



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2016년08월23일
 (11) 등록번호 10-1650140
 (24) 등록일자 2016년08월16일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 C07D 401/14 (2006.01) A61K 31/506 (2006.01)
 A61P 35/00 (2006.01) C07D 413/14 (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2009-7027037
 (22) 출원일자(국제) 2008년06월30일
 심사청구일자 2013년06월28일
 (85) 번역문제출일자 2009년12월24일
 (65) 공개번호 10-2010-0033384
 (43) 공개일자 2010년03월29일
 (86) 국제출원번호 PCT/US2008/068762
 (87) 국제공개번호 WO 2009/006389
 국제공개일자 2009년01월08일
- (30) 우선권주장
 60/947,291 2007년06월29일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
 WO2006065703 A1*
 WO2007070398 A1*
 WO2005082367 A1*
 WO1998022460 A1*
 *는 심사관에 의하여 인용된 문헌

- (73) 특허권자
 밀레니엄 파머슈티컬스 인코퍼레이티드
 미합중국 메사추세츠 캠브리지 랜즈다운 스트리트 40
 선에시스 파머슈티컬스 인코퍼레이티드
 미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 스
 스위트 400 오이스터 포인트 블러바드 395
- (72) 발명자
 쉐ن 위어롱
 미국 메사추세츠주 02452 윌탐 아파트먼트 5 주디
 스 레인 22
 코스로우 제니퍼
 미국 캘리포니아주 94404 산 마테오 아파트먼트
 140 브릿지포인트 파크웨이 1927
 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인
 김태홍, 김진희


전체 청구항 수 : 총 2 항

심사관 : 최승희

(54) 발명의 명칭 R A F 키나아제 억제제로서 유용한 화합물

(57) 요약

본 발명은 Raf 단백질 키나아제 억제제로 유용한 화합물을 제공한다. 또한 본 발명은 이의 조성물 및 Raf-매개 질환 치료 방법을 제공한다.



(72) 발명자

프랭클린 로이드

미국 메사추세츠주 01568 업톤 그래프턴 로드 44

관 빙

미국 메사추세츠주 02494 니드햄 에블린 로드 80

조네스 존 하워드

미국 메사추세츠주 01701 프라밍햄 스탠리 드라이브 7

쿠마라벨 그나나삼반담

미국 메사추세츠주 01886 웨스트포드 퍼햄 씨클 10

레인 벤자민

미국 메사추세츠주 02150 첼시 유니트 304 커맨던츠 웨이 100

리트케 아담

미국 메사추세츠주 02114 보스턴 아파트먼트 15알 휘티어 플레이스 6

루고브스코이 알렉세이

미국 메사추세츠주 01801 워번 센터 스트리트 24

평 하이루오

미국 메사추세츠주 02494 니드햄 렉싱턴 에비뉴 141

포웰 노엘

미국 메사추세츠주 01886 웨스트포트 칼라일 로드 28

라이문도 브라이언

미국 캘리포니아주 94116 샌 프란시스코 16쓰 에비뉴 2179

다나카 히로코

미국 캘리포니아주 94404 포스터 시티 #1 카타마란 스트리트 815

베젤스 제프리

미국 메사추세츠주 01752 말보로 스토크 로드 35

와인 토마스

미국 메사추세츠주 01970 살렘 #1 페더럴 스트리트 182


쥘 질리

미국 메사추세츠주 02420 렉싱턴 메리엄 스트리트 14

명세서

청구범위

청구항 1



의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

제1항에 따른 화합물 및 약학적으로 허용가능한 담체, 어쥬번트 또는 운반체(vehicle)를 포함하는, Raf-매개된 질환을 치료하기 위한 약학적 조성물로서, 상기 Raf-매개된 질환은 흑색종, 백혈병, 결장암, 유방암, 위암(gastric cancer), 난소암, 폐암, 뇌암, 후두암, 자궁경부암, 신장암, 림프계암, 방광암 및 전립선암을 포함하는 비뇨생식관 암, 위장암(stomach cancer), 골암, 림프종암, 신경아교종암, 유두갑상샘암, 신경모세포종암 및 췌장암으로부터 선택되는 것인 약학적 조성물.

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 출원은 2007년 6월 29일자로 제출된 U.S.가출원 60/947,291에 대한 우선권을 주장한다

[0002] 본 발명은 단백질 키나아제 억제제로 유용한 화합물에 관한 것이다. 또한 본 발명은 다양한 장애를 치료에 있어서 본 발명의 화합물을 포함하는 약학적으로 허용가능한 조성물 및 상기 조성물 제조방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0003] 암은 세포 분열, 분화 및 세포자멸사를 조절하는 정상 과정의 차질로부터 생긴다. 단백질 키나아제는 이러한 조절 과정에서 중요한 역할을 한다. 부분적이고 비-제한적인 이러한 키나아제 리스트에는: ab1, ATK, bcr-ab1, Blk, Brk, Btk, c-kit, c-met, c-src, CDK1, CDK2, CDK4, CDK6, cRaf1, CSF1R, CSK, EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4, ERK, Fak, fes, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, FGFR5, Fgr, FLK4, flt-1, Fps, Frk, Fyn, Hck, IGF-1R, INS-R, Jak, KDR, Lck, Lyn, MEK, p38, PDGFR, PIK, PKC, PYK2, ros, tie₁, tie₂, TRK, Yes 및 Zap70을 포함한다. 포유류 생물학에서, 이러한 단백질 키나아제는 미토겐 활성화 단백질 키나아제 (MARK) 신호 경로를 포함한다. MARK 신호경로는 다양한 공동적인 질환-연관 기전 예를들면 ras 유전자 돌연변이 및 성장인자 수용체 비조

절에 의해 비정상적으로 활성화된다 (Magnuson *et al.*, Seminars in Cancer Biology; 1994 (5), 247-252).

[0004] 또한, 단백질 키나아제는 중추신경계 장애 (예를들면 알츠하이머병), 염증성 장애 (예를들면 건선, 관절염), 골 질환 (예를들면 골다공증), 죽경화증, 재협착, 혈전증, 대사장애 (예를들면 당뇨병) 및 감염병 (예를들면 바이러스 및 진균감염)에서 표적으로 연관된다.

[0005] 키나아제 조절과 관련되어 가장 공동적으로 연구되는 경로의 하나는 세포표면 수용체에서 핵으로의 세포내 신호이다. 이러한 경로의 일 예로는 키나아제 연속단계를 포함하며, 성장인자 수용체 티로신 키나아제 일원들 (예를들면 EGF-R, PDGF-R, VEGF-R, IGF1-R, 인슐린 수용체)이 다른 키나아제들 예를들면 Src 티로신 키나아제, 및 Raf, Mek 및 Erk 세린/트레오닌 키나아제 계열로 인산화를 통하여 신호를 전달한다. 이들 각각의 키나아제는 여러 계열의 일원들이며, 관련되지만 기능적으로 다른 역할을 담당한다. 성장인자 신호경로 조절에 차질이 생기면 암뿐 아니라 기타 질환상태에 이른다.

[0006] 또한 키나아제에 의해 매개되는 신호들은 세포주기 과정을 조절함으로써 세포 성장, 사멸 및 분화를 조절하는 것으로 보인다. 진핵세포주기를 통한 진행은 사이클린 의존성 키나아제 (CDK)로 칭하는 키나아제 계열에 의해 제어된다. CDK 활성화 조절은 복잡하지만 CDK 및 조절아단위 사이클린 계열 일원과의 결합이 필요하다. CDK 아단위 인산화 활성화 및 비활성을 통하여 다른 수준의 조절이 발생된다. 다른 사이클린/CDK 복합체의 결합 활성화/비활성화는 세포주기 정상 진행에 필수적이다. 중요한 G1-S 및 G2-M 이행 과정 양자는 다른 사이클린/CDK 활성의 활성화에 의해 제어된다. G1에서, 사이클린 D/CDK4 및 사이클린 E/CDK2 양자는 S-기 시작을 매개하는 것으로 생각된다. S-기를 통한 진행은 사이클린 A/CDK2 활성이 요구되며 사이클린 A/cdc2 (CDK 1) 및 사이클린 B/cdc2 활성은 중기 시작을 위하여 필요하다. 따라서 CDK 조절의 차질은 때로는 과다증식성 질환 및 암을 일으킨다는 것은 놀라운 일이 아니다.

[0007] Raf 단백질 키나아제는 신호전달경로의 핵심 성분이며 이에 의해 특정 세포의 자극은 포유류 세포에서 정확한 세포반응을 유도한다. 활성 세포표면 수용체는 형질막 내면에서 ras/rap 단백질을 활성화시키며 이는 다른 Raf 단백질을 동원하고 활성화시킨다. 활성 Raf 단백질은 세포내 단백질 키나아제 MEK1 및 MEK2를 인산화 및 활성화시킨다. 다시, 활성 MEK들은 p42/p44 미토겐-활성 단백질 키나아제 (MARK) 인산화 및 활성을 촉매한다. 활성 MARK의 다양한 세포질 및 핵 기질이 직접 또는 간접적으로 환경변화에 대한 세포반응에 기여한다고 알려져 있다. 포유류에서Raf 단백질을 암호화시키는 세가지 구분되는 유전자가 확인되었고; A-Raf, B-Raf 및 C-Raf (Raf-1으로도 알려짐) mRNA의 차별된 스플라이싱 결고인 아이소형의 변형들이 알려져있다.

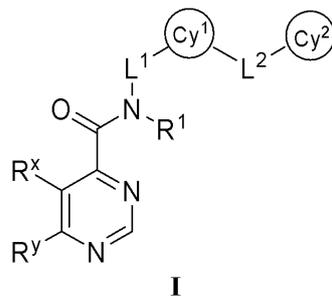
[0008] Raf 카나아제 억제제는 종양세포성장 중단 및 따라서 암, 예를들면 조직구림프종, 폐삼암종, 소세포폐암 및 췌장 및 유방암종의 치료; 및 심장정지 후 뇌경색, 뇌졸중 및 다발경색치매를 포함한 및 두부손상, 수술 및/또는 출산시 대뇌허혈 후 허혈로 인한 신경세포변성 관련 장애의 치료 및/또는 예방에 유용하다고 제안되었다.

[0009] 따라서, 단백질 키나아제 억제제로 유용한 화합물의 개발 필요성은 상당하다. 특히 Raf 억제제로 유용한 화합물을 개발할 필요가 있다.

발명의 상세한 설명

[0010] 발명의 요약

[0011] 본 발명의 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 조성물들은 하나 이상의 단백질 키나아제 억제제로 유용하다. 이러한 화합물은 화학식 I:



[0012]

[0013] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 여기에서 각각의 R^x, R^y, R¹, L¹, L², Cy¹, 및 Cy²는 본원에서 분류 및 하위분류로 정의되며, 및 이의 약학적 조성물이며, 본원에서 일반적으로 분류 및 하위분류로 정의되며, 이들 화합

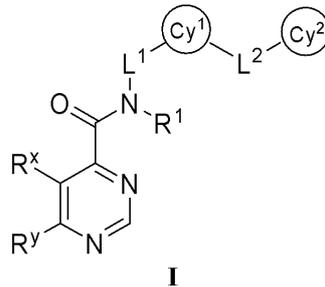
물들은 단백질 키나아제 (예를들면, Raf) 억제제로 유용하며, 따라서 예를들면 Raf-매개된 질환 치료에 유용하다.

[0014] 소정의 다른 예에서, 본 발명은 Raf 활성을 억제하기 위하여 본 발명의 화합물이 유효량 존재하는 약학적 조성물을 제공한다. 소정 다른 예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 및 임의로 추가 치료약제를 더욱 포함하는 약학적 조성물을 제공한다. 또 다른 예에서, 추가 치료약제는 암 치료를 위한 약제이다.

[0015] 또 다른 측면에서, 본 발명은 환자 또는 생물학적 샘플에서 키나아제 (예를들면 Raf) 활성을 억제하는 방법을 제공하며, 본 발명의 화합물의 유효한 억제 함량을 환자에게 투여하거나 상기 생물학적 샘플과 접촉하는 단계를 포함한다. 또 다른 측면에서, 본 발명은 Raf 활성과 관련된 임의 장애 치료방법을 제공하며, 본 발명의 화합물의 치료적으로 유효한 억제 함량을 요구되는 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0016] **1. 본 발명의 화합물 일반적 설명:**

[0017] 소정 예에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물:



[0018] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공하며, 여기에서:

[0020] Cy¹은 임의로 치환된 페닐 또는 5-6 원의 포화, 부분 불포화, 또는 방향족 고리이고 질소, 산소 또는 황에서 독립적으로 선택된 1-3 헤테로원자를 가지며;

[0021] Cy²은 임의로 치환된 5-14 원의 포화, 부분 불포화, 또는 방향족 단일환, 이중환, 또는 삼중환 고리이고 질소, 산소, 또는 황에서 독립적으로 선택된 0-4 헤테로원자를 가지며;

[0022] L¹은 직접 결합 또는 임의로 치환된, 직선형 또는 분지형 C₁₋₆ 알킬렌 사슬이고;

[0023] L²는 직접 결합, 또는 임의로 치환된, 직선형 또는 분지형 C₁₋₆ 알킬렌 사슬이고 여기에서 L²의 1 또는 2개의 메틸렌 단위는 임의적으로 그리고 독립적으로 -O-, -S-, -N(R)-, -C(O)-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -N(R)C(O)O-, -OC(O)N(R)-, -SO₂-, -SO₂N(R)-, -N(R)SO₂-, -OC(O)-, -C(O)O-, 및 3-6 원의 사이클로알킬렌으로 치환되고;

[0024] 각각의 R은 독립적으로 수소 또는 임의로 치환된 C₁₋₆ 지방족 기이고;

[0025] R¹은 수소 또는 임의로 치환된 C₁₋₆ 지방족 기이고;

[0026] 각각의 R^x 및 R^y는 독립적으로 -R², -할로, -NO₂, -CN, -OR², -SR², -N(R²)₂, -C(O)R², -CO₂R², -C(O)C(O)R², -C(O)CH₂C(O)R², -S(O)R², -S(O)₂R², -C(O)N(R²)₂, -SO₂N(R²)₂, -OC(O)R², -N(R²)C(O)R², -N(R²)N(R²)₂, -N(R²)-C(=NR²)N(R²)₂, -C(=NR²)N(R²)₂, -C=NOR², -N(R²)C(O)N(R²)₂, -N(R²)SO₂N(R²)₂, -N(R²)SO₂R², 또는 -OC(O)N(R²)₂에서 선택되고; 및

[0027] 각각의 R²는 독립적으로 수소 또는 임의로 치환된 기로 C₁₋₆ 지방족, C₆₋₁₀ 단일환 또는 이중환 아릴 고리, 또는 5-10 원의 포화, 부분 불포화, 또는 방향족 단일환 또는 이중환 고리에서 선택되고 질소, 산소, 또는 황에서 독립적으로 선택된 1-4 헤테로원자를 가지고, 또는

- [0028] 동일 질소 상의 2 개의 R²는 질소와 함께 임의로 치환된 5-8 원의 포화, 부분 불포화, 또는 방향족 고리를 형성하고 질소, 산소, 또는 황에서 독립적으로 선택된 1-4 헤테로원자를 가진다.
- [0029] 본 발명의 화합물은 일반적으로 상기 개시된 것들 및 본원에서 특정 기재된 것들을 포함하고 본원에서 개시된 여러 분류, 하위분류 및 종에 따라 부분적으로 기술된다. 또한, 본 발명은 화합물의 약학적으로 허용가능한 유도체를 제공하며, 이들 화합물, 약학적으로 허용가능한 조성물, 또는 하나 이상의 추가 치료약제와 조합된 이들 중 하나를 이용한 개체 치료방법을 제공한다.
- [0030] **2. 화합물 및 정의:**
- [0031] 특정 작용기 및 화학적 용어들에 대한 정의가 하기 상세하게 기술된다. 본 발명의 목적상, 화학적 원소는 원소 주기율표, CAS 판, *Handbook of Chemistry and Physics*, 75th Ed., 표지 내부, 에 따라 구분되며, 특정 작용기는 일반적으로 본원에 기술된 바와 같이 정의된다. 또한, 유기화학의 일반 원리뿐 아니라 특정 작용 잔기 및 반응성은 *Organic Chemistry*, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith and March *March's Advanced Organic Chemistry*, 5th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001; Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, Inc., New York, 1989; Carruthers, *Some Modern Methods of Organic Synthesis*, 3rd Edition, Cambridge University Press, Cambridge, 1987에 기술되고; 이들 각각의 전체 내용은 본원에 참조로 포함된다.
- [0032] 본 발명의 소정 화합물은 하나 이상의 비대칭 중심을 포함할 수 있고, 따라서 다양한 이성질체 형태, 예를들면, 입체이성질체 및/또는 부분입체이성질체로 존재할 수 있다. 따라서, 본 발명의 화합물과 이들의 약학적 조성물은 독립적인 거울상이성질체, 부분입체이성질체 또는 기하학적 이성질체 형태로 존재하거나, 또는 입체이성질체의 혼합물 형태로 존재한다. 소정 예에서, 본 발명의 화합물은 순수한 거울상이성질체 (enantiopure) 화합물이다. 다른 소정 예에서, 입체이성질체 또는 부분입체이성질체의 혼합물을 제공한다.
- [0033] 또한, 본원에 기술된 소정 화합물은 달리 명시하지 않는 한, 하나이상의 이중결합을 보유하고, Z 또는 E 이성질체로 존재할 수 있다. 본 발명은 다른 이성질체가 실질적으로 존재하지 않는 개별 이성질체 및 대안으로 다양한 이성질체의 혼합물, 예를들면 입체이성질체의 라세미 혼합물로서 화합물을 포괄한다. 상기 화합물 이외에, 본 발명은 이들 화합물의 약학적으로 허용가능한 유도체 및 하나이상의 화합물을 포함하는 조성물 역시 포괄한다.
- [0034] 특정 거울상이성질체가 바람직한 경우, 일부 예에서 상응 거울상이성질체가 실질적으로 존재하지 않도록 제공될 수 있고, 또한 "광학적으로 풍부한"이라고 언급된다. 본원에서 사용되는 "광학적으로-풍부한"이란 하나의 거울상이성질체가 상당히 큰 비율로 화합물이 구성되는 것을 의미한다. 소정 예에서 화합물은 최소한 약 90중량%의 바람직한 거울상이성질체로 구성된다. 다른 예에서, 화합물은 최소한 약 95중량%, 98 중량%, 또는 99중량%의 바람직한 거울상이성질체로 구성된다. 바람직한 거울상이성질체는 본 분야의 기술자에게 공지된 임의 방법, 예를들면 키랄 고압액체크로마토그래피(HPLC) 및 키랄성 염의 형성 및 결정화 또는 비대칭 합성 제조법에 의해 라세미 혼합물로부터 분리될 수 있다. 참고, 예를들면 Jacques, et al., *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen, et al., *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, E.L. *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); Wilen, S.H. *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972).
- [0035] 용어 "헤테로원자"는 하나 이상의 산소, 황, 질소, 인, 또는 규소를 의미한다 (질소, 황, 인, 또는 규소의 임의 산화 형태; 염기성 질소의 4급 형태 또는; 헤테로사이클릭 고리의 치환성 질소, 예를들면 N (3,4-디하이드로-2H-피롤린에서와 같이), NH (피롤리딘에서와 같이) 또는 NR⁺ (N-치환된 피롤리딘에서와 같이) 포함).
- [0036] 본원에서 사용되는 "직접 결합" 또는 "공유결합"은 단일, 이중 또는 삼중결합을 언급한다. 소정 예에서, "직접 결합"은 단일결합을 언급한다.
- [0037] 본원에서 사용되는 용어 "할로" 및 "할로겐"은 불소 (플루오로, -F), 염소 (클로로, -Cl), 브롬 (브로모, -Br), 및 요오드 (요오도, -I)에서 선택된 원자를 언급한다.
- [0038] 본원에서 사용되는 용어 "지방족" 또는 "지방족 기"는 직선형-사슬 (즉, 분지되지 않은), 분지된, 또는 환형 (융합, 가교, 및 스피로-융합 다중환)이며 완전 포화되거나 하나 이상의 불포화 단위를 가지지만 방향족이 아닌 탄화수소 잔기를 나타낸다. 달리 특정되지 않는 한, 지방족 기는 1-6 탄소원자를 가진다. 일부 예에서, 지방족 기는 1-4 탄소원자를 가지고, 또 다른 예에서 지방족 기는 1-3 탄소원자를 가진다. 적합한 지방족 기는, 제한적

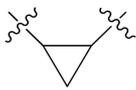
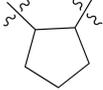
이지는 않지만, 선형 또는 분지형, 알킬, 알케닐, 및 알키닐 기, 및 이들의 수소화물을 포함하며 예를들면 (사이클로알킬)알킬, (사이클로알케닐)알킬 또는 (사이클로알킬)알케닐이다.

[0039] 본원에서 사용되는 용어 "불포화"는 하나 이상의 불포화 단위를 가지는 부분을 의미한다.

[0040] 단독으로 또는 더 큰 잔기의 일부로 사용되는 용어들 "지환족", "탄소환", "카보사이클릴", "카보사이클로", 또는 "카보사이클릭"은 포화 또는 부분 불포화 환형 지방족 단일환 또는 이중환인 3 내지 10 원의 고리 시스템을 언급하고, 여기에서 지방족 고리 시스템은 상기 정의되고 본원에서 기술된 바와 같이 임의로 치환된다. 지환족 기는 제한없이, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥세닐, 사이클로헥세닐, 사이클로헵틸, 사이클로헵테닐, 사이클로옥틸, 사이클로옥테닐, 및 사이클로옥타디에닐을 포함한다. 일부 예에서, 사이클로알킬은 3-6 탄소를 가진다. 용어들 "지환족", "탄소환", "카보사이클릴", "카보사이클로", 또는 "카보사이클릭"은 또한 하나 이상의 방향족 또는 비방향족 고리, 예를들면 데카하이드로나프틸 또는 테트라하이드로나프틸과 융합되는 지방족 고리를 포함하며, 이때 라디칼 또는 부착 지점은 지방족 고리에 있다.

[0041] 본원에서 사용되는, 용어 "사이클로알킬렌"은 2가 사이클로알킬 기를 언급한다. 소정 예에서, 사이클로알킬렌

기는 1,1-사이클로알킬렌 기 (즉, 스피로-융합 고리)이다. 예시적 1,1-사이클로알킬렌 기는  을 포함한다. 다른 예에서, 사이클로알킬렌 기는 1,2-사이클로알킬렌 기 또는 1,3-사이클로알킬렌 기를 포함한다. 예

시적 1,2-사이클로알킬렌 기는  및  을 포함한다.

[0042] 본원에서 사용되는 용어 "알킬"은 1-6 탄소원자를 가지는 지방족 잔기에서 단일 수소 원자를 제거하여 유도되는 포화, 직선형- 또는 분지형-사슬 탄화수소 라디칼을 언급한다. 일부 예에서, 본 발명에서 사용되는 알킬 기는 1-5 탄소원자를 가진다. 다른 예에서, 알킬 기는 1-4 탄소원자를 가진다. 또 다른 예에서, 알킬 기는 1-3 탄소원자를 가진다. 또 다른 예에서, 알킬 기는 1-2 탄소를 가진다. 예시적 알킬 라디칼은, 제한적이지는 않지만, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소-부틸, sec-부틸, sec-펜틸, 이소-펜틸, tert-부틸, n-펜틸, 네오펜틸, n-헥실, sec-헥실, n-헵틸, n-옥틸, n-데실, n-운데실, 도데실 등을 포함한다.

[0043] 본원에서 사용되는 용어 "알케닐"은 최소한 하나의 탄소-탄소 이중결합을 가지는 직선형- 또는 분지형-사슬 지방족 잔기에서 단일 수소원자를 제거하여 유도되는 1가 기를 나타낸다. 소정 예에서, 본 발명에서 사용되는 알케닐 기는 2-6 탄소원자를 가진다. 소정 예에서, 본 발명에서 사용되는 알케닐 기는 2-5 탄소원자를 가진다. 일부 예에서, 본 발명에서 사용되는 알케닐 기는 2-4 탄소원자를 가진다. 다른 예에서, 사용되는 알케닐 기는 2-3 탄소원자를 가진다. 예시적 알케닐 기는 에테닐, 프로페닐, 부테닐, 1-메틸-2-부텐-1-일 등을 포함한다.

[0044] 본원에서 사용되는 용어 "알키닐"은 최소한 하나의 탄소-탄소 삼중결합을 가지는 직선형- 또는 분지형-사슬 지방족 잔기에서 단일 수소원자를 제거하여 유도되는 1가 기를 나타낸다. 소정 예에서, 본 발명에서 사용되는 알키닐 기는 2-6 탄소원자를 가진다. 소정 예에서, 본 발명에서 사용되는 알키닐 기는 2-5 탄소원자를 가진다. 일부 예에서, 본 발명에서 사용되는 알키닐 기는 2-4 탄소원자를 가진다. 다른 예에서, 사용되는 알키닐 기는 2-3 탄소원자를 가진다. 대표적인 알키닐 기는, 제한적이지는 않지만, 에티닐, 2-프로피닐 (프로파길), 1-프로피닐 등을 포함한다.

[0045] 단독으로 또는 "아르알킬", "아르알콕시", 또는 "아릴옥시알킬"에서와 같이 더 큰 잔기의 일부로 사용되는 용어 "아릴"은 총 5-10 고리원을 가지는 단일환 및 이중환 고리 시스템을 언급하고 여기에서 시스템의 최소한 하나의 고리는 방향족이고 시스템의 각각의 고리는 3-4 고리원을 가진다. 용어 "아릴"은 용어 "아릴 고리"와 상호교환되어 사용될 수 있다. 본 발명의 소정 예에서, "아릴"은 방향족 고리 시스템을 언급하고, 제한적이지는 않지만 페닐, 바이페닐, 나프틸, 안트라실 등을 포함하며, 하나 이상의 치환기를 가질 수 있다. 또한 본원에서 사용되는 용어 "아릴" 범위에는 하나 이상의 비-방향족 고리, 예를들면 인다닐, 프탈리미딜, 나트티미딜, 페난트리디닐, 또는 테트라하이드로나프틸 등에 융합된 방향족 고리 기를 포함한다.

