ssRNA 바이러스이다. 그것은 모노네가비랄레스 목에 속하는 파라믹소비리대 과의 일부인 뉴모바이러스이다. 모노네가비랄레스 목의 다른 바이러스 중에서, 특히 본 발명에 의해 고려되는 것들은 홍역 바이러스, 유행성 이하선염 바이러스, 니파(Nipah) 바이러스, 광견병 바이러스 및 인간 파라인플루엔자 바이러스(HPIV-1, HPIV-2, HPIV-3 및 HPIV-4를 포함함)를 포함한다. 참고로, 파라믹소비리내 아과(*Paramyxovirinae* subfamily)는 통상적으로 2016년 업데이트된 모노네가비랄레스 목의 분류를 참조하여 파라믹소비리대 과로 합병되었다.

[0049] 파라믹소비리대 과 내에서 특히 고려되는 바이러스 속은 아쿠아파라믹소바이러스(*Aquaparamyxovirus*), 아불라바이러스(*Avulavirus*), 퍼라바이러스(*Ferlavirus*), 헤니파바이러스(*Henipavirus*), 모르빌리바이러스(*Morbillivirus*), 레스피로바이러스(*Respirovirus*) 및 루불라바이러스(*Rubulavirus*) 속을 포함한다.

[0050] 오르토믹소비리대(*Orthomixoviridae*) 과의 바이러스도 본 발명에 의해 특히 고려된다. 오르토믹소비리대 과는 2017년 바이러스 분류에 따라 "할당되지 않은" 목에 속한다. 오르토믹소비리대 과 내에서 특히 고려되는 바이러스 속에는 알파인플루엔자 바이러스(*Alphainfluenzavirus*), 베타인플루엔자 바이러스(*Betainfluenzavirus*), 델타인플루엔자 바이러스(*Deltainfluenzavirus*), 감마인플루엔자 바이러스(*Gammainfluenzavirus*), 이사바이러스(*Isavirus*), 콰란자바이러스(*Quaranjavirus*) 및 토고토바이러스(*Thogotovirus*)가 포함된다.

[0051] 인플루엔자 바이러스 A, 인플루엔자 바이러스 B, 인플루엔자 바이러스 C는 특히 본 발명에 의해 고려될 수 있고, 음성-센스 단일 가닥 RNA 또는 (-)ss RNA 바이러스로 정의될 수 있는 그룹 V RNA 바이러스 및 오르토믹소비리대 과에 속할 수 있다. 이사바이러스 및 토고토바이러스도 또한 오르토믹소비리대 목에 속한다.

[0052] **<u>발명의 상세한 설명</u>**

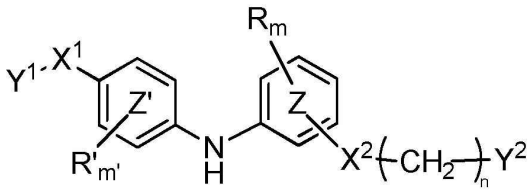
[0053] 본 발명자들은 놀랍게도 아릴-N-아릴 화합물이 RNA 바이러스, 보다 특히 볼티모어 분류의 그룹 IV 또는 V에 속하는 단일 가닥 RNA 바이러스에 대해 광범위한 범위의 활성을 부여한다는 것을 발견했다. 그룹 IV 및 V는 각각 (+)ssRNA 바이러스 및 (-)ssRNA 바이러스를 포함하고; 이는 또한 양성-센스 단일 가닥 RNA 바이러스 및 음성-센스 단일 가닥 RNA 바이러스를 지칭한다.

[0054] 참고로, ≪볼티모어 분류≫의 내용은 2017년 바이러스 분류에 관한 10차 보고서에 명시된 바와 같은 바이러스의 분류 및 명명법에 비추어 고려된다.

[0055] 본 문서는 볼티모어 분류의 그룹 IV 또는 V에 속하는 RNA 바이러스에 의해 유발된 RNA 바이러스 감염, 특히 치쿤구니야 바이러스 감염, 뎅기열 바이러스 감염, 인플루엔자 바이러스 감염 또는 RSV 바이러스 감염 또는 바이러스 관련 상태의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염

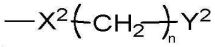
중 하나를 개시한다.

[0056] [화학식 I]

[0057] 

[0058] 상기 화학식 I에서,

[0059]  환 및  환은 독립적으로 페닐렌 또는 피리딜렌 그룹을 의미하고,

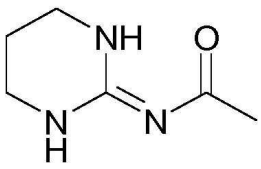
[0060] 여기서 그룹  는 -NH- 그룹에 대해  환의 메타 또는 파라 위치, 특히 메타 위치에 존재하고,

[0061] $X^1$은 알케닐렌 그룹, 특히 에테닐렌 그룹, -NH-CO- 그룹, -CO-NH- 그룹, $-CR_aR_bO-$ 그룹을 나타내고,

[0062] $Y^1$은 2-피리딜 그룹 또는 피리미디닐 그룹으로부터 선택된 아릴 그룹을 나타내고, 여기서 피리미디닐 그룹의 질소 원자 중 하나는 $X^1$에 대해 오르토 위치에 존재하고,

[0063] 또는 대안적으로 $X^1$-$Y^1$은 다음 화학식 A의 그룹을 나타내고,

[0064] [화학식 A]

[0065] 

[0066] $X^2$는 -CO-NH- 그룹, -NH-CO-NH- 그룹, $-OCH_2-$그룹, -NH-CO- 그룹 또는 $-SO_2-NH-$ 그룹을 나타내고,

[0067] n은 0, 1, 2 또는 3이고,

[0068] m 및 m'는 독립적으로 0, 1 또는 2이고,

[0069] $Y^2$는 수소 원자, 하이드록실 그룹 또는 $-CR^1R^2R^3$ 그룹을 나타내고, 여기서 $R^1$, $R^2$ 및 $R^3$은 독립적으로 수소 원자, 불소 원자 또는 ($C_1$-$C_4$)알킬 그룹을 나타내고, $R^1$, $R^2$ 및 $R^3$ 중 최대 하나가 수소 원자이고, 또는 $R^1$ 및 $R^2$는 이들을 포함하는 탄소 원자와 함께 ($C_3$-$C_8$)사이클로알킬 그룹을 형성하는 것으로 이해되며, 상기 ($C_3$-$C_8$)사이클로알킬 그룹은 하나 또는 두 개의 ($C_1$-$C_4$)알킬 그룹, 할로겐 원자 또는 ($C_1$-$C_4$)알콕시 그룹으로 임의로 치환되며, 상기 ($C_3$-$C_8$)사이클로알킬 그룹은 상기 $R^1$ 및/또는 $R^2$ 상에서 산소 원자에 의해 임의로 차단되고,

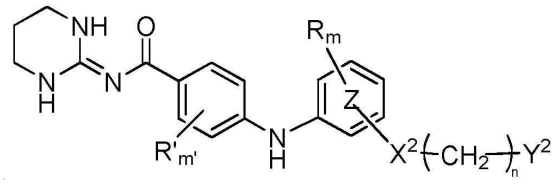
[0070] R 및 R'는 독립적으로 할로겐 원자, ($C_1$-$C_4$)알킬 그룹, ($C_3$-$C_6$)사이클로알킬 그룹, ($C_1$-$C_5$)알콕시 그룹, $-SO_2-NR_aR_b$ 그룹, $-SO_3H$ 그룹, -OH 그룹, $-O-SO_2-OR_c$ 그룹 또는 $-O-P(=O)-(OR_c)(OR_d)$ 그룹을 나타내고,

[0071] $R_a$, $R_b$, $R_c$ 및 $R_d$는 독립적으로 수소 원자 또는 ($C_1$-$C_4$)알킬 그룹을 나타내고,

[0072] 단, $X^1$이 $-CR_aR_bO-$ 그룹이면, $Y^1$은 또한 할로겐 원자, $(C_1-C_4)$알킬 그룹, 시아노 그룹, $(C_1-C_5)$알콕시 그룹, 트리플루오로메틸 그룹, 트리플루오로메톡시 그룹, $-SO_2-NR_aR_b$ 그룹, $-SO_3H$ 그룹, $-OH$ 그룹, $-O-SO_2-OR_c$ 그룹 또는 $-O-P(=O)-(OR_c)(OR_d)$ 그룹으로부터 선택된 하나 또는 두 개의 치환체(들)로 임의로 치환된 3-피리딜, 4-피리딜 또는 페닐 그룹일 수 있다.

[0073] **제1 측면**에 따라서, 본 발명은 화학식 Ic의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 중 하나에 관한 것이다.

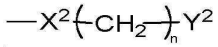
[0074] [화학식 Ic]

[0075] 

[0076] 상기 화학식 Ic에서,

[0077] $Y^1$, R, R', $R_a$, $R_b$, m, m',  환,  환, $X^2$, n 및 $Y^2$는 화학식 I에 대해 상기 정의된 바와 같다.

[0078] 또한, 상기 제1 측면에 따라서, 본 발명은 추가로

[0079] 그룹 가 -NH- 그룹에 대해  환의 메타 또는 파라 위치, 바람직하게는 메타 위치에 존재하고,

[0080] m이 0이고, n이 0, 1, 2 또는 3이고,

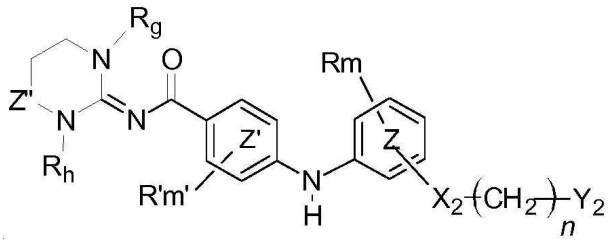
[0081] $Y^1$이 할로겐 원자, $(C_1-C_4)$알킬 그룹 및 시아노 그룹, $(C_1-C_5)$알콕시 그룹, 트리플루오로메틸 그룹, 트리플루오로메톡시 그룹, $-SO_2-NR_aR_b$ 그룹, $-SO_3H$ 그룹, $-OH$ 그룹, $-O-SO_2-OR_c$ 그룹 또는 $-O-P(=O)-(OR_c)(OR_d)$ 그룹으로부터 선택된 하나 또는 두 개의 치환체(들)로 임의로 치환된 피리딜 또는 페닐 그룹을 나타내고,

[0082] $Y^2$가 수소 원자, 하이드록실 그룹 또는 $-CR^1R^2R^3$ 그룹을 나타내고, 여기서 $R^1$, $R^2$ 및 $R^3$은 독립적으로 수소 원자 또는 $(C_1-C_2)$알킬 그룹을 나타내고, $R^1$, $R^2$ 및 $R^3$ 중 최대 하나가 수소 원자이고, 또는 $R^1$ 및 $R^2$는 이들을 포함하는 탄소 원자와 함께 $(C_3-C_6)$사이클로알킬 그룹을 형성하는 것으로 이해되며, 상기 $(C_3-C_6)$사이클로알킬 그룹은 하나 또는 두 개의 할로겐 원자(들)로 임의로 치환되며, 상기 $(C_3-C_6)$사이클로알킬 그룹은 상기 $R^1$ 및/또는 $R^2$ 상에서 산소 원자에 의해 임의로 차단되는, 화학식 Ic의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 중 하나에 관한 것이다.

[0083] **제2 측면**에 따라서, 본 발명은 볼티모어 분류의 그룹 IV 또는 V에 속하는 RNA 바이러스에 의해 유발된 RNA 바이러스 감염, 특히 치쿤구니야 바이러스 감염, 뎅기열 바이러스 감염, 인플루엔자 바이러스 감염 또는 RSV 바이러스 감염 또는 바이러스 관련 상태의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한 상기 정의된 바와 같은 화학식 Ic의 화합물에 관한 것이다.

[0084] **제3 측면**에 따라서, 본 발명은 화학식 Ic의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 중 하나에 관한 것이다.

[0085] 화학식 Ic



[0086]

[0087] 상기 화학식 Ic에서,

[0088]  환 및  환은 독립적으로 페닐렌 또는 피리딜렌 그룹을 의미하고,

[0089] Z"는 $-CH_2-$ 그룹 또는 -CO- 그룹을 나타내고,

[0090] $R_g$ 및 $R_h$는 독립적으로 수소 원자 또는 $(C_1-C_4)$알킬 그룹을 나타내고,

[0091] $X^2$는

[0092] $-CO-NR_k-$ 그룹(여기서, $R_k$는 수소 원자 또는 메틸 그룹을 나타낸다),

[0093] -NH-CO-NH- 그룹,

[0094] $-OCH_2-$ 그룹,

[0095] -CH(OH)- 그룹,

[0096] -NH-CO- 그룹

[0097] -O- 그룹,

[0098] $-O-(CH_2)_s-O-$(여기서, s는 2 또는 3이다),

[0099] -CO- 그룹,

[0100] $-SO_2-$그룹,

[0101] 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 포함하는 2가의 5원 헤테로방향족 환, 예를 들어, 트리아졸, 이미다졸, 테트라졸 또는 옥사디아졸,

[0102] $-NH-SO_2-$,

[0103] - -NH- 그룹, 또는

[0104] $-SO_2-NH-$ 그룹을 나타내고,

[0105] n은 0, 1, 2 또는 3이고,

[0106] m 및 m'는 독립적으로 0, 1 또는 2이고,

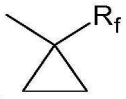
[0107] $Y^2$는

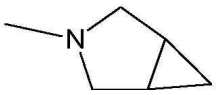
[0108] 수소 원자,

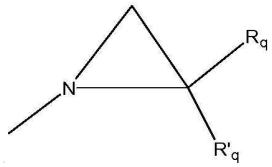
[0109] 할로겐 원자,

[0110] 하이드록실 그룹,

[0111] $(C_1-C_4)$알콕시 그룹,

[0112]  (여기서, $R_f$는 $(C_1-C_4)$알킬 그룹, 시아노 그룹을 나타낸다),

[0113]  그룹,

[0114]  그룹(여기서, $R_q$ 및 $R'_q$는 독립적으로 수소 원자 또는 메틸 그룹을 나타낸다),

[0115] $(C_1-C_4)$알킬 그룹으로 임의로 치환된 모르폴리닐 그룹,

[0116] 피페라지닐 그룹,

[0117] 피페리디닐 그룹, 또는

[0118] $-CR^1R^2R^3$ 그룹을 나타내고, 여기서 $R^1$, $R^2$ 및 $R^3$은 독립적으로 수소 원자, 불소 원자 또는 $(C_1-C_4)$알킬 그룹을 나타내고, 상기 $(C_1-C_4)$알킬 그룹은 트리플루오로메틸 그룹에 의해 임의로 치환되고/되거나 하이드록실 그룹에 의해 임의로 치환되며, $R^1$, $R^2$ 및 $R^3$ 중 최대 하나가 수소 원자이고, 또는 $R^1$ 및 $R^2$는 이들을 포함하는 탄소 원자와 함께 $(C_3-C_8)$사이클로알킬 그룹을 형성하는 것으로 이해되며, 상기 $(C_3-C_8)$사이클로알킬 그룹은 하나 또는 두 개의 $(C_1-C_4)$알킬 그룹, 할로겐 원자, 하이드록시 또는 $(C_1-C_4)$알콕시 그룹에 의해 임의로 치환되며, 상기 $(C_3-C_8)$사이클로알킬 그룹은 상기 $R^1$ 및/또는 $R^2$ 상에서 하나 또는 두 개의 산소 원자(들)에 의해 임의로 차단되고,

[0119] R 및 R'는 독립적으로

[0120] $-SO_2-$ 그룹 또는 -SO- 그룹에 의해 임의로 차단된 $(C_1-C_4)$알킬 그룹,

[0121] $(C_3-C_6)$사이클로알킬 그룹,

[0122] 트리플루오로메틸 그룹,

[0123] 할로겐 원자,

[0124] $(C_1-C_5)$알콕시 그룹,

[0125] $-SO_2-NR_aR_b$ 그룹,

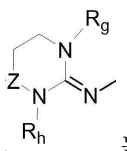
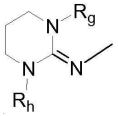
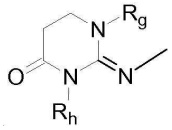
[0126] $-SO_3H$ 그룹,

[0127] -OH 그룹,

[0128] $-O-SO_2-OR_c$ 그룹, 또는

[0129] $-O-P(=O)-(OR_c)(OR_d)$ 그룹을 나타내고,

[0130] $R_a$, $R_b$, $R_c$ 및 $R_d$는 독립적으로 수소 원자 또는 $(C_1-C_4)$알킬 그룹을 나타낸다.

[0131] 즉,  는 화학식  의 그룹 A 또는 화학식  의 그룹 B를 나타낸다,

[0132] **제4 측면**에 따라서, 본 발명은 의약으로서 사용하기 위한 상기 정의된 바와 같은 화학식 Ic의 화합물 또는 이의

약제학적으로 허용되는 염 중 하나, 및 이후 정의되는 바와 같은 화합물 (19) 내지 (31) 및 (91) 내지 (181) 중 어느 하나에 관한 것이다.

[0133] **제5 측면**에 따라서, 본 발명은 볼티모어 분류의 그룹 IV 또는 V에 속하는 RNA 바이러스에 의해 유발된 RNA 바이러스 감염, 특히 치쿤구니야 바이러스 감염, 뎅기열 바이러스 감염, 인플루엔자 바이러스 감염 또는 RSV 바이러스 감염 또는 바이러스 관련 상태의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한, 상기 정의된 바와 같은 화학식 Ic의 화합물에 관한 것이다.

[0134] 상기 언급된 화학식 I 및 Ic의 화합물은 바이러스 감염 또는 관련 상태, 특히 볼티모어 분류의 그룹 IV 또는 V에 속하는 RNA 바이러스에 의해 유발된 RNA 바이러스 감염, 또는 관련 상태, 가장 바람직하게는 치쿤구니야 바이러스 감염, 뎅기열 바이러스 감염, 인플루엔자 바이러스 감염 또는 RSV 바이러스 감염 또는 바이러스 관련 상태를 치료 또는 예방하는 데 특히 적합하다.

[0135] 상기 언급된 화합물은 치쿤구니야 바이러스 감염 또는 RSV 바이러스 감염 또는 바이러스 관련 상태, 가장 특히 RSV 바이러스 감염을 치료 또는 예방하는 데 더욱 더 특히 적합하다.

[0136] 본 발명의 추가 측면은 이후, 예를 들어, 신규한 화학식 Ic의 화합물의 의약으로서의 용도, 약제학적 조성물 및 합성 방법을 기재할 것이다.

[0137] 특정 구현예에 따라서, 본 문서의 주제는

[0138] 알케닐렌 그룹이 (E)-알케닐렌 그룹이고,

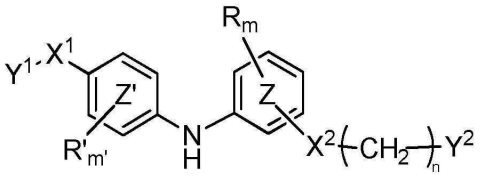
[0139] m 및 m'가 독립적으로 0 또는 1이고,

[0140] $Y^2$가 $-CR^1R^2R^3$ 그룹을 나타내고, 여기서 $R^1$, $R^2$ 및 $R^3$은 독립적으로 수소 원자, 불소 원자 또는 $(C_1-C_2)$알킬 그룹을 나타내고, $R^1$, $R^2$ 및 $R^3$ 중 최대 하나가 수소 원자이고, 또는 $R^1$ 및 $R^2$는 이들을 포함하는 탄소 원자와 함께 $(C_3-C_6)$사이클로알킬 그룹을 형성하는 것으로 이해되며, 상기 $(C_3-C_6)$사이클로알킬 그룹은 하나 또는 두 개의 할로겐 원자로 임의로 치환되며, 상기 $(C_3-C_6)$사이클로알킬 그룹은 상기 $R^1$ 및/또는 $R^2$ 상에서 산소 원자에 의해 임의로 차단되고,

[0141] R 및 R'가 독립적으로 할로겐 원자, $(C_1-C_2)$알킬 그룹, $(C_3-C_6)$사이클로알킬 그룹 또는 $(C_1-C_2)$알콕시 그룹을 나타내는, 볼티모어 분류의 그룹 IV 또는 V에 속하는 RNA 바이러스에 의해 유발된 RNA 바이러스 감염, 특히 치쿤구니야 바이러스 감염, 뎅기열 바이러스 감염, 인플루엔자 바이러스 감염 또는 RSV 바이러스 감염 또는 바이러스 관련 상태의 치료 및/또는 예방예 사용하기 위한, 상기 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 중 하나를 기재한다.

[0142] 추가의 구현예에 따라서, 본 문서는 볼티모어 분류의 그룹 IV 또는 V에 속하는 RNA 바이러스에 의해 유발된 RNA 바이러스 감염의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 중 하나를 기재한다.

[0143] 화학식 I

[0144] 


[0145] 상기 화학식 I에서,

[0146] 

환 및 

환은 독립적으로 페닐렌 또는 피리딜렌 그룹을 의미하고,

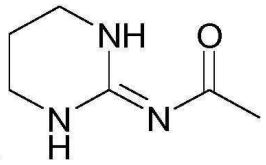
[0147] 여기서 그룹  는 -NH- 그룹에 대해  환의 메타 또는 파라 위치에 존재하고,

[0148] $X^1$은 알케닐렌 그룹, -NH-CO- 그룹, -CO-NH- 그룹, $-CR_aR_bO-$ 그룹을 나타내고,

[0149] $Y^1$은 2-피리딜 그룹 또는 피리미디닐 그룹으로부터 선택된 아릴 그룹을 나타내고, 여기서 피리미디닐 그룹의 질소 원자 중 하나는 $X^1$에 대해 오르토 위치에 존재하고,

[0150] 또는 대안적으로 $X^1$-$Y^1$은 다음 화학식 A의 그룹을 나타내고,

[0151] 화학식 A

[0152] 

[0153] $X^2$는 -CO-NH- 그룹, -NH-CO-NH- 그룹, $-OCH_2-$그룹, -NH-CO- 그룹 또는 $-SO_2-NH-$ 그룹을 나타내고,

[0154] n은 0, 1, 2 또는 3이고,

[0155] m 및 m'는 독립적으로 0, 1 또는 2이고,

[0156] $Y^2$는 수소 원자, 하이드록실 그룹 또는 $-CR^1R^2R^3$ 그룹을 나타내고, 여기서 $R^1$, $R^2$ 및 $R^3$은 독립적으로 수소 원자, 불소 원자 또는 $(C_1-C_4)$알킬 그룹을 나타내고, $R^1$, $R^2$ 및 $R^3$ 중 최대 하나가 수소 원자이고, 또는 $R^1$ 및 $R^2$는 이들을 포함하는 탄소 원자와 함께 $(C_3-C_8)$사이클로알킬 그룹을 형성하는 것으로 이해되며, 상기 $(C_3-C_8)$사이클로알킬 그룹은 하나 또는 두 개의 $(C_1-C_4)$알킬 그룹, 할로겐 원자 또는 $(C_1-C_4)$알콕시 그룹으로 임의로 치환되며, 상기 $(C_3-C_8)$사이클로알킬 그룹은 상기 $R^1$ 및/또는 $R^2$ 상에서 산소 원자에 의해 임의로 차단되고,

[0157] R 및 R'는 독립적으로 할로겐 원자, $(C_1-C_4)$알킬 그룹, $(C_3-C_6)$사이클로알킬 그룹, $(C_1-C_5)$알콕시 그룹, $-SO_2-NR_aR_b$ 그룹, $-SO_3H$ 그룹, -OH 그룹, $-O-SO_2-OR_c$ 그룹 또는 $-O-P(=O)-(OR_c)(OR_d)$ 그룹을 나타내고,

[0158] $R_a$, $R_b$, $R_c$ 및 $R_d$는 독립적으로 수소 원자 또는 $(C_1-C_4)$알킬 그룹을 나타내고,

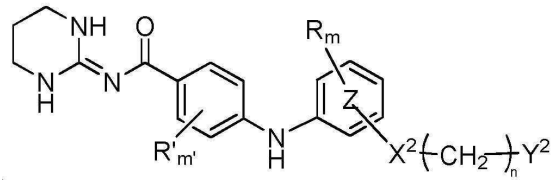
[0159] 단, $X^1$이 $-CR_aR_bO-$ 그룹이면, $Y^1$은 추가로 할로겐 원자, $(C_1-C_4)$알킬 그룹, 시아노 그룹, $(C_1-C_5)$알콕시 그룹, 트리플루오로메틸 그룹, 트리플루오로메톡시 그룹, $-SO_2-NR_aR_b$ 그룹, $-SO_3H$ 그룹, -OH 그룹, $-O-SO_2-OR_c$ 그룹 또는 $-O-P(=O)-(OR_c)(OR_d)$ 그룹으로부터 선택된 하나 또는 두 개의 치환체(들)로 임의로 치환된 3-피리딜, 4-피리딜 또는 페닐 그룹일 수 있고,

[0160] 단, $Y^1$-$X^1$이 2-피리딜에테닐렌 그룹을 나타내는 경우, $X^2$는 -CO-NH- 그룹을 나타내고, $Y^2$는 $-CR^1R^2R^3$ 그룹을 나타내고, 여기서 $R^1$, $R^2$ 및 $R^3$은 독립적으로 수소 원자 또는 $(C_1-C_4)$알킬 그룹을 나타내고,

[0161] m'는 0과 상이하다.

[0162] 특정 구현예에 따라서, 본 발명의 추가의 주제는 볼티모어 분류의 그룹 IV 또는 V에 속하는 RNA 바이러스에 의해 유발된 RNA 바이러스 감염, 특히 치쿤구니야 바이러스 감염, 뎅기열 바이러스 감염, 인플루엔자 바이러스 감염 또는 RSV 바이러스 감염 또는 바이러스 관련 상태의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한, 화학식 Ic의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 중 하나이다.

[0163] 화학식 Ic



[0164]

[0165] 상기 화학식 Ic에서,

[0166] R, R', m, m',  환, $X^2$, n 및 $Y^2$는 상기 정의된 바와 같다.