[0046] 단독으로 또는 "헤테로아르알킬", 또는 "헤테로아르알콕시"와 같은 더 큰 잔기의 일부로 사용되는 용어들 "헤테로아릴" 및 "헤테로아르-"은 5-10 고리원자, 바람직하게는 5, 6, 또는 9 고리원자들을 가지고; 6, 10, 또는 14 p 전자들이 환 배열에서 공유되고; 및 탄소원자 외에 1-5 헤테로원자를 가지는 기를 언급한다. 용어 "헤테로원자"는 질소, 산소, 또는 황을 언급하고, 질소 또는 황의 임의 산화 형태 및 염기 질소의 임의 4급 형태를 포함한다. 헤테로아릴 기는, 제한됨이 없이, 티에닐, 푸라닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라

졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 티아디아졸릴, 피리딜, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 인돌리지닐, 푸리닐, 나프트리디닐, 및 프테리디닐을 포함한다. 본원에서 사용되는 용어들 "헤테로아릴" 및 "헤테로아르-"은 또한 하나 이상의 아릴, 지환족, 또는 헤테로사이클릴 고리에 융합된 헤테로방향족 고리 기를 포함하며, 이때 라디칼 또는 부착 지점은 헤테로방향족 고리에 있다. 비제한적 예로는 인돌릴, 이소인돌릴, 벤조티에닐, 벤조푸라닐, 디벤조푸라닐, 인다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤즈티아졸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 신놀리닐, 프탈라지닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 4H-퀴놀리지닐, 카바졸릴, 아크리디닐, 페나지닐, 페노티아지닐, 페녹사지닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 테트라하이드로이소퀴놀리닐, 및 피리도[2,3-b]-1,4-옥사진-3(4H)-온을 포함한다. 헤테로아릴 기는 단일환 또는 이중환일 수 있다. 용어 "헤테로아릴"은 용어들 "헤테로아릴 고리", "헤테로아릴 기", 또는 "헤테로방향족"과 상호교환되어 사용될 수 있으며, 이들 용어들은 임의로 치환된 고리들을 포함한다. 용어 "헤테로아르알킬"은 헤테로아릴로 치환된 알킬 기를 언급하고, 여기에서 알킬 및 헤테로아릴 부분은 독립적으로 임의로 치환된다.

[0047] 본원에서 사용되는 용어들 "헤테로사이클", "헤테로사이클릴", "헤테로사이클릭 라디칼", 및 "헤테로사이클릭 고리"는 상호교환되어 사용될 수 있고, 안정한 4- 내지 7-원의 단일환 또는 7-10-원의 이중환 헤테로사이클릭 잔기를 언급하며 이것은 포화되거나 부분적으로 불포화되며, 탄소원자 이외에 하나 이상의, 바람직하게는 1-4 헤테로원자를 가진다. 헤테로사이클의 고리원자를 참조하여 사용될 때, 용어 "질소"는 치환된 질소를 포함한다. 예시와 같이, 산소, 황 또는 질소에서 선택된 0-3 헤테로원자를 가지는 포화 또는 부분 불포화 고리에서, 질소는 N (3,4-디하이드로-2H-피롤릴에서와 같이), NH (피롤리디닐에서와 같이), 또는 ⁺NR (N-치환된 피롤리디닐에서와 같이)일 수 있다.

[0048] 임의 헤테로원자 또는 탄소원자에 있는 측쇄에 부착되어 헤테로사이클릭 고리는 안정한 구조가 될 수 있고 고리 임의 원자들은 치환된다. 이러한 포화 또는 부분 불포화 헤테로사이클릭 라디칼들의 예로는, 제한없이, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로티에닐, 피롤리디닐, 피롤리도닐, 피페리디닐, 피롤리닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 테트라하이드로이소퀴놀리닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 옥사졸리디닐, 피페라지닐, 디옥사닐, 디옥솔라닐, 디아제피닐, 옥사제피닐, 티아제피닐, 모르폴리닐, 및 퀴누클리디닐을 포함한다. 용어들 "헤테로사이클", "헤테로사이클릴", "헤테로사이클릴 고리", "헤테로사이클릭 기", "헤테로사이클릭 잔기", 및 "헤테로사이클릭 라디칼"들은 본원에서 상호교환되어 사용되며, 하나 이상의 아릴, 헤테로아릴, 또는 지환족 고리, 예를들면 인돌리닐, 3H-인돌릴, 크로마닐, 페난트리디닐, 또는 테트라하이드로퀴놀리닐에 헤테로사이클릴 고리가 융합된 기를 포함하며, 이때 라디칼 또는 부착 지점은 헤테로사이클릴 고리에 있다. 헤테로사이클릴 기는 단일환 또는 이중환 고리일 수 있다. 용어 "헤테로사이클릴알킬"은 헤테로사이클릴로 치환된 알킬 기를 언급하며, 여기에서 알킬 및 헤테로사이클릴 부분은 독립적으로 임의로 치환된다.

[0049] 본원에서 사용되는, 용어 "부분 불포화"는 고리 원자들 간 최소한 하나의 이중결합 또는 삼중결합을 가지는 고리 부분을 의미한다. 용어 "부분 불포화"는 다중 불포화 위치를 가지는 고리를 포함하며 아릴 또는 헤테로아릴 부분을 포함하는 것은 아니다.

[0050] 용어 "알킬렌"은 2가 알킬 기를 언급한다. "알킬렌 사슬"은 폴리메틸렌 기, 즉, $-(CH_2)_n-$ 이며, 여기에서 n은 양의 정수, 바람직하게는 1 내지 6, 1 내지 4, 1 내지 3, 1 내지 2, 또는 2 내지 3이다. 치환된 알킬렌 사슬은 하나 이상의 메틸렌 수소원자가 치환기로 치환되는 폴리메틸렌 기이다. 적합한 치환기는 하기 치환된 지방족 기에 대하여 정의된 것들을 포함한다.

[0051] 본원에서 사용되는 알킬렌 사슬은 또한 작용기에 의해 임의로 치환될 수 있다. 내부 메틸렌 단위가 작용기에 의해 치환될 때 알킬렌 사슬은 작용기에 의해 "치환된다". 적합한 "치환 작용기"는 본 명세서 및 청구범위에 기술된다.

[0052] 본원에서 사용되는, 본 발명의 화합물들은 "임의로 치환된" 잔기를 가질 수 있다. 일반적으로, 용어 "치환된"는, 용어 "임의로" 가 선행되는지와 무관하게, 지정 잔기의 하나 이상의 수소가 적합한 치환기로 치환되는 것을 의미한다. 달리 표시되지 않는 한, "임의로 치환된" 기는 기의 치환가능한 위치에 적합한 치환기를 가지고, 임의 구조체에서 하나 이상의 위치가 특정 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 치환될 때, 치환기는 각 위치에서 동일하거나 다를 수 있다. 본 발명에서 제시되는 치환기들의 조합은 안정한 또는 화학적으로 가능한 화합물에 이르는 것들이다. 본원에서 사용되는 용어 "안정한"은 제조, 검출 및 소정 예에서, 회수, 정제 및 본원에 개시된 하나 이상의 용도 조건에서 실질적으로 변경되지 않는 화합물을 의미한다.

[0053] "임의로 치환된" 기의 치환가능한 탄소원자에 적합한 1가 치환기들은 독립적으로 할로겐; $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$; $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-4}SR^\circ$; R° 으로 치환될 수 있는 $-(CH_2)_{0-4}Ph$; R° 으로 치환될 수 있는 $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$; R° 으로 치환될 수 있는 $-CH=CHPh$; $-NO_2$; $-CN$; $-N_3$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)C(S)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$; $-C(S)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^\circ_3$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^\circ$; $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^\circ$; $SC(S)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$; $-C(S)NR^\circ_2$; $-C(S)SR^\circ$; $-C(S)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^\circ_2$; $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(O)C(O)R^\circ$; $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$; $-C(NOR^\circ)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}SSR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^\circ$; $-S(O)_2NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$; $-N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(NH)NR^\circ_2$; $-P(O)_2R^\circ$; $-P(O)R^\circ$; $-OP(O)R^\circ$; $-OP(O)(OR^\circ)_2$; SiR°_3 ; $-(C_{1-4}$ 직선형 또는 분지형 알킬렌)O-N(R[°])₂; 또는 $-(C_{1-4}$ 직선형 또는 분지형 알킬렌)C(O)O-N(R[°])₂

[0054]

[0055] 이고, 여기에서 각 R[°]은 하기 정의된 바와 같이 치환될 수 있고 독립적으로 수소, C₁₋₆ 지방족, -CH₂Ph, -O(CH₂)₀₋₁Ph, 또는 질소, 산소, 또는 황에서 독립적으로 선택된 0-4 헤테로원자를 가지는 4-6-원의 포화, 부분 불포화, 또는 아릴 고리이거나, 또는 상기 정의에도 불구하고, 두 개의 독립적인 R[°]이 개체 원자(들)과 함께 질소, 산소, 또는 황에서 독립적으로 선택된 0-4 헤테로원자를 가지는 3-12-원의 포화, 부분 불포화, 또는 단일환 또는 이중환 고리를 형성하며, 하기 정의된 바와 같이 치환된다.

[0056] R[°](또는 두 개의 독립적인 R[°]이 개체 원자들과 함께 형성한 고리)에 적합한 1가 치환기는 독립적으로 할로겐, $-(CH_2)_{0-2}R^\bullet$, $-(\text{할로 } R^\bullet)$, $-(CH_2)_{0-2}OH$, $-(CH_2)_{0-2}OR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}CH(OR^\bullet)_2$; $-O(\text{할로 } R^\bullet)$, $-CN$, $-N_3$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)R^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}SR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}SH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NHR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}NR^\bullet_2$, $-NO_2$, $-SiR^\bullet_3$, $-OSiR^\bullet_3$, $-C(O)SR^\bullet$, $-(C_{1-4}$ 직선형 또는 분지형 알킬렌)C(O)OR[°], 또는 -SSR[°]

[0057]

[0058] 이고, 여기에서 각 R[•]은 치환되지 않거나 "할로"가 선행되는 경우에 하나 이상의 할로겐으로만 치환되며, C₁₋₄ 지방족, -CH₂Ph, -O(CH₂)₀₋₁Ph, 또는 질소, 산소, 또는 황에서 독립적으로 선택된 0-4 헤테로원자를 가지는 5-6-원의 포화, 부분 불포화, 또는 아릴 고리에서 독립적으로 선택된다. R[°]의 포화 탄소원자에 적합한 2가 치환기는 =O 및 =S을 포함한다.

[0059] "임의로 치환된" 기의 포화 탄소원자에 적합한 2가 치환기는 다음을 포함한다: =O, =S, =NNR^{*}, =NNHC(O)R^{*}, =NNHC(O)OR^{*}, =NNHS(O)₂R^{*}, =NR^{*}, =NOR^{*}, -O(C(R^{*})₂)₂₋₃O-, 또는 -S(C(R^{*})₂)₂₋₃S-, 여기에서 각 R^{*}는 수소, 하기 정의된 바와 같이 치환되는 C₁₋₆ 지방족, 또는 질소, 산소, 또는 황에서 독립적으로 선택된 0-4 헤테로원자를 가지는 비치환 5-6-원의 포화, 부분 불포화, 또는 아릴 고리에서 선택된다. "임의로 치환된" 기의 치환가능한 인 접 탄소들에 결합하는 적합한 2가 치환기는: -O(CR^{*})₂₋₃O-을 포함하며, 여기에서 각 R^{*}는 수소, 하기 정의된 바와 같이 치환되는 C₁₋₆ 지방족, 또는 질소, 산소, 또는 황에서 독립적으로 선택된 0-4 헤테로원자를 가지는 비치환 5-6-원의 포화, 부분 불포화, 또는 아릴 고리에서 선택된다.

[0060] R^{*}의 지방족 기에 적합한 치환기는 할로겐, $-R^\bullet$, $-(\text{할로 } R^\bullet)$, $-OH$, $-OR^\bullet$, $-O(\text{할로 } R^\bullet)$, $-CN$, $-C(O)OH$,

$-C(O)OR^{\bullet}$, $-NH_2$, $-NHR^{\bullet}$, $-NR_2^{\bullet}$, 또는 $-NO_2$ 이고, 여기에서 각 R^{\bullet} 은 치환되지 않거나 "할로"가 선행되는 경우에 하나 이상의 할로젠으로만 치환되며, 독립적으로 C_{1-4} 지방족, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, 또는 질소, 산소, 또는 황에서 독립적으로 선택된 0-4 헤테로원자를 가지는 5-6-원의 포화, 부분 불포화, 또는 아릴 고리이다.

[0061] "임의로 치환된" 기의 치환가능한 질소에 적합한 치환기는 $-R^{\dagger}$, $-NR_2^{\dagger}$, $-C(O)R^{\dagger}$, $-C(O)OR^{\dagger}$, $-C(O)C(O)R^{\dagger}$, $-C(O)CH_2C(O)R^{\dagger}$, $-S(O)_{2R^{\dagger}}$, $-S(O)_2NR_2^{\dagger}$, $-C(S)NR_2^{\dagger}$, $-C(NH)NR_2^{\dagger}$, 또는 $-N(R^{\dagger})S(O)_2R^{\dagger}$ 를 포함하고; 여기에서 각 R^{\dagger} 은 독립적으로 수소, 하기 정의된 바와 같이 치환되는 C_{1-6} 지방족, 비치환된 $-OPh$, 또는 질소, 산소, 또는 황에서 독립적으로 선택된 0-4 헤테로원자를 가지는 비치환된 5-6-원의 포화, 부분 불포화, 또는 아릴 고리이거나, 또는 상기 정의에도 불구하고, 두 개의 독립적인 R^{\dagger} 가 개체 원자(들)과 함께 질소, 산소, 또는 황에서 독립적으로 선택된 0-4 헤테로원자를 가지는 비치환된 3-12-원의 포화, 부분 불포화, 또는 단일환 또는 이중환 고리를 형성한다.

[0062] R^{\dagger} 의 지방족 기에 적합한 치환기는 독립적으로 할로젠, $-R^{\bullet}$, $-(\text{할로}R^{\bullet})$, $-OH$, $-OR^{\bullet}$, $-O(\text{할로}R^{\bullet})$, $-CN$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^{\bullet}$, $-NH_2$, $-NHR^{\bullet}$, $-NR_2^{\bullet}$, 또는 $-NO_2$ 이고, 여기에서 각 R^{\bullet} 은 치환되지 않거나 "할로"가 선행되는 경우에 하나 이상의 할로젠으로만 치환되며, 독립적으로 C_{1-4} 지방족, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, 또는 질소, 산소, 또는 황에서 독립적으로 선택된 0-4 헤테로원자를 가지는 5-6-원의 포화, 부분 불포화, 또는 아릴 고리이다.

[0063] **3. 예시적 화합물 설명:**

[0064] 상기 일반적으로 정의된 바와 같이, 각각의 R^x 및 R^y 는 $-R^2$, 할로, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^2$, $-SR^2$, $-N(R^2)_2$, $-C(O)R^2$, $-CO_2R^2$, $-C(O)C(O)R^2$, $-C(O)CH_2C(O)R^2$, $-S(O)R^2$, $-S(O)_2R^2$, $-C(O)N(R^2)_2$, $-SO_2N(R^2)_2$, $-OC(O)R^2$, $-N(R^2)C(O)R^2$, $-N(R^2)N(R^2)_2$, $-N(R^2)-C(=NR^2)N(R^2)_2$, $-C(=NR^2)N(R^2)_2$, $-C=NOR^2$, $-N(R^2)C(O)N(R^2)_2$, $-N(R^2)SO_2N(R^2)_2$, $-N(R^2)SO_2R^2$, 또는 $-OC(O)N(R^2)_2$ 에서 독립적으로 선택되고, 여기에서 R^2 는 상기 정의되고 본원에 기술된 바와 같다.

[0065] 소정 예에서, 각각의 R^x 및 R^y 는 $-R^2$, 할로, $-OR^2$, $-N(R^2)_2$, $-OC(O)R^2$, $-N(R^2)C(O)R^2$, $-N(R^2)N(R^2)_2$, $-N(R^2)C(O)N(R^2)_2$, $-N(R^2)SO_2N(R^2)_2$, $-N(R^2)SO_2R^2$, 또는 $-OC(O)N(R^2)_2$ 에서 독립적으로 선택되고; 여기에서 R^2 는 상기 정의되고 본원에 기술된 바와 같다. 일부 예에서, 각각의 R^x 및 R^y 는 $-R^2$, 할로, $-OR^2$, 및 $-N(R^2)_2$ 에서 독립적으로 선택된다. 다른 예에서, 각각의 R^x 및 R^y 는 독립적으로 수소, 할로, $-OR^2$, $-N(R^2)_2$, 또는 C_{1-6} 지방족 또는 질소, 산소, 또는 황에서 독립적으로 선택된 1-4 헤테로원자를 가지는 5-10 원의 포화, 부분 불포화, 또는 방향족 단일환 또는 이중환 고리에서 선택된 임의로 치환된 기이다.

[0066] 소정 예에서, R^x 는 $-R^2$, 할로, $-CN$, 또는 $-CO_2R^2$ 에서 선택된다.

[0067] 소정 예에서, R^x 는 R^2 또는 할로이다. 일부 예에서, R^x 는 수소, CN, 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 기, 또는 할로이다. 소정 예에서, R^x 는 수소이다. 소정 예에서, R^x 는 플루오로, 클로로 또는 브로모이다. 다른 예에서, R^x 는 클로로이다.

[0068] 소정 예에서, R^x 는 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 기이다. 일부 예에서, R^x 는 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬 기이다. 다른 예에서, R^x 는 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬 기이다. 소정 예에서, R^x 는 임의로 치환된 메틸, 에틸, n-프로필 또는 이소프로필 기이다. 일 예에 의하면, R^x 는 임의로 치환된 메틸 기이다. 다른 예에 의하면, C_{1-6} 지방족, C_{1-6} 알

킬, C₁₋₃ 알킬, n-프로필, 이소프로필, 에틸 또는 메틸 기에 존재하는 하나 이상의 치환기는 -N(R²)₂를 포함하며, 여기에서 R²는 상기 정의되고 본원에 기술된 바와 같다. 소정 예에서, R^x는 -CF₃이다.

[0069] 예시적 R^x 기는 아래 실시예의 표 1, 3, 4, 및 5에 개시된 것들을 포함한다.

[0070] 소정 예에서, R^y는 -R², -OR², 또는 -N(R²)₂에서 선택된다. 소정 예에서, R^y는 수소, -OR², -N(R²)₂, 또는 C₁₋₆ 지방족 또는 질소, 산소, 또는 황에서 독립적으로 선택된 1-4 헤테로원자를 가지는 5-10 원의 포화, 부분 불포화, 또는 방향족 단일환 또는 이중환 고리에서 선택된 임의로 치환된 기에서 독립적으로 선택된다.

[0071] 소정 예에서, R^y는 수소이다.

[0072] 일부 예에서, R^y는 임의로 치환된 C₁₋₆ 지방족 기이다. 다른 예에서, R^y는 임의로 치환된 C₂₋₆ 지방족 기이다. 소정 예에서, R^y는 임의로 치환된 C₂₋₆ 알케닐 기이다. 소정 예에서, R^y는 임의로 치환된 C₂₋₆ 알키닐 기이다. 일 예에 의하면, R^y는 임의로 치환된 C₂₋₅ 알키닐 기이다. 다른 예에 의하면, C₁₋₆ 지방족, C₂₋₆ 지방족, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐 또는 C₂₋₅ 알키닐 R^y 기에 존재하는 치환기들은 -(CH₂)₀₋₄OR⁰ 또는 -(CH₂)₀₋₄N(R⁰)₂ 기를 포함하고, 여기에서 R⁰은 상기 정의되고 본원에 기술된 바와 같다.

[0073] 소정 예에서, R^y는 임의로 치환된 C₆₋₁₀ 단일환 또는 이중환 아릴 고리이다. 소정 예에서, R^y는 임의로 치환된 C₈₋₁₀ 이중환 아릴 고리이다. 일부 예에서, R^y는 임의로 치환된 페닐 고리이다.

[0074] 일 예에 의하면, R^y는 질소, 산소, 또는 황에서 독립적으로 선택된 1-4 헤테로원자를 가지는 임의로 치환된 5-10 원의 포화 단일환 또는 이중환 고리이다. 소정 예에서, R^y는 질소, 산소, 또는 황에서 독립적으로 선택된 1-4 헤테로원자를 가지는 임의로 치환된 5,6- 또는 6,6-융합 포화 이중환 고리이다. 일부 예에서, R^y는 질소, 산소, 또는 황에서 독립적으로 선택된 1-4 헤테로원자를 가지는 임의로 치환된 5-6 원의 포화 단일환 고리이다. 다른 예에서, R^y는 질소, 산소, 또는 황에서 독립적으로 선택된 1-2 헤테로원자를 가지는 임의로 치환된 5-6 원의 포화 단일환 고리이다.

[0075] 소정 예에서, R^y는 질소, 산소, 또는 황에서 독립적으로 선택된 1-2 헤테로원자를 가지는 임의로 치환된 5-원의 포화 단일환 고리이다. 일부 예에서, R^y는 질소, 산소, 또는 황에서 독립적으로 선택된 2 헤테로원자들을 가지는 임의로 치환된 5-원의 포화 단일환 고리이다. 다른 예에서, R^y는 질소 또는 산소에서 독립적으로 선택된 2 헤테로원자들을 가지는 임의로 치환된 5-원의 포화 단일환 고리이다.

[0076] 소정 예에서, R^y는 질소, 산소, 또는 황에서 독립적으로 선택된 1-2 헤테로원자를 가지는 임의로 치환된 6-원의 포화 단일환 고리이다. 일부 예에서, R^y는 질소, 산소, 또는 황에서 독립적으로 선택된 2 헤테로원자들을 가지는 임의로 치환된 6-원의 포화 단일환 고리이다. 다른 예에서, R^y는 질소 또는 산소에서 독립적으로 선택된 2 헤테로원자들을 가지는 임의로 치환된 6-원의 포화 단일환 고리이다.

[0077] 예시적 R^y 기는 임의로 치환된 옥타하이드로아조시닐, 티오사이클로펜타닐, 티오사이클로헥사닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 테트라하이드로티오피라닐, 테트라하이드로티오펜닐, 디티올라닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 디옥사닐, 티옥사닐, 모르폴리닐, 옥사티올라닐, 이미다졸리디닐, 옥사티올라닐, 옥사졸리디닐, 또는 티아졸리디닐 기를 포함한다. 소정 예에서, R^y는 임의로 치환된 이미다졸리디닐, 옥사티올라닐, 옥사졸리디닐, 또는 티아졸리디닐 기이다. 일부 예에서, R^y는 임의로 치환된 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 또는 피롤리디닐 기이다. 다른 예에서, R^y는 임의로 치환된 모르폴리닐 기이다.