[0167] 또한, 상기 특정 구현예에 따라서, 본 발명은 추가로

[0168] m이 0이고, m'가 0 또는 1이고,

[0169] $X^2$가 -CO-NH- 그룹 또는 $-SO_2-NH-$ 그룹을 나타내고,

[0170] $Y^2$가 $-CR^1R^2R^3$ 그룹을 나타내고, 여기서 $R^1$, $R^2$ 및 $R^3$은 독립적으로 수소 원자 또는 $(C_1-C_2)$알킬 그룹을 나타내고, $R^1$, $R^2$ 및 $R^3$ 중 최대 하나가 수소 원자이고, 또는 $R^1$ 및 $R^2$는 이들을 포함하는 탄소 원자와 함께 $(C_3-C_6)$사이클로알킬 그룹을 형성하는 것으로 이해되는, 볼티모어 분류의 그룹 IV 또는 V에 속하는 RNA 바이러스에 의해 유발된 RNA 바이러스 감염, 특히 치쿤구니야 바이러스 감염, 뎅기열 바이러스 감염, 인플루엔자 바이러스 감염 또는 RSV 바이러스 감염 또는 바이러스 관련 상태의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한, 상기 정의된 바와 같은 화학식 Ic의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 중 하나에 관한 것이다.

[0171] 특정 구현예에 따라서, 본 발명은

[0172]  환 및  환 둘 모두가 페닐렌 그룹을 나타내거나,  환이 피리딜렌 그룹을 나타내고  환이 페닐렌 그룹을 나타내는, 상기 정의된 바와 같은 화학식 Ic의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 중 하나에 관한 것이다.

[0173] 또 다른 구현예에서, 본 발명은

[0174] m 및 m'가 독립적으로 0 또는 1이고,

[0175] $Y^2$가 $-CR^1R^2R^3$ 그룹을 나타내고, 여기서 $R^1$, $R^2$ 및 $R^3$은 독립적으로 수소 원자, 불소 원자 또는 $(C_1-C_2)$알킬 그룹을 나타내고, $R^1$, $R^2$ 및 $R^3$ 중 최대 하나가 수소 원자이고, 또는 $R^1$ 및 $R^2$는 이들을 포함하는 탄소 원자와 함께 $(C_3-C_6)$사이클로알킬 그룹을 형성하는 것으로 이해되며, 상기 $(C_3-C_6)$사이클로알킬 그룹은 하나 또는 두 개의 할로겐 원자(들)로 임의로 치환되며, 상기 $(C_3-C_6)$사이클로알킬 그룹은 상기 $R^1$ 및/또는 $R^2$ 상에서 산소 원자에 의해 임의로 차단되고,

[0176] R 및 R'가 독립적으로 할로겐 원자, $(C_1-C_2)$알킬 그룹, $(C_3-C_6)$사이클로알킬 그룹 또는 $(C_1-C_2)$알콕시 그룹을 나타내는, 상기 정의된 바와 같은 화학식 Ic의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 중 하나에 관한 것이다.

[0177] 또 다른 구현예에서, 본 발명은

[0178] $R_g$가 수소 원자이고, $R_h$가 수소 원자 또는 $(C_1-C_4)$알킬 그룹, 예를 들어, 메틸 그룹인, 화학식 Ic의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 중 하나에 관한 것이다.

[0179] 또 다른 구현예에서, 본 발명은

[0180] $X^2$가

[0181] $-CO-NR_k-$ 그룹(여기서, $R_k$는 수소 원자 또는 메틸 그룹을 나타낸다),

[0182] -NH-CO- 그룹,

[0183] -O- 그룹,

[0184] -CO- 그룹,

[0185] -CH(OH)- 그룹,

[0186] $-SO_2-$그룹,

[0187] -NH- 그룹,

[0188] 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 포함하는 2가의 5원 헤테로방향족 환, 예를 들어, 트리아졸, 이미다졸, 테트라졸 또는 옥사디아졸,

[0189] $-NH-SO_2-$, 또는

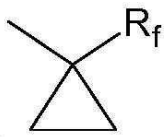
[0190] $-SO_2-NH-$ 그룹을 나타내는, 화학식 Ic의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 중 하나에 관한 것이다.

[0191] 또 다른 구현예에서, 본 발명은

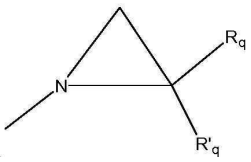
[0192] $Y^2$가

[0193] 수소 원자,

[0194] 할로겐 원자,

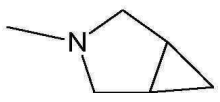
[0195] 

(여기서, $R_f$는 $(C_1-C_4)$알킬 그룹, 시아노 그룹을 나타낸다),

[0196] 

그룹(여기서, $R_q$ 및 $R'_q$는 독립적으로 수소 원자 또는 메틸 그룹을 나타낸다),

[0197] $(C_1-C_4)$알킬 그룹으로 임의로 치환된 모르폴리닐 그룹,

[0198] 

그룹,

[0199] $(C_1-C_4)$알콕시 그룹, 또는

[0200] $-CR^1R^2R^3$ 그룹을 나타내고, 여기서 $R^1$, $R^2$ 및 $R^3$은 독립적으로 수소 원자, 불소 원자 또는 $(C_1-C_4)$알킬 그룹을 나타내고, 상기 $(C_1-C_4)$알킬 그룹은 트리플루오로메틸 그룹에 의해 임의로 치환되고, 하이드록실 그룹에 의해 임의로 치환되며, $R^1$, $R^2$ 및 $R^3$ 중 최대 하나가 수소 원자이고, 또는 $R^1$ 및 $R^2$는 이들을 포함하는 탄소 원자와 함께 $(C_3-C_8)$사이클로알킬 그룹을 형성하는 것으로 이해되며, 상기 $(C_3-C_8)$사이클로알킬 그룹은 하나 또는 두 개의

($C_1$-$C_4$)알킬 그룹, 할로겐 원자, 하이드록시 또는 ($C_1$-$C_4$)알콕시 그룹에 의해 임의로 치환되며, 상기 ($C_3$-$C_8$)사이클로알킬 그룹은 상기 $R^1$ 및/또는 $R^2$ 상에서 하나 또는 두 개의 산소 원자(들)에 의해 임의로 차단되는, 화학식 Ic의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 중 하나에 관한 것이다.

[0201] 또 다른 구현예에서, 본 발명은

[0202] R 및 R'가 독립적으로

[0203] $-SO_2-$ 그룹 또는 -SO- 그룹에 의해 임의로 차단된 ($C_1$-$C_4$)알킬 그룹,

[0204] ($C_3$-$C_6$)사이클로알킬 그룹,

[0205] 트리플루오로메틸 그룹, 또는

[0206] 할로겐 원자를 나타내는, 화학식 Ic의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 중 하나에 관한 것이다.

[0207] 또 다른 구현예에서, 본 발명은

[0208] 

환 및 

환 둘 모두가 페닐렌 그룹을 나타내거나, 

환이 피리딜렌을 나타내고, 

환이 페닐렌 그룹을 나타내고,

[0209] m이 0 또는 1이고, n이 0 또는 1이고,

[0210] $X^2$가

[0211] -CO-NH- 그룹,

[0212] $-CO-N(CH_3)-$ 그룹,

[0213] -NH-CO- 그룹

[0214] -O- 그룹,

[0215] -CO- 그룹,

[0216] $-NH-SO_2-$ 그룹,

[0217] -CH(OH)- 그룹,

[0218] $-SO_2-$그룹,

[0219] 2가 트리아졸,

[0220] 2가 이미다졸,

[0221] 2가 테트라졸,

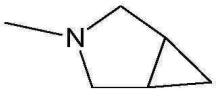
[0222] 2가 옥사디아졸,

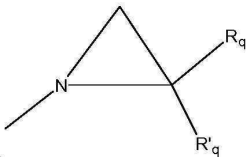
[0223] -NH- 그룹을 나타내고,

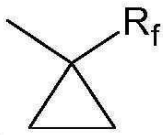
[0224] $Y^2$가

[0225] 수소,

[0226] ($C_1$-$C_4$)알킬 그룹으로 임의로 치환된 모르폴리닐 그룹,

[0227]  그룹,

[0228]  그룹(여기서, $R_q$ 및 $R'_q$는 독립적으로 수소 원자 또는 메틸 그룹을 나타낸다),

[0229]  (여기서, $R_f$는 $(C_1-C_4)$알킬 그룹, 시아노 그룹을 나타낸다),

[0230] $(C_1-C_4)$알콕시 그룹, 또는

[0231] $-CR^1R^2R^3$ 그룹을 나타내고, 여기서 $R^1$, $R^2$ 및 $R^3$은 독립적으로 수소 원자, 불소 원자 또는 $(C_1-C_4)$알킬 그룹을 나타내고, 상기 $(C_1-C_4)$알킬 그룹은 트리플루오로메틸 그룹에 의해 임의로 치환되고, 하이드록실 그룹에 의해 임의로 치환되며, $R^1$, $R^2$ 및 $R^3$ 중 최대 하나가 수소 원자이고, 또는 $R^1$ 및 $R^2$는 이들을 포함하는 탄소 원자와 함께 $(C_3-C_8)$사이클로알킬 그룹을 형성하는 것으로 이해되며, 상기 $(C_3-C_8)$사이클로알킬 그룹은 하나 또는 두 개의 $(C_1-C_4)$알킬 그룹, 할로겐 원자, 하이드록시 또는 $(C_1-C_4)$알콕시 그룹에 의해 임의로 치환되며, 상기 $(C_3-C_8)$사이클로알킬 그룹은 상기 $R^1$ 및/또는 $R^2$ 상에서 하나 또는 두 개의 산소 원자(들)에 의해 임의로 차단되고,

[0232] R 및 R'가 독립적으로

[0233] $(C_1-C_4)$알킬 그룹,

[0234] $(C_3-C_6)$사이클로알킬 그룹, 예를 들어, 사이클로프로필,

[0235] 트리플루오로메틸 그룹, 또는

[0236] 할로겐 원자를 나타내는, 화학식 Ic의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 중 하나에 관한 것이다.

[0237] 또 다른 구현예에서, 본 발명은

[0238]  환 및  환 둘 모두가 페닐렌 그룹을 나타내고,

[0239] m이 0이고, n이 1이고,

[0240] $X^2$가

[0241] -CO-NH- 그룹, 또는

[0242] -O- 그룹을 나타내고,

[0243] $Y^2$가 $-CR^1R^2R^3$ 그룹을 나타내고, 여기서 $R^1$, $R^2$ 및 $R^3$은 독립적으로 수소 원자 또는 $(C_1-C_4)$알킬 그룹을 나타내고, $R^1$, $R^2$ 및 $R^3$ 중 최대 하나가 수소 원자, 예를 들어, 이소프로필 그룹이고, 또는 $R^1$ 및 $R^2$는 이들을 포함하는 탄소 원자와 함께 $(C_3-C_8)$사이클로알킬 그룹, 예를 들어, 사이클로프로필을 형성하는 것으로 이해되며,

[0244] R'가

[0245] $(C_1-C_4)$알킬 그룹, 예를 들어, 3급-이소부틸 그룹, 또는

[0246] ($C_3$-$C_6$)사이클로알킬 그룹, 예를 들어, 사이클로프로필을 나타내는, 화학식 Ic의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 중 하나에 관한 것이다.

[0247] 서로 R, R', m, m',  환,  환, $X^1$, $X^2$, n, $Y^1$, $Y^2$에 대한 상기 정의된 구현예의 임의의 조합은 본 발명의 일부를 형성한다.

[0248] 본 발명의 바람직한 구현예에 따라서, 화학식 Ic의 화합물은 다음으로부터 선택된다:

[0249] - (19) 4-((3-(N-(2-사이클로펜틸에틸)설파모일)페닐)아미노)-N-(테트라하이드로피리미딘-2(1H)-일리덴)벤즈아미드

[0250] - (20) N-(사이클로펜틸메틸)-3-((4-((테트라하이드로피리미딘-2(1H)-일리덴)카바모일)페닐)아미노)벤즈아미드

[0251] - (21) N-((3-메틸옥세탄-3-일)메틸)-3-((4-((테트라하이드로피리미딘-2(1H)-일리덴)카바모일)페닐)아미노)벤즈아미드

[0252] - (22) N-(2-사이클로펜틸에틸)-3-((4-((테트라하이드로피리미딘-2(1H)-일리덴)카바모일)페닐)아미노)벤즈아미드

[0253] - (23) N-이소펜틸-3-((4-((테트라하이드로피리미딘-2(1H)-일리덴)카바모일)페닐)아미노)벤즈아미드

[0254] - (24) N-(2-사이클로헥실에틸)-3-((4-((테트라하이드로피리미딘-2(1H)-일리덴)카바모일)페닐)아미노)벤즈아미드

[0255] - (25) N-(2-사이클로프로필에틸)-3-((4-((테트라하이드로피리미딘-2(1H)-일리덴)카바모일)페닐)아미노)벤즈아미드

[0256] - (26) N-(2-사이클로부틸에틸)-3-((4-((테트라하이드로피리미딘-2(1H)-일리덴)카바모일)페닐)아미노)벤즈아미드

[0257] - (27) 4-((3-(이소펜틸카바모일)페닐)아미노)-3-메틸-N-(테트라하이드로피리미딘-2(1H)-일리덴)벤즈아미드

[0258] - (28) 4-((3-((2-사이클로펜틸에틸)카바모일)페닐)아미노)-3-메틸-N-(테트라하이드로피리미딘-2(1H)-일리덴)벤즈아미드

[0259] - (29) 4-((3-(N-(3-메틸부틸)설파모일)페닐)아미노)-N-(테트라하이드로피리미딘-2(1H)-일리덴)벤즈아미드

[0260] - (30) 4-((3-(N-(1-메틸부틸)설파모일)페닐)아미노)-N-(테트라하이드로피리미딘-2(1H)-일리덴)벤즈아미드

[0261] - (31) 3-메틸-4-((3-(N-(2-사이클로펜틸에틸)설파모일)페닐)아미노)-N-(테트라하이드로피리미딘-2(1H)-일리덴)벤즈아미드

[0262] - (91) 4-{[2-클로로-3-(3-메틸모르폴린-4-카보닐)페닐]아미노}-3-사이클로프로필-N-[(2E)-4-옥소-1,3-디아지난-2-일리덴]벤즈아미드

[0263] - (92) 4-{[2-클로로-3-(2-메틸모르폴린-4-카보닐)페닐]아미노}-3-사이클로프로필-N-[(2E)-4-옥소-1,3-디아지난-2-일리덴]벤즈아미드

[0264] - (93) 4-({2-클로로-3-[(1,4-디옥산-2-일)메톡시]페닐}아미노)-3-사이클로프로필-N-[(2E)-4-옥소-1,3-디아지난-2-일리덴]벤즈아미드

[0265] - (94) 3-3급-부틸-4-{[3-(3-메틸부탄설폰아미도)페닐]아미노}-N-[(2E)-4-옥소-1,3-디아지난-2-일리덴]벤즈아미드

[0266] - (95) 4-{[2-클로로-3-(모르폴린-4-카보닐)페닐]아미노}-3-사이클로프로필-N-[(2E)-4-옥소-1,3-디아지난-2-일리덴]벤즈아미드

[0267] - (96) 3-사이클로프로필-N-(1,3-디아지난-2-일리덴)-4-({2-메틸-3-[(3-메틸부틸)카바모일]페닐}아미노)벤즈아미드

[0268] - (97) 4-{[3-(3-사이클로헥실프로폭시)페닐]아미노}-3-사이클로프로필-N-[(2E)-4-옥소-1,3-디아지난-2-일리

덴]벤즈아미드

[0269] - (98) 3-3급-부틸-N-[(2E)-4-옥소-1,3-디아지난-2-일리덴]-4-({3-[(프로판-2-일)카바모일]페닐}아미노)벤즈아미드

[0270] - (99) 3-사이클로프로필-N-(1,3-디아지난-2-일리덴)-4-({3-[(1-메틸사이클로프로필)카바모일]페닐}아미노)벤즈아미드

[0271] - (100) 3-3급-부틸-N-[(2E)-4-옥소-1,3-디아지난-2-일리덴]-4-({{2-[(프로판-2-일)카바모일]페닐}아미노)벤즈아미드

[0272] - (101) 4-({3-[(부탄-2-일)카바모일]페닐}아미노)-3-사이클로프로필-N-(1,3-디아지난-2-일리덴)벤즈아미드

[0273] - (102) 3-사이클로프로필-N-(1,3-디아지난-2-일리덴)-4-({3-[(프로판-2-일)카바모일]페닐}아미노)벤즈아미드

[0274] - (103) 4-{[3-(4-사이클로헥실-1-하이드록시부틸)페닐]아미노}-3-사이클로프로필-N-(1,3-디아지난-2-일리덴)벤즈아미드

[0275] - (104) N-(1,3-디아지난-2-일리덴)-4-({3-[(3-메틸부틸)카바모일]페닐}아미노)-3-(트리플루오로메틸)벤즈아미드

[0276] - (105) 3-사이클로프로필-N-(1,3-디아지난-2-일리덴)-4-({3-[(4-메틸펜틸)카바모일]페닐}아미노)벤즈아미드

[0277] - (106) 4-{[2-(3-사이클로헥실프로판설포닐)페닐]아미노}-3-사이클로프로필-N-(1,3-디아지난-2-일리덴)벤즈아미드

[0278] - (107) 3-사이클로프로필-N-(1,3-디아지난-2-일리덴)-4-({3-[(5-메틸헥실)카바모일]페닐}아미노)벤즈아미드

[0279] - (108) 3-사이클로프로필-N-[(2E)-1-메틸-1,3-디아지난-2-일리덴]-4-({3-[(프로판-2-일)카바모일]페닐}아미노)벤즈아미드

[0280] - (109) 3-사이클로프로필-N-(1,3-디아지난-2-일리덴)-4-({3-[(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)카바모일]페닐}아미노)벤즈아미드

[0281] - (110) 3-사이클로프로필-N-(1,3-디아지난-2-일리덴)-4-({3-[(펜탄-3-일)카바모일]페닐}아미노)벤즈아미드

[0282] - (111) N-(2-사이클로헥실에틸)-2-({4-[(1,3-디아지난-2-일리덴)카바모일]-2-(트리플루오로메틸)페닐}아미노)피리딘-4-카복스아미드

[0283] - (112) 3-사이클로프로필-N-(1,3-디아지난-2-일리덴)-4-{[3-(디플로오로메톡시)페닐]아미노}벤즈아미드

[0284] - (113) 3-사이클로프로필-N-(1,3-디아지난-2-일리덴)-4-({3-[(3-메틸부틸)카바모일]페닐}아미노)벤즈아미드

[0285] - (114) 3-사이클로프로필-4-{[3-(사이클로프로필카바모일)페닐]아미노}-N-(1,3-디아지난-2-일리덴)벤즈아미드

[0286] - (115) 4-{[3-(3-사이클로헥실프로폭시)페닐]아미노}-3-사이클로프로필-N-(1,3-디아지난-2-일리덴)벤즈아미드

[0287] - (116) 3-사이클로프로필-4-{[3-(2-메틸프로판아미도)페닐]아미노}-N-[(2E)-4-옥소-1,3-디아지난-2-일리덴]벤즈아미드

[0288] - (117) 4-{[3-(사이클로헥실카바모일)페닐]아미노}-3-사이클로프로필-N-(1,3-디아지난-2-일리덴)벤즈아미드

[0289] - (118) 3-사이클로프로필-N-(1,3-디아지난-2-일리덴)-4-({3-[메틸(3-메틸부틸)카바모일]페닐}아미노)벤즈아미드

[0290] - (119) 4-({3-[4-(사이클로헥실메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]페닐}아미노)-3-사이클로프로필-N-(1,3-디아지난-2-일리덴)벤즈아미드

[0291] - (120) 3-사이클로프로필-N-[(2E)-4-옥소-1,3-디아지난-2-일리덴]-4-({3-[(프로판-2-일)카바모일]페닐}아미노)벤즈아미드

[0292] - (121) 3-사이클로프로필-4-({3-[(1-메틸사이클로프로필)카바모일]페닐}아미노)-N-[(2E)-4-옥소-1,3-디아지난-

2-일리덴]벤즈아미드

[0293] - (122) 3-사이클로프로필-4-{[2-사이클로프로필-3-(2-메틸프로판아미도)페닐]아미노}-N-[(2E)-4-옥소-1,3-디아지난-2-일리덴]벤즈아미드

[0294] - (123) 4-{[3-(3급-부틸카바모일)페닐]아미노}-3-사이클로프로필-N-(1,3-디아지난-2-일리덴)벤즈아미드

[0295] - (124) 3-사이클로프로필-N-(1,3-디아지난-2-일리덴)-4-{[3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페닐]아미노}벤즈아미드

[0296] - (125) 3-사이클로프로필-N-(1,3-디아지난-2-일리덴)-4-{[3-(2,2-디플로오로에톡시)페닐]아미노}벤즈아미드

[0297] - (126) 3-사이클로프로필-N-(1,3-디아지난-2-일리덴)-4-[(3-{[2-(옥산-4-일)에틸]카바모일}페닐)아미노]벤즈아미드

[0298] - (127) 4-{[3-(사이클로헥실메톡시)페닐]아미노}-3-사이클로프로필-N-(1,3-디아지난-2-일리덴)벤즈아미드

[0299] - (128) 3-사이클로프로필-N-(1,3-디아지난-2-일리덴)-4-{[2-메틸-3-(4-메틸펜탄아미도)페닐]아미노}벤즈아미드

[0300] - (129) 4-[(3-사이클로부톡시페닐)아미노]-3-사이클로프로필-N-(1,3-디아지난-2-일리덴)벤즈아미드

[0301] - (130) 4-{[3-(2-사이클로헥실에톡시)페닐]아미노}-3-사이클로프로필-N-(1,3-디아지난-2-일리덴)벤즈아미드

[0302] - (131) 3-사이클로프로필-N-(1,3-디아지난-2-일리덴)-4-({3-[(2-메틸프로필)카바모일]페닐}아미노)벤즈아미드

[0303] - (132) 3-사이클로프로필-N-(1,3-디아지난-2-일리덴)-4-({3-[(4-메틸펜틸)옥시]페닐}아미노)벤즈아미드

[0304] - (133) 3-사이클로프로필-N-(1,3-디아지난-2-일리덴)-4-({3-[(2,2,2-트리플루오로에틸)카바모일]페닐}아미노)벤즈아미드

[0305] - (134) 3-사이클로프로필-4-({3-[(옥산-3-일)메톡시]페닐}아미노)-N-[(2E)-4-옥소-1,3-디아지난-2-일리덴]벤즈아미드

[0306] - (135) 4-[(3-아미노-2-메틸페닐)아미노]-3-사이클로프로필-N-(1,3-디아지난-2-일리덴)벤즈아미드

[0307] - (136) 4-[(3-{3-아자비사이클로[3.1.0]헥산-3-카보닐}페닐)아미노]-3-사이클로프로필-N-(1,3-디아지난-2-일리덴)벤즈아미드

[0308] - (137) 3-사이클로프로필-N-(1,3-디아지난-2-일리덴)-4-{[3-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}벤즈아미드

[0309] - (138) N-(2-사이클로헥실에틸)-4-({2-사이클로프로필-4-[(1,3-디아지난-2-일리덴)카바모일]페닐}아미노)피리딘-2-카복스아미드

[0310] - (139) 3-사이클로프로필-N-(1,3-디아지난-2-일리덴)-4-({3-[2-(프로판-2-일옥시)에톡시]페닐}아미노)벤즈아미드

[0311] - (140) 4-{[3-(4-사이클로헥실부톡시)페닐]아미노}-3-사이클로프로필-N-(1,3-디아지난-2-일리덴)벤즈아미드

[0312] - (141) 4-{[3-(5-클로로-1H-이미다졸-2-일)-2-메틸페닐]아미노}-3-사이클로프로필-N-(1,3-디아지난-2-일리덴)벤즈아미드

[0313] - (142) 4-{[3-(5-클로로-1H-이미다졸-2-일)-2-메틸페닐]아미노}-3-사이클로프로필-N-(1,3-디아지난-2-일리덴)벤즈아미드

[0314] - (143) 4-{[3-(3-사이클로헥실프로판설포닐)페닐]아미노}-3-사이클로프로필-N-(1,3-디아지난-2-일리덴)벤즈아미드

[0315] - (144) 3-사이클로프로필-N-(1,3-디아지난-2-일리덴)-4-{[3-(옥세탄-3-일옥시)페닐]아미노}벤즈아미드

[0316] - (145) 3-사이클로프로필-4-{[3-(사이클로프로필카바모일)페닐]아미노}-N-[(2E)-4-옥소-1,3-디아지난-2-

일리덴]벤즈아미드

[0317] - (146) 3-사이클로프로필-4-({3-[(옥산-4-일)메톡시]페닐}아미노)-N-[(2E)-4-옥소-1,3-디아지난-2-일리덴]벤즈아미드

[0318] - (147) 3-사이클로프로필-N-(1,3-디아지난-2-일리덴)-4-({2-[(3-메틸부틸)카바모일]페닐}아미노)벤즈아미드

[0319] - (148) 4-{[3-(3-사이클로헥실프로판아미도)-4-플루오로페닐]아미노}-N-(1,3-디아지난-2-일리덴)-3-(트리플루오로메틸)벤즈아미드

[0320] - (149) 4-({3-[2-(3-사이클로헥실프로필)-2H-1,2,3,4-테트라졸-5-일]페닐}아미노)-3-사이클로프로필-N-(1,3-디아지난-2-일리덴)벤즈아미드

[0321] - (150) 3-사이클로프로필-4-({3-[2-(1,4-디옥산-2-일)에톡시]페닐}아미노)-N-[(2E)-4-옥소-1,3-디아지난-2-일리덴]벤즈아미드

[0322] - (151) 3-사이클로프로필-4-({3-[(옥산-2-일)메톡시]페닐}아미노)-N-[(2E)-4-옥소-1,3-디아지난-2-일리덴]벤즈아미드

[0323] - (152) 3-사이클로프로필-N-(1,3-디아지난-2-일리덴)-4-({3-[(3,3-디플로오로사이클로부틸)카바모일]페닐}아미노)벤즈아미드

[0324] - (153) 4-{[3-(3-사이클로헥실프로판아미도)페닐]아미노}-N-(1,3-디아지난-2-일리덴)-3-메틸벤즈아미드

[0325] - (154) 3-사이클로프로필-N-(1,3-디아지난-2-일리덴)-4-{[3-(2,2-디메틸아지리딘-1-카보닐)페닐]아미노}벤즈아미드