- [0078] 소정 예에서, R^y 는 질소, 산소, 또는 황에서 선택된 1-3 헤테로원자를 가지는 임의로 치환된 5-원의 헤테로아릴 고리이다. 일부 예에서, R^y 는 질소, 산소, 또는 황에서 선택된 1-2 헤테로원자를 가지는 임의로 치환된 5-원의 헤테로아릴 고리이다. 다른 예에서, R^y 는 질소, 산소, 또는 황에서 선택된 2 헤테로원자들을 가지는 임의로 치환된 5-원의 헤테로아릴 고리이다. 일 측면에 따르면, R^y 는 질소, 산소, 또는 황에서 선택된 1개의 헤테로원자를 가지는 임의로 치환된 5-원의 헤테로아릴 고리이다. 소정 예에서, R^y 는 1개의 질소 원자 및 추가로 황 또는 산소에서 선택된 헤테로원자를 가지는 임의로 치환된 5-원의 헤테로아릴 고리이다. 예시적 R^y 기는 임의로 치환된 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 티오펜릴, 푸라닐, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 티아디아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 또는 옥사디아지올릴 기를 포함한다.
- [0079] 소정 예에서, R^y 는 질소, 산소, 또는 황에서 독립적으로 선택된 1-4 헤테로원자를 가지는 임의로 치환된 6-원의 헤테로아릴 고리이다. 일부 예에서, R^y 는 1-3 질소 원자를 가지는 임의로 치환된 6-원의 헤테로아릴 고리이다. 다른 예에서, R^y 는 1-2 질소원자를 가지는 임의로 치환된 6-원의 헤테로아릴 고리이다. 일 측면에 의하면, R^y 는 2 헤테로원자인 질소원자들을 가지는 임의로 치환된 6-원의 헤테로아릴 고리이다. 예시적 R^y 기는 임의로 치환된 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피라지닐, 피리다지닐, 트리아지닐, 또는 테트라지닐 기를 포함한다. 소정 예에서, R^y 는 임의로 치환된 피리디닐 기이다.
- [0080] 소정 예에서, R^y 는 질소, 산소, 또는 황에서 독립적으로 선택된 1-3 헤테로원자를 가지는 임의로 치환된 5-10 원의 부분 불포화 단일환 또는 이중환 고리이다. 일부 예에서, R^y 는 질소, 산소, 또는 황에서 독립적으로 선택된 1-2 헤테로원자를 가지는 임의로 치환된 5-6 원의 부분 불포화 단일환 고리이다. 다른 예에서, R^y 는 임의로 치환된 테트라하이드로피리디닐 기이다.
- [0081] 소정 예에서, R^y 는 질소, 산소, 또는 황에서 독립적으로 선택된 1-4 헤테로원자를 가지는 임의로 치환된 8-10 원의 방향족 이중환 헤테로아릴 고리이다. 일부 예에서, R^y 는 질소, 산소, 또는 황에서 독립적으로 선택된 1-4 헤테로원자를 가지는 임의로 치환된 5,6-융합된 헤테로아릴 고리이다. 다른 예에서, R^y 는 질소, 산소, 또는 황에서 독립적으로 선택된 1-2 헤테로원자를 가지는 임의로 치환된 5,6-융합된 헤테로아릴 고리이다. 소정 예에서, R^y 는 질소, 산소, 또는 황에서 독립적으로 선택된 1개의 헤테로원자를 가지는 임의로 치환된 5,6-융합된 헤테로아릴 고리이다.
- [0082] 소정 예에서, R^y 는 질소, 산소, 또는 황에서 독립적으로 선택된 1-4 헤테로원자를 가지는 임의로 치환된 6,6-융합된 헤테로아릴 고리이다. 일부 예에서, R^y 는 질소, 산소, 또는 황에서 독립적으로 선택된 1-2 헤테로원자를 가지는 임의로 치환된 6,6-융합된 헤테로아릴 고리이다. 다른 예에서, R^y 는 질소, 산소, 또는 황에서 독립적으로 선택된 1 헤테로원자를 가지는 임의로 치환된 6,6-융합된 헤테로아릴 고리이다. 일 측면에 의하면, R^y 는 질소, 산소, 또는 황에서 독립적으로 선택된 2 헤테로원자를 가지는 임의로 치환된 6,6-융합된 헤테로아릴 고리이다. 예시적 R^y 기는 임의로 치환된 벤조푸라닐, 티아나프테닐, 피롤리지닐, 인돌릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 벤즈이미다졸릴, 이미다조피리디닐, 푸리닐, 인다졸릴, 피롤로피리디닐, 신놀리닐, 퀴나졸리닐, 프탈라지닐, 나프트리디닐, 또는 퀴녹살리닐 기를 포함한다. 일부 예에서, R^y 는 피롤릴피리디닐, 이미다조피리디닐, 또는 푸리닐 기이다. 다른 예에서, R^y 는 피롤릴피리디닐 기이다.
- [0083] 소정 예에서, R^y 는 $-OR^2$ 이고, 여기에서 R^2 는 상기에서 정의되고 본원에 기재된 바와 같다. 소정 예에서, R^y 는 $-OR^2$ 이고, 여기에서 R^2 는 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 기이다. 일부 예에서, R^y 는 $-OR^2$ 이고, 여기에서 R^2 는 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 기이다. 다른 예에서, R^y 는 $-OR^2$ 이고, 여기에서 R^2 는 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬 기이다. 일 측면에 의하면, R^y 는 $-OR^2$ 이고, 여기에서 R^2 는 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬 기이다. 다른 예에서, R^y 는 $-OR^2$

이고, 여기에서 R^2 는 임의로 치환된 C_{1-2} 알킬 기이다. 일부 예에서, R^y 는 $-OCH_3$ 이다. 다른 예에서, R^y 는 $-OH$ 이다. 또 다른 예에서, R^y 는 $-OR^2$ 이고, 여기에서 R^2 는 $-(CH_2)_{0-3}CH_2N(R^0)_2$ 이고, 각 R^0 는 본원에서 정의되고 기술된 바와 같다.

[0084] 소정 예에서, R^y 는 $-N(R^2)_2$ 이고, 여기에서 R^2 는 상기에서 정의되고 본원에서 기술된 바와 같다. 다른 예에서, R^y 는 $-N(R^2)$ 이고, 여기에서 각 R^2 는 독립적으로 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 기이다.

[0085] 소정 예에서, R^y 는 $-NH_2$ 이다.

[0086] 소정 예에서, R^y 는 $-NHR^2$ 이고, 여기에서 R^2 는 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 기이다. 일부 예에서, R^y 는 $-NHR^2$ 이고, 여기에서 R^2 는 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬 기이다. 다른 예에서, R^y 는 $-NHR^2$ 이고, 여기에서 R^2 는 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬 기이다. 일 측면에 의하면, R^y 는 $-NHR^2$ 이고, 여기에서 R^2 는 임의로 치환된 메틸 또는 에틸이다. 예시적 R^y 는 $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-NHCH_2CH_2CH_3$, $-NHCH(CH_3)_2$, 또는 $-NH(C_3H_5)$, $NHCH_2CH_2CH_2OH$, 및 $-N(CH_2CH_2)_2O$, $-NHCH_2CH_2CH_2NH(CH_3)_2$ 을 포함한다.

[0087] 소정 예에서, R^y 는 $-N(R^2)_2$ 이고, 여기에서 각 R^2 는 독립적으로 수소 또는 임의로 치환된 C_{6-10} 단일환 또는 이중환 아릴 고리이다. 소정 예에서, R^y 는 $-NHR^2$ 이고, 여기에서 R^2 는 임의로 치환된 C_{6-10} 단일환 또는 이중환 아릴 고리이다. 소정 예에서, R^y 는 $-NHR^2$ 이고, 여기에서 R^2 는 임의로 치환된 C_6 단일환 아릴 고리이다. 소정 예에서, R^y 는 $-NHR^2$ 이고, 여기에서 R^2 는 임의로 치환된 C_{8-10} 이중환 아릴 고리이다.

[0088] 소정 예에서, R^y 는 $-NHR^2$ 이고, 여기에서 R^2 는 질소, 산소, 또는 황에서 독립적으로 선택된 1-4 헤테로원자를 가지는 임의로 치환된 5-10 원의 단일환 또는 이중환 헤테로아릴 고리이다. 일부 예에서, R^y 는 $-NHR^2$ 이고, 여기에서 R^2 는 질소, 산소, 또는 황에서 독립적으로 선택된 1-4 헤테로원자를 가지는 임의로 치환된 5-6 원의 헤테로아릴 고리이다. 다른 예에서, R^y 는 $-NHR^2$ 이고, 여기에서 R^2 는 질소, 산소, 또는 황에서 독립적으로 선택된 1-2 헤테로원자를 가지는 임의로 치환된 5-6 원의 헤테로아릴 고리이다. 소정 측면에서, R^y 는 $-NHR^2$ 이고, 여기에서 R^2 는 1-2 질소원자를 가지는 임의로 치환된 5-6 원의 헤테로아릴 고리이다.

[0089] 소정 예에서, R^y 는 $-NHR^2$ 이고, 여기에서 R^2 는 질소, 산소, 또는 황에서 선택된 1-2 헤테로원자를 가지는 임의로 치환된 5 원의 헤테로아릴 고리이다. 일부 예에서, R^y 는 $-NHR^2$ 이고, 여기에서 R^2 는 질소, 산소, 또는 황에서 선택된 2 헤테로원자들을 가지는 임의로 치환된 5 원의 헤테로아릴 고리이다. 다른 예에서, R^y 는 $-NHR^2$ 이고, 여기에서 R^2 는 질소, 산소, 또는 황에서 선택된 1개의 헤테로원자를 가지는 임의로 치환된 5원의 헤테로아릴 고리이다. 소정 예에서, R^y 는 $-NHR^2$ 이고, 여기에서 R^2 는 질소 원자 및 황 또는 산소에서 선택된 다른 헤테로원자를 가지는 임의로 치환된 5 원의 헤테로아릴 고리이다.

[0090] 소정 예에서, R^y 는 $-NHR^2$ 이고, 여기에서 R^2 는 질소, 산소, 또는 황에서 독립적으로 선택된 1-2 헤테로원자를 가지는 임의로 치환된 6 원의 헤테로아릴 고리이다. 소정 예에서, R^y 는 $-NHR^2$ 이고, 여기에서 R^2 는 질소, 산소, 또는 황에서 독립적으로 선택된 1 헤테로원자를 가지는 임의로 치환된 6 원의 헤테로아릴 고리이다. 소정 예에서, R^y 는 $-NHR^2$ 이고 여기에서 R^2 는 질소, 산소, 또는 황에서 독립적으로 선택된 2 헤테로원자들을 가지는 임의로 치환된 6 원의 헤테로아릴 고리이다. 소정 예에서, R^y 는 $-NHR^2$ 이고, 여기에서 R^2 는 질소에서 선택된 1 헤테로원자 및 황 또는 산소에서 선택된 1 헤테로원자를 가지는 임의로 치환된 6 원의 헤테로아릴 고리이다.

- [0091] 소정 예에서, R^y 는 $-NHR^2$ 이고, 여기에서 R^2 는 질소, 산소, 또는 황에서 독립적으로 선택된 1-4 헤테로원자를 가지는 임의로 치환된 5,6-융합된 헤테로아릴 고리이다. 일부 예에서, R^y 는 $-NHR^2$ 이고, 여기에서 R^2 는 질소, 산소, 또는 황에서 독립적으로 선택된 1-2 헤테로원자를 가지는 임의로 치환된 5,6-융합된 헤테로아릴 고리이다. 다른 예에서, R^y 는 $-NHR^2$ 이고, 여기에서 R^2 는 질소, 산소, 또는 황에서 독립적으로 선택된 1 헤테로원자를 가지는 임의로 치환된 5,6-융합된 헤테로아릴 고리이다. 소정 측면에서, R^y 는 $-NHR^2$ 이고, 여기에서 R^2 는 질소, 산소, 또는 황에서 독립적으로 선택된 2 헤테로원자들을 가지는 임의로 치환된 5,6-융합된 헤테로아릴 고리이다.
- [0092] 소정 예에서, R^y 는 $-NHR^2$ 이고, 여기에서 R^2 는 질소, 산소, 또는 황에서 독립적으로 선택된 1-4 헤테로원자를 가지는 임의로 치환된 6,6-융합된 헤테로아릴 고리이다. 일부 예에서, R^y 는 $-NHR^2$ 이고, 여기에서 R^2 는 질소, 산소, 또는 황에서 독립적으로 선택된 1-2 헤테로원자를 가지는 임의로 치환된 6,6-융합된 헤테로아릴 고리이다. 다른 예에서, R^y 는 $-NHR^2$ 이고, 여기에서 R^2 는 질소, 산소, 또는 황에서 독립적으로 선택된 2 헤테로원자들을 가지는 임의로 치환된 6,6-융합된 헤테로아릴 고리이다. 소정 측면에서, R^y 는 $-NHR^2$ 이고, 여기에서 R^2 는 질소, 산소, 또는 황에서 독립적으로 선택된 2 헤테로원자들을 가지는 임의로 치환된 6,6-융합된 헤테로아릴 고리이다.
- [0093] 소정 예에서, R^y 는 $-NHR^2$ 이고, 여기에서 R^2 는 임의로 치환된 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 트리아지닐, 테트라지닐, 테트라졸릴, 피롤리지닐, 인돌릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 벤지드미다졸릴, 피롤리피리디닐, 인다졸릴, 신놀리닐, 퀴나졸리닐, 프탈라지닐, 나프트리디닐, 퀴녹살리닐, 티오페닐, 티에피닐, 티아나프테닐, 푸라닐, 벤조푸라닐, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 티아디아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 또는 옥사디아지올릴 기이다. 다른 예에서, R^y 는 $-NHR^2$ 이고, 여기에서 R^2 는 임의로 치환된 피리디닐, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 옥사졸릴, 또는 이속사졸릴 기이다. 소정 예에서, R^y 는 $-NHR^2$ 이고, 여기에서 R^2 는 임의로 치환된 피리디닐, 티아졸릴 또는 이속사졸릴 기이다.
- [0094] 소정 예에서, R^y 는 $-N(R^2)_2$ 이고, 여기에서 동일 질소에 있는 두 R^2 들은 질소와 함께 질소, 산소, 또는 황에서 독립적으로 선택된 1-4 헤테로원자를 가지는 5-8원의 포화, 부분 불포화, 또는 방향족 단일환 또는 이중환 고리를 형성한다. 일부 예에서, R^y 는 $-N(R^2)_2$ 이고, 여기에서 동일 질소에 있는 두 R^2 들은 질소와 함께 임의로 치환된 피페리디닐, 피페라지닐, 피롤리디닐, 옥타하이드로아조시닐 또는 모르폴리닐 기를 형성한다. 다른 예에서, R^y 는 $-N(R^2)_2$ 이고, 여기에서 동일 질소에 있는 두 R^2 들은 질소와 함께 임의로 치환된 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐 또는 피롤리디닐 기를 형성한다. 소정 측면에서, R^y 는 $-N(R^2)_2$ 이고, 여기에서 동일 질소에 있는 두 R^2 들은 질소와 함께 임의로 치환된 모르폴리닐 기를 형성한다.
- [0095] 예시적 R^y 기는 아래 실시예에 개시된 것들을 포함한다.
- [0096] 소정 예에서, R^1 은 수소이다. 다른 예에서, R^1 은 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 기이다. 소정 예에서, R^1 은 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬 기이다. 일부 예에서, R^1 은 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬 기이다. 소정 측면에서, R^1 은 임의로 치환된 메틸 또는 에틸 기이다. 소정 예에서, R^1 은 임의로 치환된 메틸 기이다.
- [0097] 상기 정의된 바와 같이, L^1 은 직접 결합 또는 임의로 치환된, 직선형 또는 분지형 C_{1-6} 알킬렌 사슬이다. 일부 예에서, L^1 은 직접 결합이다. 소정 예에서, L^1 은 임의로 치환된, 직선형 또는 분지형 C_{1-5} 알킬렌 사슬이다. 일부 예에서, L^1 은 임의로 치환된, 직선형 또는 분지형 C_{1-4} 알킬렌 사슬이다. 다른 예에서, L^1 은 임의로 치환된, 직선형 또는 분지형 C_{1-3} 알킬렌 사슬이다. 일부 예에 의하면, L^1 은 임의로 치환된, 직선형 또는 분지형 C_{1-2} 알킬렌 사슬이다.

[0098] 소정 예에서, L^1 은 임의로 치환된, 직선형 또는 분지형 C_1 알킬렌 사슬이다. 일부 예에서, L^1 은 임의로 치환된, 직선형 또는 분지형 C_2 알킬렌 사슬이다. 다른 예에서, L^1 은 임의로 치환된, 직선형 또는 분지형 C_3 알킬렌 사슬이다. 일부 예에 의하면, L^1 은 임의로 치환된, 직선형 또는 분지형 C_4 알킬렌 사슬이다. 소정 측면에서, L^1 은 임의로 치환된, 직선형 또는 분지형 C_5 알킬렌 사슬이다. 다른 측면에서, L^1 은 임의로 치환된, 직선형 또는 분지형 C_6 알킬렌 사슬이다.

[0099] 소정 예에서, L^1 은 임의로 치환된, 직선형 C_{1-6} 알킬렌 사슬이다. 일부 예에서, L^1 은 직선형 C_{1-6} 알킬렌 사슬이다. 다른 예에서, L^1 은 임의로 치환된, 분지형 C_{1-6} 알킬렌 사슬이다. 소정 측면에서, L^1 은 분지형 C_{1-6} 알킬렌 사슬이다. 소정 예에서, L^1 은 $-CH(C_{1-6}\text{알킬})-$, $-CH(C_{1-5}\text{알킬})-$, $-CH(C_{1-4}\text{알킬})-$, $-CH(C_{1-3}\text{알킬})-$, 또는 $-CH(C_{1-2}\text{알킬})-$ 이다. 소정 예에서, L^1 은 $-CH(CH_3)-$ 이다. 예시적 L^1 은 $-CH_2-$, $-C(CH_3)_2-$, $-CH(CF_3)-$, $-CH(CHF_2)-$, $-CH(CH_2F)-$, $-CH(CH_2OH)-$, $-CH(CH_2NH_2)-$, $-CH(OCH_3)-$, $-CH(NHCH_3)-$, $-CH(N(CH_3)_2)-$, $-CH(SCH_3)-$, $-CH(=O)-$, 및 $-C(=CH_2)-$ 을 포함한다.

[0100] 예시적 L^1 기는 아래 실시예에서 **표 2, 3, 4, 및 5**에 개시된 것을 포함한다.

[0101] 상기 일반적으로 정의된 바와 같이, Cy^1 은 임의로 치환된 페닐 또는 질소, 산소, 또는 황에서 독립적으로 선택된 1-3 헤테로원자를 가지는 임의로 치환된 5-6 원의 포화, 부분 불포화, 또는 방향족 고리이다. 소정 예에서, Cy^1 은 질소, 산소, 또는 황에서 독립적으로 선택된 1-3 헤테로원자를 가지는 임의로 치환된 6 원의 포화, 부분 불포화, 또는 방향족 고리이다. 다른 예에서, Cy^1 은 질소, 산소, 또는 황에서 독립적으로 선택된 1-3 헤테로원자를 가지는 임의로 치환된 5 원의 포화, 부분 불포화, 또는 방향족 고리이다. 소정 측면에서, Cy^1 은 질소, 산소, 또는 황에서 독립적으로 선택된 2 헤테로원자들을 가지는 임의로 치환된 5-원의 헤테로아릴 고리이다. 다른 예에서, Cy^1 은 질소 및 산소에서 독립적으로 선택된 2 헤테로원자들을 가지는 임의로 치환된 5-원의 헤테로아릴 고리이다. 일부 예에서, Cy^1 은 질소 및 황에서 독립적으로 선택된 2 헤테로원자들을 가지는 임의로 치환된 5-원의 헤테로아릴 고리이다.

[0102] 예시적 Cy^{1a} 는 임의로 치환된 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 티오펜릴, 푸라닐, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 티아디아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 또는 옥사디아졸릴 기를 포함한다. 소정 예에서, Cy^1 은 임의로 치환된 티아졸릴 또는 이속사졸릴 기이다. 다른 예에서, Cy^1 은 임의로 치환된 티아졸릴 기이다. 일부 예에서, Cy^1 은 비치환된 티아졸릴 기이다. 소정 측면에서, Cy^1 은 임의로 치환된 이속사졸릴 기이다. 다른 측면에 따르면, Cy^1 은 비치환된 이속사졸릴 기이다.

[0103] 다른 예에서, Cy^1 은 질소 및 산소에서 독립적으로 선택된 1-2 헤테로원자를 가지는 임의로 치환된 5-6 원의 포화 고리이다. 소정 예에서, Cy^1 은 임의로 치환된 피페리디닐 또는 피롤리디닐이다.

[0104] 다른 예에서, Cy^1 은 1-2 질소를 가지는 임의로 치환된 6-원의 포화, 부분 불포화 또는 아릴 고리이다. 소정 예에서, Cy^1 은 임의로 치환된 피리딘 또는 피리미딘 고리이다.

[0105] 예시적 Cy^1 기는 아래 실시예에 개시된 것들을 포함한다.

[0106] 상기 일반적으로 정의된 바와 같이, L^2 는 직접 결합, 또는 임의로 치환된, 직선형 또는 분지형 C_{1-6} 알킬렌 사슬이고, 여기에서 L^2 의 1 또는 2개의 메틸렌 단위는 임의적으로 그리고 독립적으로 $-O-$, $-S-$, $-N(R)-$, $-C(O)-$, $-C(O)N(R)-$, $-N(R)C(O)N(R)-$, $-N(R)C(O)-$, $-N(R)C(O)O-$, $-OC(O)N(R)-$, $-SO_2-$, $-SO_2N(R)-$, $-N(R)SO_2-$, $-OC(O)-$,

-C(O)O-, 또는 3-6 원의 사이클로알킬렌으로 치환될 수 있다. 소정 예에서, L^2 는 직접 결합이다.

[0107] 소정 예에서, L^2 는 임의로 치환된, 직선형 또는 분지형 C_{1-6} 알킬렌 사슬이고 여기에서 L^2 의 1 또는 2개의 메틸렌 단위는 -O-, -S-, -N(R)-, -C(O)-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -N(R)C(O)O-, -OC(O)N(R)-, -SO₂-, -SO₂N(R)-, -N(R)SO₂-, -OC(O)-, 또는 -C(O)O-에 의해 치환되고; 여기에서 각 R은 상기 정의되고 본원에 기술된 바와 같다. 일부 예에서, L^2 는 임의로 치환된, 직선형 또는 분지형 C_{1-4} 알킬렌 사슬이고 여기에서 L^2 의 1 또는 2개의 메틸렌 단위는 -O-, -S-, -N(R)-, -C(O)-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -N(R)C(O)O-, -OC(O)N(R)-, -SO₂-, -SO₂N(R)-, -N(R)SO₂-, -OC(O)-, 또는 -C(O)O-에 의해 치환된다. 다른 예에서, L^2 는 임의로 치환된, 직선형 또는 분지형 C_{1-2} 알킬렌 사슬이고 여기에서 L^2 의 1개의 메틸렌 단위는 -O-, -S-, -N(R)-, -C(O)-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -N(R)C(O)O-, -OC(O)N(R)-, -SO₂-, -SO₂N(R)-, -N(R)SO₂-, -OC(O)-, 또는 -C(O)O-에 의해 치환된다. 소정 측면에서, L^2 는 -O-, -S-, -N(R)-, -C(O)-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -SO₂-, -SO₂N(R)-, -N(R)SO₂-, -OC(O)-, 또는 -C(O)O-이다. 다른 예에서, L^2 는 -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -SO₂N(R)-, -N(R)SO₂-, -OC(O)-, 또는 -C(O)O-이다. 소정 측면에서, L^2 는 -C(O)N(R)- 또는 -N(R)C(O)-이다. 소정 예에서, L^2 는 -C(O)N(H)- 또는 -N(H)C(O)-이다. 소정 예에서, L^2 는 -C(O)N(H)-이다.

[0108] 예시적 L^2 기는 아래 실시예에 개시된 것들을 포함한다.

[0109] 상기 일반적으로 정의된 바와 같이, Cy^2 는 질소, 산소, 또는 황에서 독립적으로 선택된 0-4 헤테로원자를 가지는 임의로 치환된 5-14 원의 포화, 부분 불포화, 또는 방향족 단일환, 이중환, 또는 삼중환 고리이다.

[0110] 일부 예에서, Cy^2 는 임의로 치환된 페닐이다.

[0111] 소정 예에서, Cy^2 는 질소, 산소, 또는 황에서 독립적으로 선택된 1-4 헤테로원자를 가지는 임의로 치환된 5-10 원의 포화, 부분 불포화, 또는 방향족 단일환 고리이다. 다른 예에서, Cy^2 는 질소, 산소, 또는 황에서 독립적으로 선택된 1-4 헤테로원자를 가지는 임의로 치환된 5-6 원의 포화, 부분 불포화, 또는 방향족 단일환 고리이다.

[0112] 소정 예에서, Cy^2 는 질소, 산소, 또는 황에서 독립적으로 선택된 1-3 헤테로원자를 가지는 임의로 치환된 5-원 의 포화, 부분 불포화, 또는 방향족 단일환 고리이다. 일부 예에서, Cy^2 는 질소, 산소, 또는 황에서 독립적으로 선택된 1-2 헤테로원자를 가지는 임의로 치환된 5-원의 포화, 부분 불포화, 또는 방향족 단일환 고리이다. 다른 예에서, Cy^2 는 질소, 산소, 또는 황에서 독립적으로 선택된 1-3 헤테로원자를 가지는 임의로 치환된 5-원의 헤테로아릴 고리이다. 또 다른 예에서, Cy^2 는 질소에서 독립적으로 선택된 1-2 헤테로원자를 가지는 임의로 치환된 5-원의 헤테로아릴 고리이다. 예시적 Cy^2 기는 임의로 치환된 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 티오펜, 푸라닐, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 티아디아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 또는 옥사디아 졸릴 기를 포함한다.

[0113] 소정 예에서, Cy^2 는 질소, 산소, 또는 황에서 독립적으로 선택된 1-4 헤테로원자를 가지는 임의로 치환된 6-원 의 포화, 부분 불포화, 또는 방향족 단일환 고리이다. 일부 예에서, Cy^2 는 질소, 산소, 또는 황에서 독립적으로 선택된 1-2 헤테로원자를 가지는 임의로 치환된 6-원의 포화, 부분 불포화, 또는 방향족 단일환 고리이다. 다른 예에서, Cy^2 는 1-4 질소원자를 가지는 임의로 치환된 6-원의 헤테로아릴 고리이다. 소정 측면에서, Cy^2 는 1-3 질소원자를 가지는 임의로 치환된 6-원의 헤테로아릴 고리이다. 일부 예에서, Cy^2 는 1-2 질소원자를 가지는 임의로 치환된 6-원의 헤테로아릴 고리이다. 예시적 Cy^2 기는 임의로 치환된 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 트리아지닐, 또는 테트라지닐 기를 포함한다. 일부 예에서, Cy^2 는 임의로 치환된 피리디닐, 피리미 디닐 또는 피리다지닐 기이다.

[0114] 소정 예에서, Cy^2 는 질소, 산소, 또는 황에서 독립적으로 선택된 1-4 헤테로원자를 가지는 임의로 치환된 8-10 원의 포화, 부분 불포화, 또는 방향족 이중환 고리이다. 일부 예에서, Cy^2 는 질소, 산소, 또는 황에서 독립적으로 선택된 1-4 헤테로원자를 가지는 임의로 치환된 5,5-융합된, 5,6-융합된, 또는 6,6-융합된 포화, 부분 불포화, 또는 방향족 이중환 고리이다. 다른 예에서, Cy^2 는 질소, 산소, 또는 황에서 독립적으로 선택된 1-4 헤테로원자를 가지는 임의로 치환된 5,5-융합된, 5,6-융합된, 또는 6,6-융합된 헤테로아릴 고리이다. 소정 측면에서, Cy^2 는 1-4 질소원자를 가지는 임의로 치환된 5,5-융합된, 5,6-융합된, 또는 6,6-융합된 헤테로아릴 고리이다. 다른 예에서, Cy^2 는 1-4 질소원자를 가지는 임의로 치환된 5,6-융합된 헤테로아릴 고리이다. 예시적 Cy^2 기는 임의로 치환된 피롤리딘, 인돌, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 벤즈이미다졸릴, 이미다조피리디닐, 인다졸릴, 푸리닐, 신놀리닐, 퀴나졸리닐, 프탈라지닐, 나프트리디닐, 퀴녹살리닐, 티아나프테닐 또는 벤조푸라닐 기를 포함한다. 소정 측면에서, Cy^2 는 임의로 치환된 벤즈이미다졸릴, 이미다조피리디닐 또는 푸리닐 기이다.

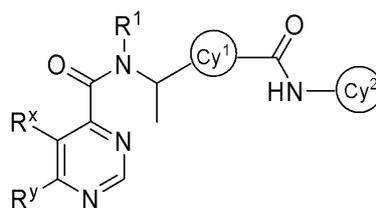
[0115] 소정 예에서, Cy^2 는 임의로 치환된 5-10 원의 포화, 부분 불포화, 또는 방향족 단일환 또는 이중환 카보사이클릭 고리이다. 일부 예에서, Cy^2 는 임의로 치환된 5-10 원의 포화, 부분 불포화, 또는 방향족 단일환 또는 이중환 카보사이클릭 고리이다. 다른 예에서, Cy^2 는 임의로 치환된 5-6 원의 포화, 부분 불포화, 또는 방향족 단일환 카보사이클릭 고리이다. 소정 측면에서, Cy^2 는 임의로 치환된 5-원의 포화 또는 부분 불포화 카보사이클릭 고리이다. 일 예에 의하면, Cy^2 는 임의로 치환된 6 원의 포화, 부분 불포화, 또는 방향족 고리이다. 또 다른 예들에서, Cy^2 는 임의로 치환된 페닐 기이다.

[0116] 소정 예에서, Cy^2 는 임의로 치환된 5,5-융합된-, 5,6-융합된, 또는 6,6-융합된 포화, 부분 불포화, 또는 방향족 이중환 고리이다. 일부 예에서, Cy^2 는 임의로 치환된 5,5- 융합된, 5,6- 융합된, 또는 6,6- 융합된 방향족 이중환 고리이다. 다른 예에서, Cy^2 는 임의로 치환된 나프탈레닐, 인다닐 또는 인데닐 기이다.

[0117] 소정 예에서, 상기 및 본원에서 정의된 바와 같이 Cy^2 는 $-R^0$, $-할로$, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^0$, $-SR^0$, $-N(R^0)_2$, $-C(O)R^0$, $-CO_2R^0$, $-C(O)C(O)R^0$, $-C(O)CH_2C(O)R^0$, $-S(O)R^0$, $-S(O)_2R^0$, $-C(O)N(R^0)_2$, $-SO_2N(R^0)_2$, $-OC(O)R^0$, $-N(R^0)C(O)R^0$, $-N(R^0)N(R^0)_2$, $-C=NN(R^0)_2$, $-C=NOR^0$, $-N(R^0)C(O)N(R^0)_2$, $-N(R^0)SO_2N(R^0)_2$, $-N(R^0)SO_2R^0$, 또는 $-OC(O)N(R^0)_2$ 에서 선택된 하나 이상의 기로 임의로 치환되고; 여기에서 R^0 은 상기에서 정의되고 본원에 기술된 바와 같다. 다른 예에서, Cy^2 는 C_{1-6} 지방족 또는 할로겐으로 임의로 치환된다. 일부 예에서, Cy^2 는 Cl, F, CF_3 , 또는 C_{1-4} 알킬로 임의로 치환된다. Cy^2 에서의 예시적 치환기는 메틸, tert-부틸, 및 1-메틸사이클로프로필을 포함한다. 다른 예에서, Cy^2 는 단일- 또는 이중 치환된다. 소정 측면에서, Cy^2 는 상기 임의 치환기 하나로 메타 또는 파라 위치에 임의로 치환된다. 일부 예에서, Cy^2 는 R^0 로 치환되고, 여기에서 R^0 은 질소, 산소, 또는 황에서 독립적으로 선택된 0-4 헤테로원자를 가지는 4-6-원의 포화, 부분 불포화, 또는 아릴 고리이다.

[0118] 예시적 Cy^2 기는 아래 실시예의 표 2, 3, 4, 및 5 에서 개시된 것들을 포함한다.

[0119] 일 측면에 의하면, 본 발명은 화학식 II의 화합물:



II

[0120]

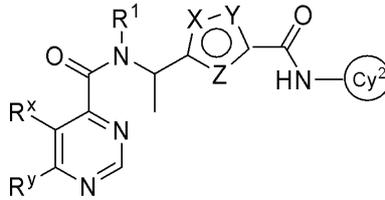
[0121] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공하고, 여기에서:

[0122] 각각의 R^1 , R^x , 및 R^y 는 상기 정의되고 본원에서 분류 및 하위분류로 기술된 바와 같고;

[0123] Cy^1 은 질소, 산소, 또는 황에서 독립적으로 선택된 1-3 헤테로원자를 가지는 임의로 치환된 5-원의 포화, 부분 불포화, 또는 방향족 고리이고; 및

[0124] Cy^2 는 임의로 치환된 페닐 또는 1-3 질소원자를 가지는 임의로 치환된 6-원의 방향족 고리이다.

[0125] 다른 측면에 의하면, 본 발명은 화학식 II' 화합물:



II'

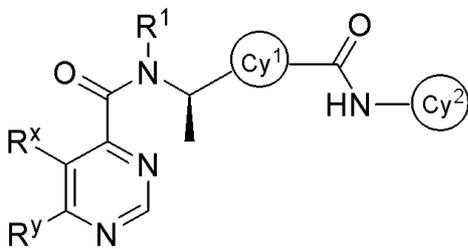
[0126] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공하고, 여기에서:

[0128] 각각의 R^1 , R^x , 및 R^y 는 상기 정의되고 본원에서 분류 및 하위분류로 기술된 바와 같고;

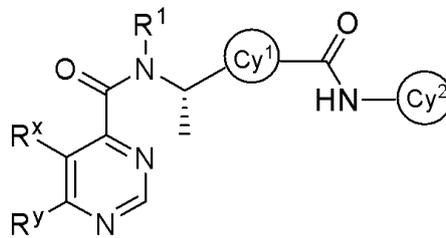
[0129] 각각의 X, Y, 및 Z는 독립적으로 -CH-, 질소, 산소, 또는 황이고, 여기에서 최소한 하나의 X, Y, 또는 Z는 헤테로원자이고 X, Y, 및 Z를 가지는 고리 내부에 표기된 환은 상기 고리가 방향족인 것을 나타내고; 및

[0130] Cy^2 는 임의로 치환된 페닐 또는 1-3 질소원자를 가지는 임의로 치환된 6-원의 방향족 고리이다.

[0131] 본 발명의 또 다른 측면은 화학식 II-a 및 II-b 의 화합물:



II-a



II-b

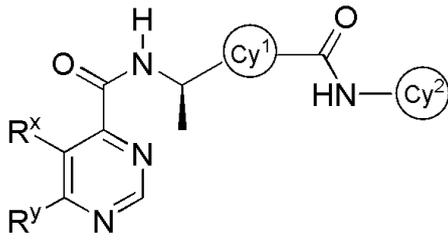
[0132] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공하고, 여기에서:

[0134] 각각의 R^1 , R^x , 및 R^y 는 상기 정의되고 본원에서 분류 및 하위분류로 기술된 바와 같고;

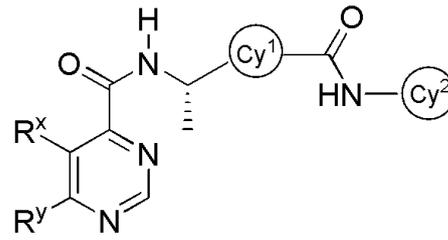
[0135] Cy^1 은 질소, 산소, 또는 황에서 독립적으로 선택된 1-3 헤테로원자를 가지는 임의로 치환된 5-원의 포화, 부분 불포화, 또는 방향족 고리이고; 및

[0136] Cy^2 는 임의로 치환된 페닐 또는 1-3 질소원자를 가지는 임의로 치환된 6-원의 방향족 고리이다.

[0137] 소정 예에서, 본 발명은 화학식 II-a' 및 II-b' 화합물:



II-a'



II-b'

[0138] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공하고, 여기에서:
 [0139] 각각의 R^x, 및 R^y는 상기 정의되고 본원에서 분류 및 하위분류로 기술된 바와 같고;

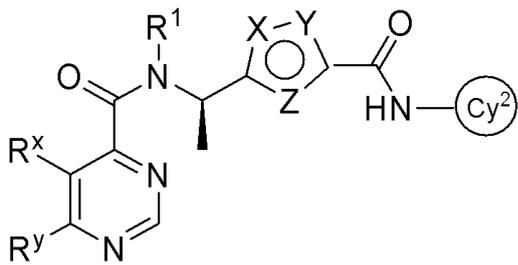
[0140] 각각의 R^x, 및 R^y는 상기 정의되고 본원에서 분류 및 하위분류로 기술된 바와 같고;

[0141] Cy¹은 질소, 산소, 또는 황에서 독립적으로 선택된 1-3 헤테로원자를 가지는 임의로 치환된 5-원의 포화, 부분 불포화, 또는 방향족 고리이고; 및

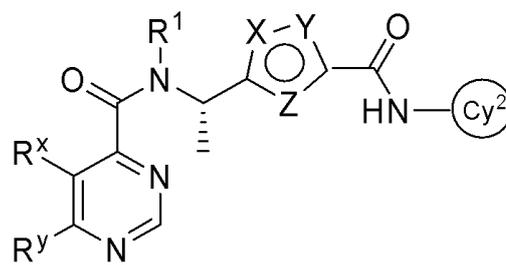
[0142] Cy²는 임의로 치환된 페닐 또는 1-3 질소원자를 가지는 임의로 치환된 6-원의 방향족 고리이다.

[0143] 소정 예에서, 본 발명은 화학식 II-a 및 II-b의 화합물을 제공하고 여기에서

[0144] Cy¹은 질소, 산소, 또는 황에서 독립적으로 선택된 1-3 헤테로원자를 가지는 임의로 치환된 5-원의 헤테로아릴 고리이다. 이러한 화합물은 II-c 및 II-d:



II-c



II-d

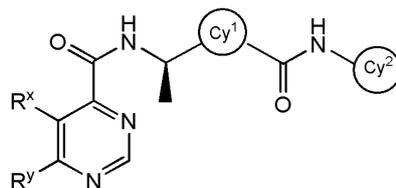
[0145] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로 나타내고, 여기에서:
 [0146] 각각의 R¹, R^x, 및 R^y는 상기 정의되고 본원에서 분류 및 하위분류로 기술된 바와 같고;

[0147] 각각의 R¹, R^x, 및 R^y는 상기 정의되고 본원에서 분류 및 하위분류로 기술된 바와 같고;

[0148] 각각의 X, Y, 및 Z는 독립적으로 -CH-, 질소, 산소, 또는 황이고, 여기에서 최소한 하나의 X, Y, 또는 Z은 헤테로원자이고 X, Y, 및 Z을 가지는 고리 내부에 표기된 환은 상기 고리가 방향족인 것을 나타내고; 및

[0149] Cy²는 임의로 치환된 페닐 또는 1-3 질소원자를 가지는 임의로 치환된 6-원의 방향족 고리이다.

[0150] 다른 예에 의하면, 본 발명은 화학식 II-a' 화합물:



II-a'

[0151] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 제조방법을 제공하고, 여기에서:
 [0152] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 제조방법을 제공하고, 여기에서:

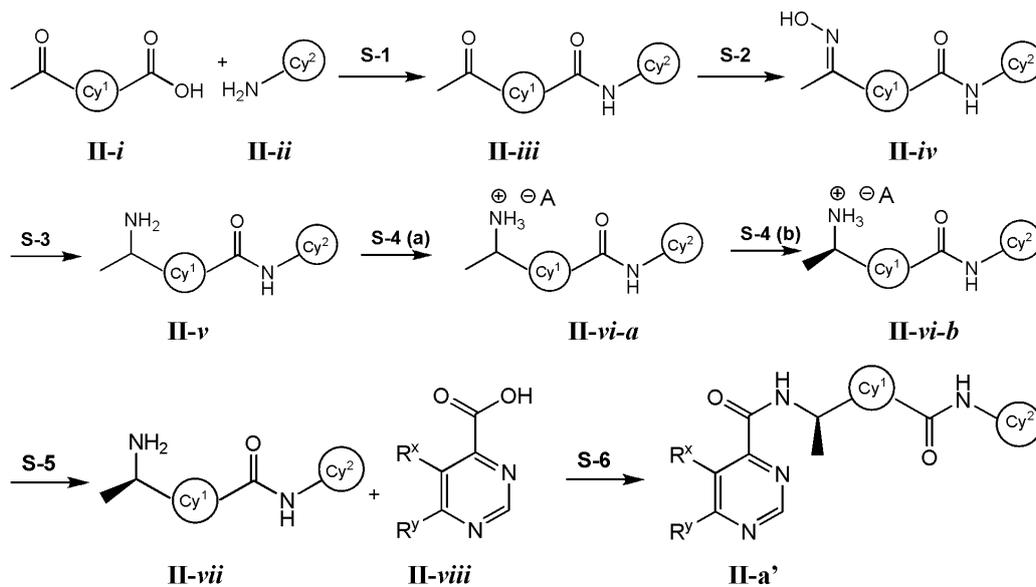
[0153] 각각의 R^x , 및 R^y 는 상기 정의되고 본원에서 분류 및 하위분류로 기술된 바와 같고;

[0154] Cy^1 은 질소, 산소, 또는 황에서 독립적으로 선택된 1-3 헤테로원자를 가지는 임의로 치환된 5-원의 포화, 부분 불포화, 또는 방향족 고리이고; 및

[0155] Cy^2 는 임의로 치환된 페닐 또는 1-3 질소원자를 가지는 임의로 치환된 6-원의 방향족 고리이고,

[0156] 본 발명은 하기 반응식 II 에 기술된 단계들로 구성되고,

반응식 II



[0157]

[0158] 여기에서 각각의 Cy^1 및 Cy^2 는 상기 정의되고 본원에서 분류 및 하위분류로 기술된 바와 같고 A^- 은 적합한 키랄 음이온이다.

[0159] 상기 단계 S-1에서, 화학식 II-i 화합물은 화학식 II-ii 화합물과 커플링된다. 카복실산 기 및 아민과의 이러한 커플링은 본 분야 기술자에게 공지된 방법으로 구현될 수 있다. 소정 예에서, 화학식 II-i 의 카복실산 잔기는 커플링 전에 활성화된다. 일부 예에서, 카복실산 잔기는 커플링 전에 아실 할라이드 기로 전환된다. 다른 예에서, 카복실산 잔기는 적합한 시약으로 처리되어 이의 아실 클로라이드를 형성하고 이것은 화합물 II-ii 의 아민 잔기와 커플링되어 화학식 II-iii 화합물을 형성한다. 아실 할라이드 형성 시약들은 본 분야의 기술자에게 공지되어 있고 몇 개만을 언급하자면 옥살릴 클로라이드 및 티오닐 클로라이드를 포함한다. 소정 예에서, 화학식 II-iii 아실 할라이드는 단계 S-2 에서 분리 또는 정제없이 직접 사용될 수 있다.

[0160] 단계 S-2에서, 화학식 II-iii의 케톤 잔기는 화학식 II-iv의 옥심 부분으로 전환된다. 일부 예에서, 화학식 II-iii 화합물은 하이드록실아민으로 처리되어 화학식 II-iv의 화합물을 형성한다. 소정 예에서, 화학식 II-iv 화합물은 -C=N- 결합에 대하여 약 1:1 E:Z 배열이다. 일부 예에서, 본 발명은 -C=N- 결합에 대하여 E 배열이 최소한 약 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%인 화학식 II-iv 화합물을 제공한다. 소정 예에서, 본 발명은 -C=N- 결합에 대하여 Z 배열이 최소한 약 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%인 화학식 II-iv 화합물을 제공한다.

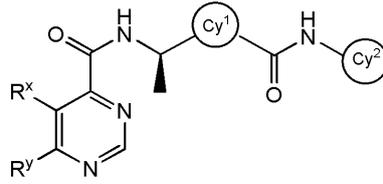
[0161] 단계 S-3에서, 화학식 II-iv 옥심 부분은 화학식 II-v의 아민 기로 전환된다. 소정 예에서, 화학식 II-iv 화합물은 알코올 중의 아연말 및 아세트산으로 처리되어 화학식 II-v 화합물을 형성한다. 소정 예에서, 알코올은 C_4-6 알코올이다. 일부 예에서, 알코올은 1-부탄올 또는 펜탄올이다.

[0162] 단계 S-4 (a)에서, 라세미 화합물 II-v은 키랄제로 처리되어 화학식 II-vi-a의 부분입체이성질체 염을 형성한다. 소정 예에서, 키랄산은 예를들면 타르타르산 또는 이의 유도체로 두 개의 카복실산염 잔기들을 가진다. 일부 예에서, 키랄산은 디톨루오일 타르타르산이다. 용어 "키랄제"는 거울상이성질체적으로 풍부한 기를 의미하고, 이것은 화학식 II-v 화합물 질소와 이온 또는 공유결합되어 II-vi-a를 형성한다. 본원에서 사용되는,

본원에서 사용되는 용어 "거울상이성질체적으로 풍부한"은 하나의 거울상이성질체가 최소한 제제의 85%를 이루는 것을 의미한다. 소정 예에서, 용어 '거울상이성질체적으로 풍부한' 이란 제제의 최소한 90%는 하나의 거울상이성질체인 것을 의미한다. 다른 예에서, 이 용어는 제제의 최소한 95%는 하나의 거울상이성질체인 것을 의미한다.

- [0163] 상기 질소와 이온 결합되는 키랄제는 예를들면 키랄산을 포함한다. 키랄제가 키랄산인 경우, 산은 질소와 부분입체이성질체 염을 형성한다. 생성된 부분입체이성질체들은 적합한 물리적 수단에 의해 분리된다. 키랄산의 예로는, 제한적이지는 않지만, 무엇보다도 타르타르산 및 타르타르산 유도체, 만델산, 말산, 캄포설포산, 및 모셔산을 포함한다. 소정 예에서, 키랄산은 디톨루오일-D-타르타르산이다. 다른 예에서, 키랄산은 디톨루오일-L-타르타르산이다. 기타 질소와 공유결합되는 키랄제가 본 분야에서 공지되어 있다. 예시적 키랄산은 캄포설포산 (-); 타르타르산 (+); 말산 (-); N-아세틸-L-루신 (-); 디-톨루오일-L-타르타르산 (-); 디옥시콜산 (+); 퀴산 (-); 캄포산 (+); N-BOC-알라닌 (-); 타르타르산 (-); 디-톨루오일-D-타르타르산 (+); 캄포설포산 (+); 디벤조일-D-타르타르산 (+); L(+)-시트라말산; S-아세틸 만델산 (+); 및 BOC-이소루신(+)을 포함한다.
- [0164] 단계 S-4 (b)에서, 화학식 II-vi-b의 부분입체이성질체 염은 적합한 물리적 수단에 의해 수득된다. 일부 예에서, "적합한 물리적 수단"은 상기 단계 S-4 (a) 에서 생성된 부분입체이성질체 염의 선택적 결정, 분쇄 또는 슬러리를 의미한다. 소정 예에서, 화학식 II-vi-b의 부분입체이성질체 염은 슬러리를 통하여 얻어진다. 다른 예에서, 결정화는 양성자성 용매로부터 달성된다. 또 다른 예들에서, 양성자성 용매는 알코올이다. 결정화는 단일 양성화성 용매 또는 하나 이상의 양성자성 용매의 조합으로 달성될 수 있다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 이러한 용매 및 용매혼합물은 본 분야의 기술자에게 공지되어 있고, 예를들면 하나 이상의 직선형 또는 분지형 알킬 알코올을 포함한다. 소정 예에서, 결정화는 이소프로필 알코올 및 물로부터 달성된다.
- [0165] 단계 S-4(a)에서, 키랄산은 화학식 II-v 화합물에 첨가되어 화학식 II-vi-a 화합물을 형성한다. 소정 예에서, 동물량의 키랄산이 첨가된다. 다른 예에서, 근사화학양론량의 키랄산이 첨가된다. 일부 예에서, 약 0.5 내지 약 0.75 몰 당량의 키랄산이 첨가된다. 본원에서 사용되는, 용어 "근사화학양론량"은 키랄산이 화학식 II-v 화합물에 비하여 1 몰 당량 적게 사용되는 것을 의미한다.
- [0166] 소정 예에서, 화학식 II-vi의 부분입체이성질체 염은 동물량의 키랄산 및 아민을 포함한다. 다른 예에서, 화학식 II-vi의 부분입체이성질체 염은 근사화학양론량의 키랄산을 포함한다. 일부 예에서, 화학식 II-vi의 부분입체이성질체 염은 2수화물이다.
- [0167] 화합물 II-vi-b 에서 하나의 거울상이성질체의 거울상이성질체적 풍부 (즉 선택적 결정, 분쇄 및 재슬러리 결과)로 인하여 다른 거울상이성질체 형태의 모액에서의 거울상이성질체적 풍부가 가능하다는 것은 본 분야 기술자에게 명백하다. 따라서, 다른 예에 의하면, 본 발명은 화학식 II-vi-a의 라세미 화합물 또는 화학식 II-vi-b의 거울상이성질체적 풍부한 화합물의 퍼센트 거울상이성질체적 과다 ("%ee")를 개선했다.
- [0168] 단계 S-5에서, 화학식 VI-vi-b의 부분입체이성질체 염은 적합한 염기로 처리되어 화학식 II-vii의 화합물을 얻는다. 본 발명에 의한 유리 염기는 또한 예를들면 화학식 VI-vi-b의 화합물을 유리 염기 형성에 적합한 용매 존재에서 적합한 염기와 접촉시켜 제조된다. 소정 예에서, 적합한 용매는 하나 이상의 극성 비양성자성 용매이며 임의로 양성자성 용매와 혼합된다. 일부 예에서, 적합한 용매는 알코올과 혼합된 에테르이다. 다른 예에서, 적합한 용매는 tert-부틸메틸 에테르 및 메탄올 또는 tert-부틸메틸 에테르 및 아세톤이다. 이러한 적합한 염기는 강 무기염기, 즉, 수산 음이온을 형성하면서 물에서 완전히 해리되는 것을 포함한다. 예시적으로 적합한 염기는 금속수산화물 예를들면 수산화나트륨 및 수산화칼륨을 포함한다. 일부 예에서, 염기는 탄산 염기, 즉 중탄산나트륨이다.
- [0169] 단계 S-6에서, 화학식 II-vii 화합물은 화학식 II-viii 화합물과 커플링되어 화학식 II-a 화합물을 형성한다. 이러한 커플링 반응은 본 분야에서 공지되어 있다. 소정 예에서, 커플링은 커플링 시약으로 달성될 수 있다. 이러한 시약은 본 분야에서 공지되어 있으며 예를들면 무엇보다도 DCC, HATU, 및 EDC를 포함한다. 다른 예에서, 커플링 반응에서 카복실산 잔기는 활성화될 수 있다. 이러한 활성화는 아실 할라이드의 형성, 무카이아마 시약의 사용 등을 포함한다. 이들 방법 및 기타는 본 분야 기술자에게 공지되어 있으며, 예를들면 참고, "Advanced Organic Chemistry, " Jerry March, 5th Ed., pp. 351-357, John Wiley and Sons, N.Y.

[0170] 다른 예에 따르면, 본 발명은 화학식 II-a' 화합물



II-a'

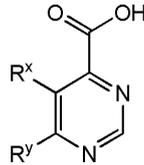
[0171] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 제조방법을 제공하며, 여기에서:

[0173] 각각의 R^x, 및 R^y는 상기 정의되고 본원에서 분류 및 하위분류로 기술된 바와 같고;

[0174] Cy¹은 질소, 산소, 또는 황에서 독립적으로 선택된 1-3 헤테로원자를 가지는 임의로 치환된 5-원의 포화, 부분 불포화, 또는 방향족 고리이고; 및

[0175] Cy²는 임의로 치환된 페닐 또는 1-3 질소원자를 가지는 임의로 치환된 6-원의 방향족 고리이고,

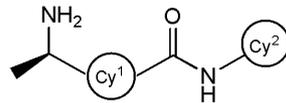
[0176] 화학식 II-a' 형성하기 위하여 화학식 II-viii 화합물:



II-viii

[0177] 여기에서 각각의 R^x, 및 R^y는 상기 정의되고 본원에서 분류 및 하위분류로 기술된 바와 같고;

[0179] 및 화학식 II-vii 화합물:



II-vii

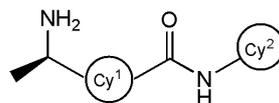
[0180] 여기에서:

[0182] Cy¹은 질소, 산소, 또는 황에서 독립적으로 선택된 1-3 헤테로원자를 가지는 임의로 치환된 5-원의 포화, 부분 불포화, 또는 방향족 고리이고; 및

[0183] Cy²는 임의로 치환된 페닐 또는 1-3 질소원자를 가지는 임의로 치환된 6-원의 방향족 고리이고,

[0184] 의 커플링 단계를 포함한다.

[0185] 소정 예에서, 화학식 II-vii 화합물:



II-vii

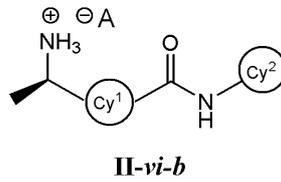
[0186] 여기에서:

[0188] Cy¹은 질소, 산소, 또는 황에서 독립적으로 선택된 1-3 헤테로원자를 가지는 임의로 치환된 5-원의 포화, 부분

불포화, 또는 방향족 고리이고; 및

[0189] Cy²는 임의로 치환된 페닐 또는 1-3 질소원자를 가지는 임의로 치환된 6-원의 방향족 고리이고,

[0190] 은 화학식 II-vi-b 화합물:

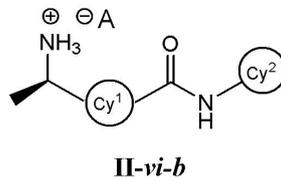


[0191]

[0192] 여기에서 A⁻은 적합한 키랄 음이온이고,

[0193] 로부터 제조되고, 화학식 II-vii 화합물을 제조하기 위하여 II-vi-b 화합물을 적합한 염기로 처리하는 단계를 포함한다.