[0326] - (155) 3-사이클로프로필-N-(1,3-디아지난-2-일리덴)-4-({3-[(옥솔란-3-일)카바모일]페닐}아미노)벤즈아미드

[0327] - (156) 4-{[3-(3-사이클로헥실프로폭시)페닐]아미노}-N-(1,3-디아지난-2-일리덴)-3-메틸벤즈아미드

[0328] - (157) 3-사이클로프로필-N-(1,3-디아지난-2-일리덴)-4-({3-[(옥산-4-일)카바모일]페닐}아미노)벤즈아미드

[0329] - (158) 3-사이클로프로필-N-(1,3-디아지난-2-일리덴)-4-{[3-(모르폴린-4-카보닐)페닐]아미노}벤즈아미드

[0330] - (159) 3-사이클로프로필-N-(1,3-디아지난-2-일리덴)-4-({2-[(3,3,3-트리플루오로프로필)카바모일]페닐}아미노)벤즈아미드

[0331] - (160) 3-사이클로프로필-N-(1,3-디아지난-2-일리덴)-4-({3-[2-(2-메톡시에틸)-2H-1,2,3,4-테트라졸-5-일]페닐}아미노)벤즈아미드

[0332] - (161) 3-사이클로프로필-4-({3-[(1,4-디옥산-2-일)메톡시]페닐}아미노)-N-[(2E)-4-옥소-1,3-디아지난-2-일리덴]벤즈아미드

[0333] - (162) 3-사이클로프로필-N-(1,3-디아지난-2-일리덴)-4-{[3-(2-메틸아지리딘-1-카보닐)페닐]아미노}벤즈아미드

[0334] - (163) 3-사이클로프로필-N-(1,3-디아지난-2-일리덴)-4-{[3-(디메틸카바모일)페닐]아미노}벤즈아미드

[0335] - (164) 3-사이클로프로필-4-{[3-(모르폴린-4-카보닐)페닐]아미노}-N-[(2E)-4-옥소-1,3-디아지난-2-일리덴]벤즈아미드

[0336] - (165) 4-({3-[(1-시아노사이클로프로필)카바모일]-2-메틸페닐}아미노)-3-사이클로프로필-N-(1,3-디아지난-2-일리덴)벤즈아미드

[0337] - (166) 3-사이클로프로필-N-(1,3-디아지난-2-일리덴)-4-({3-[(옥세탄-3-일)카바모일]페닐}아미노)벤즈아미드

[0338] - (167) 3-사이클로프로필-N-(1,3-디아지난-2-일리덴)-4-{[3-(4-메틸피페라진-1-카보닐)페닐]아미노}벤즈아미드

[0339] - (168) 4-({3-[(1-메틸사이클로프로필)카바모일]페닐}아미노)-N-[(2E)-4-옥소-1,3-디아지난-2-일리덴]-3-(프로판-2-설포닐)벤즈아미드

[0340] - (169) 3-사이클로프로필-N-(1,3-디아지난-2-일리덴)-4-{[4-메틸-3-(4-메틸펜탄아미도)페닐]아미노}벤즈아미드

[0341] - (170) 3-사이클로프로필-N-(1,3-디아지난-2-일리덴)-4-({4-메틸-3-[(3-메틸부틸)카바모일]페닐}아미노)벤즈아미드

[0342] - (171) 3-사이클로프로필-N-(1,3-디아지난-2-일리덴)-4-({3-[1-(2-메톡시에틸)-1H-1,2,3,4-테트라졸-5-일]페닐}아미노)벤즈아미드

[0343] - (172) 4-({3-[(1-시아노사이클로프로필)카바모일]페닐}아미노)-3-사이클로프로필-N-(1,3-디아지난-2-일리덴)벤즈아미드

[0344] - (173) 4-({3-[(1-메틸사이클로프로필)카바모일]페닐}아미노)-3-(2-메틸프로판-2-설포닐)-N-[(2E)-4-옥소-1,3-디아지난-2-일리덴]벤즈아미드

[0345] - (174) 4-({3-[(1-메틸사이클로프로필)카바모일]페닐}아미노)-N-[(2E)-4-옥소-1,3-디아지난-2-일리덴]-3-(프로판-2-설피닐)벤즈아미드

[0346] - (175) 3-메틸-4-{[3-(모르폴린-4-카보닐)페닐]아미노}-N-[(2E)-4-옥소-1,3-디아지난-2-일리덴]벤즈아미드

[0347] - (176) 3-사이클로프로필-N-(1,3-디아지난-2-일리덴)-4-({3-[(1-하이드록시프로판-2-일)카바모일]페닐}아미노)벤즈아미드

[0348] - (177) 3-사이클로프로필-N-(1,3-디아지난-2-일리덴)-4-({3-[(3-하이드록시사이클로부틸)카바모일]페닐}아미노)벤즈아미드

[0349] - (178) 3-사이클로프로필-N-(1,3-디아지난-2-일리덴)-4-{[3-(피페라진-1-카보닐)페닐]아미노}벤즈아미드

[0350] - (179) 3-사이클로프로필-N-(1,3-디아지난-2-일리덴)-4-({3-[(피페리딘-4-일)메톡시]페닐}아미노)벤즈아미드

[0351] - (180) N-(1,3-디아지난-2-일리덴)-3-메틸-4-[(3-{[3-(모르폴린-4-일)프로필]카바모일}페닐)아미노]벤즈아미드

[0352] - (181) 3-메탄설포닐-4-({3-[(1-메틸사이클로프로필)카바모일]페닐}아미노)-N-[(2E)-4-옥소-1,3-디아지난-2-일리덴]벤즈아미드

[0353] 및 이들의 약제학적으로 허용되는 염.

[0354] 따라서, 본 발명은 화합물 (19) 내지 (31) 및 (91) 내지 (181) 및 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 예를 들어, 하이드로브로마이드, 타르트레이트, 시트레이트, 트리플루오로아세테이트, 아스코르베이트, 하이드로클로라이드, 토실레이트, 트리플레이트, 말레에이트, 메실레이트, 포르메이트, 아세테이트 및 푸마레이트로 확장된다.

[0355] 또 다른 측면에 따라서, 본 발명의 주제는 의약으로서 사용하기 위한 화합물 (19) 내지 (31) 및 (91) 내지 (181) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 중 하나에 관한 것이다.

[0356] 또 다른 측면에 따라서, 본 발명의 주제는 볼티모어 분류의 그룹 IV 또는 V에 속하는 RNA 바이러스에 의해 유발된 RNA 바이러스 감염을 예방, 억제 또는 치료하기 위한 제제로서 사용하기 위한, 상기 정의된 바와 같은 화학식 Ic의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 중 하나, 및 화합물 (19) 내지 (31) 및 (91) 내지 (181) 중 어느 하나 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 중 하나에 관한 것이다.

[0357] 화합물 (27), (28), (91)-(166) 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염 중 하나는 RSV 감염을 예방, 억제 또는 치료하는 데 특히 유용할 수 있다.

[0358] 화합물 (22), (23), (24), (26), (27) 및 (28) 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염 중 하나는 치쿤구니야 감염을 예방, 억제 또는 치료하는 데 특히 유용할 수 있다.

[0359] 본 발명의 화합물은 유리 염기 또는 약제학적으로 허용되는 산과의 부가 염의 형태로 존재할 수 있다.

[0360] ≪이의 약제학적으로 허용되는 염≫은 무기산(예: 염산, 브롬화수소산, 황산, 인산, 질산 등)으로 형성된 산 부가 염으로부터 형성된 염뿐만 아니라 유기산, 예를 들어, 아세트산, 옥살산, 타르타르산, 석신산, 말산, 푸마르산, 말레산, 아스코르브산, 벤조산, 탄닌산, 팔모산, 알긴산, 폴리글루탐산, 나프탈렌 설폰산, 나프탈렌 디설폰산, 및 폴리갈락투론산으로 형성된 염을 지칭한다.

[0361] 화학식 Ic의 화합물의 적합한 생리학적으로 허용되는 산 부가 염은 하이드로브로마이드, 타르트레이트, 시트레이트, 트리플루오로아세테이트, 아스코르베이트, 하이드로클로라이드, 토실레이트, 트리플레이트, 말레에이트, 메실레이트, 포르메이트, 아세테이트 및 푸마레이트를 포함한다.

[0362] 화학식 Ic의 화합물 및 화합물 (19) 내지 (31) 및 (91) 내지 (181) 중 어느 하나 또는 그들의 약제학적으로 허용되는 염 중 하나는 용매화물 또는 수화물을 형성할 수 있으며, 본 발명은 이러한 용매화물 및 수화물을 모두 포함한다.

[0363] 화학식 Ic의 화합물은 또한 토오토머 형태하에 존재할 수 있고, 본 발명의 일부이다. 용어 "수화물" 및 "용매화물"은 단순히 본 발명에 따르는 화학식 Ic의 화합물이 수화물 또는 용매화물의 형태일 수 있고, 즉 하나 이상의 물 또는 용매 분자와 조합되거나 결합될 수 있음을 의미한다. 이것은 이러한 화합물의 화학적 특성일 뿐이며, 이는 이러한 유형의 모든 유기 화합물에 적용될 수 있다.

[0364] 본 발명의 맥락에서, 용어:

[0365] - "할로겐"은 염소, 불소, 브롬 또는 요오드를 의미하는 것으로 이해되고, 특히 염소, 불소 또는 브롬을 나타내며,

[0366] - "($C_1$-$C_x$)알킬"은, 본원에 사용된 바와 같이, 각각 $C_1$-$C_x$ 정상, 2차 또는 3차 포화된 탄화수소, 예를 들어, ($C_1$-$C_6$)알킬을 지칭한다. 예는 메틸, 에틸, 1-프로필, 2-프로필, 부틸, 펜틸이지만, 이에 제한되지 않는다.

[0367] - "알케닐렌"은 이중 결합을 포함하는 2가의 ($C_1$-$C_x$)알킬 그룹, 더욱 특히 비닐렌 또는 1,2-에텐디일로서 공지되기도 한 에테닐렌 그룹을 의미하고,

[0368] - "($C_3$-$C_6$)사이클로알킬"은, 본원에 사용된 바와 같이, 포화된 사이클릭 탄화수소를 지칭한다. 예는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실이지만, 이에 제한되지 않고,

[0369] - "($C_1$-$C_x$)알콕시"는, 본원에 사용된 바와 같이, O-($C_1$-$C_x$)알킬 잔기를 지칭하고, 여기서 알킬은 상기 정의된 바와 같고, 예를 들어, ($C_1$-$C_6$)알콕시이다. 예는 메톡시, 에톡시, 1-프로폭시, 2-프로폭시, 부톡시, 펜톡시이지만, 이에 제한되지 않고,

[0370] - "아릴"은, 본원에 사용된 바와 같이, 6개의 탄소 원자를 함유하고 0 내지 2개의 헤테로 원자, 예를 들어, 질소, 산소 또는 황, 특히 질소를 함유하는 모노사이클릭 방향족 그룹을 지칭한다. 아릴 그룹의 예로서, 페닐, 피리딘, 피리미딘, 피리다진, 피라진 등이 언급될 수 있지만, 이에 제한되지 않는다. 본 발명의 프레임워크에서, 아릴은 유리하게는 페닐, 피리다진, 피라진, 피리딘, 예를 들어, 2-피리딘 또는 3-피리딘 및 피리미딘이다. 아릴은 보다 더 유리하게는 페닐 및 피리딘, 예를 들어, 2-피리딘 또는 3-피리딘이다.

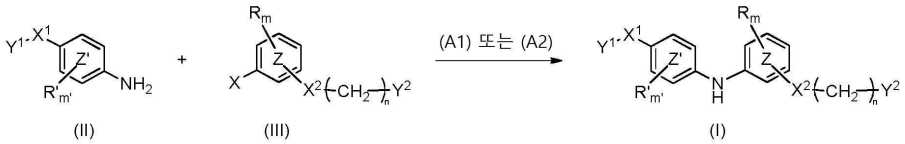
[0371] - 본원에 사용된 바와 같은 "1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 포함하는 2가의 5원 헤테로방향족 환"은 5개의 쇄와 질소 및 산소 원자로부터 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 포함하는 방향족 환으로 이루어진 2가 환을 의미한다. 하나의 구현예에서, 그것은 적어도 하나의 헤테로원자, 바람직하게는 적어도 하나의 질소 원자를 포함한다. 다른 구현예에서, 그것은, 예를 들어, 적어도 하나의 질소 원자와 함께 적어도 2개의 헤테로원자를 포함한다. 추가의 구현예에 따라서, 그것은 2, 3 또는 4개의 질소 원자, 바람직하게 3개의 질소 원자를 포함한다. 추가의 구현예에 따라서, 그것은 하나의 질소 원자와 하나의 산소 원자 또는 두 개의 질소 원자와 하나의 산소 원자를 포함한다. 예는 2가 트리아졸, 예를 들어, 1,2,3- 또는 1,2,4-트리아졸, 옥사디아졸, 예를 들어, 1,2,4-옥사디아졸 또는 1,2,3-옥사디아졸 및 2가 디아졸, 예를 들어, 2가 디아졸 및 2가 이미다졸이지만, 이에 제한되지 않는다. 바람직한 구현예에 따라서, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 이러한 2가의 5원 헤테로방향족 환은 2가 트리아졸이다.

[0372] 화학식 Ic의 화합물은 하나 이상의 비대칭 탄소 원자를 포함할 수 있다. 따라서, 그들은 거울상이성체 또는 부분입체이성체의 형태로 존재할 수 있다. 라세미 혼합물을 포함한 이러한 거울상이성체, 부분입체이성체 및 이들의 혼합물은 본 발명의 범위 내에 포함된다.

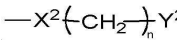
[0373] 본 발명의 화합물은 당업자에 의해 실시되는 통상적인 유기 합성 방법에 의해 제조될 수 있다. 아래에 요약된 일반적인 반응 순서는 본 발명의 화합물을 제조하는 데 유용한 일반적인 방법을 나타내며, 범위 또는 유용성을 제한하는 것을 의미하지 않는다.

[0374] 화학식 I 및 Ic의 화합물은 하기 반응식 1에 따라 제조될 수 있다.

[0375] [반응식 1]

[0376] 


[0377] 합성은 화학식 III의 할로게노 방향족 화합물로부터 출발하는 커플링(coupling) 반응을 기반으로 하며, 여기서 R, R', m, m',  환,  환, $X^1$, $X^2$, n, $Y^1$, $Y^2$는 상기 정의된 바와 같고, X는 염소 원자, 요오드 원자 또는 브롬 원자이다.

[0378] 하나의 구현예에 따라서, 그룹  이 -NH- 그룹에 대해  환 상의 메타 또는 파라 위치에 존재하는 경우 절차 (A1)이 유리하게 사용될 수 있다.

[0379] 경로 (A1)에 따라서, 화학식 III의 화합물은 3급 부탄올과 같은 양성자성 용매에 위치시킬 수 있다. 이어서, 화학식 II의 화합물은, 예를 들어, 화학식 III의 화합물에 대해 1 내지 1.5 범위의 몰 비로, 예를 들어, 화학식 III의 화합물에 대해 1 내지 5 범위의 몰 비로 무기 염기, 예를 들어, $Cs_2CO_3$ 또는 $K_2CO_3$의 존재하에, 특히 화학식 III의 화합물의 총량에 비해 2mol% 내지 15mol% 범위의 양으로 디포스핀, 예를 들어, Xantphos (4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸크산텐) 또는 X-Phos (2-디사이클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필비페닐) 또는 rac-BINAP의 존재하에, 그리고 화학식 III의 화합물의 총량에 비해 2mol% 내지 25mol% 범위의 양으로 유기금속성 촉매, 예를 들어, $Pd(OAc)_2$ 또는 $Pd_2dba_3$, 또는 BrettPhos Pd G3의 존재하에 첨가할 수 있다. 이어서, 반응 혼합물을 80 내지 130℃ 범위의 온도, 예를 들어, 90℃에서 가열하고, 불활성 가스, 예를 들어, 아르곤하에 15 내지 25시간 범위의 시간 동안, 예를 들어, 20시간 동안 교반할 수 있다. 반응 혼합물은 감압하에 농축시킬 수 있고, 잔사는 에틸 아세테이트와 같은 유기 용매로 희석시킬 수 있다. 유기 상을 물로 세척하고, 경사 제거하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과한 다음 감압하에 농축시켜 화학식 I 및 Ic의 화합물을 수득할 수 있다.

[0380] 하나의 구현예에 따라서, 그룹  이 -NH- 그룹에 대해  환 상의 오르토 위치에 존재하는 경우 절차 (A2)가 유리하게 사용될 수 있다.

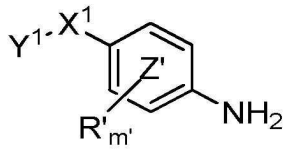
[0381] 절차 (A2)에 따라서, 화학식 II의 화합물은 디메틸설폭사이드와 같은 극성 비양성자성 용매에 위치시킬 수 있다. 이어서, 화학식 III의 화합물은, 예를 들어, 화학식 II의 화합물에 대해 1 내지 1.5 범위의 몰 비로, 예를 들어, 화학식 II의 화합물에 대해 1 내지 5 범위의 몰 비로 무기 염기, 예를 들어, $Cs_2CO_3$ 또는 $K_2CO_3$의 존재하에, 특히 화학식 II의 화합물의 총량에 비해 2mol% 내지 25mol% 범위의 양으로 리간드, 예를 들어, L-프롤린의 존재하에, 그리고 화학식 II의 화합물의 총량에 비해 2mol% 내지 25mol% 범위의 양으로 유기금속성 촉매, 예를 들어, CuI의 존재하에 첨가할 수 있다. 이어서, 반응 혼합물을 80 내지 130℃ 범위의 온도, 예를 들어, 90℃에서 가열하고, 불활성 가스, 예를 들어, 아르곤하에 15 내지 25시간 범위의 시간 동안, 예를 들어, 20시간 동안 교반시킬 수 있다. 반응 혼합물은 유기 용매, 예를 들어, 에틸 아세테이트로 희석시킬 수 있다. 유기 상을 물로 세척하고, 경사 제거하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과한 다음 감압하에 농축시켜 화학식 I 및

Ic의 화합물을 수득할 수 있다.

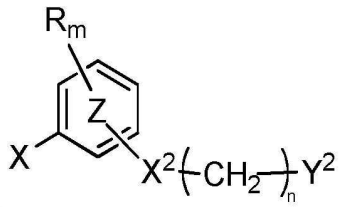
[0382] 화학식 II, III의 출발 화합물은 이용 가능하거나 당업자에게 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다.

[0383] 따라서, 본 문서는 또한 화학식 II의 화합물을 무기 염기 및 리간드의 존재하에, 그리고 유기금속성 촉매의 존재하에 화학식 III의 화합물과 커플링하여 화학식 I 및 Ic의 화합물을 수득하는 적어도 하나의 단계를 포함하는, 상기 정의된 바와 같은 화학식 I 및 Ic의 신규 화합물을 제조하기 위한 합성 방법을 기재한다.

[0384] [화학식 II]

[0385] 

[0386] [화학식 III]

[0387] 

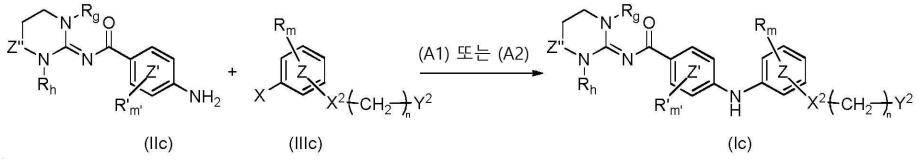
[0388] 상기 화학식 II 및 III에서,

[0389] $X^1$, $Y^1$, R, R', m, m',  환,  환, $X^2$, $Y^2$는 상기 정의된 바와 같고,

[0390] X는 염소 원자, 요오드 원자 또는 브롬 원자이다.

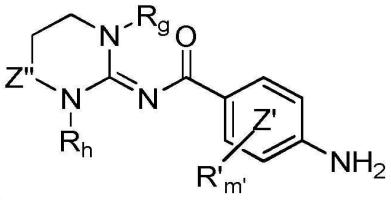
[0391] 화학식 Ic의 화합물은 이하 반응식 1'에 따라 제조될 수 있다.

[0392] [반응식 1']

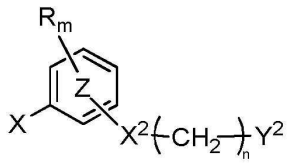
[0393] 


[0394] 보다 특히, 본 발명은 화학식 IIc의 화합물을 무기 염기 및 리간드의 존재하에, 그리고 유기금속성 촉매의 존재하에 화학식 IIIc의 화합물과 커플링하여 화학식 Ic의 화합물을 수득하는 적어도 하나의 단계를 포함하는, 상기 정의된 바와 같은 화학식 Ic의 화합물을 제조하기 위한 합성 방법을 기재한다.

[0395] [화학식 IIc]

[0396] 

[0397] [화학식 IIIc]



[0398]

[0399] 상기 화학식 IIc 및 IIIc에서,

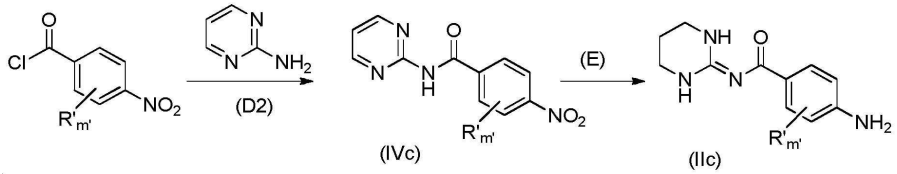
[0400] R, R', m, m',  환,  환, $X^2$, $Y^2$, $R_h$, $R_g$ 및 Z"는 상기 정의된 바와 같고,

[0401] X는 염소 원자, 요오드 원자 또는 브롬 원자이다.

[0402] 보다 특히, 화학식 IIc의 화합물은, Z"= $CH_2$인 화학식 Ic의 화합물을 제조하는 데 사용된 경우, 이하 반응식 4에 따라 제조될 수 있다.

[0403] [반응식 4]

화학식 Ic를 위한 화학식 IIc의 제조




[0404]

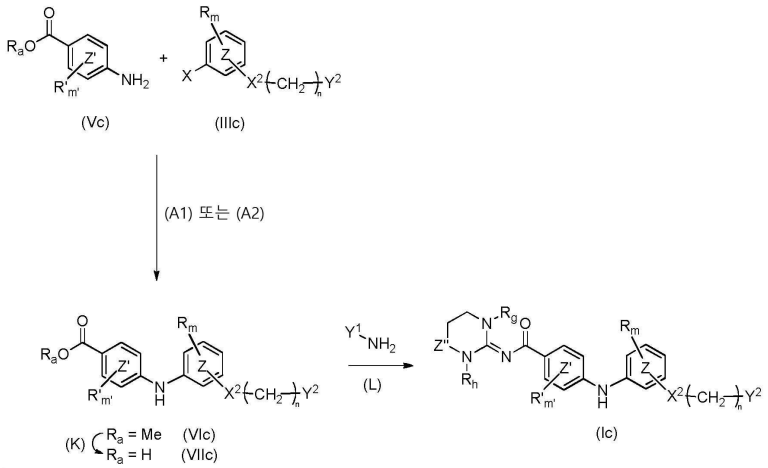
[0405] 화학식 IIc 및 IVc의 중간체 화합물은 본 발명에 따르는 화학식 Ic의 화합물을 제조하는 데 유용하다.

[0406] 경로 (D2)에 따라서, 아미노피리미딘은 극성의 비양성자성 용매, 예를 들어, 디클로로메탄에 위치시킬 수 있다. 이어서, 니트로벤조일 클로라이드 유도체를, 예를 들어, 아미노피리미딘에 대해 1 내지 1.5 범위의 몰 비로, 예를 들어, 아미노피리미딘에 대해 1 내지 2 범위의 몰 비로 유기 염기, 예를 들어, N,N-디이소프로필에틸아민 또는 트리에틸아민의 존재하에, 예를 들어, 아미노피리디민에 대해 0.1 내지 1 범위의 몰 비로 친핵성 촉매, 예를 들어, 디메틸아미노피리딘의 존재하에 첨가할 수 있다. 이어서, 반응 혼합물을 불활성 가스, 예를 들어, 아르곤하에 5 내지 20시간 범위의 시간 동안, 예를 들어, 18시간 동안 실온에서 교반시킬 수 있다. 유기 상을 물로 세척할 수 있고, 생성되는 침전물을 여과시키고, 물 및 디클로로메탄으로 세척하고, 진공하게 밤새 건조시켜 화학식 IVc의 화합물을 수득할 수 있다.

[0407] 경로 (E)에 따라서, 벤즈아미드의 양에 비해 2% 내지 10% 범위의 비로 화학식 IVc의 화합물 및 10% Pd/C를 극성 용매, 예를 들어, 에탄올에 위치시킬 수 있다. 이어서, 반응 혼합물을 실온에서 $H_2$의 대기하에 5 내지 20시간 범위의 시간 동안, 예를 들어, 16시간 동안 교반할 수 있다. 이어서, 반응 혼합물을 여과시킬 수 있고, 여액을 감압하에 농축시켜 화학식 IIc의 화합물을 수득할 수 있다.

[0408] 하나의 구현예에 따라서, Z"가 -NH-CO- 그룹인 경우, 화학식 Ic의 화합물을 제조하기 위해 또 다른 경로를 따를 수 있고, 이하 반응식 X에 표시된다.

[0409] [반응식 X]




[0410]

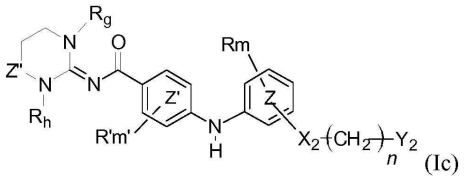
[0411] 합성은 절차 (A1) 또는 (A2)에 따라 화학식 IIIc의 할로게노 방향족 화합물과 화학식 Vc의 아닐린 유도체의 커플링 반응으로 개시되며, 여기서 R, R', $R_a$, m, m', $X^1$, $X^2$, n, $Y^1$, $Y^2$, Z, Z', Z"는 상기 정의된 바와 같고, X는 염소 원자, 요오드 원자 또는 브롬 원자이다.

[0412] 절차 (K)에 따라서, 화학식 VIc의 화합물을 양성자성 용매, 예를 들어, 메탄올에 위치시킬 수 있고, 2M NaOH 수용액을 3 내지 10당량 범위의 비로 첨가할 수 있다. 이어서, 반응 혼합물을 50 내지 90℃ 범위의 온도, 예를 들어, 80℃에서 가열하고, 1 내지 24시간 범위의 시간 동안, 예를 들어, 3시간 동안 교반할 수 있다. 혼합물을 감압하에 농축시킬 수 있고, 2M HCl 수용액의 첨가 후, 유기 용매, 예를 들어, 디클로로메탄으로 추출시킬 수 있다. 이어서, 조합된 유기 상을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 화학식 VIIc의 화합물을 수득할 수 있다.

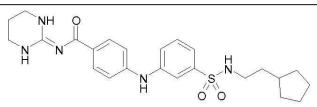
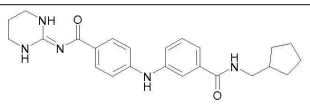
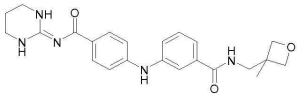
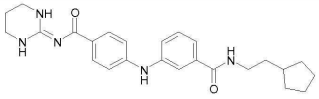
[0413] 절차 (L)에 따라서, 1.0 내지 3당량 범위, 예를 들어, 1.2당량의 비로 화학식 VIIc의 화합물 및 카보닐디이미다졸(CDI)을 무수 극성 용매, 예를 들어, N,N-디메틸포름아미드에 위치시킬 수 있다. 이어서, 반응 혼합물을 1 내지 3시간 범위의 시간 동안, 예를 들어, 1시간 동안 실온에서 교반할 수 있다. 이어서, 아민 유도체 $Y^1$-$NH_2$를, 예를 들어, 화학식 VIIc의 화합물에 대해 1 내지 2.5 범위의 몰 비로, 예를 들어, 화학식 VIIc의 화합물에 대해 2 내지 5 범위의 몰 비로 유기 염기, 예를 들어, 트리에틸아민 또는 N,N-디이소프로필에틸아민의 존재하에 첨가할 수 있다. 이어서, 반응 혼합물을 50 내지 90℃ 범위의 온도, 예를 들어, 75℃에서 가열할 수 있고, 1 내지 24시간 범위의 시간 동안, 예를 들어, 16시간 동안 교반할 수 있다. 반응물은 중탄산나트륨 포화 수용액의 첨가시 급냉시킬 수 있고, 혼합물을 유기 용매, 예를 들어, 에틸 아세테이트로 추출시킬 수 있다. 이어서, 조합된 유기 상을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 화학식 Ic의 화합물을 수득할 수 있다.

[0414] 본 발명의 일부 화학식 Ic의 화합물의 화학 구조 및 분광 데이터는 각각 하기 표 1 및 표 2에 예시된다.

표 1

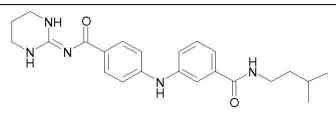
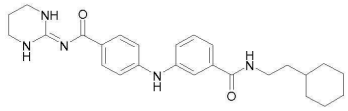
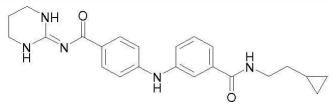
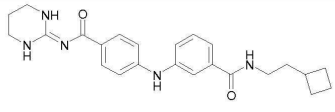
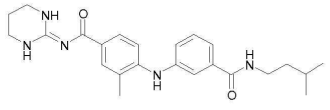
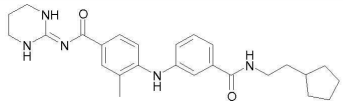
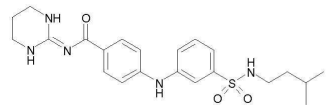
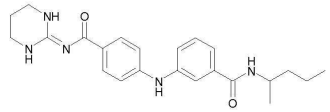
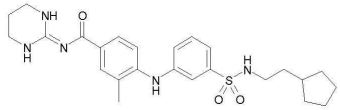
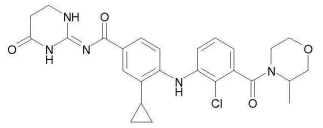


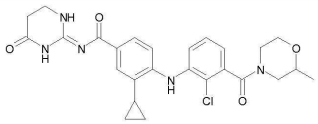
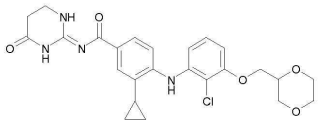
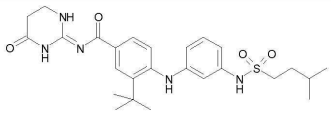
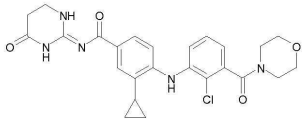
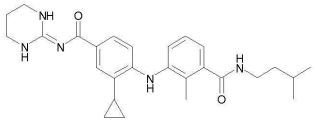
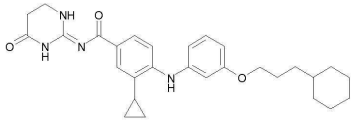
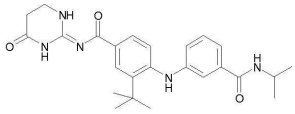
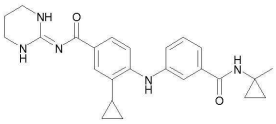
(Ic)

| (Ic) | |
|---|---|
| 19 |  |
| 20 |  |
| 21 |  |
| 22 |  |

[0415]

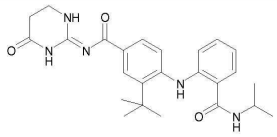
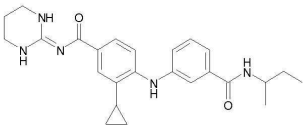
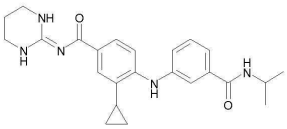
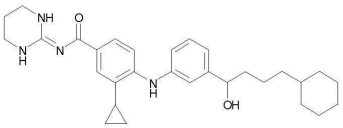
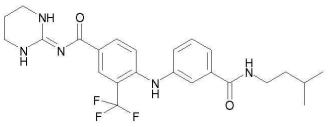
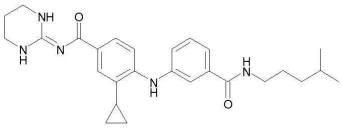
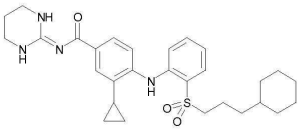
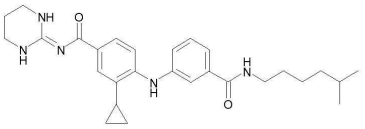
[0416]

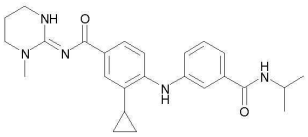
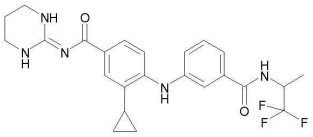
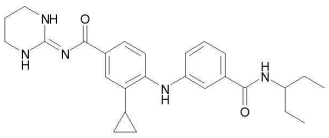
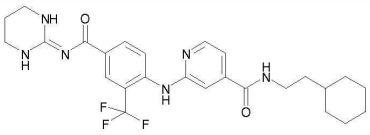
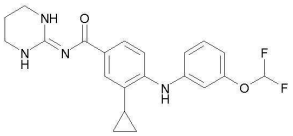
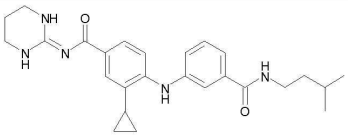
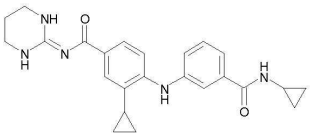
| | |
|---|---|
| 23 |  |
| 24 |  |
| 25 |  |
| 26 |  |
| 27 |  |
| 28 |  |
| 29 |  |
| 30 |  |
| 31 |  |
| 91 |  |

| | |
|---|---|
| 92 |  |
| 93 |  |
| 94 |  |
| 95 |  |
| 96 |  |
| 97 |  |
| 98 |  |
| 99 |  |

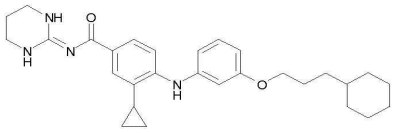
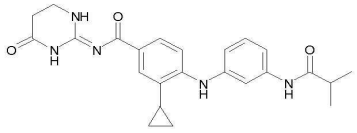
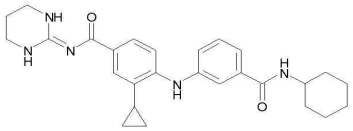
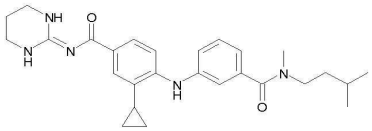
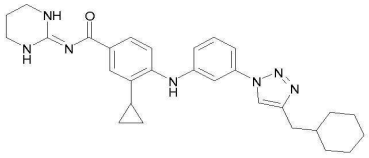
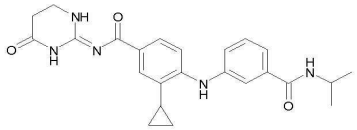
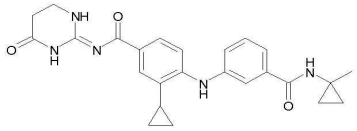
[0417]

[0418]

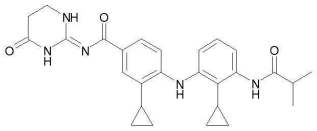
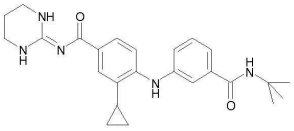
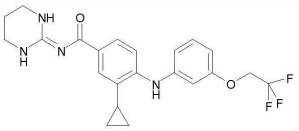
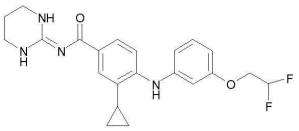
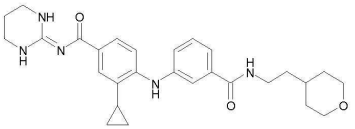
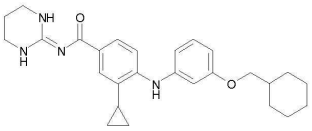
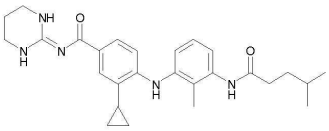
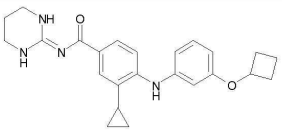
| | |
|---|---|
| 100 |  |
| 101 |  |
| 102 |  |
| 103 |  |
| 104 |  |
| 105 |  |
| 106 |  |
| 107 |  |

| | |
|---|---|
| 108 |  |
| 109 |  |
| 110 |  |
| 111 |  |
| 112 |  |
| 113 |  |
| 114 |  |

[0419]

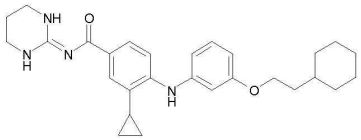
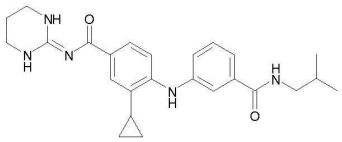
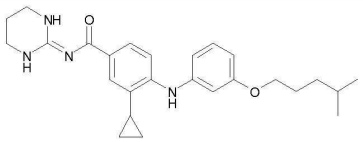
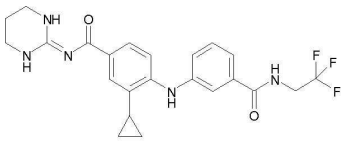
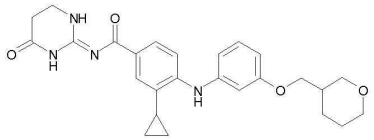
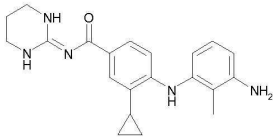
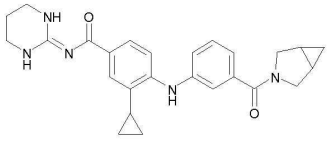
| | |
|---|---|
| 115 |  |
| 116 |  |
| 117 |  |
| 118 |  |
| 119 |  |
| 120 |  |
| 121 |  |

[0420]

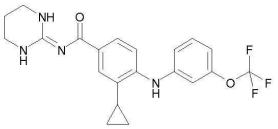
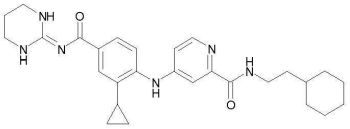
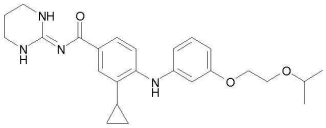
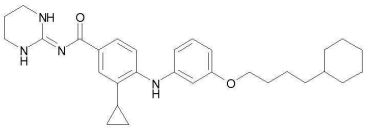
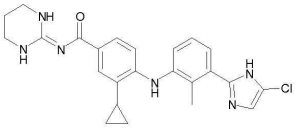
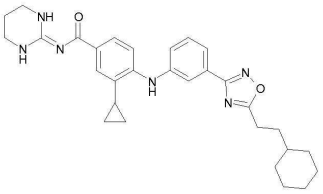
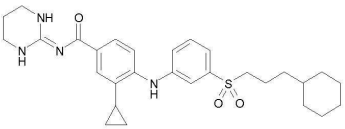
| | |
|---|---|
| 122 |  |
| 123 |  |
| 124 |  |
| 125 |  |
| 126 |  |
| 127 |  |
| 128 |  |
| 129 |  |

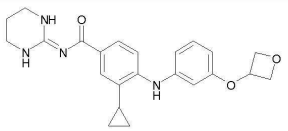
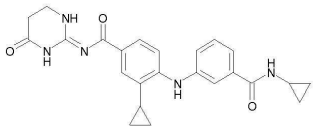
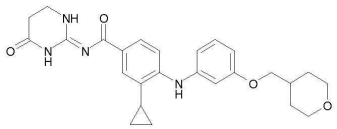
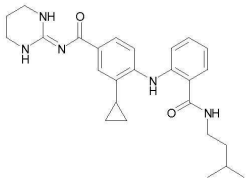
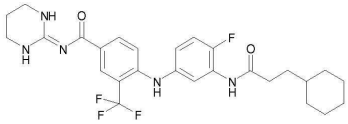
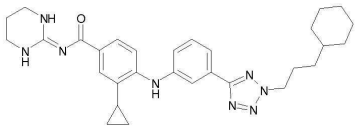
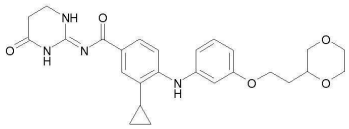
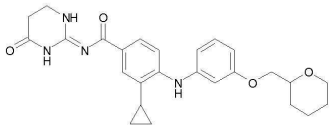
[0421]

[0422]

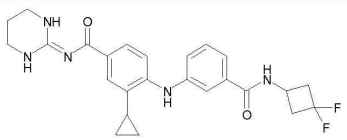
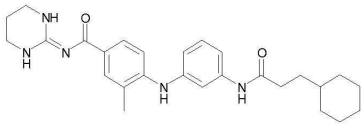
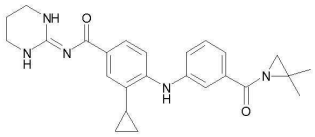
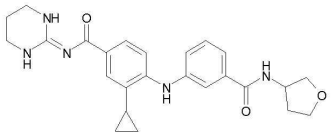
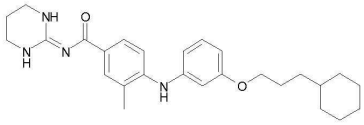
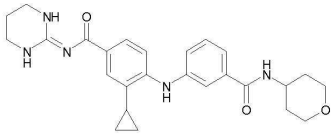
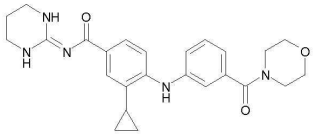
| | |
|---|---|
| 130 |  |
| 131 |  |
| 132 |  |
| 133 |  |
| 134 |  |
| 135 |  |
| 136 |  |

[0423]

| | |
|---|---|
| 137 |  |
| 138 |  |
| 139 |  |
| 140 |  |
| 141 |  |
| 142 |  |
| 143 |  |

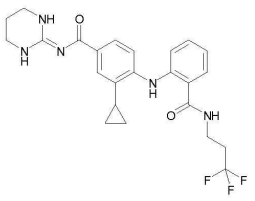
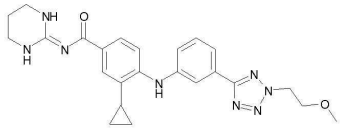
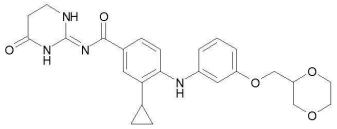
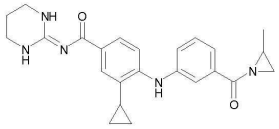
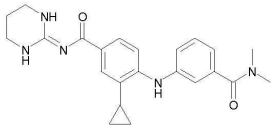
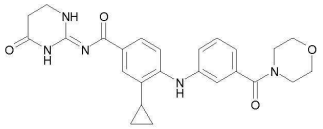
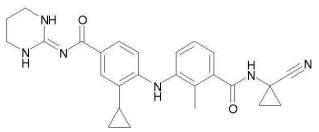
| | |
|---|---|
| 144 |  |
| 145 |  |
| 146 |  |
| 147 |  |
| 148 |  |
| 149 |  |
| 150 |  |
| 151 |  |

[0424]

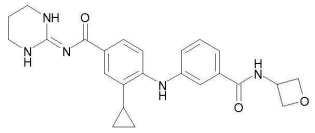
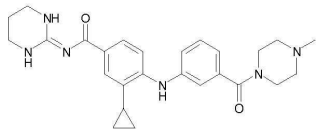
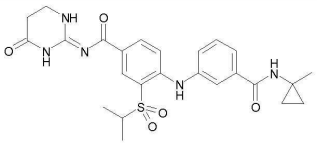
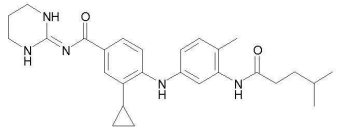
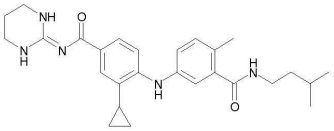
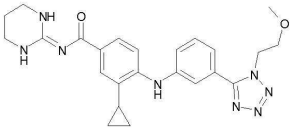
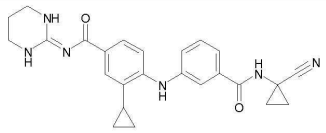
| | |
|---|---|
| 152 |  |
| 153 |  |
| 154 |  |
| 155 |  |
| 156 |  |
| 157 |  |
| 158 |  |

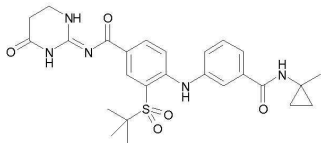
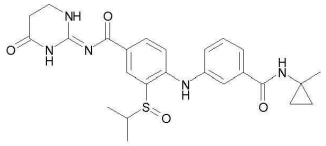
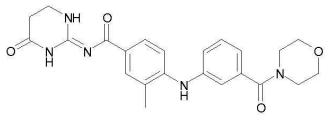
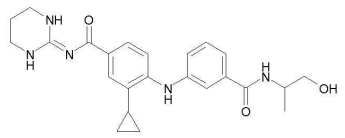
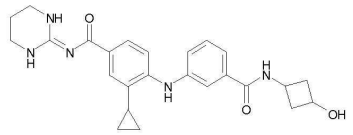
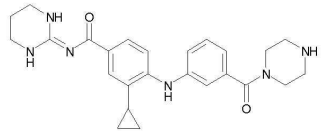
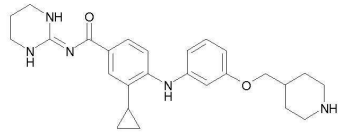
[0425]

[0426]

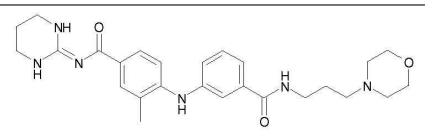
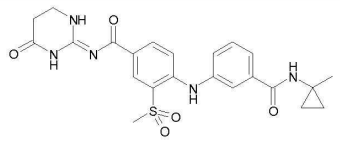
| | |
|---|---|
| 159 |  |
| 160 |  |
| 161 |  |
| 162 |  |
| 163 |  |
| 164 |  |
| 165 |  |

[0427]

| | |
|---|---|
| 166 |  |
| 167 |  |
| 168 |  |
| 169 |  |
| 170 |  |
| 171 |  |
| 172 |  |

| | |
|---|---|
| 173 |  |
| 174 |  |
| 175 |  |
| 176 |  |
| 177 |  |
| 178 |  |
| 179 |  |

[0428]

| | |
|---|---|
| 180 |  |
| 181 |  |

[0429]

표 2

[0430]

| 실시예 | 특성화 |
|---|---|
| 19 | $^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.02 (d, $J$ = 8.6 Hz, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.44 – 7.37 (m, 2H), 7.30 – 7.26 (m, 2H), 6.97 (d, $J$ = 8.7 Hz, 2H), 6.07 (s, 1H), 3.42 (t, $J$ = 5.8 Hz, 4H), 2.95 – 2.90 (m, 2H), 2.06 – 1.94 (m, 2H), 2.03 – 1.95 (m, 4H), 1.58 – 1.39 (m, 5H), 1.03 – 0.94 (m, 2H).<br><br>$[M+H]^+$ = 470.3 |
| 20 | $^1$H NMR (300 MHz, $d_6$-DMSO) δ 8.78 (s, 2H), 8.57 (s, 1H), 8.42 (t, $J$ = 5.7 Hz, 1H), 7.93 (d, $J$ = 8.6 Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.37 – 7.32 (m, 2H), 7.28 – 7.23 (m, 1H), 7.02 (d, $J$ = 8.7 Hz, 2H), 3.35 – 3.25 (m, 4H), 3.17 (d, $J$ = 6.3 Hz, 2H), 2.15 (dt, $J$ = 14.7, 7.2 Hz, 1H), 1.86 – 1.78 (m, 2H), 1.72 – 1.45 (m, 6H), 1.32 – 1.19 (m, 2H).<br><br>$[M+H]^+$ = 420.4 |
| 21 | $^1$H NMR (300 MHz, $d_6$-DMSO) δ 8.78 (s, 2H), 8.60 (s, 2H), 7.93 (d, $J$ = 8.5 Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.40 – 7.33 (m, 2H), 7.30 – 7.23 (m, 1H), 7.03 (d, $J$ = 8.6 Hz, 2H), 4.48 (d, $J$ = 5.7 Hz, 2H), 4.20 (d, $J$ = 5.7 Hz, 2H), 3.44 (d, $J$ = 5.9 Hz, 2H), 3.35 – 3.27 (m, 4H), 1.84 – 1.78 (m, 2H), 1.26 (s, 2H).<br><br>$[M+H]^+$ = 422.3 |
| 22 | $^1$H NMR (300 MHz, $d_6$-DMSO) δ 8.77 (s, 2H), 8.55 (s, 1H), 8.37 (t, $J$ = 5.6 Hz, 1H), 7.93 (d, $J$ = 8.7 Hz, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.37 – 7.29 (m, 2H), 7.27 – 7.21 (m, 1H), 7.02 (d, $J$ = 8.7 Hz, 2H), 3.51 – 3.39 (m, 1H), 3.29 – 3.22 (m, 6H), 1.84 – 1.75 (m, 5H), 1.58 – 1.47 (m, 7H).<br><br>$^{13}$C NMR (75 MHz, $d_6$-DMSO) δ 175.0, 166.6, 159.1, 145.8, 143.1, 136.5, 131.1, 130.4, 129.6, 120.5, 119.7, 119.4, 116.9, 115.1, 38.6, 37.9, 35.9, 32.7, 25.2, 20.5<br><br>$[M+H]^+$ = 434.0 |
| 23 | $^1$H NMR (300 MHz, $d_6$-DMSO) δ 8.78 (s, 2H), 8.56 (s, 1H), 8.36 (t, $J$ = 5.5 Hz, 1H), 7.93 (d, $J$ = 8.7 Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.35 – 7.30 (m, 2H), 7.28 – 7.21 (m, 1H), 7.02 (d, $J$ = 8.7 Hz, 2H), 3.30 – 3.23 (m, 6H), 1.88 – 1.76 (m, 2H), 1.61 (dq, $J$ = 13.3, 6.7 Hz, 1H), 1.41 (dd, $J$ = 14.4, 6.9 Hz, 2H), 0.91 (d, $J$ = 6.6 Hz, 6H). |
| 24 | $^1$H NMR (300 MHz, $d_6$-DMSO) δ 8.77 (s, 2H), 8.55 (s, 1H), 8.34 (t, $J$ = 5.4 Hz, 1H), 7.92 (d, $J$ = 8.7 Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.33 – 7.28 (m, 2H), 7.28 – 7.20 (m, 1H), 7.01 (d, $J$ = 8.7 Hz, 2H), 3.30 – 3.22 (m, 6H), 1.83 – 1.80 (m, 2H), 1.76 – 1.59 (m, 5H), 1.41 (dd, $J$ = 14.3, 6.8 Hz, 2H), 1.32 – 1.12 (m, 4H), 0.94 – 0.84 (m, 2H).<br><br>$[M+H]^+$ = 448.4 |