[0194] 소정 예에서, 화학식 II-vi-b 화합물:



[0195]

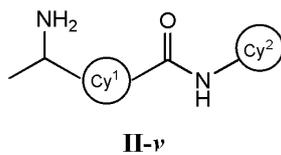
[0196] 여기에서:

[0197] A⁻은 적합한 키랄 음이온이고;

[0198] Cy¹은 질소, 산소, 또는 황에서 독립적으로 선택된 1-3 헤테로원자를 가지는 임의로 치환된 5-원의 포화, 부분 불포화, 또는 방향족 고리이고; 및

[0199] Cy²는 임의로 치환된 페닐 또는 1-3 질소원자를 가지는 임의로 치환된 6-원의 방향족 고리이고,

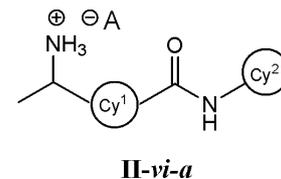
[0200] 은 화학식 II-v 화합물:



[0201]

[0202] 로부터 제조되고:

[0203] (a) 화학식 II-vi-a 화합물:

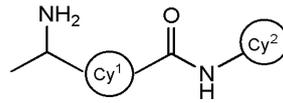


[0204]

[0205] 을 형성하기 위하여 화학식 II-v 화합물을 키랄제로 처리하는 단계: 및

[0206] (b) 화학식 II-vi-b 화합물을 얻기 위하여 생성된 부분입체이성질체를 적합한 물리적 수단으로 분리하는 단계를 포함한다.

[0207] 소정 예에서, 화학식 II-v 화합물:



II-v

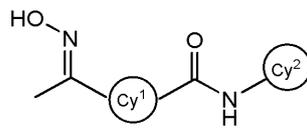
[0208]

[0209] 여기에서:

[0210] Cy¹은 질소, 산소, 또는 황에서 독립적으로 선택된 1-3 헤테로원자를 가지는 임의로 치환된 5-원의 포화, 부분 불포화, 또는 방향족 고리이고; 및

[0211] Cy²는 임의로 치환된 페닐 또는 1-3 질소원자를 가지는 임의로 치환된 6-원의 방향족 고리이고,

[0212] 은 화학식 II-iv 화합물:

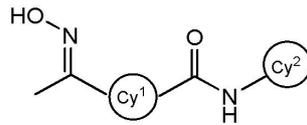


II-iv

[0213]

[0214] 로부터 제조되고 화학식 II-iv 옥심 부분을 화학식 II-v 아민 기로 전환하는 단계를 포함한다.

[0215] 일부 예에서, 본 발명은 화학식 II-iv 화합물:



II-iv

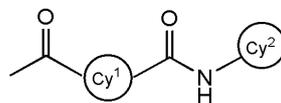
[0216]

[0217] 여기에서:

[0218] Cy¹은 질소, 산소, 또는 황에서 독립적으로 선택된 1-3 헤테로원자를 가지는 임의로 치환된 5-원의 포화, 부분 불포화, 또는 방향족 고리이고; 및

[0219] Cy²는 임의로 치환된 페닐 또는 1-3 질소원자를 가지는 임의로 치환된 6-원의 방향족 고리이고,

[0220] 제조방법이 제공하고, 화학식 II-iv 화합물을 얻기 위하여 화학식 II-iii 화합물:

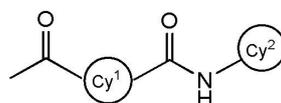


II-iii

[0221]

[0222] 을 하이드록실아민으로 처리하는 단계를 포함한다.

[0223] 소정 예에서, 화학식 II-iii 화합물:



II-iii

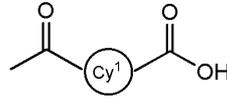
[0224]

[0225] 여기에서:

[0226] Cy¹은 질소, 산소, 또는 황에서 독립적으로 선택된 1-3 헤테로원자를 가지는 임의로 치환된 5-원의 포화, 부분 불포화, 또는 방향족 고리이고; 및

[0227] Cy²는 임의로 치환된 페닐 또는 1-3 질소원자를 가지는 임의로 치환된 6-원의 방향족 고리이고,

[0228] 은 화학식 II-i 화합물:

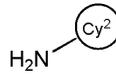


II-i

[0229]

[0230] 여기에서 Cy¹은 질소, 산소, 또는 황에서 독립적으로 선택된 1-3 헤테로원자를 가지는 임의로 치환된 5-원의 포화, 부분 불포화, 또는 방향족 고리이고,

[0231] 을 화학식 II-ii 화합물:



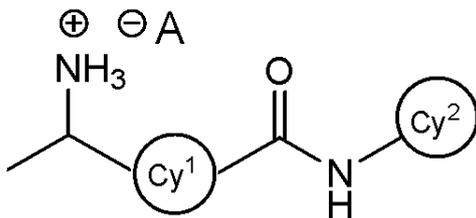
II-ii

[0232]

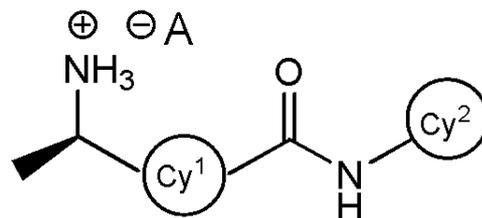
[0233] 여기에서 Cy¹은 임의로 치환된 페닐 또는 1-3 질소원자를 가지는 임의로 치환된 6-원의 방향족 고리이고,

[0234] 와 커플링시켜 제조된다.

[0235] 소정 예에서, 본 발명은 화학식 II-vi-a 또는 II-vi-b 화합물:



II-vi-a

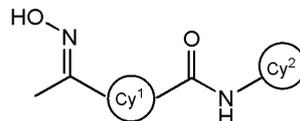


II-vi-b

[0236]

[0237] 을 제공하며, 여기에서 각각의 Cy¹, Cy² 및 A⁻은 상기 정의된 바와 같다.

[0238] 일부 예에서, 본 발명은 화학식 II-iv 화합물:

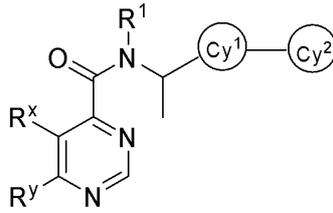


II-iv

[0239]

[0240] 을 제공하며, 여기에서 각각의 Cy¹ 및 Cy²는 상기 정의된 바와 같다.

[0241] 다른 측면에 의하면, 본 발명은 화학식 III 화합물:



III

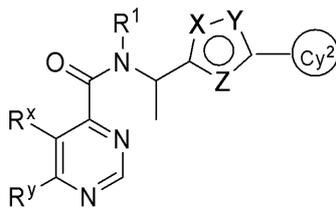
[0242] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공하며, 여기에서:

[0244] 각각의 R¹, R^x, 및 R^y는 상기 정의되고 본원에서 분류 및 하위분류로 기술된 바와 같고;

[0245] Cy¹은 질소, 산소, 또는 황에서 독립적으로 선택된 1-3 헤테로원자를 가지는 임의로 치환된 5-원의 포화, 부분 불포화, 또는 방향족 고리이고; 및

[0246] Cy²는 질소, 산소, 또는 황에서 독립적으로 선택된 1-4 헤테로원자를 가지는 임의로 치환된 8-10 원의 포화, 부분 불포화, 또는 방향족 이중환 고리이다.

[0247] 소정 예에 의하면, 본 발명은 화학식 III' 화합물:



III'

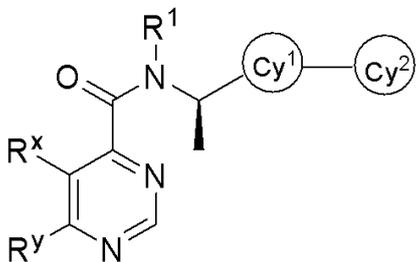
[0249] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공하며, 여기에서:

[0250] 각각의 R¹, R^x, 및 R^y는 상기 정의되고 본원에서 분류 및 하위분류로 기술된 바와 같고;

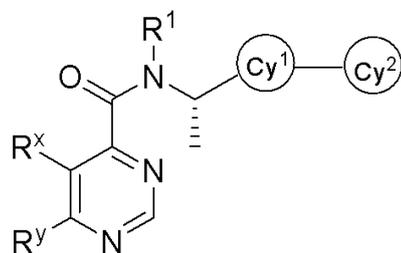
[0251] 각각의 X, Y, 및 Z는 독립적으로 -CH-, 질소, 산소, 또는 황이고, 여기에서 최소한 하나의 X, Y, 또는 Z는 헤테로원자이고 X, Y, 및 Z를 가지는 고리 내부에 표기된 환은 상기 환이 방향족인 것을 표시하고; 및

[0252] Cy²는 임의로 치환된 페닐 또는 1-3 질소원자를 가지는 임의로 치환된 6-원의 방향족이다.

[0253] 소정 측면에서, 본 발명은 화학식 III-a 및 III-b 화합물:



III-a



III-b

[0255] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공하며, 여기에서:

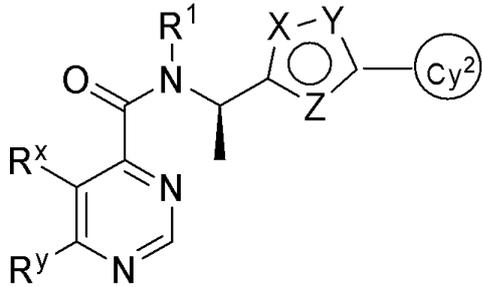
[0256] 각각의 R¹, R^x, 및 R^y는 상기 정의되고 본원에서 분류 및 하위분류로 기술된 바와 같고;

[0257] Cy¹은 질소, 산소, 또는 황에서 독립적으로 선택된 1-3 헤테로원자를 가지는 임의로 치환된 5-원의 포화, 부분

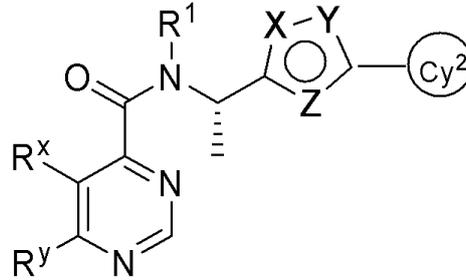
불포화, 또는 방향족 고리이고; 및

[0258] Cy^2 는 질소, 산소, 또는 황에서 독립적으로 선택된 1-4 헤테로원자를 가지는 임의로 치환된 8-10 원의 포화, 부분 불포화, 또는 방향족 이중환 고리이다.

[0259] 소정 예에서, 본 발명은 화학식 III-a 또는 III-b 화합물을 제공하고 여기에서 Cy^1 은 질소, 산소, 또는 황에서 독립적으로 선택된 1-3 헤테로원자를 가지는 5-원의 헤테로아릴 고리이다. 이러한 화합물은 화학식 III-c 및 III-d:



III-c



III-d

[0260]

[0261] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로 나타내고, 여기에서:

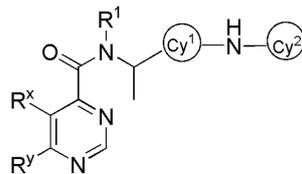
[0262] 각각의 R^1 , R^x , 및 R^y 는 상기 정의되고 본원에서 분류 및 하위분류로 기술된 바와 같고;

[0263] 각각의 X, Y, 및 Z는 독립적으로 -CH-, 질소, 산소, 또는 황이고, 여기에서 최소한 하나의 X, Y, 또는 Z는 헤테로원자이고 X, Y, 및 Z를 가지는 고리 내부에 표기된 환은 상기 환이 방향족인 것을 표시하고; 및

[0264] Cy^2 는 임의로 치환된 페닐 또는 1-3 질소원자를 가지는 임의로 치환된 6-원의 방향족이다.

[0265] 소정 예에서, 각각의 R^1 , R^x , R^y , L^1 , L^2 , Cy^1 , 및 Cy^2 는 아래 표들 1-5에 표시된 것들에서 선택된다.

[0266] 일 측면에 의하면, 본 발명은 화학식 IV 화합물:



IV

[0267]

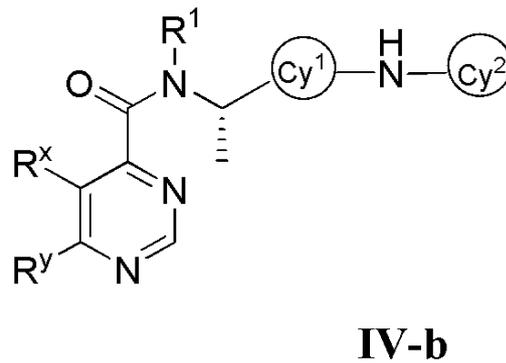
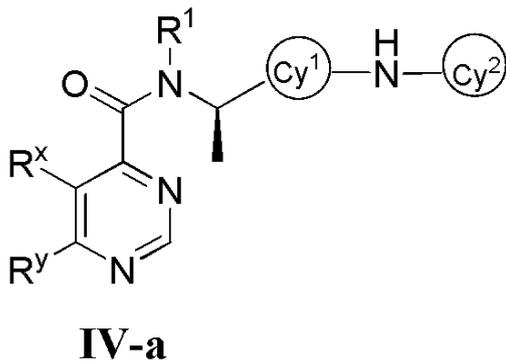
[0268] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로 제공하고, 여기에서:

[0269] 각각의 R^1 , R^x , 및 R^y 는 상기 정의되고 본원에서 분류 및 하위분류로 기술된 바와 같고;

[0270] Cy^1 은 질소, 산소, 또는 황에서 독립적으로 선택된 1-3 헤테로원자를 가지는 임의로 치환된 5-6 원의 포화, 부분 불포화, 또는 방향족 고리이고; 및

[0271] Cy^2 는 임의로 치환된 페닐 또는 1-3 질소원자를 가지는 임의로 치환된 6 원의 방향족 고리이다.

[0272] 본 발명의 또 다른 측면은 화학식 IV-a 및 IV-b:



[0273]

[0274] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로 제공하고, 여기에서:

[0275] 각각의 R¹, R^x, 및 R^y는 상기 정의되고 본원에서 분류 및 하위분류로 기술된 바와 같고;

[0276] Cy¹은 질소, 산소, 또는 황에서 독립적으로 선택된 1-3 헤테로원자를 가지는 임의로 치환된 5-6 원의 포화, 부분 불포화, 또는 방향족 고리이고; 및

[0277] Cy²는 임의로 치환된 페닐 또는 1-3 질소원자를 가지는 임의로 치환된 6 원의 방향족 고리이다.

[0278] 소정 예에서, 본 발명은 화학식 IV, IV-a, 또는 IV-b 화합물을 제공하고, 여기에서 Cy¹은 질소, 산소, 또는 황에서 독립적으로 선택된 1-3 헤테로원자를 가지는 5-원의 헤테로아릴 고리이다.

[0279] 본 발명의 예시적 화합물들은 아래 표 3, 4, 및 5에 개시된다. 소정 예에서, 본 발명은 표 3에 개시된 것들에서 선택된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다. 일부 예에서, 본 발명은 표 4에 개시된 것들에서 선택된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다. 다른 예에서, 본 발명은 표 5에 개시된 것들에서 선택된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다.

[0280] **4. 용도, 제제 및 투여**

[0281] **약학적으로 허용가능한 조성물**

[0282] 상기 논의된 바와 같이, 본 발명은 단백질 키나아제 (예를들면 Raf 키나아제) 억제제인 화합물을 제공하며, 따라서 본 화합물은 Raf 키나아제 매개된 질환, 장애 및 병태 치료에 유용하다. 소정 예에서, 본 발명은 Raf-매개 장애 치료 방법을 제공한다. 본원에서 사용되는 용어 "Raf-매개 장애"는 Raf 키나아제에 의해 매개되는 질환, 장애 및 병태를 포함한다. 이러한 Raf-매개 장애는 흑색종, 백혈병, 또는 암 예를들면 결장암, 유방암, 위암, 난소암, 폐암, 뇌암, 후두암, 자궁경부암, 신장암, 림프계암, 비노생식관 (방광 및 전립선 포함)암, 위장암, 골암, 림프종암, 흑색종, 신경아교종암, 유두갑상샘암, 신경모세포종암 및 췌장암을 포함한다.

[0283] 또한 Raf-매개 장애는 세포증식에 의해 특징되어 포유류에 영향을 미치는 질환을 포함한다. 이러한 질환은 예를들면 혈관증식성 장애, 섬유증 장애, 혈관사이세포 증식성 장애, 및 대사성질환을 포함한다. 혈관증식성 장애는 예를들면 관절염 및 재협착증을 포함한다. 섬유증 장애는 예를들면 간경변 및 죽경화증을 포함한다. 혈관사이세포 증식성 장애는 예를들면 사구체신염, 당뇨병성 신병증, 악성신경화증, 혈전성 미세혈관병증 증후군, 장기 이식거부, 및 사구체신병증을 포함한다. 대사성 질환은 예를들면 건선, 당뇨병, 만성 상처치유, 염증 및 신경변증질환을 포함한다.

[0284] 본 발명의 다른 측면에서, 약학적으로 허용가능한 조성물이 제공되며, 여기에서 이들 조성물은 본원에 기재된 임의 화합물을 포함하고 임의로 약학적으로 허용되는 담체, 어쥬번트 또는 운반체를 포함한다. 소정 예에서, 이들 조성물들은 임의로 하나이상의 다른 치료제를 추가로 포함한다.

[0285] 또한, 본 발명의 특정 화합물은 치료에 자유로운 형태이거나, 또는 적절한 경우에 약학적으로 허용가능한 이들의 유도체로 존재할 수 있다. 본 발명에 의하면, 약학적으로 허용가능한 유도체에는 제한적이지는 않지만 약학

적으로 허용가능한 염, 에스테르 또는 이런 에스테르의 염, 또는 환자에 투여된 이후에 본원에 기술된 화합물 또는 이의 대사산물이나 잔류물을 직접적으로 또는 간접적으로 제공할 수 있는 임의의 다른 부가물이나 유도체가 포함된다.

[0286] 본원에서 "약학적으로 허용가능한 염"은 건전한 의학적 판단의 범위에서 부당한 독성, 자극, 알레르기 반응 등을 유발하지 않으면서 인간 및 하등 동물의 조직과 접촉하는데 적합하고 합리적인 이익/위험 비율에 상응하는 염을 의미한다. "약학적으로 허용가능한 염"은 수용자에 투여된 이후에 본 발명의 화합물 또는 이의 억제활성 대사산물이나 잔류물을 직접적으로 또는 간접적으로 제공할 수 있는, 본 발명의 화합물의 비-독성 염 또는 에스테르 염을 의미한다. 본원에서 "이의 억제활성 대사산물이나 잔류물"은 이의 대사산물 또는 잔류물이 Raf 키나아제의 억제제를 의미한다.

[0287] 약학적으로 허용가능한 염은 본 분야에 널리 알려져 있다. 가령, S.M. Berge, 등은 J Pharmaceutical Sciences, 66. 1-19 (1977)에서 약학적으로 허용가능한 염을 상세히 기술한다. 본 발명의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염은 적절한 무기와 유기 산과 염기로부터 유래되는 염이다. 전형적인 약학적으로 허용가능한 비독성 산부가염은 무기산, 예를 들면, 염산, 브롬산, 인산, 황산, 과염소산, 또는 유기산, 예를 들면, 아세트산, 옥살산, 말레산, 주석산, 구연산, 숙신산, 말론산으로 형성되거나 이온 교환과 같은 본 분야에 널리 공지된 다른 방법을 이용하여 형성된 아미노기의 염이다. 다른 약학적으로 허용되는 염에는 아디페이트, 알기네이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤젠설포네이트, 벤조에이트, 비셀페이트, 보레이트, 부테레이트, 캄포레이트, 캄포설포네이트, 시트레이트, 사이클로펜탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실설포네이트, 에탄설포네이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루코헵토네이트, 글리세로포스페이트, 글루코네이트, 헤미셀페이트, 헵토네이트, 헥사노에이트, 하이드로요오드, 2-하이드록시-에탄설포네이트, 락토비오네이트, 락테이트, 라우레이트, 라우릴 설페이트, 말레이트, 말리에이트, 말로네이트, 메탄설포네이트, 2-나프탈렌설포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 올리에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 펙티네이트, 퍼셀페이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 설페이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, p-톨루엔설포네이트, 운데카노에이트, 발리레이트염 등이다. 적절한 염기로부터 유래된 염에는 알칼리 금속염, 알칼리 토류 금속염, 암모늄염, N⁺(C1-4 알킬)₄ 염 등이 포함된다. 본 발명은 또한, 본원에 기술된 화합물의 임의의 염기성 질소-보유 기의 4급화 (quaternization)를 고려한다. 수용 또는 유용 또는 분산성 산물은 이런 4급화로 수득될 수 있다. 대표적인 알칼리 또는 알칼리 토류 금속염에는 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 등이 포함된다. 다른 약학적으로 허용가능한 염에는 적절한 경우에, 비독성 암모늄, 4급 암모늄 및 할라이드, 하이드록사이드, 카복실레이트, 설페이트, 포스페이트, 니트레이트, 저급 알킬 설포네이트, 아릴 설포네이트와 같은 반대이온(counterion)을 이용하여 형성된 아민 양이온이 포함된다.

[0288] 상기한 바와 같이, 본 발명의 약학적으로 허용가능한 조성물은 약학적으로 허용가능한 담체, 어쥬번트 또는 운반체를 추가로 함유하는데, 상기 담체에는 원하는 특정 제형에 적합한 모든 용매, 희석제 또는 다른 액체 운반체, 분산이나 현탁 보조제, 계면활성제, 등장제, 점증제 또는 유화제, 보존제, 고형 바인더, 윤활제 등이 포함된다. Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E. W. Martin(Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980)에서는 약학적 조성물을 조제하는데 사용되는 다양한 담체 및 공지된 이의 제조 기술을 기술한다. 예로써 원치않는 생물학적 효과를 유발하거나 약학적 조성물의 다른 성분과 유해한 방식으로 상호작용함으로써 통상적인 담체 매체가 본 발명의 화합물과 양립하지 않는 경우를 제외하고, 이의 이용이 본 발명의 범주로 포함된다. 약학적으로 허용가능한 담체로서 기능할 수 있는 일부 재료에는 이온 교환체, 알루미늄, 알루미늄 스테아레이트, 레시틴, 혈청 단백질, 예를 들면, 인간 혈청 알부민; 완충 물질, 예를 들면, 포스페이트, 글리신, 소르빈산, 또는 칼륨 소르빈산염, 포화 식물성 지방산, 물, 염 또는 전해질의 부분 글리세리드 혼합물, 예를 들면, 프로타민 설페이트, 인산 수소 다이아트륨, 인산 수소 칼륨, 염화나트륨, 아연 염, 콜리이드성 실리카, 마그네슘 트리실리케이트, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-블록 중합체, 양 모지(wool fat), 당, 예를 들면, 락토오스, 글루코오스, 수크로오스; 전분, 예를 들면, 옥수수 전분과 감자 전분; 셀룰로오스와 이의 유도체, 예를 들면, 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스, 셀룰로오스 아세테이트; 분말된 트래거캔스; 맥아; 젤라틴; 활석; 부형제, 예를 들면, 코코아 버터와 좌약용 왁스; 오일, 예를 들면, 땅콩 기름, 면화 기름; 잇꽃 기름, 참깨 기름; 올리브 기름; 옥수수 기름과 콩 기름; 글리콜, 예를 들면, 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜; 에스테르, 예를 들면, 에틸 올레이트와 에틸 라우레이트; 한천; 완충제, 예를 들면, 수산화마그네슘과 수산화알루미늄; 알긴산; 발열원없는 물; 등장성 염수; 링거액; 에틸 알코올; 인산염 완충액 및 다른 비-독성 친화성 윤활제, 예를 들면, 나트륨 라우릴 설페이트와 마그네슘 스테아레이트가 포함되지만 이들에 국한되지 않고, 착색제, 방출제, 피복제, 감미료, 향료, 방향제, 보

존재, 항산화제 역시 제조자의 판단에 따라 조성물에 존재할 수 있다.

[0289] **화합물 및 약학적으로 허용가능한 조성물의 용도**

[0290] 본 발명에 따라, 본 발명의 화합물은 카나아제 억제 활성을 보유하는 화합물을 확인하기 위한 당분야에 공지되고 이용가능한 분석법으로 분석된다. 가령, 이러한 분석법은 세포 또는 비-세포, 생체내 또는 시험관내, 높은-또는 낮은-처리량 형식 등이다.

[0291] 소정 예에서, 본 발명의 화합물은 단백질 키나아제, 더욱 구체적으로, Raf를 억제하는 능력에 대하여 평가되었다.

[0292] 따라서, 한 측면에서, 특히 유망한 본 발명의 화합물은 아래와 같은 화합물이다:

[0293] 단백질 키나아제의 억제물질인 화합물;

[0294] Raf 키나아제를 억제하는 능력을 보이는 화합물;

[0295] Raf-매개된 질환 또는 병태로 고생하는 포유동물(가령, 인간) 또는 동물을 치료하는데 유용하고, 이런 질환 또는 병태의 발병을 예방하거나 지연시키는데 도움이 되는 화합물;

[0296] 유익한 치료 프로파일 (예, 안전성, 효능, 안정성)을 보이는 화합물.