[0431]

| 실시예 | 특성화 |
|---|---|
| 25 | $^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.06 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.33 – 7.24 (m, 2H), 7.03 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.27 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 3.54 (dd, *J* = 12.9, 6.7 Hz, 2H), 3.33 (t, *J* = 5.7 Hz, 4H), 1.99 – 1.89 (m, 2H), 1.52 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 0.79 – 0.64 (m, 1H), 0.49 (q, *J* = 5.4 Hz, 2H), 0.11 (q, *J* = 4.9 Hz, 2H).<br><br>$[M+H]^+$ = 406.4 |
| 26 | $^1$H NMR (300 MHz, $d_6$-DMSO) δ 8.78 (s, 2H), 8.56 (s, 1H), 8.33 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.37 – 7.28 (m, 2H), 7.27 – 7.21 (m, 1H), 7.02 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 3.29 – 3.27 (m, 4H), 3.16 (dd, *J* = 13.2, 6.5 Hz, 2H), 2.37 – 2.22 (m, 1H), 2.10 – 1.97 (m, 2H), 1.88 – 1.76 (m, 4H), 1.65 – 1.58 (m, 4H).<br><br>$[M+H]^+$ = 420.4 |
| 27 | $^1$H NMR (300 MHz, $d_6$-DMSO) δ 8.83 (s, 2H), 8.32 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.77 (dd, *J* = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.34 – 7.27 (m, 2H), 7.16 – 7.10 (m, 2H), 3.32 – 3.20 (m, 6H), 2.24 (s, 3H), 1.88 – 1.79 (m, 2H), 1.61 (dt, *J* = 13.3, 6.7 Hz, 1H), 1.40 (dd, *J* = 14.4, 7.0 Hz, 2H), 0.90 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H).<br><br>$[M+H]^+$ = 422.4 |
| 28 | $^1$H NMR (300 MHz, $d_6$-DMSO) δ 8.80 (s, 1H), 8.33 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.77 (dd, *J* = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.32 – 7.28 (m, 2H), 7.15 – 7.10 (m, 2H), 3.32 – 3.19 (m, 6H), 2.23 (s, 3H), 1.84 – 1.77 (m, 5H), 1.64 – 1.45 (m, 6H), 1.09 – 1.04 (m, 2H).<br><br>$[M+H]^+$ = 448.4 |
| 29 | $^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.00 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.46 – 7.19 (m, 2H), 6.94 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.18 (s, 1H), 3.41 (s, 4H), 2.91 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.98 (s, 2H), 1.61 – 1.47 (m, 1H), 1.34 – 1.24 (m, 2H), 0.81 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H).<br><br>$[M+H]^+$= 444.3 |
| 30 | $^1$H NMR (300 MHz, $d_6$-DMSO) δ 8.78 (s, 2H), 8.57 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.33 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H), 7.30- 7.25 (m, 1H), 7.02 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.06 – 3.94 (m, 1H), 3.31- 3.27 (d, *J* = 4.9 Hz, 4H), 1.88 – 1.78 (m, 1H), 1.59 – 1.51 (m, 1H), 1.50-1.40 (m, 1H), 1.37-1.28 (m, 2H), 1.12 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.88 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).<br><br>$[M+H]^+$= 408.4 |
| 31 | $^1$H NMR (300 MHz, $d_6$-DMSO) δ 8.81 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.18- 7.14 (m, 3H), 3.51 – 3.39 (m, 1H), 3.32- 3.28 (m, 4H), 2.78- 2.72 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.88 – 1.78 (m, 2H), 1.70- 1.60 (m, 2H), 1.57- 1.33 (m, 6H).<br><br>$[M+H]^+$= 484.4 |
| 91 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.80 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 7.87 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.32 (td, J = 7.9, 3.6 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.63 – 4.18 (m, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.57 – 3.51 (m, 3H), 3.36 (dd, J = 16.4, 9.8 Hz, 2H), 3.22 – 2.94 (m, 1H), 2.62 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.90 (s, 1H), 1.31 – 1.19 (m, 3H), 0.96 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 0.64 (d, J = 4.0 Hz, 2H)<br><br>$[M+H]^+$= 510.0 |
| 92 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.80 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 7.87 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.32 (td, J = 7.7, 2.9 Hz, 1H), 7.22 – 7.15 (m, 1H), 7.01 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.46 – 4.27 (m, 1H), 3.96 – 3.69 (m, 1H), 3.55 (t, J = 6.9 Hz, 4H), 3.15 (s, 1,5H), 2.99 – 2.80 (m, 1H), 2.62 (t, J = 7.0 Hz, 2,5H), 1.89 (ddd, J = 13.8, 8.6, 5.5 Hz, 1H), 1.18 – 0.98 (m, 3H), 0.95 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 0.64 (d, J = 4.7 Hz, 2H)<br><br>$[M+H]^+$= 510.0 |

| 실시예 | 특성화 |
|---|---|
| 93 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.80 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 7.86 (d, J = 10.6 Hz, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.20 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.07 (qd, J = 10.6, 4.9 Hz, 2H), 3.95 – 3.83 (m, 2H), 3.78 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.72 – 3.60 (m, 2H), 3.59 – 3.43 (m, 4H), 2.62 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.88 (ddd, J = 13.7, 8.3, 5.4 Hz, 1H), 1.01 – 0.92 (m, 2H), 0.63 (q, J = 5.5 Hz, 2H)<br><br>[M+H]$^+$= 498.9 |
| 94 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.83 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.27 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 7.18 – 7.10 (m, 2H), 7.06 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.62 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 6.59 – 6.54 (m, 1H), 6.53 – 6.48 (m, 1H), 3.56 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.06 – 2.97 (m, 2H), 2.63 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.62 – 1.47 (m, 3H), 1.39 (s, 9H), 0.80 (d, J = 6.4 Hz, 6H)<br><br>[M+H]$^+$= 514.0 |
| 95 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.80 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 7.87 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.32 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 3.67 (s, 4H), 3.56 (d, J = 5.7 Hz, 4H), 3.20 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 2.62 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.89 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 0.95 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 0.64 (d, J = 4.5 Hz, 2H)<br><br>[M+H]$^+$= 495.9 |
| 96 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.75 (s, 2H), 8.20 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.75 – 7.67 (m, 2H), 7.17 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.96 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.29 – 3.21 (m, 6H), 2.15 (s, 3H), 1.87 (ddd, J = 13.8, 8.4, 5.5 Hz, 1H), 1.81 (q, J = 5.8 Hz, 2H), 1.65 (dp, J = 13.4, 6.6 Hz, 1H), 1.41 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 0.96 – 0.92 (m, 2H), 0.91 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 0.59 – 0.55 (m, 2H)<br><br>[M+H]$^+$= 462.4 |
| 97 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.78 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 7.85 – 7.77 (m, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.15 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 6.70 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.67 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 6.47 (dd, J = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 3.90 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.54 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.94 (ddd, J = 13.7, 8.4, 5.5 Hz, 1H), 1.69 (t, J = 14.5 Hz, 7H), 1.34 – 1.08 (m, 6H), 1.02 – 0.81 (m, 4H), 0.61 (q, J = 5.8 Hz, 2H)<br><br>$^{13}$C NMR (151 MHz, DMSO) δ 160.0, 157.6, 146.3, 144.8, 131.0, 130.2, 128.0, 115.7, 111.4, 107.5, 105.4, 68.0, 37.2, 36.8, 33.7, 33.3, 30.5, 26.6, 26.5, 26.3, 11.5, 7.6<br><br>[M+H]$^+$= 489.1 |
| 98 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.83 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 8.27 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.18 (s, 3H), 7.13 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.90 – 6.82 (m, 1H), 4.06 (dq, J = 13.3, 6.6 Hz, 1H), 3.56 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.63 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.14 (d, J = 6.6 Hz, 6H)<br><br>$^{13}$C NMR (151 MHz, DMSO) δ 177.4, 170.2, 166.1, 157.8, 147.1, 145.0, 144.0, 136.5, 133.5, 129.1, 128.7, 128.1, 126.6, 118.5, 117.3, 115.5, 41.3, 36.8, 35.2, 30.9, 30.5, 22.8<br><br>[M+H]$^+$= 450.1 |
| 99 | $^1$H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 8.77 (s, 2H), 8.52 (s, 1H), 7.78 – 7.66 (m, 3H), 7.49 – 7.45 (m, 1H), 7.28 – 7.22 (m, 2H), 7.17 – 7.11 (m, 1H), 7.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.30 – 3.24 (m, 4H), 1.97 – 1.88 (m, 1H), 1.81 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 1.34 (s, 3H), 0.95 – 0.88 (m, 2H), 0.73 – 0.67 (m, 2H), 0.60 – 0.53 (m, 4H)<br><br>[M+H]$^+$= 432.2 |

[0432]

| 실시예 | 특성화 |
|---|---|
| 100 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.83 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.35 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.81 – 6.75 (m, 1H), 4.18 – 4.05 (m, 1H), 3.56 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.63 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.18 (d, J = 6.6 Hz, 6H)<br><br>$[M+H]^+$= 450.3 |
| 101 | $^1$H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 8.76 (s, 2H), 8.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.77 – 7.72 (m, 2H), 7.68 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.52 – 7.49 (m, 1H), 7.31 – 7.25 (m, 2H), 7.17 – 7.12 (m, 1H), 7.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.94 – 3.85 (m, 1H), 3.29 – 3.24 (m, 4H), 1.97 – 1.89 (m, 1H), 1.85 – 1.76 (m, 2H), 1.57 – 1.41 (m, 2H), 1.11 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.96 – 0.89 (m, 2H), 0.85 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.60 – 0.53 (m, 2H)<br><br>$[M+H]^+$= 434.3 |
| 102 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.78 (s, 2H), 8.11 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.80 – 7.67 (m, 3H), 7.54 – 7.49 (m, 1H), 7.32 – 7.26 (m, 2H), 7.16 (dt, J = 6.3, 2.5 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.08 (dq, J = 13.2, 6.6 Hz, 1H), 3.28 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 1.95 (tt, J = 8.4, 5.4 Hz, 1H), 1.82 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 1.15 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 0.98 – 0.89 (m, 2H), 0.62 – 0.54 (m, 2H)<br><br>$^{13}$C NMR (151 MHz, DMSO) δ 175.1, 166.1, 159.2, 144.6, 144.5, 136.5, 132.6, 131.8, 129.2, 127.3, 127.0, 120.4, 119.0, 117.3, 116.7, 41.3, 38.5, 22.8, 20.4, 11.6, 7.8<br><br>$[M+H]^+$= 450.1 |
| 103 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.75-8.45 (m, 2 H), 7.71 (dd, J = 8.51, 2.20 Hz, 1 H), 7.67 (d, J = 1.92 Hz, 1 H), 7.31 – 7.18 (m, 1 H), 7.17 – 7.12 (m, 1 H), 7.09 (d, J = 8.51 Hz, 1 H), 7.04 – 6.95 (m, 1 H), 6.93 – 6.74 (m, 1 H), 5.21 – 4.88 (m, 1 H), 4.62 – 4.32 (m, 1 H), 3.49 – 3.33 (m, 4 H), 1.95 (tt, J = 8.27, 5.32 Hz, 1 H), 1.90 – 1.77 (m, 2 H), 1.58 – 1.42 (m, 2 H), 1.02 – 0.90 (m, 2 H), 0.73 – 1.71 (m, 15 H), 0.64 (br s, 2 H)<br><br>$[M+H]^+$= 489.4 |
| 104 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.80 (s, 2H), 8.33 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 8.08 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.43 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.29 – 7.20 (m, 2H), 3.30 – 3.27 (m, 4H), 3.27 – 3.20 (m, 2H), 1.87 – 1.78 (m, 2H), 1.60 (dt, J = 13.3, 6.7 Hz, 1H), 1.40 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 0.90 (d, J = 6.6 Hz, 6H)<br><br>$[M+H]^+$= 476.2 |
| 105 | $^1$H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 8.81 – 8.74 (m, 2H), 8.32 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.79 – 7.67 (m, 3H), 7.52 – 7.49 (m, 1H), 7.32 – 7.25 (m, 2H), 7.18 – 7.13 (m, 1H), 7.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.29 – 3.25 (m, 4H), 3.24 – 3.16 (m, 2H), 1.99 – 1.90 (m, 1H), 1.86 – 1.77 (m, 2H), 1.59 – 1.44 (m, 3H), 1.22 – 1.13 (m, 2H), 0.96 – 0.89 (m, 2H), 0.86 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 0.60 – 0.54 (m, 2H)<br><br>$[M+H]^+$= 462.4 |
| 106 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.79 (s, 2H), 8.23 (s, 1H), 7.88 – 7.83 (m, 2H), 7.77 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.60 – 7.55 (m, 1H), 7.36 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.27 – 7.24 (m, 1H), 7.08 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.27 (d, J = 8.0 Hz, 6H), 1.82 (p, J = 5.7 Hz, 2H), 1.77 (td, J = 8.4, 4.3 Hz, 1H), 1.62 – 1.50 (m, 5H), 1.46 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 1.18 – 1.11 (m, 2H), 1.09 – 0.99 (m, 4H), 0.98 – 0.92 (m, 2H), 0.75 – 0.66 (m, 2H), 0.61 – 0.57 (m, 2H)<br><br>$[M+H]^+$= 523.3 |
| 107 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.78 (s, 2H), 8.32 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.79 – 7.73 (m, 2H), 7.70 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.32 – 7.25 (m, 2H), 7.16 (dt, J = 5.9, 2.7 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.29 (s, 4H), 3.26 – 3.16 (m, 2H), 1.99 – 1.90 (m, 1H), 1.88 – 1.76 (m, 2H), 1.59 – 1.43 (m, 3H), 1.35 – 1.22 (m, 2H), 1.22 – 1.13 (m, 2H), 0.98 – 0.90 (m, 2H), 0.86 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 0.62 – 0.55 (m, 2H)<br><br>$[M+H]^+$= 476.4 |

[0433]

| 실시예 | 특성화 |
|---|---|
| 108 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.32 (s, 1H), 8.12 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 8.3, 1.6 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.71 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.29 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 7.17 (dt, J = 6.4, 2.1 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.08 (dq, J = 13.5, 6.7 Hz, 1H), 3.39 – 3.33 (m, 4H), 3.14 (s, 3H), 1.94 (dh, J = 23.7, 5.5 Hz, 3H), 1.15 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 0.99 – 0.90 (m, 2H), 0.58 (q, J = 5.5 Hz, 2H)<br><br>$[M+H]^+$= 434.1 |
| 109 | $^1$H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 8.81 – 8.71 (m, 3H), 7.82 (s, 1H), 7.77 (dd, J = 1.8, 8.5 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.57 – 7.50 (m, 1H), 7.37 – 7.28 (m, 2H), 7.23 – 7.17 (m, 1H), 7.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.91 – 4.76 (m, 1H), 3.30 – 3.26 (m, 4H), 1.99 – 1.91 (m, 1H), 1.87 – 1.78 (m, 2H), 1.35 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.97 – 0.90 (m, 2H), 0.62 – 0.55 (m, 2H)<br><br>$[M+H]^+$= 474.2 |
| 110 | $^1$H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 8.78 (s, 2H), 7.93 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.78 – 7.73 (m, 2H), 7.69 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.53 – 7.50 (m, 1H), 7.33 – 7.25 (m, 2H), 7.16 (td, J = 2.4, 6.5 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.80 – 3.70 (m, 1H), 3.31 – 3.24 (m, 4H), 1.99 – 1.90 (m, 1H), 1.86 – 1.77 (m, 2H), 1.57 – 1.40 (m, 4H), 0.97 – 0.90 (m, 2H), 0.85 (t, J = 7.4 Hz, 6H), 0.61 – 0.54 (m, 2H)<br><br>$[M+H]^+$= 448.2 |
| 111 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.82 (s, 2H), 8.54 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.37 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.22 – 8.13 (m, 2H), 7.77 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.12 (dd, J = 5.3, 1.3 Hz, 1H), 4.03 (q, J = 7.1 Hz, 0H), 3.31 – 3.22 (m, 6H), 1.83 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 1.77 – 1.58 (m, 5H), 1.42 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 1.35 – 1.26 (m, 1H), 1.23 – 1.10 (m, 3H), 0.90 (q, J = 10.5, 9.3 Hz, 2H)<br><br>$[M+H]^+$= 517.2 |
| 112 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-d6) d ppm 8.79 (br. s, 2 H), 7.87 (s, 1 H), 7.77 (dd, J = 8.23, 1.65 Hz, 1 H), 7.67 (d, J = 1.92 Hz, 1 H), 7.22 (t, J = 8.10 Hz, 1 H), 7.18 – 7.12 (m, 1 H), 7.16 (t, J = 74.60 Hz, 1 H), 6.85 (dd, J = 8.23, 1.92 Hz, 1 H), 6.74 (t, J = 2.20 Hz, 1 H), 6.57 (dd, J = 7.96, 2.20 Hz, 1 H), 3.30 – 3.25 (m, 4 H), 1.98 – 1.90 (m, 1 H), 1.81 (quin, J = 5.76 Hz, 2 H), 0.97 – 0.90 (m, 2 H), 0.64 – 0.53 (m, 2 H)<br><br>$[M+H]^+$= 401.3 |
| 113 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.77 (s, 2H), 8.28 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.69 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.31 – 7.26 (m, 2H), 7.17 – 7.13 (m, 1H), 7.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.26 (dd, J = 12.7, 6.3 Hz, 6H), 1.94 (ddd, J = 13.7, 8.4, 5.4 Hz, 1H), 1.81 (p, J = 5.8 Hz, 2H), 1.60 (dp, J = 13.4, 6.6 Hz, 1H), 1.40 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 0.95 – 0.91 (m, 2H), 0.89 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 0.60 – 0.54 (m, 2H)<br><br>$[M+H]^+$= 448.4 |
| 114 | $^1$H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 8.78 (s, 2H), 8.33 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.84 – 7.64 (m, 3H), 7.56 – 7.46 (m, 1H), 7.34 – 7.23 (m, 2H), 7.16 (td, J = 2.3, 6.7 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.31 – 3.25 (m, 4H), 2.88 – 2.78 (m, 1H), 2.00 – 1.89 (m, 1H), 1.82 (quin, J = 5.7 Hz, 2H), 0.98 – 0.90 (m, 2H), 0.73 – 0.63 (m, 2H), 0.61 – 0.51 (m, 4H)<br><br>$[M+H]^+$= 418.2 |
| 115 | $^1$H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.85 (bs, 1H), 7.75 (dd, *J* = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.63 (bs, 1H), 7.16 – 7.10 (m, 2H), 6.66 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.62 (bs, 1H), 6.44 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.89 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.33 – 3.29 (m, 4H), 1.99 – 1.90 (m, 1H), 1.87 – 1.80 (m, 2H), 1.72 – 1.61 (m, 7H), 1.32 – 1.14 (m, 6H), 0.99 – 0.92 (m, 2H), 0.62 – 0.57 (m, 2H)<br><br>$[M+H]^+$ = 475.5 |

[0434]

| 실시예 | 특성화 |
|---|---|
| 116 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.79 (s, 1H), 10.17 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.20 – 7.08 (m, 3H), 6.80 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.54 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.59 (s, 1H), 1.95 (td, J = 8.4, 4.2 Hz, 1H), 1.08 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 0.99 – 0.88 (m, 2H), 0.60 (q, J = 5.5 Hz, 2H)<br><br>$[M+H]^+$ = 434.0 |
| 117 | $^1$H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 8.77 (s, 2H), 8.08 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.78 – 7.67 (m, 3H), 7.52 – 7.49 (m, 1H), 7.31 – 7.24 (m, 2H), 7.15 (td, J = 2.4, 6.4 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.80 – 3.66 (m, 1H), 3.30 – 3.24 (m, 4H), 1.98 – 1.89 (m, 1H), 1.86 – 1.76 (m, 4H), 1.76 – 1.68 (m, 2H), 1.65 – 1.55 (m, 1H), 1.37 – 1.22 (m, 4H), 1.18 – 1.05 (m, 1H), 0.97 – 0.89 (m, 2H), 0.61 – 0.53 (m, 2H)<br><br>$[M+H]^+$ = 460.2 |
| 118 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.76 (s, 2H), 7.76 (dd, J = 7.2, 2.7 Hz, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.25 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 20.6, 7.7 Hz, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 3.43 (s, 1H), 3.28 (d, J = 4.9 Hz, 4H), 3.21 (s, 1H), 2.89 (s, 3H), 1.94 (s, 1H), 1.85 – 1.78 (m, 2H), 1.57 (s, 1H), 1.41 (d, J = 35.6 Hz, 3H), 0.92 (d, J = 7.1 Hz, 4H), 0.71 (s, 3H), 0.57 (q, J = 5.6 Hz, 2H)<br><br>$[M+H]^+$ = 462.2 |
| 119 | $^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.04 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.57 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.43 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.34 – 7.28 (m, 2H), 7.23 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 3.44 (t, *J* = 5.8 Hz, 4H), 2.67 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.00 (q, *J* = 5.7 Hz, 2H), 1.82 – 1.61 (m, 6H), 1.29 – 1.16 (m, 4H), 1.05 – 0.98 (m, 4H), 0.85 – 0.78 (m, 2H)<br><br>$[M+H]^+$ = 498.5 |
| 120 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.79 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 8.14 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.60 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.38 (dt, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.28 – 7.21 (m, 1H), 7.12 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.08 (dp, J = 13.7, 6.9 Hz, 1H), 3.54 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.62 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.96 (tt, J = 8.4, 5.6 Hz, 1H), 1.16 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.02 – 0.92 (m, 2H), 0.67 – 0.58 (m, 2H)<br><br>$^{13}$C NMR (151 MHz, DMSO) δ 170.2, 165.9, 157.6, 146.3, 143.6, 136.5, 131.0, 129.2, 128.0, 128.0, 121.6, 119.9, 118.4, 115.4, 41.4, 36.8, 30.5, 22.8, 11.6, 7.6<br><br>$[M+H]^+$ = 434.2 |
| 121 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.79 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.87 – 7.78 (m, 3H), 7.59 – 7.53 (m, 1H), 7.31 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 7.23 (dt, J = 7.0, 2.1 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.54 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.62 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.95 (ddd, J = 13.7, 8.3, 5.4 Hz, 1H), 1.36 (s, 3H), 1.01 – 0.91 (m, 2H), 0.77 – 0.66 (m, 2H), 0.60 (dd, J = 6.2, 1.7 Hz, 4H)<br><br>$[M+H]^+$ = 446.3 |
| 122 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.79 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.21 – 7.12 (m, 2H), 7.08 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.53 (s, 2H), 2.71 – 2.67 (m, 1H), 2.62 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.93 (s, 1H), 1.59 (s, 1H), 1.15 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.01 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 0.85 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 0.65 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 0.35 (d, J = 3.9 Hz, 2H)<br><br>$[M+H]^+$ = 474.1 |
| 123 | $^1$H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 8.83 – 8.74 (m, 2H), 7.76 (dd, J = 1.8, 8.4 Hz, 1H), 7.72 – 7.67 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.45 – 7.42 (m, 1H), 7.29 – 7.21 (m, 2H), 7.14 (td, J = 2.0, 7.2 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.30 – 3.24 (m, 4H), 1.98 – 1.89 (m, 1H), 1.86 – 1.77 (m, 2H), 1.36 (s, 9H), 0.97 – 0.90 (m, 2H), 0.61 – 0.54 (m, 2H)<br><br>$[M+H]^+$ = 434.3 |

[0435]

| 실시예 | 특성화 |
|---|---|
| 124 | $^1$H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 8.82 – 8.73 (m, 2H), 7.76 (dd, J = 1.9, 8.3 Hz, 1H), 7.70 – 7.62 (m, 2H), 7.20 – 7.11 (m, 2H), 6.71 (dd, J = 1.7, 7.8 Hz, 1H), 6.66 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 6.51 (dd, J = 2.3, 7.8 Hz, 1H), 4.67 (q, J = 8.9 Hz, 2H), 3.29 – 3.23 (m, 4H), 1.98 – 1.88 (m, 1H), 1.85 – 1.77 (m, 2H), 0.97 – 0.89 (m, 2H), 0.60 – 0.53 (m, 2H)<br><br>$[M+H]^+$ = 433.2 |
| 125 | $^1$H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 8.77 (m, 2H), 7.76 (dd, J = 1.9, 8.4 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.18 – 7.10 (m, 2H), 6.69 (dd, J = 1.3, 8.0 Hz, 1H), 6.64 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 6.51 – 6.19 (m, 2H), 4.24 (dt, J = 3.6, 14.7 Hz, 2H), 3.30 – 3.24 (m, 4H), 1.98 – 1.89 (m, 1H), 1.81 (quin, J = 5.6 Hz, 2H), 0.97 – 0.90 (m, 2H), 0.60 – 0.53 (m, 2H)<br><br>$[M+H]^+$ = 415.2 |
| 126 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.77 (s, 2H), 8.31 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.79 – 7.72 (m, 2H), 7.69 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.53 – 7.48 (m, 1H), 7.28 (s, 2H), 7.16 (dt, J = 6.6, 2.4 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.82 (dd, J = 11.2, 3.0 Hz, 2H), 3.30 – 3.21 (m, 8H), 1.94 (tt, J = 8.4, 5.4 Hz, 1H), 1.82 (p, J = 5.7 Hz, 2H), 1.64 – 1.57 (m, 2H), 1.53 (ddt, J = 10.5, 7.2, 3.8 Hz, 1H), 1.45 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 1.15 (qd, J = 12.1, 4.4 Hz, 2H), 0.97 – 0.89 (m, 2H), 0.63 – 0.54 (m, 2H)<br><br>$[M+H]^+$ = 490.2 |
| 127 | $^1$H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 8.82 – 8.71 (m, 2H), 7.75 (dd, J = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.16 – 7.05 (m, 2H), 6.65 – 6.57 (m, 2H), 6.40 (dd, J = 1.7, 8.3 Hz, 1H), 3.72 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.30 – 3.25 (m, 4H), 1.98 – 1.89 (m, 1H), 1.86 – 1.60 (m, 8H), 1.32 – 1.12 (m, 3H), 1.09 – 0.90 (m, 4H), 0.60 – 0.53 (m, 2H)<br><br>$[M+H]^+$ = 447.3 |
| 128 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.33 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.67 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.29 – 3.22 (m, 4H), 2.33 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.87 (ddd, J = 13.6, 8.3, 5.4 Hz, 1H), 1.80 (p, J = 5.6 Hz, 2H), 1.59 (dt, J = 13.1, 6.8 Hz, 1H), 1.51 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 0.96 – 0.93 (m, 2H), 0.91 (d, J = 6.5 Hz, 6H), 0.59 – 0.54 (m, 2H)<br><br>$[M+H]^+$ = 462.4 |
| 129 | $^1$H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 8.77 (s, 2H), 7.76 (dd,J = 8.4, 2.0Hz, 1H), 7.68 (d,J = 1.9Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.16 – 7.03 (m, 2H), 6.67 – 6.58 (m, 1H), 6.51 (t,J = 2.2Hz, 1H), 6.32 (dd,J = 8.1, 2.4Hz, 1H), 4.61 (p,J = 7.3Hz, 1H), 3.28 (d,J = 8.7Hz, 4H), 2.43 – 2.30 (m, 3H), 2.09 – 1.89 (m, 2H), 1.87 – 1.70 (m, 3H), 1.63 (q,J = 9.2, 8.3Hz, 1H), 1.00 – 0.88 (m, 2H), 0.64 – 0.50 (m, 2H)<br><br>$[M+H]^+$ = 405.3 |
| 130 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.77 (s, 2H), 7.76 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.17 – 7.05 (m, 2H), 6.67 – 6.54 (m, 2H), 6.41 (dd, J = 7.9, 2.3 Hz, 1H), 3.94 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.29 (d, J = 4.5 Hz, 4H), 1.99 – 1.88 (m, 1H), 1.88 – 1.77 (m, 2H), 1.77 – 1.55 (m, 7H), 1.51 – 1.39 (m, 1H), 1.27 – 1.09 (m, 3H), 0.99 – 0.84 (m, 4H), 0.61 – 0.52 (m, 2H)<br><br>$[M+H]^+$ = 461.3 |
| 131 | 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.71 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.33 – 7.29 (m, 2H), 8.79 (s, 2H), 8.36 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.82 – 7.74 (m, 2H), 7.22 – 7.15 (m, 1H), 7.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.34 – 3.24 (m, 4H), 3.07 (t, J = 7.0, 5.8 Hz, 2H), 2.01 – 1.91 (m, 1H), 1.89 – 1.79 (m, 3H), 1.00 – 0.92 (m, 2H), 0.90 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.62 – 0.57 (m, 2H)<br><br>$[M+H]^+$ = 434.4 |