[0297] 소정 예에서, 본 발명의 화합물은 Raf 키나아제 억제제이다. 소정 구체예에서, 본 발명의 화합물은 Raf 억제물질이다. 전형적인 특정 구체예에서, 본 발명의 화합물은 $\leq 100 \mu\text{M}$ 의 $^{Cell}IC_{50}$ 값을 보인다. 다른 특정 구체예에서, 본 발명의 화합물은 $\leq 75 \mu\text{M}$ 의 $^{Cell}IC_{50}$ 값을 보인다. 다른 특정 구체예에서, 본 발명의 화합물은 $\leq 50 \mu\text{M}$ 의 $^{Cell}IC_{50}$ 값을 보인다. 다른 특정 구체예에서, 본 발명의 화합물은 $\leq 25 \mu\text{M}$ 의 $^{Cell}IC_{50}$ 값을 보인다. 다른 특정 구체예에서, 본 발명의 화합물은 $\leq 10 \mu\text{M}$ 의 $^{Cell}IC_{50}$ 값을 보인다. 다른 특정 구체예에서, 본 발명의 화합물은 $\leq 7.5 \mu\text{M}$ 의 $^{Cell}IC_{50}$ 값을 보인다. 다른 특정 구체예에서, 본 발명의 화합물은 $\leq 5 \mu\text{M}$ 의 $^{Cell}IC_{50}$ 값을 보인다. 다른 특정 구체예에서, 본 발명의 화합물은 $\leq 2.5 \mu\text{M}$ 의 $^{Cell}IC_{50}$ 값을 보인다. 다른 특정 구체예에서, 본 발명의 화합물은 $\leq 1 \mu\text{M}$ 의 $^{Cell}IC_{50}$ 값을 보인다. 다른 특정 구체예에서, 본 발명의 화합물은 $\leq 800 \text{ nM}$ 의 $^{Cell}IC_{50}$ 값을 보인다. 다른 특정 구체예에서, 본 발명의 화합물은 $\leq 600 \text{ nM}$ 의 $^{Cell}IC_{50}$ 값을 보인다. 다른 특정 구체예에서, 본 발명의 화합물은 $\leq 500 \text{ nM}$ 의 $^{Cell}IC_{50}$ 값을 보인다. 다른 특정 구체예에서, 본 발명의 화합물은 $\leq 300 \text{ nM}$ 의 $^{Cell}IC_{50}$ 값을 보인다. 다른 특정 구체예에서, 본 발명의 화합물은 $\leq 200 \text{ nM}$ 의 $^{Cell}IC_{50}$ 값을 보인다. 다른 특정 구체예에서, 본 발명의 화합물은 $\leq 100 \text{ nM}$ 의 $^{Cell}IC_{50}$ 값을 보인다.

[0298] 본 발명의 다른 측면에서, Raf-매개된 질환이나 병태를 치료하거나 이러한 질환이나 이상의 심각도를 감소시키는 방법을 제시하는데, 상기 방법은 본 발명의 화합물, 또는 화합물을 함유하는 약학적 조성물의 유효량을 병든 개체에 투여하는 단계를 포함한다. 본 발명의 특정 구체예에서, 화합물 또는 약학적 조성물의 "유효량"은 Raf-매개된 질환이나 병태를 치료하거나 이러한 질환이나 이상의 심각도를 감소시킬 만큼 충분한 양이다. 이들 화합물과 조성물은 본 발명의 방법에 따라, Raf-매개된 질환이나 이상을 치료하거나 이러한 질환이나 이상의 심각도를 감소시키는데 유효한 양과 투여경로를 이용하여 투여된다. 요구되는 정확한 함량은 개체의 종, 연령, 전반적인 상태, 감염의 심각도, 특정 치료제, 투여 양식 등에 따라, 개체마다 상이하다. 적절하게는, 본 발명의 화합물은 용이한 투여 및 균등한 용량을 위한 단위 제형으로 조제된다. 본 명세서에서 "단위 제형"은 치료되는 환자에 적합한 치료제의 물리적으로 구별되는 단위를 의미한다. 하지만, 본 발명에 따른 화합물과 조성물의 일일 총량은 건전한 의학적 판단의 범위에서 담당 의사에 의해 결정될 것이다. 특정 환자 또는 생물에서 특성의 유효량 수준은 치료되는 질환과 이러한 질환의 심각도; 사용된 특정 화합물의 활성; 사용된 특정 조성물; 환자의 연령, 체중, 전반적인 건강, 성별, 식이; 투여 기간, 투여 방법 및 사용된 특정 화합물의 배출 속도; 치료 기간; 특정 화합물과 병용되는 약물; 의료 분야에 널리 공지된 유사 인자를 비롯한 다양한 인자에 좌우된다. 본원에서 "환

자"는 동물, 바람직하게는, 포유동물, 가장 바람직하게는, 인간을 의미한다.

- [0299] 본 발명의 약학적 조성물은 치료되는 감염의 심각도에 따라, 경구, 직장, 비경구, 대조내(intracisternal), 질 내, 복강내, 국소(가령, 분말, 연고 또는 점적에 의해), 구강, 경구나 비강 스프레이 등으로 인간과 다른 동물에 투여될 수 있다. 특정 구체예에서, 본 발명의 화합물은 원하는 치료 효과를 달성하기 위하여 일일 개체 체중의 대략 0.01 mg/kg 내지 50 mg/kg, 바람직하게는, 대략 1 mg/kg 내지 25 mg/kg의 용량 수준으로 하루에 1회 또는 수회 경구 또는 비경구 투여된다.
- [0300] 경구 투여용 액체 제형에는 약학적으로 허용가능한 에멀전, 마이크로에멀전, 용액, 현탁액, 시럽, 엘릭시르가 포함되지만 이들에 국한되지 않는다. 활성 화합물 이외에, 액체 제형은 당분야에 통상적으로 사용되는 불활성 희석제, 예를 들면, 물이나 다른 용매; 용해제; 유화제, 예를 들면, 에틸 알코올, 이소프로필 알코올, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 디메틸포름아마이드, 기름(특히, 면화, 피경, 옥수수, 유아, 올리브, 피마자, 참깨 기름), 글리세롤, 테트라하이드로푸르푸릴 알코올, 소르비탄의 폴리에틸렌 글리콜과 지방산 에스테르, 이들의 혼합물을 함유한다. 불활성 희석제 이외에, 경구 조성물은 어쥬번트, 예를 들면, 습윤제, 유화제와 현탁제, 감미료, 향료, 방항제 역시 함유할 수 있다.
- [0301] 주사가능 제형, 예를 들면, 무균의 주사가능 수성이나 유성 현탁액은 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제를 이용하여 선행 기술에 따라 조제될 수 있다. 무균의 주사가능 제형은 비독성의 비경구 허용되는 희석제 또는 용매에 녹인 무균의 주사가능 용액, 현탁액 또는 에멀전, 예를 들면, 1,3-부탄디올에 녹인 용액일 수도 있다. 사용될 수 있는 운반체와 용매는 물, 링거액, U.S.P., 등장성 염화나트륨 용액 등이다. 이에 더하여, 무균의 불휘발성 기름이 용매 또는 현탁 매체로서 통상적으로 사용된다. 이런 목적으로, 합성 모노- 또는 다이글리세리드를 비롯한 임의의 부드러운 불휘발성 기름이 사용될 수 있다. 이에 더하여, 올레산과 같은 지방산이 주사가능 약제의 제조에 사용된다.
- [0302] 주사가능 제제는 박테리아-유지 필터를 통한 여과, 또는 사용에 앞서 무균수 또는 다른 무균의 주사가능 매체에 용해되거나 분산될 수 있는 무균의 고체 조성물 형태로 멸균제를 혼합함으로써 멸균될 수 있다.
- [0303] 본 발명의 화합물의 효과를 연장시키기 위하여, 피하 또는 근육내 주사로부터 상기 화합물의 흡수를 지연시키는 것이 종종 바람직하다. 이는 수용성이 불량한 결정성이나 무정형 물질의 액체 현탁액의 사용으로 달성할 수 있다. 상기 화합물의 흡수 속도는 분해 속도에 좌우되고, 분해 속도는 결정 크기와 결정 형태에 좌우된다. 대안으로, 비경구 투여된 화합물 형태의 지연된 흡수는 상기 화합물을 기름 운반체에 용해시키거나 현탁시킴으로써 달성된다. 주사가능 저장소 형태는 생분해성 중합체, 예를 들면, 폴리락티드-폴리글리콜리드에 상기 화합물의 마이크로피포 매트릭스를 형성함으로써 만들어진다. 화합물 대 중합체의 비율 및 사용된 특정 중합체의 특성에 따라, 화합물의 방출 속도가 조절될 수 있다. 다른 생분해성 중합체의 실례는 폴리(오르토에스테르)와 폴리(무수물)이다. 또한, 저장소 주사가능 제제는 신체 조직과 양립하는 리포솜 또는 마이크로에멀전에 약물을 포획함으로써 제조된다.
- [0304] 직장이나 질 투여용 조성물은 실온에서 고체이지만 체온에서 액체이고, 따라서 직장이나 질강 내에서 용해되어 활성 화합물을 방출하는 적합한 비-자극 부형제 또는 담체, 예를 들면, 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜 또는 좌약용 왁스와 본 발명의 화합물을 혼합하여 만들 수 있다.
- [0305] 경구 투여용 고체 제형에는 캡슐, 정제, 알약, 분말, 과립이 포함된다. 이런 고체 제형에서, 활성 화합물은 적어도 한가지 불활성의 약학적으로 허용가능한 부형제 또는 담체, 예를 들면, 구연산나트륨이나 인산이칼슘 및/또는 a) 충전제 또는 증량제, 예를 들면, 전분, 락토오스, 수크로오스, 글루코오스, 만니톨, 무수규산, b) 접착제, 예를 들면, 카르복시메틸셀룰로오스, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈, 수크로오스, 아카시아, c) 보습제, 예를 들면, 글리세롤, d) 붕해제, 예를 들면, 아가-아가, 탄산칼슘, 감자나 타피오카 전분, 알긴산, 특정 규산염, 탄산나트륨, e) 용해 지연제, 예를 들면, 파라핀, f) 흡수 가속화제, 예를 들면, 4가 암모늄 화합물, g) 습윤제, 예를 들면, 세틸 알코올과 글리세롤 모노스테아레이트, h) 흡수제, 예를 들면, 카올린과 점토(bentonite clay), i) 윤활제, 예를 들면, 활석, 스테아르산칼슘, 스테아르산마그네슘, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 라우릴 설페이트, 이들의 혼합물과 혼합된다. 캡슐, 정제, 알약의 경우에, 제형은 완충제를 함유할 수도 있다.
- [0306] 유사한 유형의 고체 조성물은 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등을 비롯하여 락토오스 또는 유당과 같은 부형제를 이용한 연성과 경성 젤라틴 캡슐에서 충전제로도 사용될 수 있다. 정제, 당의정, 캡슐, 알약, 과립의 고체 제형

은 코팅과 외막, 예를들면, 장용 코팅 및 약학적 제제화 분야에 널리 공지된 다른 코팅으로 제조될 수 있다. 이들은 불투명체를 선택적으로 함유하고, 장관의 특정 부위에서 선택적으로 지연된 방식으로 활성 성분을 방출하는 조성물일 수도 있다. 사용될 수 있는 함침 조성물(embedding composition)의 실례는 중합성 물질과 왁스이다. 유사한 유형의 고체 조성물은 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등을 비롯하여 락토오스 또는 유당과 같은 부형제를 이용한 연성과 경성 젤라틴 캡슐에서 충전제로도 사용될 수 있다.

[0307] 활성 화합물은 전술한 바와 같은 한가지이상의 부형제로 마이크로-피포된 형태일 수도 있다. 정제, 당의정, 캡슐, 알약, 과립의 고체 제형은 코팅과 외막, 예를 들면, 장용 코팅, 방출 조절 코팅 및 약학적 제제화 분야에 널리 알려진 다른 코팅으로 제조될 수 있다. 이런 고체 제형에서 활성 화합물은 적어도 한가지 불활성 희석제, 예를 들면, 수크로오스, 락토오스, 전분과 혼합할 수 있다. 이런 제형은 관례적으로, 불활성 희석제 이외의 다른 물질, 예를 들면, 정제화 운환제와 다른 정제화 보조제, 특히, 스테아르산마그네슘과 미세결정성 셀룰로오스를 함유할 수도 있다. 캡슐, 정제, 알약의 경우에, 이들 제형은 완충제를 함유할 수도 있다. 이들은 불투명체를 선택적으로 함유하고, 장관의 특정 부위에서 선택적으로 지연된 방식으로 활성 성분을 방출하는 조성물일 수도 있다. 사용될 수 있는 함침 조성물의 실례는 중합성 물질과 왁스이다.

[0308] 본 발명의 국소 또는 경피 투여를 위한 제형은 연고, 페이스트, 크림, 로션, 젤, 분말, 용액, 스프레이, 흡입제 또는 패치이다. 활성 성분은 무균 조건하에 약학적으로 허용가능한 담체와 혼합되고, 필요에 따라 임의의 보존제 또는 완충제와 혼합된다. 안약 제제, 귀 점적약, 점안약 역시 본 발명의 범위에 포함되는 것으로 간주된다. 부가적으로, 본 발명은 경피 패치의 이용을 고려하는데, 이는 신체에 화합물의 조절된 전달을 제공하는 이점이 있다. 이런 제형은 적절한 매체에 본 발명의 화합물을 용해시키거나 분산시킴으로써 제조될 수 있다. 피부를 통한 화합물의 유동을 증가시키기 위하여 흡수 강화제(absorption enhancer)가 사용될 수도 있다. 흡수 속도는 속도 조절 막을 제공하거나, 또는 본 발명의 화합물을 중합체 매트릭스 또는 젤 내에 분산시킴으로써 조절될 수 있다.

[0309] 상기된 바와 같이, 본 발명의 화합물은 단백질 키나아제의 억제제로서 유용하다. 한 구체예에서, 본 발명의 화합물과 조성물은 Raf 키나아제 억제제이고, 따라서 임의의 특정 이론에 한정됨 없이, 이들 화합물과 조성물은 Raf 키나아제의 활성화가 관련되는 질환, 병태 또는 장애를 치료하거나 이러한 질환, 병태 또는 장애의 심각도를 감소시키는데 특히 유용하다. Raf 키나아제의 활성화가 특정 질환, 병태 또는 장애에 관련되는 경우에, 이러한 질환, 병태 또는 장애는 "Raf-매개된 질환"으로 지칭된다. 따라서, 다른 측면에서, 본 발명은 Raf 키나아제의 활성화가 관련되는 질환, 병태 또는 장애를 치료하거나 심각도를 감소시키는 방법을 제시한다.

[0310] 본 발명에서 Raf 키나아제 억제제로서 사용되는 화합물의 활성은 시험관내, 생체내 또는 세포주에서 평가된다. 시험관내 검사에는 활성화된 Raf의 인산화 활성 또는 ATPase 활성의 억제를 결정하는 검사가 포함된다. 대안적 시험관내 검사에서는 Raf에 결합하는 억제제 능력을 정량한다. 억제제 결합은 결합에 앞서 억제제를 방사성표지하고 (예를들면 방사성동위원소를 포함하도록 억제제를 합성), 억제제/Raf 복합체를 분리하고, 결합된 방사성표지의 양을 측정함으로써 결정될 수 있다. 대안으로, 억제제 결합은 새로운 억제제가 공지된 방사성리간드에 결합된 Raf 와 함께 배양되는 경쟁 실험을 수행함으로써 결정될 수 있다.

[0311] 본원에서 "측정가능한 억제"는 본 발명의 조성물 및 Raf 키나아제를 포함하는 샘플과 상기 조성물의 부재에서 Raf 키나아제를 포함하는 동등한 샘플 사이에 Raf 활성에서 측정가능한 변화를 의미한다.

[0312] 본 발명의 화합물과 약학적 조성물은 복합 요법에 사용할 수도 있다, 다시 말하면, 본 발명의 화합물과 약학적 조성물은 한가지 이상의 다른 치료제 또는 의학적 절차와 동시에, 이전에 또는 이후에 투여될 수 있다. 복합 섭생에 사용되는 치료제(치료제 또는 치료 방법)의 특정한 조합은 원하는 치료제 및/또는 치료 방법의 적합성 및 달성하려는 치료 효과를 고려한다. 또한, 이용된 치료 방법은 동일한 질환에 원하는 효과를 달성하거나(가령, 본 발명의 화합물이 동일한 질환을 치료하는데 사용되는 다른 치료제와 동시에 투여된다), 또는 서로 다른 효과(가령, 임의의 부작용의 조절)를 달성한다. 본원에 사용되는 특정 질환 또는 병태를 치료 또는 예방하기 위하여 통상 투여되는 추가적인 치료제는 "질환 또는 병태 치료에 적합한" 것으로 알려져 있다.

[0313] 가령, 다른 치료 방법, 화학치료제 또는 다른 항-증식제가 증식 질환과 암을 치료하기 위하여 본 발명의 화합물과 병용된다. 본 발명의 항암제와 병용될 수 있는 치료 방법 또는 항암제의 실례에는 수술, 방사선요법(가령, γ -방사선, 중성자 빔 방사선요법, 전자 빔 방사선요법, 양성자 요법, 근접요법(brachytherapy), 전신 방사선 동위원소), 내분비 요법, 생물학적 반응 조절제(가령, 인터페론, 인터루킨, 종양 괴사 인자(TNF)), 온열요법(hyperthermia)과 한랭요법(cryotherapy), 부작용을 완화시키는 작용제(가령, 제토제) 및 기타 승인된 화학치료제를 포함한다. 본 발명의 화합물과 복합되는 제2 활성제로 사용되는 화학치료적 함압제의 예로는, 제한적이지

는 않지만, 알킬화제(메클로레타민, 클로람부실, 사이클로포스마이드, 멜팔란, 이포스파마이드), 항대사제(메토트렉세이트), 퓨린 길항제와 피리미딘 길항제(6-메틸캅토피린, 5-플루오르우라실, 시타라비레, 젠티스타틴), 방추(spindle) 독물(빈블라스틴, 빈크리스틴, 비노렐빈, 파실리타셀), 포도필로독소(에토포시드, 이리노테칸, 토포테칸), 항생제(독소루비신, 블레오마이신, 미토마이신), 니트로소우레아스(카르무스틴, 로무스틴), 무기 이온(시스플라틴, 카보플라틴과 같은 백금복합체), 효소(아스파라기나제), 호르몬(타목시펜, 레우프롤라이드, 플루타마이드, 메게스트롤), 토포이소머라제 II 억제제 또는 독물, EGFR (Her1, ErbB-1) 억제제 (제피티니브), 항체(리툭시맙), IMiD (타리도미드, 레나리도미드), 다양한 표적제 (HDAC 억제제 예를들면 보리노스타트, Bcl-2 억제제, VEGF 억제제); 프로테아좀 억제제 (보르테조밐), 사이클린-의존성 키나아제 억제제, 및 텍사메타손가 포함된다.

[0314] 갱신된 암 요법의 더욱 광범위한 정보는 The Merck Manual, Seventeenth Ed. 1999를 참조하며, 이는 전체가 본원에 참조로 포함된다. 또한, FDA 승인된 중앙치료제 리스트는 국립 암 연구원(CNI)의 웹사이트(www.nci.nih.gov) 및 식품의약국(FDA)의 웹사이트(<http://www.fda.gov/cder/cancer/druglistframe.htm>-부록 참조)를 참조한다.

[0315] 본 발명의 억제제과 병용되는 약제의 다른 실례에는 제한 없이, 알츠하이머병 치료제, 예를 들면, Aricept®과 Excelon®; 파킨슨병 치료제, 예를 들면, L-DOPA/카르비도파(carbidopa), 엔타카폰(entacapone), 로핀롤(ropinrole), 프라미펙솔(pramipexole), 브로모크립틴(bromocriptine), 페르골리드(pergolide), 트리헥세펜딜(trihexephendyl), 아만타딘(amantadine); 다발성 경화증(MS) 치료제, 예를 들면, 베타-인터페론(가령, Avonex® 와 Rebif®), Copaxone®, 미톡산트론(mitoxantrone); 천식 치료제, 예를 들면, 알부테롤(albuterol)과 Singulair®; 정신분열증 치료제, 예를 들면, 지프렉사(zyprexa), 리스페르달(risperdal), 세로퀼(seroquel), 할로페리돌(haloperidol); 소염제, 예를 들면, 코르티코스테로이드(corticosteroid), TNF 차단제, IL-1 RA, 아자티오프린(azathioprine), 사이클로포스파마이드 (cyclophosphamide), 설파살라진 (sulfasalazine); 면역조절제와 면역억제제, 예를 들면, 사이클로스포린 (cyclosporin), 타크로리무스(tacrolimus), 라파마이신(rapamycin), 미코페놀레이트 모페틸(mycophenolate mofetil), 인터페론, 코르티코스테로이드, 사이클로포스파마이드, 아자티오프린, 설파살라진; 신경영양성 인자, 예를 들면, 아세틸콜린에스테라아제(acetylcholinesterase) 억제물질, MAO 억제물질, 인터페론, 항-경련제(anti-convulsant), 이온채널차단제(ion channel blocker), 릴루졸(riluzole), 항-파킨슨병 약(anti-Parkinsonian agent); 심혈관 질환 치료제, 예를 들면, 베타-차단제, ACE 억제물질, 이노제, 질산염(nitrate), 칼슘 채널 차단제(calcium channel blocker), 스타틴(statin); 간질환 치료제, 예를 들면, 코르티코스테로이드, 콜레스티라민(cholestyramine), 인터페론, 항바이러스제; 혈액 질환 치료제, 예를 들면, 코르티코스테로이드, 항-백혈병약, 성장 인자; 면역 결핍 질환 치료제, 예를 들면, 감마 글로불린(gamma globulin) 등이 포함된다.

[0316] 이들 추가 약제는 본 발명의 화합물을 포함한 조성물과는 별개로 다중 투여섭생의 일부로 투여될 수 있다. 대안으로, 이들 약제는 단일 조성물에서 본 발명의 화합물과 혼합된 단일 제형의 일부일 수 있다. 다중 투여섭생의 일부로 투여되면, 두 활성 약제들은 동시에, 연속하여 또는 통상 다른 것 섭취후 5시간 이내인 다른 약제 섭취 후 주기 내에 제공될 수 있다.

[0317] 본 발명의 조성물에 존재하는 부가적인 치료제의 양은 상기 치료제를 유일 활성 성분으로 함유하는 조성물에서 통상적으로 투여되는 양보다 많지 않다. 적절하게는, 본 발명의 조성물에 존재하는 부가적인 치료제의 양은 상기 치료제를 유일 활성 성분으로 함유하는 조성물에서 통상적으로 존재하는 양의 대략 50% 내지 100%이다.

[0318] 본 발명의 화합물 또는 약학적 조성물은 이식가능 의료 장치, 예를 들면, 보철, 인공 밸브, 혈관 이식편, 스텐트, 카테터를 코팅하기 위한 조성물로 통합될 수도 있다. 따라서, 본 발명은 다른 측면에서, 앞서 기술된 분류 및 하위분류의 본 발명의 화합물 및 이식가능 장치를 코팅하는데 적합한 담체를 포함하는 이식가능 장치를 코팅하기 위한 조성물을 제시한다. 또 다른 측면에서, 본 발명은 앞서 기술된 분류 및 하위분류의 본 발명의 화합물 및 이식가능 장치를 코팅하는데 적합한 담체를 포함하는 조성물로 코팅된 이식가능 장치를 제시한다.

[0319] 혈관 스텐트는 예로써, 재협착(restenosis)(손상이후 혈관 벽의 재-좁혀짐)을 극복하는데 이용되고 있다. 하지만, 스텐트 또는 다른 이식가능 장치를 이용하는 환자는 혈전 형성 또는 혈소판 활성화의 위험이 있다. 이들 원치않는 효과는 키나아제 억제물질을 함유하는 약학적 조성물로 상기 장치를 사전-코팅함으로써 예방되거나 완화될 수 있다. 적절한 코팅 및 코팅된 이식가능 장치의 전반적인 제조는 US 특허 6,099,562; 5,886,026; 5,304,121에서 기술된다. 이들 코팅은 전형적으로, 생체적합성 중합성 물질, 예를 들면, 하이드로겔 중합체, 폴리메틸디실록산, 폴리카프롤락톤, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리락트산, 에틸렌 비닐 아세테이트, 이들의

혼합물이다. 이들 코팅은 선택적으로, 조성물에 서방(controlled release) 특성을 부여하기 위하여, 플루오르실리콘, 다당류, 폴리에틸렌 글리콜, 인지질 또는 이들의 조합의 적절한 보호막(topcoat)이 더욱 제공될 수 있다.

[0320] 본 발명의 다른 측면은 생물학적 샘플 또는 환자에서 Raf 활성을 억제하는 방법에 관계하는데, 상기 방법은 본 발명의 화합물 또는 이러한 화합물을 함유하는 조성물을 상기 환자에 투여하거나, 상기 화합물 또는 조성물을 상기 생물학적 샘플과 접촉시키는 단계를 포함한다. 본원에서 "생물학적 샘플"은 제한 없이, 세포 배양액 또는 이의 추출물; 포유동물로부터 획득된 생검 물질 또는 이의 추출물; 혈액, 타액, 소변, 대변, 정액, 눈물, 또는 다른 체액 또는 이의 추출물을 포괄한다.

[0321] 생물학적 샘플에서 Raf 키나아제 활성의 억제는 당업자에게 알려져 있는 다양한 목적에 유용하다. 이런목적의 실례에는 수혈, 장기-이식, 혈액 건본 보관, 생물학적 검사 등이 포함된다.

[0322] **치료 키트**

[0323] 다른 예에서, 본 발명은 본 발명에 따른 방법을 간편하고 효과적으로 실행하기 위한 키트에 관계한다. 일반적으로, 약학적 팩 또는 키트는 본 발명에 따른 약학적 조성물의 하나이상 성분으로 채워진 하나이상의 용기를 포함한다. 이들 키트는 정제 또는 캡슐과 같은 고체 경구 형태의 전달에 특히 적합하다. 적절하게는, 이런 키트는 다수의 단위 용량을 포함하고, 또한 의도된 용도의 순서로 용량을 조절하는 카드를 포함한다. 바람직한 경우에, 숫자, 문자 또는 다른 표지형태로, 또는 달력 삽입물로 기억 보조기구를 제공하여, 용량을 투여하는 치료 일정에서 날짜를 지정할 수 있다. 대안으로, 약학적 조성물과 유사하거나 상이한 형태의 위약 또는 칼슘 식이 보조제를 포함시켜 매일 복용 키트를 제공할 수 있다. 선택적으로, 이런 용기에는 제약학적 제품의 제조, 사용 또는 판매를 규제하는 정부 당국에 의해 규정된 주의 사항이 부착될 수 있는데, 상기 주의 사항은 인체 투여용 제조, 사용 또는 판매를 규제하는 당국으로부터 인가를 반영한다.