[0436]

| 실시예 | 특성화 |
|---|---|
| 132 | $^1$H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.79 (s, 2H), 7.76 (dd, *J* = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.17 – 7.05 (m, 2H), 6.63 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.41 (dd, *J* = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 3.90 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.29 (t, *J* = 4.9 Hz, 4H), 2.00 – 1.89 (m, 1H), 1.84 – 1.79 (m, 2H), 1.75 – 1.64 (m, 2H), 1.62 – 1.53 (m, 1H), 1.29 (dd, *J* = 15.4, 7.3 Hz, 2H), 0.95 (q, *J* = 5.6 Hz, 2H), 0.90 (d, *J* = 5.2 Hz, 6H), 0.57 (q, *J* = 5.6 Hz, 2H)<br><br>$^{13}$C NMR (151 MHz, DMSO) δ 160.0, 145.7, 144.7, 131.7, 130.1, 127.2, 126.9, 116.9, 110.5, 106.7, 104.3, 67.9, 38.5, 35.2, 27.7, 27.1, 22.9, 20.4, 11.5, 7.8<br><br>$[M+H]^+$ = 435.5 |
| 133 | $^1$H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 8.97 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.77 (br. s., 2H), 7.82 (s, 1H), 7.77 (dd, J = 1.8, 8.4 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.32 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 7.24 – 7.16 (m, 1H), 7.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.11 – 3.98 (m, 2H), 3.30 – 3.24 (m, 4H), 1.99 – 1.89 (m, 1H), 1.86 – 1.77 (m, 2H), 0.96 – 0.89 (m, 2H), 0.61 – 0.54 (m, 2H)<br><br>$[M+H]^+$ = 460.2 |
| 134 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.79 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 7.85 – 7.76 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.15 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 6.75 – 6.70 (m, 1H), 6.68 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 6.49 (dd, J = 7.9, 2.2 Hz, 1H), 3.92 – 3.69 (m, 4H), 3.54 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.41 – 3.32 (m, 1H), 3.26 (dd, J = 11.1, 9.1 Hz, 1H), 2.61 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.02 – 1.88 (m, 2H), 1.83 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 1.65 – 1.44 (m, 2H), 1.44 – 1.27 (m, 1H), 1.02 – 0.92 (m, 2H), 0.66 – 0.57 (m, 2H)<br><br>$[M+H]^+$ = 463.3 |
| 135 | $^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.04 (s, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.03 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 3.48 (t, *J* = 5.8 Hz, 4H), 2.08 – 1.99 (m, 5H), 1.78 – 1.68 (m, 1H), 1.01 (q, *J* = 5.7 Hz, 2H), 0.85 (q, *J* = 5.7 Hz, 2H)<br><br>$[M+H]^+$ = 364.3 |
| 136 | $^1$H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 8.77 (s, 2H), 7.79 – 7.74 (m, 2H), 7.67 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.28 – 7.22 (m, 1H), 7.13 – 7.05 (m, 2H), 7.03 – 6.99 (m, 1H), 6.85 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.59 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.42 – 3.32 (m, 2H), 3.30 – 3.24 (m, 4H), 1.98 – 1.89 (m, 1H), 1.85 – 1.76 (m, 2H), 1.58 – 1.48 (m, 2H), 0.97 – 0.88 (m, 2H), 0.68 – 0.61 (m, 1H), 0.60 – 0.54 (m, 2H), 0.05 (q, J = 3.9 Hz, 1H)<br><br>$[M+H]^+$ = 444.2 |
| 137 | $^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.99 – 7.94 (m, 2H), 7.31 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.06 (dd, *J* = 7.9, 1.9 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.82 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 3.42 (t, *J* = 5.6 Hz, 4H), 1.99 (q, *J* = 5.6 Hz, 2H), 1.82 – 1.72 (m, 1H), 0.98 (q, *J* = 5.9 Hz, 2H), 0.76 (q, *J* = 5.9 Hz, 2H)<br><br>$[M+H]^+$ = 419.3 |
| 138 | $^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.28 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.08 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 8.04 – 7.99 (m, 2H), 7.78 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 5.6, 2.5 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 3.53 – 3.43 (m, 6H), 2.09 – 1.99 (m, 2H), 1.74 (ddd, *J* = 30.4, 16.7, 7.1 Hz, 8H), 1.54 (dd, *J* = 14.5, 6.9 Hz, 2H), 1.27 – 1.20 (m, 4H), 1.03 – 1.00 (m, 2H), 0.86 – 0.78 (m, 2H)<br><br>$[M+H]^+$ = 489.6 |
| 139 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.77 (s, 2H), 7.76 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.17 – 7.07 (m, 2H), 6.70 – 6.57 (m, 2H), 6.42 (dd, J = 8.0, 2.3 Hz, 1H), 4.05 – 3.97 (m, 2H), 3.72 – 3.57 (m, 3H), 3.31-3.23 (m, 4H), 1.99 – 1.89 (m, 1H), 1.82 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 1.11 (d, J = 6.1 Hz, 6H), 0.98 – 0.89 (m, 2H), 0.60 – 0.53 (m, 2H)<br><br>$[M+H]^+$ = 437.3 |

[0437]

| 실시예 | 특성화 |
|---|---|
| 140 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.77 (s, 2H), 7.76 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.17 – 6.95 (m, 2H), 6.70 – 6.51 (m, 2H), 6.41 (dd, J = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 3.90 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.31-3.25 (m, 4H), 2.03 – 1.87 (m, 1H), 1.87 – 1.76 (m, 2H), 1.74 – 1.55 (m, 7H), 1.39 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.28 – 1.03 (m, 6H), 0.98 – 0.77 (m, 4H), 0.60 – 0.52 (m, 2H)<br><br>$[M+H]^+$ = 489.4 |
| 141 | $^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.00 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.63 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 3.50 (t, *J* = 5.7 Hz, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.10 – 1.99 (m, 2H), 1.79 – 1.68 (m, 1H), 1.01 (q, *J* = 5.5 Hz, 2H), 0.80 (q, *J* = 5.5 Hz, 2H)<br><br>$[M+H]^+$ = 449.3 |
| 142 | $^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.02 (s, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.43 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 3.46 (t, *J* = 5.8 Hz, 4H), 3.00 – 2.92 (m, 2H), 2.08 – 1.98 (m, 2H), 1.81 – 1.64 (m, 6H), 1.34 – 1.20 (m, 6H), 1.04 – 0.96 (m, 4H), 0.80 (q, *J* = 5.6 Hz, 2H)<br><br>$[M+H]^+$ = 360.3 |
| 143 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.77 (s, 2H), 8.17 (s, 1H), 7.79 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.25 (dd, J = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.30 – 3.26 (m, 4H), 3.21 – 3.17 (m, 2H), 1.93 (ddd, J = 13.6, 8.4, 5.2 Hz, 1H), 1.82 (q, J = 5.8 Hz, 2H), 1.65 – 1.50 (m, 7H), 1.21 – 1.05 (m, 6H), 0.94 – 0.89 (m, 2H), 0.84 – 0.73 (m, 2H), 0.63 – 0.56 (m, 2H)<br><br>$[M+H]^+$ = 523.3 |
| 144 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.77 (s, 2H), 7.77 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.12 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 6.66 (dd, J = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 6.43 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 6.23 (dd, J = 8.1, 2.4 Hz, 1H), 5.28 – 5.14 (m, 1H), 4.87 (dd, J = 7.2, 6.1 Hz, 2H), 4.54 (dd, J = 7.3, 5.0 Hz, 2H), 3.30 – 3.26 (m, 4H), 1.98 – 1.89 (m, 1H), 1.86 – 1.77 (m, 2H), 0.98 – 0.90 (m, 2H), 0.61 – 0.53 (m, 2H)<br><br>$[M+H]^+$ = 407.2 |
| 145 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.78 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 8.36 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.37 – 7.29 (m, 2H), 7.24 (dt, J = 6.2, 2.5 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.54 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.83 (tt, J = 8.1, 4.0 Hz, 1H), 2.62 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.96 (tt, J = 8.4, 5.4 Hz, 1H), 1.01 – 0.90 (m, 2H), 0.68 (td, J = 7.1, 4.7 Hz, 2H), 0.62 (dd, J = 5.4, 1.9 Hz, 2H), 0.56 (dd, J = 3.6, 2.6 Hz, 2H)<br><br>$[M+H]^+$ = 432.3 |
| 146 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.79 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 7.86 – 7.75 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.15 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 6.75 – 6.66 (m, 2H), 6.49 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 3.88 (dd, J = 11.1, 3.5 Hz, 2H), 3.79 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.54 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.32 (t, 2H), 2.61 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.04 – 1.89 (m, 2H), 1.67 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 1.32 (qd, J = 12.3, 4.4 Hz, 2H), 1.02 – 0.92 (m, 2H), 0.61 (q, J = 5.4 Hz, 2H)<br><br>$[M+H]^+$ = 463.0 |
| 147 | $^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.62 (s, 1H), 8.03 (dd, *J* = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.33 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.88 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.09 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 3.48 – 3.41 (m, 6H), 2.04 – 1.96 (m, 2H), 1.93 – 1.82 (m, 1H), 1.76 – 1.61 (m, 1H), 1.50 (dd, *J* = 14.7, 7.1 Hz, 2H), 1.07 (q, *J* = 5.8 Hz, 2H), 0.95 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H), 0.76 (q, *J* = 5.8 Hz, 2H)<br><br>$[M+H]^+$ = 448.4 |

[0438]

[0439]

| 실시예 | 특성화 |
|---|---|
| 148 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.62 (s, 1H), 8.79 (s, 2H), 8.28 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.22 – 7.15 (m, 1H), 7.15 – 7.11 (m, 1H), 6.92 – 6.86 (m, 1H), 3.29 (s, 4H), 2.37 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.04 – 1.98 (m, 1H), 1.85 – 1.78 (m, 2H), 1.72 – 1.59 (m, 5H), 1.49 – 1.43 (m, 2H), 1.20 – 1.11 (m, 3H), 0.92 – 0.85 (m, 2H)<br><br>$[M+H]^+$ = 534.2 |
| 149 | $^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.75 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.63 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.51 (t, *J* = 5.8 Hz, 4H), 2.12 – 2.01 (m, 4H), 1.80 – 1.60 (m, 7H), 1.31 – 1.17 (m, 6H), 1.08 – 1.01 (m, 2H), 0.94– 0.84 (dd, *J* = 9.7, 5.9 Hz, 4H)<br><br>$[M+H]^+$ = 527.5 |
| 150 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.79 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.17 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.72 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.00 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.72 (t, J = 11.0 Hz, 2H), 3.63 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 3.57 – 3.51 (m, 3H), 3.49 – 3.42 (m, 1H), 3.27 – 3.18 (m, 1H), 2.61 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.95 (s, 1H), 1.76 (s, 2H), 0.97 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 0.61 (d, J = 4.3 Hz, 2H)<br><br>$[M+H]^+$ = 479.0 |
| 151 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.79 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.18 – 7.12 (m, 2H), 6.71 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.48 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 3.59 (s, 1H), 3.54 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.39 (s, 1H), 2.61 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.95 (s, 1H), 1.81 (s, 1H), 1.64 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.37 – 1.24 (m, 1H), 1.00 – 0.94 (m, 2H), 0.61 (d, J = 3.8 Hz, 2H)<br><br>$[M+H]^+$ = 463.1 |
| 152 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.80 (s, 2H), 8.75 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.84 – 7.74 (m, 2H), 7.71 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.57 – 7.51 (m, 1H), 7.35 – 7.31 (m, 2H), 7.24 – 7.18 (m, 1H), 7.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.32 – 4.20 (m, 1H), 3.30 (s, 4H), 3.02 – 2.88 (m, 2H), 2.84 – 2.70 (m, 2H), 2.01 – 1.90 (m, 1H), 1.88 – 1.77 (m, 2H), 1.00 – 0.90 (m, 2H), 0.64 – 0.54 (m, 2H)<br><br>$[M+H]^+$ = 468.2 |
| 153 | $^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.98 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.65 (s, 1H), 3.42 – 3.39 (m, 4H), 2.42 – 2.30 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.02 – 1.94 (m, 2H), 1.75 – 1.57 (m, 8H), 1.30 – 1.14 (m, 5H)<br><br>$[M+H]^+$ = 462.5 |
| 154 | $^1$H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 8.83 – 8.74 (m, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.78 (dd, J = 1.9, 8.4 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.51 – 7.44 (m, 1H), 7.40 – 7.28 (m, 2H), 7.26 – 7.19 (m, 1H), 7.14 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.30 – 3.24 (m, 4H), 2.24 (s, 2H), 2.01 – 1.90 (m, 1H), 1.86 – 1.76 (m, 2H), 1.16 (s, 6H), 0.97 – 0.83 (m, 2H), 0.62 – 0.52 (m, 2H)<br><br>$[M+H]^+$ = 432.0 |
| 155 | $^1$H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 8.77 (s, 2H), 8.42 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.78 – 7.73 (m, 2H), 7.69 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.54 – 7.51 (m, 1H), 7.34 – 7.26 (m, 2H), 7.19 – 7.14 (m, 1H), 7.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.47 – 4.39 (m, 1H), 3.88 – 3.79 (m, 2H), 3.74 – 3.66 (m, 1H), 3.56 (dd, J = 4.5, 8.9 Hz, 1H), 3.30 – 3.25 (m, 4H), 2.16 – 2.08 (m, 1H), 1.97 – 1.87 (m, 2H), 1.86 – 1.77 (m, 2H), 0.96 – 0.90 (m, 2H), 0.61 – 0.54 (m, 2H)<br><br>$[M+H]^+$ = 448.2 |
| 156 | $^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.97 (s, 1H), 7.91 (dd, *J* = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.17 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.68 – 6.60 (m, 2H), 6.55 – 6.47 (m, 1H), 5.59 (s, 1H), 3.89 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.40 – 3.34 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 1.96 (dt, *J* = 11.6, 6.6 Hz, 2H), 1.83 – 1.61 (m, 8H), 1.38 – 1.13 (m, 7H) |

[0440]

| 실시예 | 특성화 |
|---|---|
| **157** | $^1$H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 8.77 (s, 2H), 8.21 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.79 – 7.73 (m, 2H), 7.69 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.54 – 7.50 (m, 1H), 7.33 – 7.25 (m, 2H), 7.16 (td, J = 2.8, 5.8 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.04 – 3.93 (m, 1H), 3.90 – 3.83 (m, 2H), 3.41 – 3.33 (m, 2H), 3.30 – 3.24 (m, 4H), 1.98 – 1.89 (m, 1H), 1.85 – 1.77 (m, 2H), 1.77 – 1.68 (m, 2H), 1.56 (dq, J = 4.4, 12.0 Hz, 2H), 0.96 – 0.89 (m, 2H), 0.60 – 0.54 (m, 2H)<br><br>$[M+H]^+$ = 462.2 |
| **158** | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.83 – 8.73 (m, 2H), 7.81 – 7.76 (m, 2H), 7.69 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.09 (ddd, J = 8.2, 2.4, 1.0 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 6.82 (dt, J = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 3.72 – 3.35 (m, 8H), 3.30 – 3.24 (m, 4H), 2.00 – 1.90 (m, 1H), 1.87 – 1.77 (m, 2H), 0.98 – 0.89 (m, 2H), 0.64 – 0.54 (m, 2H)<br><br>$[M+H]^+$ = 448.3 |
| **159** | $^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.52 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.44 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.86 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.45 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 3.73 – 3.64 (m, 2H), 3.40 (t, *J* = 5.7 Hz, 4H), 2.56 – 2.37 (m, 2H), 2.05 – 1.93 (m, 2H), 1.92 – 1.83 (m, 1H), 1.05 (q, *J* = 5.8 Hz, 2H), 0.74 (q, *J* = 5.8 Hz, 2H)<br><br>$[M+H]^+$ = 474.3 |
| **160** | $^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10.22 (s, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.11 (dd, *J* = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.98 (bs, 1H), 7.90 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.49 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.38 (dd, *J* = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.84 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.99 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.54 (t, *J* = 5.7 Hz, 4H), 3.38 (s, 3H), 2.11 – 2.05 (m, 2H), 1.80 – 1.70 (m, 1H), 1.11 – 1.02 (m, 2H), 0.93 – 0.88 (dt, *J* = 10.0, 5.0 Hz, 2H)<br><br>$[M+H]^+$ = 461.4 |
| **161** | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.79 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.16 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 6.73 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.49 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.92 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.88 – 3.73 (m, 3H), 3.70 – 3.58 (m, 2H), 3.57 – 3.45 (m, 3H), 3.39 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 2.61 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.98 – 1.90 (m, 1H), 1.00 – 0.92 (m, 2H), 0.61 (q, J = 5.5 Hz, 2H)<br><br>$[M+H]^+$ = 465.0 |
| **162** | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.78 (s, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.79 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.43 – 7.31 (m, 2H), 7.24 (ddd, J = 7.6, 2.4, 1.5 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.29 (s, 4H), 2.62 (td, J = 5.7, 3.6 Hz, 1H), 2.46 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 2.09 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 2.01 – 1.91 (m, 1H), 1.82 (p, J = 5.8 Hz, 2H), 1.26 (d, J = 5.5 Hz, 3H), 0.97 – 0.89 (m, 2H), 0.63 – 0.55 (m, 2H)<br><br>$[M+H]^+$ = 417.8 |
| **163** | $^1$H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 8.77 (m, 2H), 7.79 – 7.73 (m, 2H), 7.68 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.10 – 7.04 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 6.81 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.30 – 3.24 (m, 4H), 2.94 (br. s., 6H), 1.94 (m, 1H), 1.81 (m, 2H), 0.97 – 0.90 (m, 2H), 0.60 – 0.53 (m, 2H)<br><br>$[M+H]^+$ = 406.3 |
| **164** | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.79 (s, 1H), 10.17 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.86 – 7.77 (m, 2H), 7.32 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.21 – 7.13 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.89 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 3.75 – 3.34 (m, 10H), 2.62 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.02 – 1.90 (m, 1H), 1.02 – 0.92 (m, 2H), 0.63 (q, J = 5.1 Hz, 2H)<br><br>$[M+H]^+$ = 462.0 |

| 실시예 | 특성화 |
|---|---|
| 165 | $^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.08 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.39 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 3.50 (t, *J* = 5.7 Hz, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.10 – 2.01 (m, 2H), 1.80 – 1.72 (m, 1H), 1.66 (dd, *J* = 8.2, 5.7 Hz, 2H), 1.40 (dd, *J* = 8.3, 5.7 Hz, 2H), 1.03 (q, *J* = 6.0 Hz, 2H), 0.83 (q, *J* = 6.0 Hz, 2H)<br><br>$[M+H]^+$ = 457.3 |
| 166 | $^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.94 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.40 – 7.30 (m, 3H), 7.21 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.23 (dt, *J* = 13.1, 6.4 Hz, 1H), 5.01 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.62 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.39 (t, *J* = 5.7 Hz, 4H), 2.03 – 1.91 (m, 2H), 1.75 (ddd, *J* = 13.7, 8.2, 5.4 Hz, 1H), 0.97 (q, *J* = 5.6 Hz, 2H), 0.73 (q, *J* = 5.6 Hz, 2H)<br><br>$[M+H]^+$ = 434.3 |
| 167 | $^1$H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 8.82 – 8.74 (m, 2H), 7.80 – 7.74 (m, 2H), 7.68 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.29 – 7.23 (m, 1H), 7.12 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 1.3, 8.1 Hz, 1H), 6.96 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.65 – 3.33 (m, 4H), 3.30 – 3.24 (m, 4H), 2.36 – 2.22 (m, 4H), 2.18 (s, 3H), 1.98 – 1.89 (m, 1H), 1.86 – 1.77 (m, 2H), 0.96 – 0.89 (m, 2H), 0.61 – 0.54 (m, 2H)<br><br>$[M+H]^+$ = 461.3 |
| 168 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.94 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.18 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.60 (dt, J = 6.9, 1.8 Hz, 1H), 7.48 – 7.41 (m, 2H), 7.24 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.56 (td, J = 7.1, 2.7 Hz, 2H), 3.53 – 3.49 (m, 1H), 2.63 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.37 (s, 3H), 1.24 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 0.76 – 0.71 (m, 2H), 0.64 – 0.58 (m, 2H)<br><br>$[M+H]^+$ = 512.2 |
| 169 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.13 (s, 1H), 8.76 (s, 2H), 7.72 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.05 (dd, J = 8.3, 4.1 Hz, 2H), 6.82 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 3.29 – 3.24 (m, 4H), 2.31 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.92 (ddd, J = 13.7, 8.4, 5.4 Hz, 1H), 1.81 (p, J = 5.5 Hz, 2H), 1.57 (dt, J = 13.0, 6.5 Hz, 1H), 1.49 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 0.95 – 0.91 (m, 2H), 0.90 (d, J = 6.5 Hz, 6H), 0.58 – 0.51 (m, 2H)<br><br>$[M+H]^+$ = 462.4 |
| 170 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.75 (s, 2H), 8.12 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.08 (dd, J = 8.6, 2.8 Hz, 2H), 7.04 – 6.99 (m, 2H), 3.29 – 3.25 (m, 4H), 3.21 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.91 (ddd, J = 13.6, 8.3, 5.4 Hz, 1H), 1.81 (p, J = 5.8 Hz, 2H), 1.62 (dp, J = 13.3, 6.7 Hz, 1H), 1.38 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 0.96 – 0.91 (m, 2H), 0.89 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 0.59 – 0.52 (m, 2H)<br><br>$[M+H]^+$ = 462.4 |
| 171 | $^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10.18 (s, 2H), 8.15 (dd, *J* = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.70 (bs, 1H), 7.54 – 7.49 (m, 2H), 7.47 – 7.41 (m, 1H), 7.29 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.59 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.97 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.54 (t, *J* = 5.7 Hz, 4H), 3.28 (s, 3H), 2.13 – 2.02 (m, 2H), 1.84 – 1.72 (m, 1H), 1.09 – 1.02 (m, 2H), 0.89 – 0.84 (m, 2H)<br><br>$[M+H]^+$ = 461.4 |
| 172 | $^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.93 (s, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.51 – 7.46 (m, 1H), 7.37 (d, *J* = 4.3 Hz, 2H), 7.14 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 3.50 (t, *J* = 5.7 Hz, 4H), 2.10 – 2.02 (m, 2H), 1.70 – 1.67 (m, 1H), 1.63 (dd, *J* = 8.4, 5.9 Hz, 2H), 1.41 (dd, *J* = 8.4, 5.9 Hz, 2H), 1.02 (q, *J* = 5.3 Hz, 2H), 0.81 (q, *J* = 5.3 Hz, 2H)<br><br>$[M+H]^+$ = 443.3 |
| 173 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.94 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.49 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.61 – 7.57 (m, 1H), 7.47 – 7.41 (m, 2H), 7.27 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.56 (td, J = 7.0, 2.8 Hz, 2H), 2.63 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.37 (s, 3H), 1.32 (s, 9H), 0.76 – 0.72 (m, 2H), 0.63 – 0.59 (m, 2H)<br><br>$[M+H]^+$ = 526.3 |