[0324] **등가물**

[0325] 아래의 대표적인 실시예는 본 발명을 설명하기 위한 것이며, 본 발명의 범주를 한정하지 않는다. 실제로, 본 발명에 기술된 실시예 이외에 본 발명의 많은 다양한 개변은 아래의 실시예 및 본원에 언급된 과학 문헌과 특허 문헌을 비롯한 본 명세서의 전체 내용으로부터 당업자에게 자명하다. 이들 언급된 참고문헌의 내용은 본원에 순전히 참조한다.

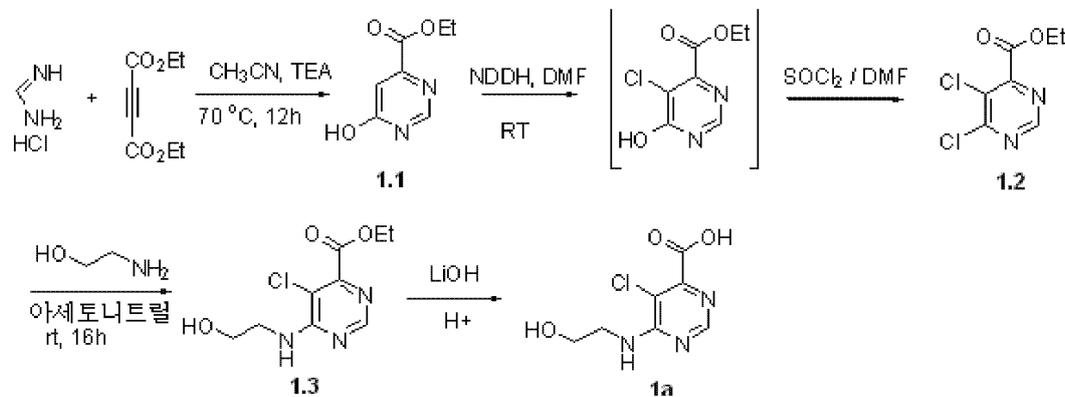
[0326] 아래의 실시예는 다양한 구체예와 이의 등가물에서 본 발명의 실시예 적합될 수 있는 중요한 부가적인 정보, 예시, 지침을 포함한다.

실시예

[0327] 소정의 예들로 아래 실시예에 표기된 바와 같이, 화합물은 다음 방법에 따라 제조된다. 합성 방법 및 반응식들은 본 발명의 소정 화합물 합성을 표기하지만, 다음 방법들 및 본 분야의 기술자에게 공지된 다른 방법들 역시 본원에 기재된 각 화합물의 모든 분류 및 하위분류에 적용될 수 있다는 것을 이해할 것이다.

[0328] **피리미딘 ("좌-측") 기 합성**

반응식 1.



[0329]

[0330] **화합물 1.1 합성.** 아세트니트릴 (400 mL) 중의 디에틸 아세틸렌디카복실레이트 (20 g, 0.117 mol) 및 폼아미딘 염산염 (9.4 g, 0.117 mol) 교반 용액에 트리에틸아민 (16.3 mL, 0.117 mol)이 실온 (RT)에서 적가되었고

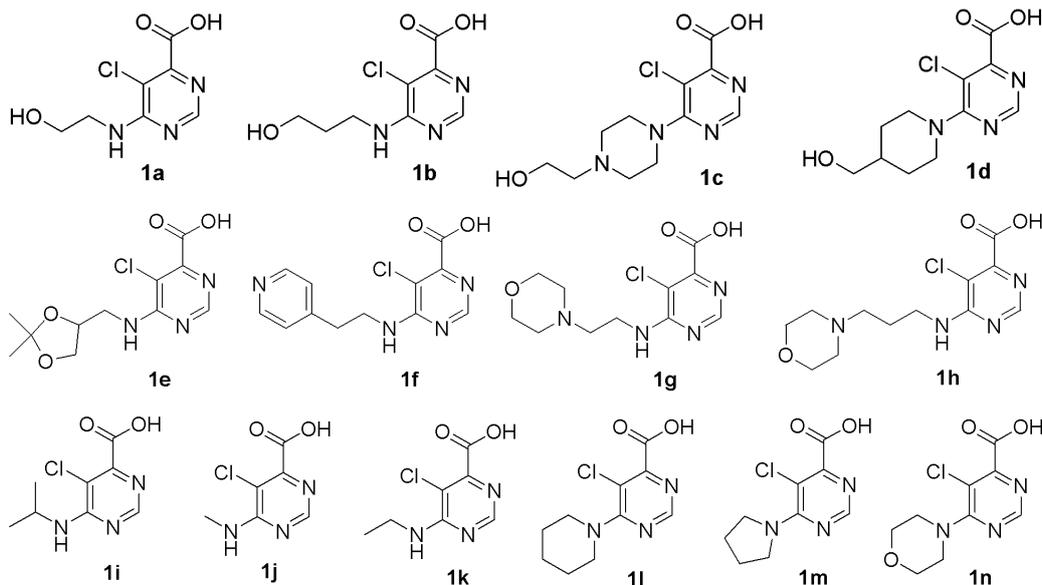
반응혼합물은 16시간 (hr) 환류 가열되었다. 반응혼합물은 0 °C으로 냉각되었고 얻어진 고체는 여과되고 실리카겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되어 화합물 **1.1** (11g, 55.6%)을 얻었다. ¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ 12.7 (bs, 1H), 8.25 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.28 (q, *J* = 7 Hz, 2H), 1.25 (t, *J* = 7 Hz, 3H); LCMS: *m/z* 169 [M+1]⁺.

[0331] **화합물 1.2 합성.** DMF (22 mL) 중의 화합물 **1.1** (8 g, 0.047 mol) 교반 용액에 DMF (14.7 ml) 중의 1,3-디클로로-5,5-디메틸 히단토인 (NDDH; 5.6 g, 0.028 mol)이 첨가되었고 반응혼합물은 RT에서 1 hr 교반되었다. 출발물질이 완전히 소모된 것을 TLC 분석으로 확인한 후, 반응혼합물은 0 °C으로 냉각되었고 SOCl₂ (5.3 mL, 0.062)가 첨가되었다. RT로 가온 및 1 hr 교반 후, 반응혼합물은 물(120 mL)로 세척, 에테르 (3 x 200 mL)로 추출되었다. 합쳐진 유기층들은 건조 (Na₂SO₄), 감압하 농축 및 컬럼 크로마토그래피로 정제되어 화합물 **1.2** (4.6g, 40.7%)을 얻었다. ¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ 9.15 (s, 1H), 4.42 (q, *J* = 7 Hz, 2H), 1.41 (t, *J* = 7 Hz, 3H). ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆): 162.293, 159.731, 156.087, 155.993, 126.329, 62.962 및 13.803. LCMS: *m/z* 221 [M+1]⁺.

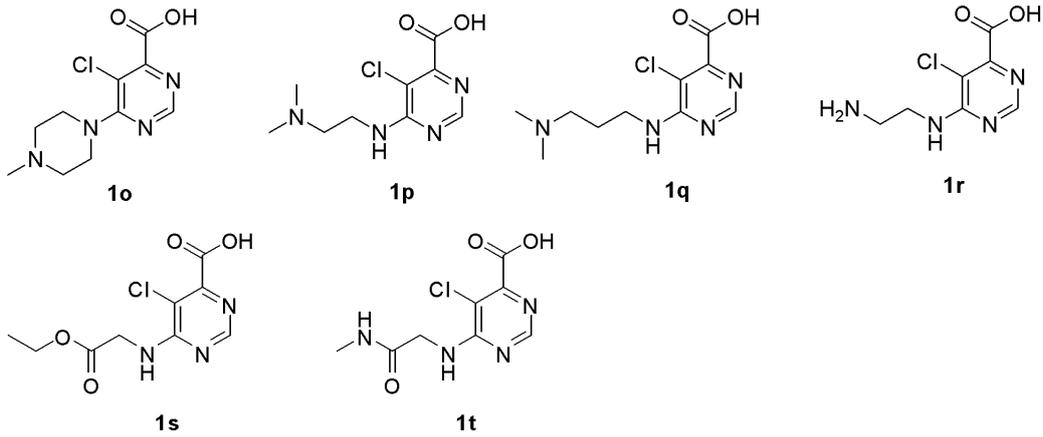
[0332] **화합물 1.3 합성.** 1,4-디옥산 (5 mL) 중의 화합물 **1.2** (500 mg, 0.0022 mol) 교반 용액에 에탄올아민 (152 mg, 0.0024 mol)이 첨가되었고 반응혼합물은 RT에서 밤샘 교반되었다. 반응 과정은 TLC로 모니터되었다. 출발물질이 소모된 후, 반응혼합물은 감압하 농축 및 컬럼 크로마토그래피 (5% MeOH/ DCM)로 정제되어 화합물 **1.3** (220 mg, 40%)을 얻었다. ¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ 8.40 (s, 1H), 7.70 (bs, N-H), 4.78 (bs, O-H), 4.28 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H), 3.58-3.42 (m, 4H), 1.25 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H); LCMS: *m/z* 246 [M+1]⁺.

[0333] **화합물 1a 합성.** THF (10 당량) 및 물 (30 당량) 중의 에테르 **1.3** 교반용액에 LiOH (2.0 당량)가 첨가되었다. 반응혼합물은 RT에서 1-3 hr 교반되었고 LCMS로 모니터되었다. THF는 감압하 제거되었고 생성 수용액은 2 N HCl로 중화되었다. 침전물이 회수되었고 건조되어 상응 산을 얻었다. 침전이 생기지 않는 경우, 혼합물은 동결 건조되어 조질 생성물을 얻었고 이것은 더 이상의 정제없이 커플링에 사용되었다.

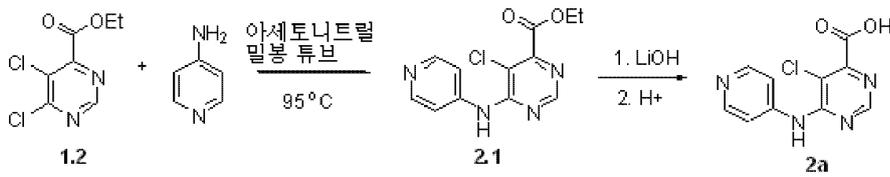
[0334] 화합물들 **1a-1t**. 다른 아민들 및 화합물 **1.2**을 사용하여, 반응식 **1**에 기술된 일반적 방법에 의해 아래 산들이 합성될 수 있다:



[0335]



반응식 2.



[0336]

[0337]

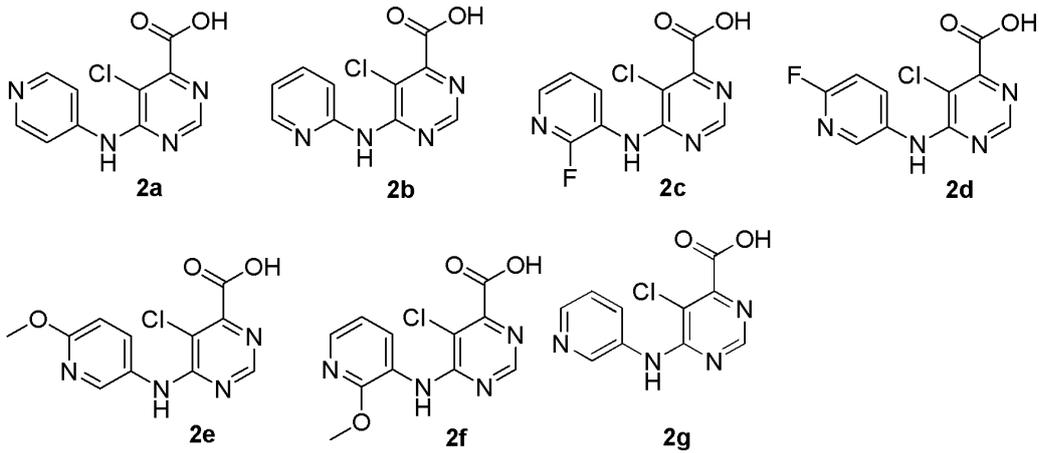
화합물 2.1 합성. 아세트니트릴 (2.5 mL) 중의 화합물 **1.2** (250 mg, 0.0011 mol) 및 4-아미노 피리딘 (106 mg, 0.0011 mol) 혼합물은 밀봉 튜브에서 95 °C 3 hr 교반되었다. TLC 분석으로 반응이 완결되었다고 판단된 후, 반응혼합물은 0 °C으로 냉각되었다. 얻어진 고체는 여과되었고 컬럼 크로마토그래피 (50% 에틸아세테이트/헥산)로 정제되어 화합물 **2.1** (100 mg, 33%)를 얻었다. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.78 (s, 1H), 8.57 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.70 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 7.60 (bs, N-H), 4.50 (q, *J* = 7.0 Hz, 4H), 1.43 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H); LCMS: *m/z* 279 [M+1]⁺.

[0338]

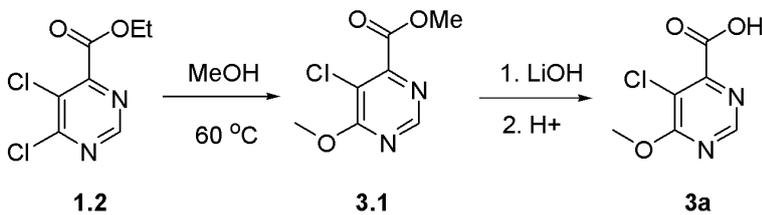
화합물 2a 합성. 화합물 **1**에서 기술된 바와 같이 화합물 **2.1**은 가수분해되어 **2**를 얻었고 더 이상 정제없이 사용되었다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 10.50 (bs, 1H), 8.88-8.36 (m, 5H). LCMS: 251 [M+1]⁺.

[0339]

화합물들 **2a-2g**. 다른 아닐린 및 화합물 **1.2**을 사용하여 반응식 **2**에 기술된 일반적 방법에 의해 아래 산들이 합성될 수 있다:



반응식 3.



[0340]

[0341]

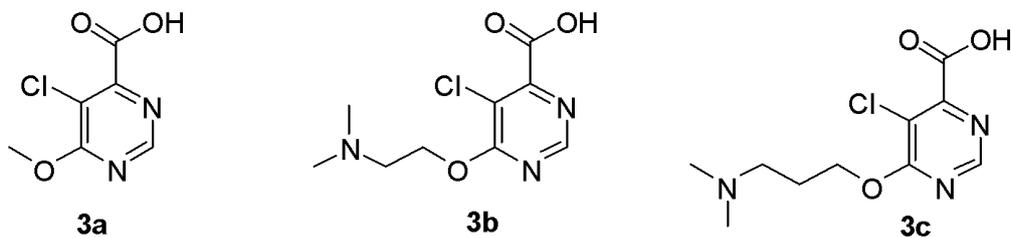
화합물 3.1 합성. 밀봉 튜브에서 MeOH (5 mL) 중의 화합물 1.2 (250 mg, 0.00113 mol) 용액은 60 °C에서 밤샘 교반되었다. 출발물질 소모 후, MeOH는 감압하 제거되었다. 얻어진 조질 물질은 컬럼 크로마토그래피 (30% 에틸아세테이트 / 헥산)로 정제되어 화합물 3.1 (78 mg, 31%)을 얻었다. ¹H NMR (200 MHz, CD₃OD): δ 8.69 (s, 1H), 4.51 (s, 3H), 3.99 (s, 3H); LCMS: *m/z* 203 [M+]⁺.

[0342]

화합물 3a 합성. 화합물 1에 대하여 기술된 바와 같이 화합물 3.1은 가수분해되어 3a를 조질 생성물로 얻었고 더 이상의 정제없이 사용되었다. ¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ 8.58 (s, 1H), 3.98 (s, 3H); LCMS: 188 [M+]⁺.

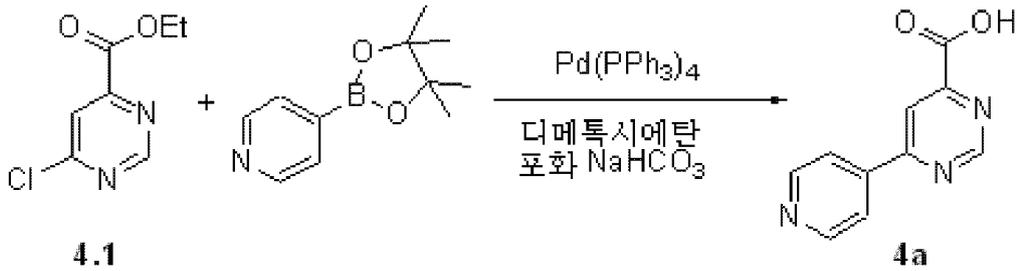
[0343]

화합물들 3a-3c. 다른 알코올 및 화합물 1.2을 사용하여, 반응식 3에서 예시된 바와 같이 아래 산들이 합성될 수 있다:



반응식 4.

[0344]



[0345]

[0346]

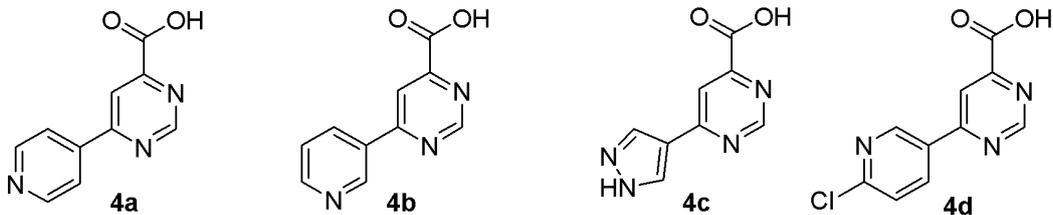
[0347]

화합물 4.1 합성은 NDDH 을 이용한 염소화를 제외하고 반응식 1에서 도시된 방법에 의해 합성되었다.

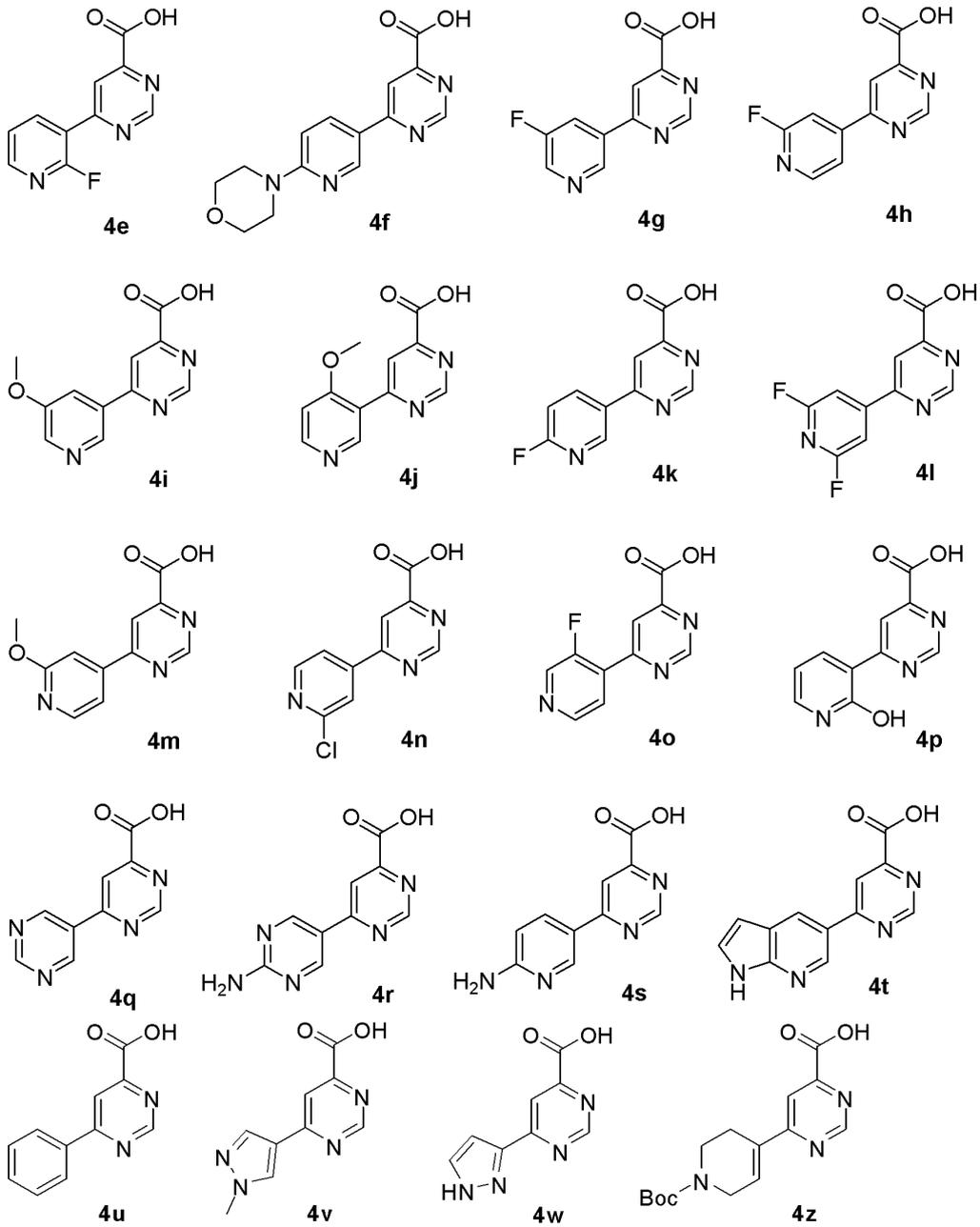
화합물 4a 합성. 마이크로파 바이알에 6-클로로-피리미딘-4-카복실산 에틸 에스테르 (250 mg, 0.0013 mol), 4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보로란-2-일)-피리딘 (275 mg, 0.00134 mol), 1,2-디메톡시에탄 (5.0 mL, 0.048 mol), 중탄산나트륨 포화용액 (0.9 mL, 0.009 mol), 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (150 mg, 0.00013 mol)이 첨가되었다. 바이알은 질소로 퍼징되었고, 고무셴텀으로 밀봉되었다. 반응혼합물은 마이크로파 (300 와트, 110°C)로 2 hr 가열되었다. LCMS은 출발물질이 소모된 것을 표시하였다. 주 생성물은 가수분해 산물인 것이 확인되었다 [LCMS (M+1 = 202)]. 반응혼합물은 50% MeOH/CH₂Cl₂ (20 mL)로 희석, 셀라이트®을 통하여 여과되었다. 여과액은 감압하 농축되었고 생성 잔류물은 물 (3 x 20 mL)로 분쇄되었다. 수성혼합물은 회수되어 에틸아세테이트 EtOAc (3 x 10 mL)로 세척되어 잔류물 리간드를 제거하였다. 용액은 1N HCl로 중화되었고 동결 건조되어 산 4을 밝은 자색 분말 (160 mg, 50%)로 얻었고 추가 정제없이 사용되었다. LCMS: m/z 202 [M+1]⁺.

[0348]

화합물들 4a-4z. 다른 보론산 또는 에스테르, 및 화합물 1.4를 사용하여, 아래 산들이 반응식 4에서 기재된 일반 방법에 따라 합성될 수 있다:

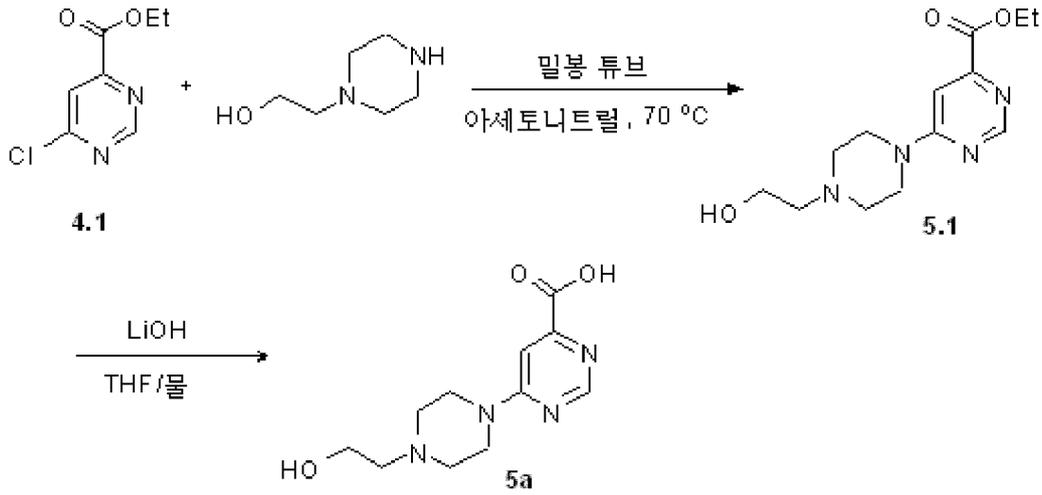


[0349]



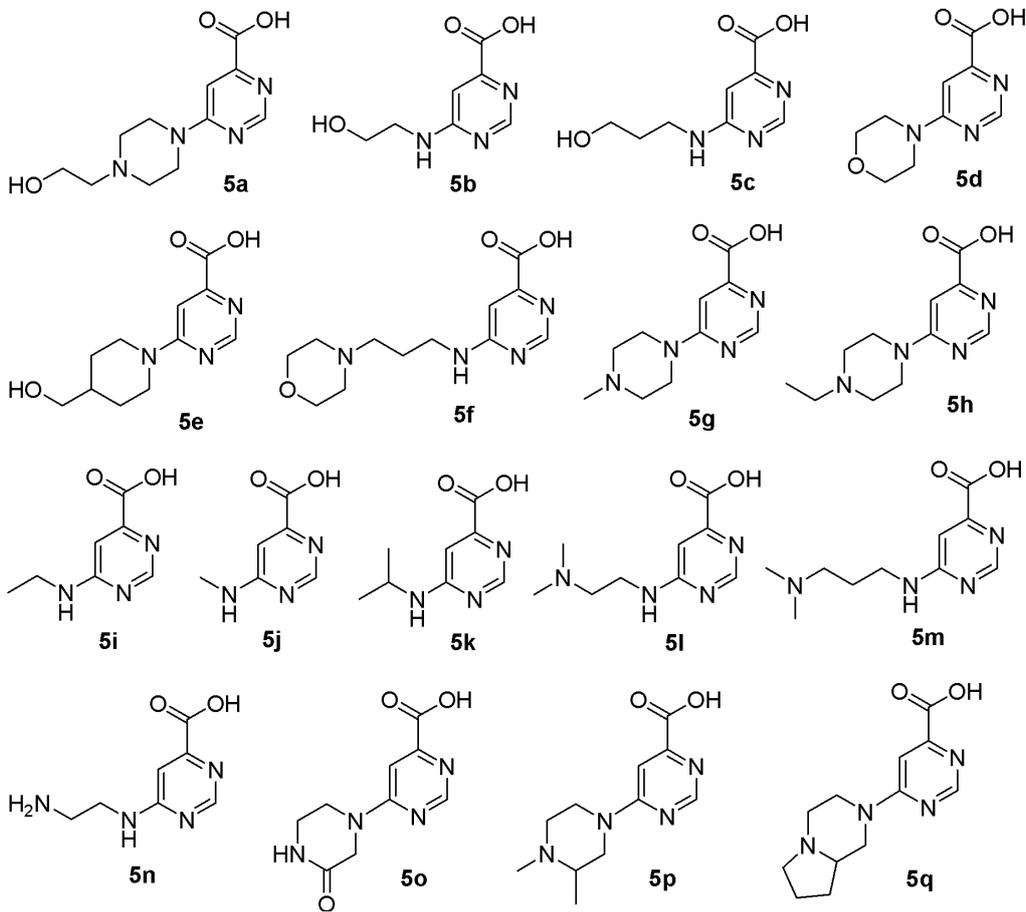
반응식 5.