[0441]

| 실시예 | 특성화 |
|---|---|
| 174 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.90 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.30 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.30 – 7.20 (m, 2H), 3.59 – 3.53 (m, 2H), 3.19 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 2.63 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.36 (s, 3H), 1.17 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.10 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.75 – 0.70 (m, 2H), 0.62 – 0.57 (m, 2H)<br><br>$[M+H]^+$ = 496.2 |
| 175 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.79 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.32 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.88 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 3.67 – 3.35 (m, 10H), 2.62 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H)<br><br>$[M+H]^+$ = 436.0 |
| 176 | $^1$H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 8.77 (s, 2H), 7.96 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.78 – 7.72 (m, 2H), 7.69 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.54 – 7.50 (m, 1H), 7.33 7.25 (m, 2H), 7.16 (td, J = 2.2, 7.1 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.68 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.99 (td, J = 6.8, 13.8 Hz, 1H), 3.44 (td, J = 5.6, 10.8 Hz, 1H), 3.35 – 3.32 (m, 1H), 3.30 – 3.25 (m, 4H), 1.98 – 1.89 (m, 1H), 1.86 – 1.77 (m, 2H), 1.11 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.96 – 0.89 (m, 2H), 0.60 – 0.54 (m, 2H)<br><br>$[M+H]^+$ = 436.2 |
| 177 | 시스 및 트랜스 이성체의 혼합물<br><br>트랜스 이성체 : 1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0.50 – 0.65 (m, 2 H), 0.88 – 0.97 (m, 2 H), 1.81 (quin, J = 5.7 Hz, 2 H), 1.90 – 2.01 (m, 1 H), 2.13 (ddd, J = 12.6, 8.0, 4.7 Hz, 2 H), 2.20 – 2.30 (m, 2 H), 3.24 – 3.29 (m, 4 H), 4.23 – 4.34 (m, 1 H), 4.36 – 4.46 (m, 1 H), 4.99 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 7.09 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.13 – 7.20 (m, 1 H), 7.25 – 7.34 (m, 2 H), 7.48 – 7.55 (m, 1 H), 7.69 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.71 – 7.80 (m, 2 H), 8.48 (d, J = 7.1 Hz, 1 H), 8.77 (s, 2 H).<br><br>시스 이성체: 1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0.50 – 0.65 (m, 2 H), 0.88 – 0.97 (m, 2 H), 1.81 (quin, J = 5.7 Hz, 2 H), 1.84 – 1.92 (m, 2 H), 1.90 – 2.01 (m, 1 H), 2.51 – 2.56 (m, 2 H), 3.24 – 3.29 (m, 4 H), 3.79 – 3.92 (m, 2 H), 5.07 (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 7.09 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.13 – 7.20 (m, 1 H), 7.25 – 7.34 (m, 2 H), 7.48 – 7.55 (m, 1 H), 7.69 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.71 – 7.80 (m, 2 H), 8.46 (d, J = 7.4 Hz, 1 H), 8.77 (s, 2 H)<br><br>$[M+H]^+$ = 448.2 |
| 178 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0.51 – 0.64 (m, 2 H), 0.87 – 0.99 (m, 2 H), 1.81 (br t, J = 5.6 Hz, 2 H), 1.94 (tt, J = 8.4, 5.2 Hz, 1 H), 2.57 – 2.77 (m, 4 H), 3.19 – 3.61 (m, 4 H), 3.23 – 3.30 (m, 4 H), 6.78 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 6.95 (t, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.07 (dt, J = 8.2, 1.1 Hz, 1 H), 7.12 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.26 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.67 (d, J = 1.9 Hz, 1 H), 7.73 – 7.80 (m, 2 H), 8.73 – 8.81 (m, 2 H)<br><br>$[M+H]^+$ = 447.3 |
| 179 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0.50 – 0.62 (m, 2 H), 0.86 – 0.98 (m, 2 H), 1.07 – 1.38 (m, 3 H), 1.60 – 2.86 (m, 8 H), 2.88 – 3.07 (m, 2 H), 3.24 – 3.30 (m, 4 H), 3.74 (br dd, J = 11.4, 5.9 Hz, 2 H), 6.40 (br d, J = 7.9 Hz, 1 H), 6.59 (br d, J = 2.0 Hz, 1 H), 6.62 (br d, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.04 – 7.19 (m, 2 H), 7.55 (s, 1 H), 7.67 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.75 (dd, J = 8.3, 1.5 Hz, 1 H), 8.77 (br s, 2 H)<br><br>$[M+H]^+$ = 448.3 |
| 180 | $^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.98 (bs, 1H), 7.94 – 7.87 (m, 2H), 7.51 (bs, 1H), 7.32 – 7.27 (m, 2H), 7.23 – 7.15 (m, 2H), 3.67 – 3.61 (m, 4H), 3.54 (q, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.31 (t, *J* = 5.6 Hz, 4H), 2.52 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.46 (bs, 4H), 2.28 (s, 3H), 1.98 – 1.88 (m, 2H), 1.77 (quint, *J* = 6.0 Hz, 2H)<br><br>$[M+H]^+$ = 479.4 |
| 181 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.94 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.59 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.17 (dd, J = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 7.96 (s, 0H), 7.72 (s, 1H), 7.64 – 7.56 (m, 1H), 7.45 (dd, J = 4.9, 1.8 Hz, 2H), 7.25 – 7.22 (m, 1H), 3.56 (td, J = 7.1, 2.8 Hz, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.63 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.36 (s, 3H), 0.75 – 0.71 (m, 2H), 0.63 – 0.58 (m, 2H)<br><br>$[M+H]^+$ = 484.2 |

[0442]

## *발명을 실시하기 위한 구체적인 내용*

[0443] 다음 실시예는 예시로서 제공되며, 결코 본 발명의 범위를 제한하지 않는다.

[0444] 다음 실시예는 본 발명에 따르는 일부 화합물의 제조를 상세하게 예시한다. 수득된 생성물의 구조는 NMR 스펙트럼으로 확인되었다.

[0445] **실시예**

[0446] **실시예 1: 표 1의 화합물 (22)**

[0447] 경로 (D2)에 따라서, 디클로로메탄(45mL) 중의 2-아미노피리미딘(2.0g, 21.0mmol, 1.0당량), 4-니트로벤조일 클로라이드(4.68g, 25.2mmol, 1.2당량), *N,N*-디이소프로필에틸아민(5.21mL, 31.5mmol, 1.5당량) 및 디메틸아미노피리딘(2.6g, 21.0mmol, 1당량)의 반응 혼합물을 아르곤의 불활성 대기하에 실온에서 18시간 동안 교반했다. 유기 상을 물로 세척한 후, 형성된 생성되는 침전물을 여과시키고, 디에틸 에테르로 세척하고, 감압하에 건조시

켜 4-니트로-N-(피리미딘-2-일)벤즈아미드(2.0g, 39%)를 수득했다.

[0448] $^1$H NMR (300 MHz, $d_6$-DMSO) δ 11.39 (s, 1H), 8.76 (d, $J$ = 4.8 Hz, 2H), 8.34 (d, $J$ = 8.8 Hz, 2H), 8.16 (d, $J$ = 8.8 Hz, 2H), 7.30 (t, $J$ = 4.8 Hz, 1H).

[0449] 경로 (E)에 따라서, 4-니트로-N-(피리미딘-2-일)벤즈아미드(1g, 4.1mmol, 1당량) 및 10% Pd/C(2.2g)를 EtOH(20.5mL)에 위치시켰다. 반응 혼합물을 $H_2$의 대기하에 실온에서 16시간 동안 교반했다. 이어서, 반응 혼합물을 셀라이트 상에서 여과시키고, EtOH로 세척하고, 여액을 감압하에 농축시켰다. 생성되는 잔사를 실리카 겔 상 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-아미노-N-(테트라하이드로피리미딘-2(1H)-일리덴)벤즈아미드(580mg, 65%)를 수득했다.

[0450] $^1$H NMR (300 MHz, $d_6$-DMSO) δ 8.77 (s, 2H), 7.75 (d, $J$ = 8.5 Hz, 2H), 6.48 (d, $J$ = 8.5 Hz, 2H), 5.50 (s, 2H), 3.28 (t, $J$ = 5.7 Hz, 4H), 1.86 - 1.76 (m, 2H).

[0451] 2-사이클로펜틸에탄-1-아민 하이드로클로라이드(3.0g, 19.1mmol, 1.1당량)를 3N NaOH 수용액(13mL)에 위치시키고, 디클로로메탄(3.2mL)을 용액에 첨가했다. 반응 혼합물을 빙욕을 사용하여 0℃로 냉각시키고, 디클로로메탄(5.5mL) 중의 3-브로모벤조일 클로라이드(2.3mL, 17.4mmol, 1당량)의 용액을 적가했다. 이어서, 반응 혼합물을 아르곤의 불활성 대기하에 실온에서 18시간 동안 교반했다. 경사 제거시, 유기 상을 염수 포화 수용액으로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 3-브로모-N-(2-사이클로펜틸에틸)벤즈아미드(4.6g, 89%)를 수득했다.

[0452] $^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.89 (t, $J$ = 1.7 Hz, 1H), 7.67 (d, $J$ = 7.9 Hz, 1H), 7.62 (d, $J$ = 7.9 Hz, 1H), 7.30 (t, $J$ = 7.9 Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 3.46 (dd, $J$ = 7.4, 5.9 Hz, 2H), 1.90 - 1.76 (m, 3H), 1.67 - 1.52 (m, 6H), 1.20 - 1.09 (m, 2H).

[0453] 경로 (A1)에 따라서, t-BuOH(4mL) 중의 3-브로모-N-(2-사이클로펜틸에틸)벤즈아미드(296mg, 1.0mmol, 1당량), 4-아미노-N-(테트라하이드로피리미딘-2(1H)-일리덴)벤즈아미드(218mg, 1.0mmol, 1당량), $Pd_2(dba)_3$(92mg, 0.1mmol, 10mol%), XPhos(95mg, 0.2mmol, 20mol%) 및 $K_2CO_3$(553mg, 4.0mmol, 4당량)의 반응 혼합물을 마이크로파 반응기에서 120℃에서 60분 동안 가열했다. 이어서, 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, 생성되는 잔사를 에틸 아세테이트로 희석시켰다. 유기 상을 물로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켰다. 생성되는 잔사를 실리카 겔 상 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 N-(2-사이클로펜틸에틸)-3-({4-[(테트라하이드로피리미딘-2(1H)-일리덴)카바모일]페닐}아미노)벤즈아미드**(22)** (240mg, 55%)를 수득했다.

[0454] $^1$H NMR (300 MHz, $d_6$-DMSO) δ 8.77 (s, 2H), 8.55 (s, 1H), 8.37 (t, $J$ = 5.6 Hz, 1H), 7.93 (d, $J$ = 8.7 Hz, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.37 - 7.29 (m, 2H), 7.27 - 7.21 (m, 1H), 7.02 (d, $J$ = 8.7 Hz, 2H), 3.51 - 3.39 (m, 1H), 3.29 - 3.22 (m, 6H), 1.84 - 1.75 (m, 5H), 1.58 - 1.47 (m, 7H).

[0455] $^{13}$C NMR (75 MHz, $d_6$-DMSO) δ 175.0, 166.6, 159.1, 145.8, 143.1, 136.5, 131.1, 130.4, 129.6, 120.5, 119.7, 119.4, 116.9, 115.1, 38.6, 37.9, 35.9, 32.7, 25.2, 20.5

[0456] $[M+H]^+$ = 434.0

[0457] **실시예 2: 표 1의 화합물 (97)**

[0458] 3-브로모페놀(701mg, 3.97mmol, 1.2당량)을 $Cs_2CO_3$(1.3g, 3.97mmol, 1.2당량)와 함께 *N,N*-디메틸포름아미드(4mL)에 위치시켰다. (3-브로모프로필)사이클로헥산(715mg, 3.31mmol, 1당량)의 첨가시, 반응 혼합물을 아르곤의 불활성 대기하에 실온에서 16시간 동안 교반했다. 반응 혼합물에 $NaHCO_3$ 포화 수용액을 첨가하고, 그것을 에틸 아세테이트로 추출시켰다. 조합된 유기 상을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켰다. 생성되는 잔사를 실리카 겔 상 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 1-브로모-3-(3-사이클로헥실프로폭시)벤젠(882mg, 90%)을 수득했다.

[0459] $^1$H NMR (500 MHz, $d_6$-DMSO) δ 7.22 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.14 - 7.08 (m, 2H), 6.93 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz,

1H), 3.95 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 1.68 (tt, J = 15.1, 9.2 Hz, 7H), 1.32 - 1.06 (m, 6H), 0.92 - 0.82 (m, 2H).

[0460] 절차 (A1)에 따라서, 무수 DMF(8mL) 중의 1-브로모-3-(3-사이클로헥실프로폭시)벤젠(547mg, 1.84mmol, 1.1당량), 메틸 4-아미노-3-사이클로프로필-벤조에이트(320mg, 1.67mmol, 1당량), BrettPhos Pd G3(31.9mg, 33.5μmol, 2mol%) 및 $Cs_2CO_3$(818mg, 2.51mmol, 1.5당량)의 반응 혼합물을 $N_2$로 탈기시키고, 불활성 대기하에 80℃에서 75분 동안 가열했다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 셀라이트의 패드 상에서 여과시키고, 패드를 EtOAc로 세척했다. 이어서, 포화 염수 수용액을 여액에 첨가하고, 혼합물을 EtOAc로 추출시켰다. 조합된 유기 상을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켰다. 생성되는 잔사를 실리카 겔 상 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 메틸 4-{[3-(3-사이클로헥실프로폭시)페닐]아미노}-3-사이클로프로필벤조에이트(1.35g, 80%)를 수득했다.

[0461] $^1$H NMR (400 MHz, $d_6$-DMSO) δ 7.82 (s, 1H), 7.66 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.24 - 7.14 (m, 2H), 6.76 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.73 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 8.1, 2.2 Hz, 1H), 3.92 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 1.94 (ddd, J = 13.8, 8.3, 5.4 Hz, 1H), 1.75 - 1.58 (m, 7H), 1.35 - 1.08 (m, 6H), 1.04 - 0.94 (m, 2H), 0.88 (q, J = 10.0, 9.3 Hz, 2H), 0.65 - 0.56 (m, 2H).

[0462] 절차 (K)에 따라서, 메틸 4-{[3-(3-사이클로헥실프로폭시)페닐]아미노}-3-사이클로프로필벤조에이트(575mg, 1.34mmol, 1당량)를 메탄올(10mL)에 위치시키고, 2M NaOH 수용액(4.7mL, 9.4mmol, 7당량)을 첨가했다. 반응 혼합물을 80℃에서 가열하고, 3시간 동안 교반했다. 이어서, 그것을 감압하에 농축시키고, 2M HCl(7mL, 14mmol, 10.5당량)의 수용액을 첨가 후, 디클로로메탄으로 추출시켰다. 조합된 유기 상을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 4-{[3-(3-사이클로헥실프로폭시)페닐]아미노}-3-사이클로프로필벤조산(540mg, 97%)을 수득했다.

[0463] $^1$H NMR (400 MHz, $d_6$-DMSO) δ 12.37 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.64 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 6.74 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.53 (dd, J = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 3.91 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 1.94 (ddd, J = 13.6, 8.4, 5.4 Hz, 1H), 1.75 - 1.58 (m, 7H), 1.35 - 1.09 (m, 6H), 0.98 (dd, J = 4.0, 2.0 Hz, 2H), 0.88 (q, J = 10.1, 9.3 Hz, 2H), 0.65 - 0.56 (m, 2H).

[0464] 절차 (L)에 따라서, 무수 DMF(1.0mL) 중의 4-{[3-(3-사이클로헥실프로폭시)페닐]아미노}-3-사이클로프로필벤조산(100mg, 241μmol, 1당량) 및 CDI(47.0mg, 290μmol, 1.2당량)의 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반했다. 이어서, 혼합물을 무수 DMF(1.0mL) 중의 베타-알라클레아티닌 하이드로클로라이드(72.2mg, 483μmol, 2당량) 및 DIPEA(126μL, 724μmol, 3당량)의 용액에 첨가하고, 생성되는 혼합물을 75℃에서 가열하고, 16시간 동안 교반했다. 이어서, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 중탄산나트륨 포화 수용액으로 급냉시키고, EtOAc로 추출시켰다. 이어서, 조합된 유기 층을 포화 염수 수용액으로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켰다. 생성되는 잔사를 실리카 겔 상 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-{[3-(3-사이클로헥실프로폭시)페닐]아미노}-3-사이클로프로필-N-[(2E)-4-옥소-1,3-디아지난-2-일리덴]벤즈아미드**(97)**(75.0mg, 62%)를 수득했다.

[0465] $^1$H NMR (400 MHz, $d_6$-DMSO) δ 10.78 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 7.85 - 7.77 (m, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.15 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 6.70 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.67 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 6.47 (dd, J = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 3.90 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.54 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.94 (ddd, J = 13.7, 8.4, 5.5 Hz, 1H), 1.69 (t, J = 14.5 Hz, 7H), 1.34 - 1.08 (m, 6H), 1.02 - 0.81 (m, 4H), 0.61 (q, J = 5.8 Hz, 2H).

[0466] $^{13}$C NMR (151 MHz, $d_6$-DMSO) δ 160.0, 157.6, 146.3, 144.8, 131.0, 130.2, 128.0, 115.7, 111.4, 107.5, 105.4, 68.0, 37.2, 36.8, 33.7, 33.3, 30.5, 26.6, 26.5, 26.3, 11.5, 7.6

[0467] $[M+H]^+$ = 489.1

[0468] **실시예 3: 표 1의 화합물 (98)**

[0469] 무수 DMF(10mL) 중의 3-브로모벤조산(2.00g, 9.95mmol, 1당량) 및 이소프로필아민(940μL, 10.9mmol, 1.1당량)의 용액에 HATU(3.78g, 9.95mmol, 1당량) 및 DIPEA(2.60mL, 114.9mmol, 1.5당량)를 첨가한 다음, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반했다. 반응물을 1M 수성 염산으로 급냉시키고, EtOAc로 추출시켰다. 이어서, 조합된 유기 층을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켰다. 생성되는 잔사를 실리카 겔 상 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 3-브로모-N-이소프로필벤즈아미드(1.88g, 76%)를 수득했다..

[0470] $^1$H NMR (400 MHz, $d_6$-DMSO) δ 8.34 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.85 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.75 - 7.68 (m, 1H), 7.43 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 4.17 - 4.00 (m, J = 6.7 Hz, 1H), 1.17 (d, J = 6.6 Hz, 6H).

[0471] 경로 (A1)에 따라서, 무수 톨루엔(3mL) 중의 3-브로모-N-이소프로필벤즈아미드(197mg, 0.796mmol, 1.1당량), 메틸 4-아미노-3-3급-부틸-벤조에이트(150mg, 0.724mmol, 1당량), $Pd(OAc)_2$(4.9mg, 0.022mmol, 3mol%), rac-BINAP(9.0mg, 0.015mmol, 2mol%) 및 $K_2CO_3$(300mg, 2.17mmol, 3당량)의 반응 혼합물을 $N_2$로 탈기시키고, 불활성 대기하에 110℃에서 75분 동안 가열했다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 셀라이트의 패드로 여과시키고, 패드를 EtOAc로 세척했다. 이어서, 포화 염수 수용액을 여액에 첨가하고, 혼합물을 EtOAc로 추출시켰다. 조합된 유기 상을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켰다. 생성되는 잔사를 실리카 겔 상 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 메틸 3-3급-부틸-4-{[3-(이소프로필카바모일)페닐]아미노}벤조에이트(163mg, 60%)를 수득했다.

[0472] $^1$H NMR (400 MHz, $d_6$-DMSO) δ 8.09 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.33 - 7.22 (m, 3H), 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.07 (dq, J = 13.4, 6.6 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.15 (d, J = 6.6 Hz, 6H).

[0473] 절차 (K)에 따라서, 메틸 3-3급-부틸-4-{[3-(이소프로필카바모일)페닐]아미노}벤조에이트(160mg, 0.434mmol, 1당량)를 메탄올(2mL)에 위치시키고, 2M NaOH(1.3mL, 2.61mmol, 6당량)의 수용액을 첨가했다. 반응 혼합물을 80℃에서 가열하고, 3시간 동안 교반했다. 이어서, 이를 감압하에 농축시키고, 2M HCl(10당량)의 수용액을 첨가한 후, 디클로로메탄으로 추출시켰다. 조합된 유기 상을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 3-3급-부틸-4-{[3-(이소프로필카바모일)페닐]아미노}벤조산(142mg, 90%)을 수득했다.

[0474] $^1$H NMR (400 MHz, $d_6$-DMSO) δ 12.64 (s, 1H), 8.07 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.27 - 7.19 (m, 3H), 7.16 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.14 - 3.99 (m, 1H), 1.42 (s, 9H), 1.15 (d, J = 6.6 Hz, 6H).

[0475] 절차 (L)에 따라서, 무수 DMF(1.0mL) 중의 3-3급-부틸-4-{[3-(이소프로필카바모일)페닐]아미노}벤조산(65.0mg, 180μmol, 1당량) 및 CDI(35.0mg, 216μmol, 1.2당량)의 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반했다. 이어서, 혼합물을 무수 DMF(1.0mL) 중의 베타-알라클레아티닌 하이드로클로라이드(53.8mg, 359μmol, 2당량) 및 DIPEA(93.9μL, 539μmol, 3당량)의 용액에 첨가하고, 생성되는 혼합물을 75℃에서 가열하고, 16시간 동안 교반했다. 이어서, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 중탄산나트륨 포화 수용액으로 급냉시키고, EtOAc로 추출시켰다. 이어서, 조합된 유기 층을 포화 염수 수용액으로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켰다. 생성되는 잔사를 실리카 겔 상 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 3-3급-부틸-4-{[3-(이소프로필카바모일)페닐]아미노}-N-[(2E)-4-옥소-1,3-디아지난-2-일리덴]벤즈아미드**(98)**(37.0mg, 45%)를 수득했다.

[0476] $^1$H NMR (400 MHz, $d_6$-DMSO) δ 10.83 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 8.27 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.18 (s, 3H), 7.13 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.90 - 6.82 (m, 1H), 4.06 (dq, J = 13.3, 6.6 Hz, 1H), 3.56 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.63 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.14 (d, J = 6.6 Hz, 6H).

[0477] $^{13}$C NMR (151 MHz, $d_6$-DMSO) δ 177.4, 170.2, 166.1, 157.8, 147.1, 145.0, 144.0, 136.5, 133.5, 129.1, 128.7, 128.1, 126.6, 118.5, 117.3, 115.5, 41.3, 36.8, 35.2, 30.9, 30.5, 22.8

[0478] $[M+H]^+$ = 450.1

[0479] **실시예 4: 표 1의 화합물 (102)**

[0480] 경로 (A1)에 따라서, 무수 DMF(2mL) 중의 3-브로모-N-이소프로필벤즈아미드(135mg, 0.547mmol, 1.1당량), 메틸 4-아미노-3-사이클로프로필-벤조에이트(100mg, 0.497mmol, 1당량), BrettPhos Pd G3(23.7mg, 24.8μmol, 5mol%) 및 $Cs_2CO_3$(243mg, 0.745mmol, 1.5당량)의 반응 혼합물을 $N_2$로 탈기시키고, 불활성 대기하에 80℃에서 75분 동안 가열했다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 셀라이트의 패드로 여과시키고, 패드를 EtOAc로 세척했다. 이어서, 포화 염수 수용액을 여액에 첨가하고, 혼합물을 EtOAc로 추출시켰다. 조합된 유기 상을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켰다. 생성되는 잔사를 실리카 겔 상 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 메틸 3-사이클로프로필-4-{[3-(이소프로필카바모일)페닐]아미노}벤조에이트(131mg, 71%)를 수득했다.

[0481] $^1$H NMR (400 MHz, $d_6$-DMSO) δ 8.17 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.67 (dd, J = 8.8, 1.9 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.47 (dt, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.31 (ddd, J = 7.9, 2.1, 1.1 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.09 (dq, J = 13.3, 6.6 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 1.96 (tt, J = 8.3, 5.6 Hz, 1H), 1.16 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.04 - 0.95 (m, 2H), 0.65 - 0.57 (m, 2H).

[0482] 절차 (K)에 따라서, 메틸 3-사이클로프로필-4-{[3-(이소프로필카바모일)페닐]아미노}벤조에이트(130mg, 0.350mmol, 1당량)를 메탄올(2mL)에 위치시키고, 2M NaOH(0.88mL, 1.75mmol, 5당량)의 수용액을 첨가했다. 반응 혼합물을 80℃에서 가열하고, 3시간 동안 교반했다. 이어서, 그것을 감압하에 농축시키고, 2M HCl(10당량)의 수용액을 첨가 후, 디클로로메탄으로 추출시켰다. 조합된 유기 상을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 3-사이클로프로필-4-{[3-(이소프로필카바모일)페닐]아미노}벤조산(115mg, 92%)을 수득했다.

[0483] $^1$H NMR (400 MHz, $d_6$-DMSO) δ 12.38 (s, 1H), 8.16 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.69 - 7.61 (m, 2H), 7.54 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.44 (dt, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.29 (ddd, J = 7.9, 2.1, 1.1 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.09 (dq, J = 13.2, 6.6 Hz, 1H), 1.96 (tt, J = 8.3, 5.4 Hz, 1H), 1.16 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.03 - 0.92 (m, 2H), 0.68 - 0.57 (m, 2H).

[0484] 절차 (L)에 따라서, 무수 DMF(1.0mL) 중의 3-사이클로프로필-4-{[3-(이소프로필카바모일)페닐]아미노}벤조산(82.0mg, 230μmol, 1당량) 및 CDI(44.8mg, 276μmol, 1.2당량)의 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반했다. 이어서, 혼합물을 무수 DMF(1.0mL) 중의 1,4,5,6-테트라하이드로피리미딘-2-아민 하이드로클로라이드(65.7mg, 460μmol, 2당량) 및 DIPEA(120μL, 691μmol, 3당량)의 용액에 첨가하고, 생성되는 혼합물을 75℃에서 가열하고, 16시간 동안 교반했다. 이어서, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 중탄산나트륨의 포화 수용액으로 급냉시키고, EtOAc로 추출시켰다. 이어서, 조합된 유기 층을 포화 염수 수용액으로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켰다. 생성되는 잔사를 실리카 겔 상 컬럼 크로마토그래피에 이어, 예비 HPLC로 정제하여 3-사이클로프로필-N-(1,3-디아지난-2-일리덴)-4-{[3-(이소프로필카바모일)페닐]아미노}벤즈아미드**(102)**(17.8mg, 18%)를 수득했다.

[0485] $^1$H NMR (400 MHz, $d_6$-DMSO) δ 10.79 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 8.14 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.60 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.38 (dt, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.28 - 7.21 (m, 1H), 7.12 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.08 (dp, J = 13.7, 6.9 Hz, 1H), 3.54 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.62 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.96 (tt, J = 8.4, 5.6 Hz, 1H), 1.16 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.02 - 0.92 (m, 2H), 0.67 - 0.58 (m, 2H).

[0486] $^{13}$C NMR (151 MHz, $d_6$-DMSO) δ 170.2, 165.9, 157.6, 146.3, 143.6, 136.5, 131.0, 129.2, 128.0, 128.0, 121.6, 119.9, 118.4, 115.4, 41.4, 36.8, 30.5, 22.8, 11.6, 7.6

[0487] $[M+H]^+$ = 434.2

[0488] **실시예 5: 표 1의 화합물 (120)**

[0489] 절차 (L)에 따라서, 무수 DMF(1.0mL) 중의 3-사이클로프로필-4-{[3-(이소프로필카바모일)페닐]아미노}벤조산(50.0mg, 148μmol, 1당량) 및 CDI(28.8mg, 177μmol, 1.2당량)의 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반했다. 이어서, 혼합물을 무수 DMF(1.0mL) 중의 베타-알라클레아티닌 하이드로클로라이드(44.2mg, 296μmol, 2당

량) 및 DIPEA(77.2μL, 443μmol, 3당량)의 용액에 첨가하고, 생성되는 혼합물을 75℃에서 가열하고, 16시간 동안 교반했다. 이어서, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 중탄산나트륨의 포화 수용액으로 급냉시키고, EtOAc로 추출시켰다. 이어서, 조합된 유기 층을 포화 염수 수용액으로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켰다. 생성되는 잔사를 실리카 겔 상 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 3-사이클로프로필-4-{[3-(이소프로필카바모일)페닐]아미노}-N-[(2E)-4-옥소-1,3-디아지난-2-일리덴]벤즈아미드(120)(30.0mg, 45%)를 수득했다.

[0490] $^1$H NMR (400 MHz, $d_6$-DMSO) δ 8.79 (s, 2H), 8.12 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.31 (s, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.10 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.14 - 4.02 (m, 1H), 3.29 (s, 4H), 2.00 - 1.91 (m, 1H), 1.83 (s, 2H), 1.15 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 0.95 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 0.59 (d, J = 4.2 Hz, 2H).

[0491] $^{13}$C NMR (151 MHz, $d_6$-DMSO) δ 175.1, 166.1, 159.2, 144.6, 144.5, 136.5, 132.6, 131.8, 129.2, 127.3, 127.0, 120.4, 119.0, 117.3, 116.7, 41.3, 38.5, 22.8, 20.4, 11.6, 7.8

[0492] $[M+H]^+$ = 420.3

[0493] **약리학적 데이터**

[0494] **실시예 6: 치쿤구니야 바이러스**

[0495] 본 발명의 화합물은 요법(therapy), 특히 치쿤구니야 바이러스 감염을 예방, 억제 또는 치료하기 위한 활성 물질로서의 관련성을 입증한 약리학적 테스트의 대상체였다.

[0496]

[0497] **물질 및 방법**

[0498] 감염된 HEK293T 세포주에서 치쿤구니야 바이러스(CHIKV) 생산의 억제.

[0499] 바이러스 복제를 억제하는 화합물의 능력은 감염된 세포가 1μM에서 화학식 Ic의 화합물로 처리된 실험으로 평가했다. 치쿤구니야 억제용 양성 대조군으로서 리바비린이 사용되었다. 화합물의 독성은 동시에 평가되었다.

[0500] · 세포의 증폭

[0501] 인간 배아 신장 세포 293T(HEK293T, CRL-11268)는 10%의 소 태아 혈청(FBS), 페니실린 및 스트렙토마이신이 보충된 둘베코 변형 이글 배지(DMEM, 31966-021, Thermo Fisher Scientific)에서 유지시켰다. 배지를 제거한 후, 세포를 $Ca^{2+}$ 및 $Mg^{2+}$-비함유 염 용액으로 세척하여 모든 미량의 혈청을 제거하였다. 세정액의 흡인 후, 세포를 0.25% 트립신-EDTA 용액으로 해리시키고, 37℃ 배양기에서 적어도 30초 동안 배양하였다. 세포 현탁액의 농도는 자동 세포 계수기(EVE, NanoEntek)에 의해 결정되었으며, 필요하다면, 10% FBS가 보충된 DMEM 배지를 사용하여 $0.33 \times 10^6$ 세포/mL로 조정했다.

[0502] · 화합물의 제조

[0503] 100μL의 세포 현탁액은 ViewPlate-96 블랙(6005182, PerkinElmer) 및 투명한 96-웰 세포 배양 플레이트(655180, Greiner bio-one)에 발송했다. 5% $CO_2$하에 37℃에서 24시간 동안 배양한 후, 화합물을 적절한 농도로 첨가하였다.

[0504] · 1μM에서 스크린

[0505] 중간체 희석액을 스톡 용액으로부터 96-웰 V-바닥 마이크로플레이트에서 2mM에서 DMSO(D8418, 시그마)로 제조했다:

[0506] 25μL의 DMSO에서 50mM 스톡 라이브러리 1μL를 혼합한다.

[0507] 25μL의 DMSO에서 25mM 스톡 라이브러리 2μL를 혼합한다.

[0508] · $IC_{50}$ 값의 결정

[0509] 중간체 희석액을 스톡 용액으로부터 96-웰 V-바닥 마이크로플레이트에서 25mM에서 DMSO(D8418, 시그마)로 제조했다:

[0510] 2μL의 DMSO에서 50mM 스톡 라이브러리 2μL를 혼합한다.

[0511] 0.0015mM에 도달하기 위해 2μL의 DMSO에서 13회 연속 희석을 수행한다. 표 3에서 다음과 같이 진행한다:

표 3

[0512]

| | 농도 (mM) | DMSO 100%의 용적 (μL) | 용액의 용적 |
|---|---|---|---|
| A | 12,5 | 2 | 2 μL 의 50mM 용액 |
| B | 6,25 | 2 | 2 μL 의 용액 A |
| C | 3,125 | 2 | 2 μL 의 용액 B |
| D | 1,56 | 2 | 2 μL 의 용액 C |
| E | 0,78 | 2 | 2 μL 의 용액 D |
| F | 0,39 | 2 | 2 μL 의 용액 E |
| G | 0,195 | 2 | 2 μL 의 용액 F |
| H | 0,0976 | 2 | 2 μL 의 용액 G |
| I | 0,0488 | 2 | 2 μL 의 용액 H |
| J | 0,0244 | 2 | 2 μL 의 용액 I |
| K | 0,0122 | 2 | 2 μL 의 용액 J |
| L | 0,0061 | 2 | 2 μL 의 용액 K |
| M | 0,0030 | 2 | 2 μL 의 용액 L |
| N | 0,0015 | 2 | 2 μL 의 용액 M |

[0513] 스크린 및 $IC_{50}$의 결정 모두를 위해, 각 용액 1μL를 1mL의 DMEM 배지를 함유하는 1mL Masterblock 96 웰(Greiner bio-one, 780261)에 첨가했다. 양성 대조군으로서, 5μL의 80mM 리바비린 용액(R9644, 시그마)을 1mL의 DMEM에 첨가한다. 한편, DMSO는 음성 대조군으로서 사용된다.

[0514] · 감염

[0515] 세포를 5'에서 GFP 변형(CHIK 5'LR)으로 La Reunion outbreak(LR2006-OPY1)의 CHIKV 균주 30μL로 감염시켰다(참조: Tsetsarkin K, Higgs S, McGee CE, De Lamballerie X, Charrel RN, Vanlan디ngham DL. Infectious Clones of Chikungunya Virus (La Reunion Isolate - Ref-SKU : 001N-EVA249 (PMID : 17187566) available at the following address: https://www.european-virus-archive.com/nucleic-acid/chikv-lr-5gfp-infectious-clone) for Vector Competence Stu디es. Vector Borne Zoonotic 디s. 2006; 6(4)). 이 변형된 바이러스는 MOI 0.1에서 세포를 감염시키는 데 사용되었다. CHIKV (CHIKV-LR)의 LR2006-OPY1 균주는 텍사스주 갤버스턴 소재의 텍사스 대학 의료 지점의 아르보바이러스에 대한 세계 참조 센터로부터 획득되었다. 이 균주는 원래 La Reunion Island에서 돌아온 열성 프랑스 환자의 혈청에서 단리되었다.

[0516] · 세포 용해

[0517] 배지는 5%의 $CO_2$ 하에 37℃에서 22시간 후에 제거하고, 세포는 상기 기재된 바와 같이 세척했다. 60μL의 RIPA 완충액(50mM Tris-HCl pH8, 100mM NaCl, 1mM $MgCl_2$, 1% Triton X-100)을 세포에 첨가하고, 형광 신호를 판독하기 전에 최소 20분 동안 배양했다. Pierce 660nm 단백질 검정 시약(22660, Thermo Scientific)을 사용하여 단백질 양에 의해 형광 신호를 정규화했다.

[0518] CellTiter 96® AQueous One Solution Cell Proliferation Assay(MTS)(G3581, Promega)를 사용하여 화합물의 독성을 확인했다. 본 발명자들은 20μL의 MTS 용액을 첨가하고, 1시간 후에 492nm에서 흡광도를 판독했다.

[0519] 결과

[0520] - 실험의 제1 라운드를 수행했고, 여기서 결과는 억제 백분율로서 표현되고, 다음 단계를 통해 다음과 같이 계산된다:

[0521] 1. 형광 강도(FI)/흡광도 660nm (A660) = A

[0522] 이 비율은 단백질 양에 대한 감염(GFP 바이러스)을 고려하도록 한다.

[0523] 2. A'= A - 감염되지 않은 플레이트의 배경 소음,

[0524] 3. B = 감염되었지만 처리되지 않은 플레이트의 형광 강도(FI)/흡광도 660nm (A660),

[0525] 4. C = A'/B, 이를 이어서 치료 후 감염 백분율로서 변환한 후, 비처리된 샘플과 비교한 후 감염 백분율로 변환한다. 예를 들어, 이하 표 4의 값 100은, 치료 후, GFP 형광에 기인하는 신호가 폐지됨을 의미하며, 이는 감염의 부재와 관련된다.

[0526] 5. C'= 100-C

[0527] 이 값은 억제 백분율에 상응한다.

[0528] 다음 표 4는 2회 실험의 평균과 상응하는 표준 편차로 상기 계산된 일부 화합물에 대한 상기 C' 값을 포함한다.

[0529] 일부 값은 원래 100을 초과했다. 이 경우에, 값은 100으로 낮아졌다. 이는, 일부 분자가 또한 세포의 생존력에도 영향을 미친다는 것을 의미한다. 즉, A 값이 배경 소음보다 낮을 수 있다.

[0530] 또한, 각 측정에 대해, 테스트는 대조군으로서 리바비린을 사용하여 수행했다. 억제 백분율 값을 확인하여 100%를 제공했다.

표 4

[0531]

| 실시예 | % CHIKV 억제 | |
|---|---|---|
| | 평균 (n = 2) | 표준 편차 (n = 2) |
| 22 | 94 | 5 |
| 23 | 98 | 0 |
| 24 | 100 | 0 |
| 26 | 97 | 0 |
| 27 | 96 | 1 |
| 28 | 97 | 0 |

[0532] - 실험의 제2 라운드를 수행하여 결과를 $IC_{50}$ 값으로 제공했다.

[0533] $IC_{50}$ 값은 0.1nM 내지 1μM 범위, 특히 0.5 내지 500nM, 더욱 특히 1 내지 400nM, 예를 들어, 1 내지 200nM 범위이다. 예를 들어, 화합물 22, 23 및 24는 100 내지 400nM 범위의 $IC_{50}$ 값을 갖는다.

[0534] 결론

[0535] 이전의 결과에 기초하여, 화학식 Ic의 화합물이 그룹 IV의 RNA 바이러스에 의해 유발된 RNA 바이러스 감염, 보다 특히 알파바이러스 감염, 가장 특히 치쿤구니야 바이러스 감염을 치료 및/또는 예방하기에 적합한 화학적 화합물이다고 결론을 내릴 수 있다.

[0536] **실시예 7: RSV 바이러스**

[0537] 본 발명의 화합물은 요법, 특히 RSV 바이러스 감염을 예방, 억제 또는 치료하기 위한 활성 물질로서의 관련성을 입증한 약리학적 테스트의 대상체였다.

[0538] **물질 및 방법**

[0539] **바이러스 ToxGlo 검정을 사용하여 RSV 억제 및 세포 독성에 대한 항바이러스성 화합물을 스크리닝하기 위한 프로토콜**

[0540] HEp-2 세포는 2mM L-글루타민, 10% 소 태아 혈청, 100U/ml 페니실린 및 100㎍/ml 스트렙토마이신을 함유하도록 조정된 Earle의 BSS를 갖는 이글 최소 필수 배지(EMEM)에서 유지시켰다. 스크리닝 검정의 목적을 위해, 그들을 90% 컨플루언시로 성장시키고, 트립신 처리하고 회수했다. 트립신을 세포 배양 배지로 중화시키고, 세포를 5분 동안 150 x g에서 원심 분리한 후 상청액을 버리고 검정 배지에 세포 펠릿을 재현탁시켰다(2mM L-글루타민, 10% 소 태아 혈청, 100U/ml 페니실린 및 100㎍/ml 스트렙토마이신을 함유하도록 조정된 Earle의 BSS를 갖는 EMEM). 세포를 각각 96 웰 플레이트 및 384 웰 플레이트에서 50㎕에서 $1.5x10^4$ 세포/웰 및 25㎕에서 $4x10^3$ 세포/웰의 밀도로 백색 투명 바닥 세포 배양 플레이트에 시딩했다. 배지/배경의 경우, 대조군 컬럼 검정 배지만을 첨가했다. 세포 플레이트를 습한 챔버에 놓고 37℃/5% $CO_2$에서 밤새 배양했다. 밤새 배양 후, 세포는 컨플루언시 및 건강한 외관에 대해 확인했다.

[0541] 테스트 품목은 최대 DMSO 농도 10%(최종 검정 농도 최대 1% DMSO)에서 10x 테스트 농도로 구성되었으며, 96 웰 플레이트의 경우 10㎕, 384 웰 플레이트의 경우 5㎕의 용적으로 세포 플레이트에 첨가했다. 세포 대조군 및 바이러스 대조군 웰을 위해, 테스트 품목 용매만 첨가했다. 세포 독성 테스트 웰 및 배지/세포 대조군 웰을 위한 바이러스 또는 검정 배지를 각각 96 및 384 웰 플레이트에 대해 0.5, 40 또는 20㎕의 MOI로 테스트 품목 직후에 첨가하였다. RSV A2 동결 스톡을 해동하고 얼음 상의 검정 배지에서 필요한 농도의 플라크 형성 단위로 희석하여 바이러스 현탁액을 제조하였다.

[0542] 세포 플레이트를 37℃/5% $CO_2$에서 72시간 p.i 동안 습한 챔버 내부에서 추가로 배양했다. 배양 기간 후, 세포를 현미경으로 관찰하여 바이러스 대조군 웰에서 특징적인 세포 변성 효과와 세포 대조군 웰에서 건강한 세포에 대해 확인하였다. 플레이트를 실온으로 조정한 후 20/40㎕ Viral ToxGlo(Promega)를 384/96 웰 세포 플레이트의 각 웰에 첨가했다. 플레이트를 실온에서 배양하고, 분광 광도계(Biotek Synergy HTX)에서 발광을 측정하기 전에 20분 동안 플레이트 로커에서 빛으로부터 보호했다.

[0543] RSV 억제는 바이러스 대조군에 대한 세포 변성 효과 억제 백분율로 계산되었고, 세포 독성은 세포 대조군 웰에 대한 세포 생존 백분율로서 계산되었다. 이는 바이러스 억제 또는 세포 독성 용량 반응이 동정된 각 테스트 품목에 대해 $EC_{50}$ 값이 계산되도록 했다. 보다 특히, 화합물 27, 28, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 161, 162, 163, 164, 165 및 166에 대해 0.001㎛M 내지 2.5㎛M 범위의 $EC_{50}$ 값이 발견되었다.

표 5

| 실시예 | $EC_{50}$ (nM) |
|---|---|
| 27 | 365 |
| 28 | 308 |
| 91 | 2 |
| 92 | 2 |
| 93 | 13 |
| 94 | 17 |
| 95 | 19 |
| 96 | 20 |
| 97 | 25 |
| 98 | 33 |
| 99 | 34 |
| 100 | 37 |
| 101 | 40 |
| 102 | 41 |
| 103 | 44 |
| 104 | 50 |
| 105 | 62 |
| 106 | 67 |
| 107 | 68 |
| 108 | 77 |
| 109 | 79 |
| 110 | 80 |
| 111 | 86 |
| 112 | 97 |
| 113 | 102 |
| 114 | 110 |
| 115 | 110 |

[0544]

[0545]

| 실시예 | $EC_{50}$ (nM) |
|---|---|
| **116** | 122 |
| **117** | 125 |
| **118** | 126 |
| **119** | 130 |
| **120** | 136 |
| **121** | 139 |
| **122** | 141 |
| **123** | 147 |
| **124** | 150 |
| **125** | 151 |
| **126** | 165 |
| **127** | 172 |
| **128** | 209 |
| **129** | 223 |
| **130** | 234 |
| **131** | 246 |
| **132** | 259 |
| **133** | 261 |
| **134** | 265 |
| **135** | 286 |
| **136** | 298 |
| **137** | 304 |
| **138** | 310 |
| **139** | 340 |
| **140** | 368 |
| **141** | 370 |
| **142** | 387 |
| **143** | 398 |
| **144** | 413 |
| **145** | 421 |
| **146** | 439 |

| 실시예 | $EC_{50}$ (nM) |
|---|---|
| **147** | 460 |
| **148** | 463 |
| **149** | 494 |
| **150** | 512 |
| **151** | 525 |
| **152** | 593 |
| **153** | 704 |
| **154** | 917 |
| **155** | 949 |
| **156** | 966 |
| **157** | 1030 |
| **158** | 1032 |
| **159** | 1103 |
| **161** | 1308 |
| **162** | 1374 |
| **163** | 1472 |
| **164** | 1504 |
| **165** | 1756 |
| **166** | 2739 |

[0546]

[0547] 결론

[0548] 이전 결과를 기준으로 하여, 화학식 Ic의 화합물이 그룹 V의 RNA 바이러스에 의해 유발된 RNA 바이러스 감염, 보다 특히 뉴모바이러스 감염, 가장 특히 RSV 바이러스 감염을 치료 및/또는 예방하기 위한 적합한 화학적 화합물이다고 결론을 내릴 수 있다.

[0549] 본 발명은 또한 상기 정의된 바와 같은 적어도 하나의 신규 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 중 하나, 또는 상기 정의된 바와 같은 화합물 (19) 내지 (31) 및 (91) 내지 (181) 중 적어도 어느 하나 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 중 하나 및 또한 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0550] 본 발명의 약제학적 조성물은 본원에 기재된 임의의 형태로 본 발명의 하나 이상의 화합물(들)을 함유할 수 있다.

[0551] 본 발명의 또 다른 목적은 대상체에서 볼티모어 분류에 따르는 그룹 IV 또는  그룹 V의 RNA 바이러스에 의해 유발된 RNA 바이러스 감염, 예를 들어, 치쿤구니야 감염, 뎅기열 감염, 인플루엔자 감염 또는 RSV 감염을 예방하거나 치료하기 위한 약물을 제조하기 위한, 상기 정의된 바와 같은 적어도 하나의 화학식 Ic의 화합물, 및 상기 정의된 바와 같은 화합물 (19) 내지 (31) 및 (91) 내지 (181), 또는 본 발명에 따르는 이들의 약제학적으로 허용되는 염 중 하나의 용도로 이루어진다.

[0552] 따라서, 본 발명은 RNA 바이러스 감염, 가장 바람직하게는 그룹 IV 또는 V로부터의 RNA 바이러스 감염, 예를 들어, 치쿤구니야 감염, 뎅기열 감염, 인플루엔자 감염 또는 RSV 감염을 억제, 예방 또는 치료하기 위한 제제로서의 상기 정의된 바와 같은 화학식 Ic의 하나의 화합물, 및 화합물 (19) 내지 (31) 및 (91) 내지 (181) 또는 이들의 허용되는 염 중 하나에 관한 것이다.

[0553] 특정 구현예에 따라서, 치료는 연속적이거나 비연속적이다.

[0554] "연속 치료"는 매일 1회, 3일에 1회, 1주일에 1회 또는 2주에 1회 또는 매달 1회와 같이 다양한 투여 빈도로 실

행될 수 있는 장기간 치료를 의미한다.

[0555] 하나의 구현예에 따라서, 화학식 Ic의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 중 어느 하나는 0.1 내지 1000mg, 특히 0.1 내지 10mg 또는, 예를 들어, 10 내지 200mg의 다양한 용량, 또는, 예를 들어, 200 내지 1000mg의 다양한 용량으로 투여된다.

[0556] 본 발명의 또 다른 목적은 상기 정의된 바와 같은 화학식 Ic의 화합물, 화합물 (19) 내지 (31) 및 (91) 내지 (181) 또는 이들의 허용되는 염 중 하나의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, RNA 바이러스 감염, 가장 바람직하게는 볼티모어 분류의 그룹 IV 또는 V에 속하는 바이러스에 의해 유발된 RNA 바이러스 감염으로부터 대상체를 치료 및/또는 예방하는 치료 방법에 관한 것이다.

[0557] 특정 구현예에서, 본 발명은 본 발명에 따르는 화학식 Ic의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이의 약제학적 활성 유도체의 용도 또는 본 발명에 따르는 방법을 제공하고, 여기서 화학식 Ic의 화합물은 상기 RNA 바이러스 감염, 가장 바람직하게는 그룹 IV 또는 V로부터의 상기 RNA 바이러스 감염, 예를 들어, 치쿤구니야 감염, 뎅기열 감염, 인플루엔자 감염 또는 RSV 감염의 치료에 유용한 공동-제제와 조합하여 투여된다.

[0558] 화합물은, 예를 들어, 근육내, 정맥내, 비강내 또는 경구 경로 등과 같은 임의의 투여 방식을 통해 투여될 수 있다.

[0559] 본 발명의 화합물은, 적절한 경우에, 본 발명이 관련되는 화합물의 프로드럭, 예를 들어, 에스테르로서 투여될 수 있다. "프로드럭"은 대사 수단(예: 가수 분해, 환원 또는 산화)에 의해 생체내에서 본 발명의 화합물로 전환될 수 있는 화합물을 의미한다. 예를 들어, 본 발명의 화합물의 에스테르 프로드럭은 생체내 가수분해에 의해 부모 분자로 전환될 수 있다. 본 발명의 화합물의 적합한 에스테르는, 예를 들어, 아세테이트, 시트레이트, 락테이트, 타르트레이트, 말로네이트, 옥살레이트, 살리실레이트, 프로피오네이트, 석시네이트, 푸마레이트, 말레에이트, 메틸렌-비스-β-하이드록시나프토에이트, 젠티세이트, 이세티오네이트, 디-p-톨루오일타르트레이트, 메탄설포네이트, 에탄설포네이트, 벤젠설포네이트, p-톨루엔설포네이트, 사이클로헥실설파메이트 및 퀴네이트이다. 에스테르 프로드럭의 예는 문헌(참조: F. J. Leinweber, Drug Metab. Res., 1987, 18, 379)에 기재된 것들이다. 본원에서 사용된 바와 같이, 본 발명의 화합물에 대한 언급은 또한 임의의 프로드럭 또는 대사 산물 형태를 포함하는 것을 의미한다.

[0560] 본 발명의 조성물은 희석제, 부형제, 안정화제 및 방부제와 같은 하나 이상의 첨가제를 추가로 포함할 수 있다. 이러한 첨가제는 당업자에게 익히 공지되어 있고, 특히 문헌[참조: "*Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, 6th Ed.*" (various editors, 1989-1998, Marcel Dekker) 및 "*Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*" (ANSEL *et al.*, 1994, WILLIAMS & WILKINS)]에 기재되어 있다.

[0561] 전술한 부형제는 투여 형태 및 목적하는 투여 방식에 따라 선택된다.

[0562] 다른 구현예에 따라서, 본 발명의 약제학적으로 허용되는 조성물은 치료되는 감염의 중증도에 따라 인간 및 다른 동물에게 경구, 직장, 비경구, 수조내, 질내, 복강내, 국소(분말, 연고 또는 점적제로), 협측, 경구 또는 비강 스프레이 등으로서 투여될 수 있다.

[0563] 본 발명의 조성물은 경구, 비경구, 흡입 스프레이, 국소, 직장, 비강, 협측, 질 또는 이식된 저장소를 통해 투여될 수 있다. 본원에 사용된 용어 "비경구"는 피하, 정맥내, 근육내, 관절내, 활액내, 흉골내, 척수강내, 간내, 병변내 및 두개내 주사 또는 주입 기술을 포함한다. 바람직하게는, 조성물은 경구, 복강내 또는 정맥내로 투여된다. 본 발명의 조성물의 멸균 주사 가능한 형태는 수성 또는 유성 현탁액일 수 있다. 이들 현탁액은 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제를 사용하여 당업계에 공지된 기술에 따라 제형화될 수 있다. 멸균 주사 가능한 제제는 또한 비경구적으로 허용되는 무독성 희석제 또는 용매 중의 멸균 주사 가능한 용액 또는 현탁액, 예를 들어, 1,3-부탄디올 중 용액일 수 있다. 사용될 수 있는 허용되는 비히클 및 용매에는 물, 링거 용액 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 또한, 멸균성 불휘발성 오일은 통상적으로 용매 또는 현탁 매질로서 사용된다.

[0564] 본 발명의 조성물은 경구, 비경구, 설하, 경피, 질내, 직장, 경점막, 국소, 흡입을 통한 비강내, 협측 또는 비강내 투여, 또는 이들의 조합을 포함하지만, 이에 제한되지 않는 임의의 방식으로 투여될 수 있다. 비경구 투여는 정맥내, 동맥내, 복막내, 피하, 근육내, 척수내 및 관절내를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 본 발명의 조성물은 또한 임플란트 형태로 투여될 수 있으며, 이는 조성물의 느린 방출뿐만 아니라 느린 제어된 정맥내 주입을 허용한다.

[0565] 예를 들어, 화학식 Ic의 화합물은 적절한 부형제와 함께 0.1 내지 1000mg의 활성 물질을 매일 투여할 수 있도록 하는 용량으로 장내 또는 비경구 투여에 적합한 임의의 약제학적 형태, 예를 들어, 일반 또는 코팅 정제, 경질 젤라틴, 연질 쉘 캡슐 및 기타 캡슐, 좌약 또는 마실 수 있는, 예를 들어, 현탁액, 시럽 또는 주사 가능한 용액 또는 현탁액의 형태로 존재할 수 있다.

[0566] 특정 구현예에서, 본 발명에 따르는 화학식 Ic의 화합물은 경구 투여된다.

[0567] 경구 투여 경로가 본 발명의 예방 또는 치료 측면에서 특히 바람직하다.