[0350]

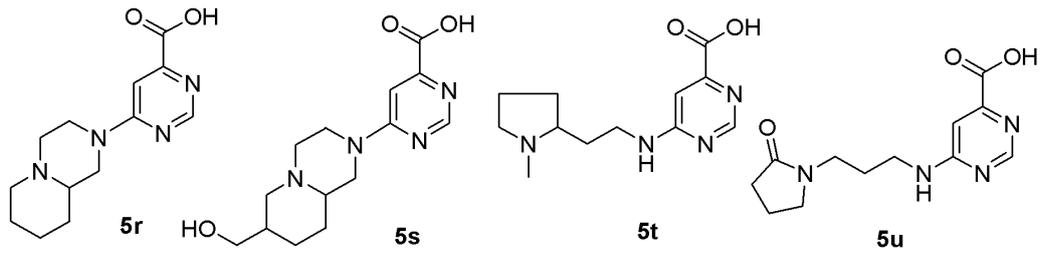


[0351]

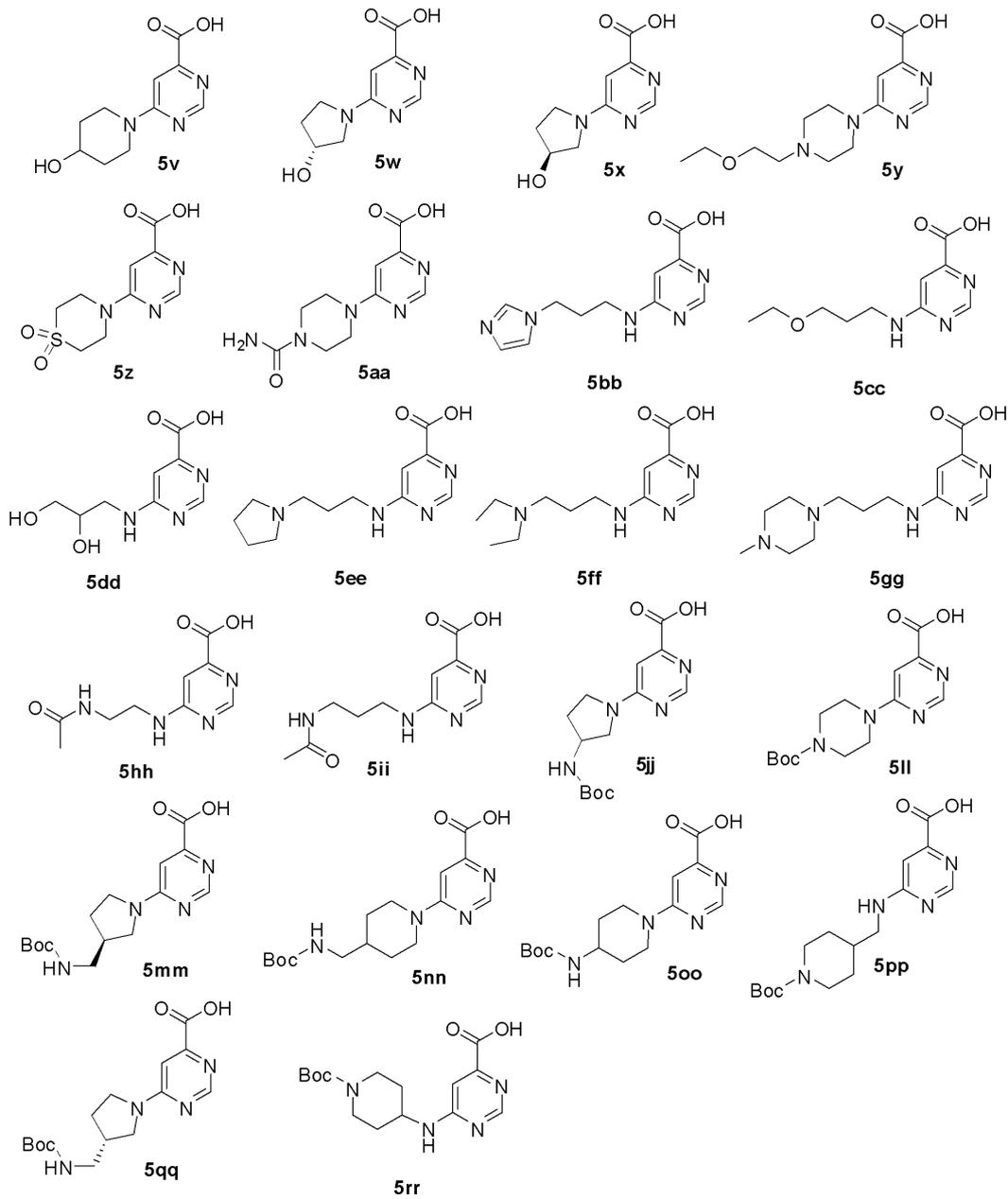
[0352] 화합물들 **5a-5eee**. 다른 아민들 및 화합물 **4.1**을 사용하여, 반응식 **5**에서 예시된 바와 같이 다음 산들이 합성될 수 있다:



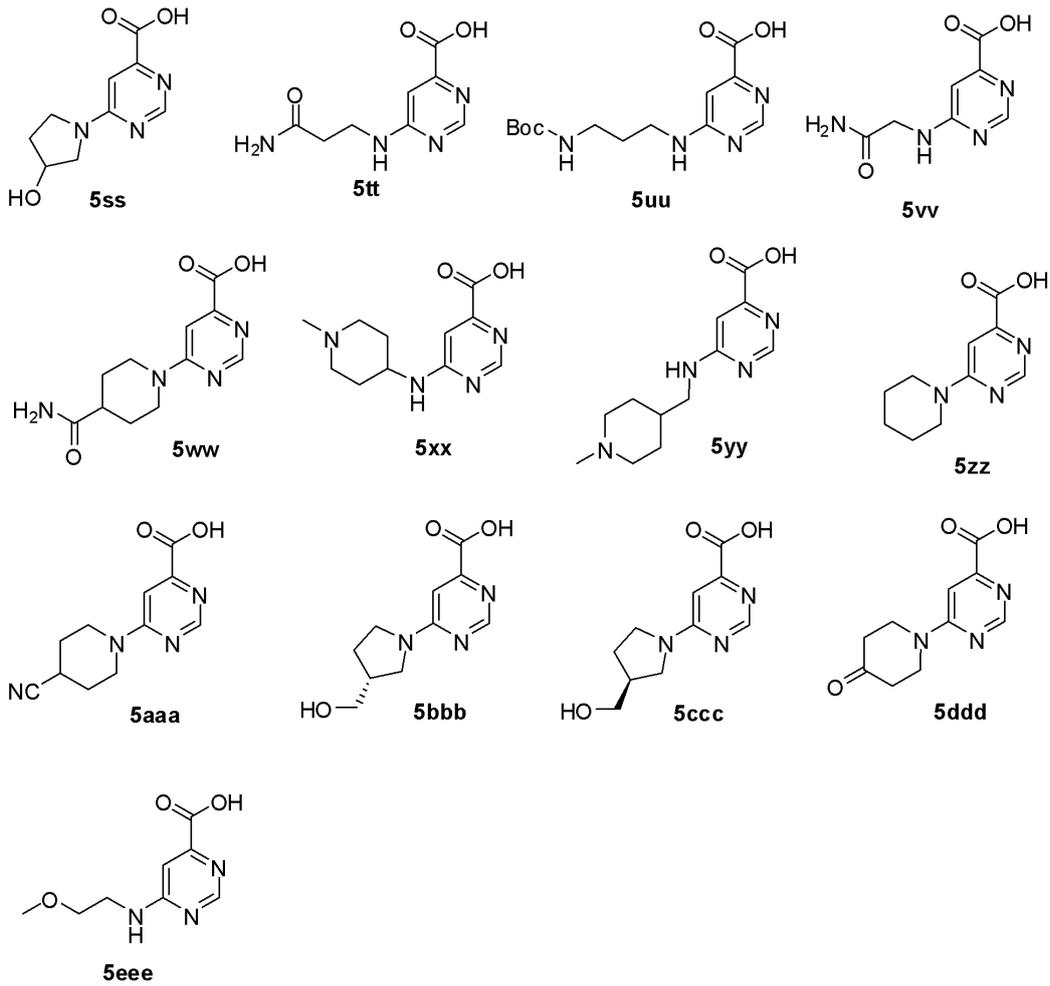
[0353]



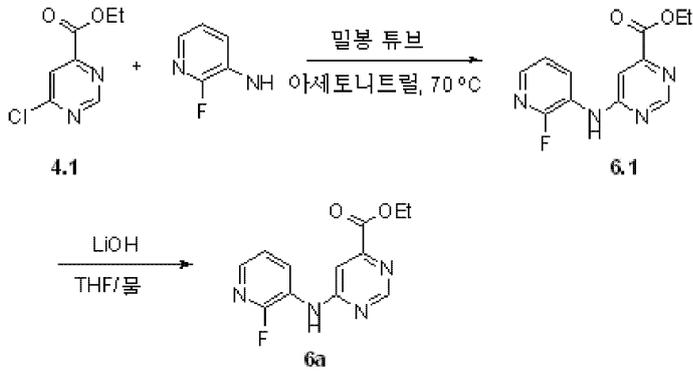
[0354]



[0355]



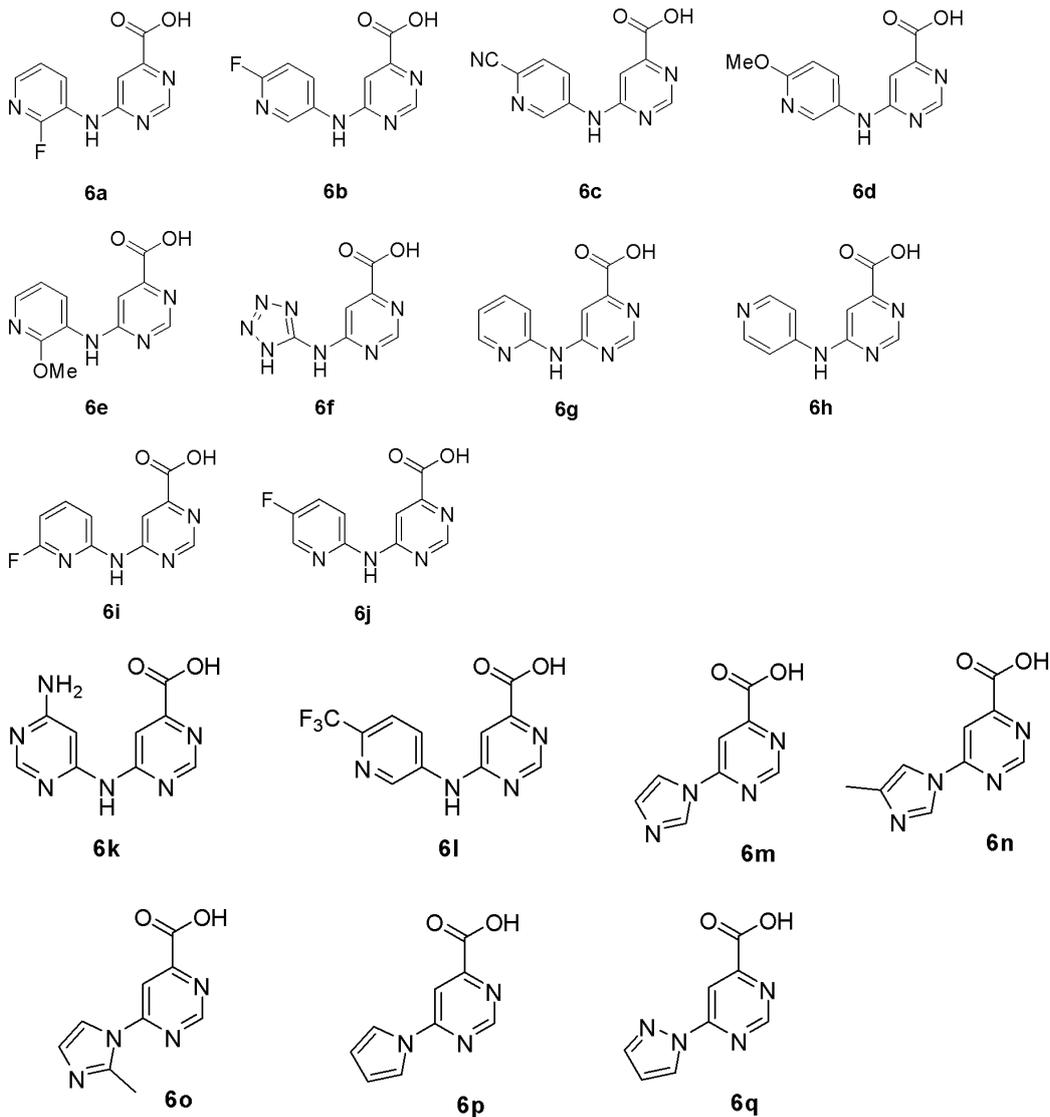
반응식 6.



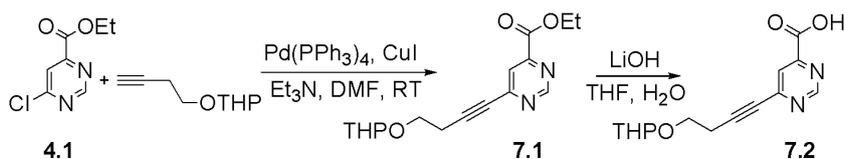
[0356]

[0357]

화합물들 6a-6q. 다른 아닐린들 및 화합물 4.1을 이용하여, 반응식 6에서 예시된 바와 같이 다음 산들이 합성될 수 있다:



반응식 7.



[0358]

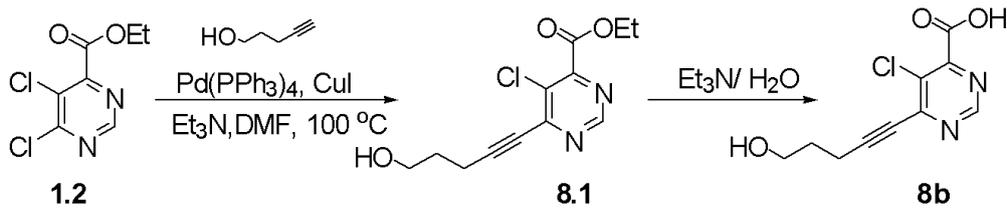
[0359]

화합물 7.1 합성. DMF (5 mL) 중의 THP-보호 호모프로파길 알코올 (500 mg, 0.00324 mol) 및 트리에틸아민 (0.4 mL, 0.00324 mol) 용액은 30 분 탈기되었다. 화합물 4.1 (600 mg, 0.00324 mol), Pd(PPh₃)₄ (260 mg, 0.0002 mol) 및 CuI (20 mg)가 첨가되었고 반응혼합물은 RT에서 16 hr 교반되었다. 반응혼합물은 물 (100 mL)로 희석되었고 EtOAc (3 x 50 mL)로 추출되었다. 합쳐진 유기층들은 냉수 (100 mL)로 세척, Na₂SO₄상에서 건조, 감압하 농축되었고 컬럼 크로마토그래피로 정제되어 7.1 (350 mg, 42%)을 얻었다. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 9.30 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 4.70 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H), 4.52 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.02-3.75 (m, 2H), 3.75-3.50 (m, 2H), 2.82 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.82-1.41 (m, 4H); LCMS: *m/z* 304 [M+1]⁺.

[0360]

화합물 7.2 합성. 화합물 7.1은 화합물 1에 대하여 기술된 바와 같이 가수분해되어 7.2을 얻었고 추가 정제없이 사용되었다. ¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ 9.07 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 3.79-3.56 (m, 4H). LCMS: *m/z* 276 [M+1]⁺.

반응식 8.



[0361]

[0362]

화합물 8.1 합성. DMF (5 mL) 중의 4-펜탄-1-올 (573 mg, 0.0068 mol) 및 트리에틸아민 (689 mg, 0.0068 mol) 용액은 30 분 탈기되었다. 화합물 1.2 (1g, 0.0045 mol), Pd(PPh₃)₄ (367 mg, 0.0003 mol), 및 CuI (50 mg)가 첨가되었고 반응혼합물은 20 hr 교반되었다. 출발물질 소모 후, 반응혼합물은 물 (100 mL)로 희석되었고 EtOAc (3x 50 mL)로 추출되었다. 합쳐진 유기층들은 냉수 (100 mL)로 세척, Na₂SO₄상에서 건조, 감압하 농축 및 컬럼 크로마토그래피 (20% 에틸아세테이트/헥산)로 정제되어 화합물 8.1 (848 mg, 69%)을 얻었다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9.18 (s, 1H), 4.60 (t, *J* = 5.5 Hz, 0-H), 4.43 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.53 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.65 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 1.76-1.71 (m, 2H), 1.32 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H); LCMS: *m/z* 268.9 [M+1]⁺.

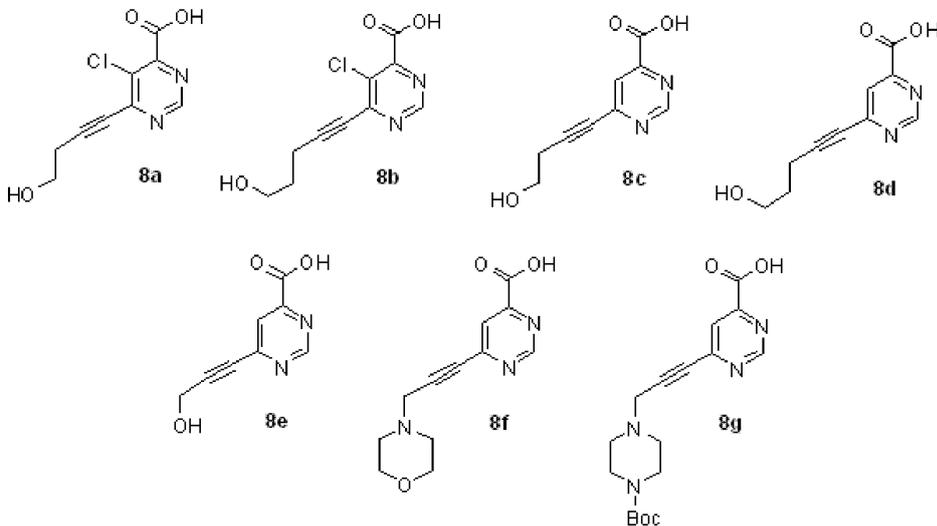
[0363]

화합물 8b 합성. 물 (2 mL) 중의 화합물 8.1 (50 mg, 0.0011 mol) 현탁액에 트리에틸아민 (56 mg, 0.0005 mol)이 첨가되었고 반응혼합물은 RT에서 16h 교반되었다. 출발물질 소모 후 (TLC에 의함), 물은 감압하 제거되었고 톨루엔 (2 x 5 mL)과 함께 공-증류되어 화합물 8 (200 mg)을 얻었고, 추가 정제없이 사용되었다.

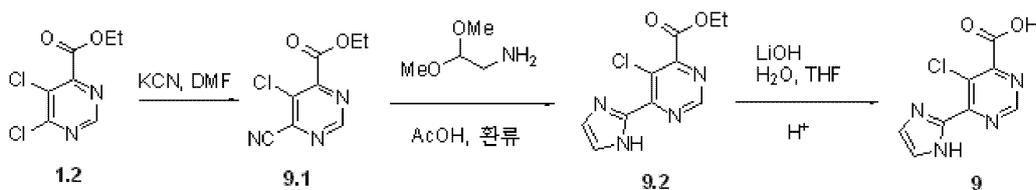
[0364]

화합물들 8a-8g. 다음 프로파길 알코올들 및 화합물 4.1을 사용하여, 반응식 8에서 예시된 바와 같이 다음 산들을 합성할 수 있다.

반응식 8



반응식 9.



[0365]

[0366]

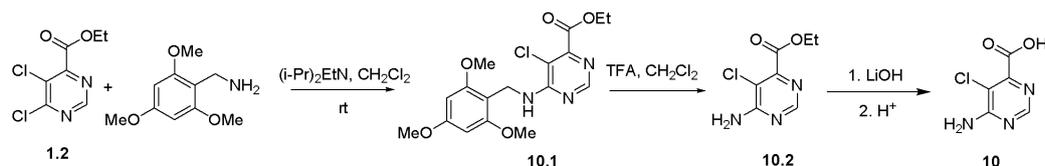
화합물 9.1 합성. DMF (4 mL) 중의 화합물 1.2 (1250 mg, 0.00566 mol) 용액에 시안화칼륨 (520 mg, 0.0079 mol)이 첨가되었다. 반응혼합물은 3 일간 교반되었다. 추가KCN (360 mg)이 첨가되었고 반응혼합물은 다시 24 hr 교반되었다. 혼합물은 EtOAc (150 mL)로 희석되었고 물 (100 mL)로 세척되었다. 수성상은 EtOAc (100 mL)로 추

출되었다. 유기상들은 합쳐져 염수로 세척, 황산나트륨으로 건조 및 농축되어 화합물 9.1 (650 mg, 54%)을 암갈색 오일로 얻었다. LCMS: m/z 212 [M+1]⁺.

[0367] **화합물 9.2 합성.** 바이알에 화합물 9.1 (35 mg, 0.00016 mol), 아세트산 (0.7 mL, 0.01 mol), 및 아미노아세트알데히드 디메틸 아세탈 (50 mg, 0.00047 mol)이 채워졌다. 반응혼합물은 질소로 퍼징되었고 110°C에서 밤샘 교반되었다. 용매는 제거되었고 조질 생성물은 Gilson 역상 HPLC로 정제되어 화합물 9.2 (15 mg, 38%)을 밝은 갈색오일로 수득하였다. LCMS: m/z 253/255 [M+1/ M+3]⁺.

[0368] **화합물 9 합성.** 화합물 9.2은 화합물 1에 기재된 바와 같이 가수분해되어 9 을 얻었고 더 이상의 정제없이 사용되었다.

반응식 10.



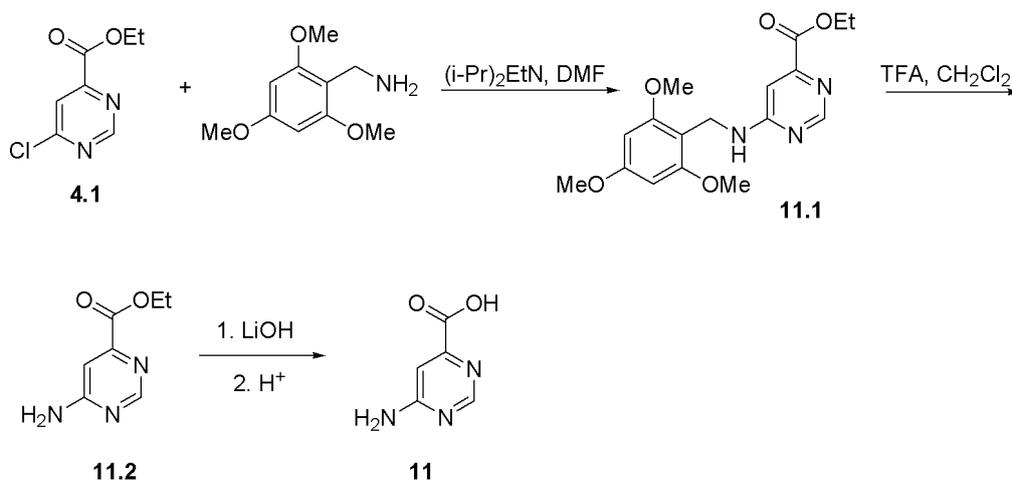
[0369]

[0370] **화합물 10.1 합성.** 메틸렌 클로라이드 (6 mL) 중의 화합물 1.2 (1.0 g, 0.0045 mol) 용액에 트리메톡시벤질아민 염산염 (1.0g, 0.0043 mol,) 및 디이소프로필에틸아민 (1.5 mL, 0.0086 mol)이 첨가되었다. 생성 혼합물은 RT에서 3 hr 교반되었다. 반응혼합물은 메틸렌 클로라이드 (80 mL)로 희석 및 1 N HCl (2X) 및 염수 (1 x)로 세척되었다. 유기층은 MgSO₄ 상에서 건조 및 농축되어 화합물 10.1 (1.6 g, 99%)을 황색 고체로 얻었고 추가 정제없이 사용되었다. LCMS: m/z 382 [M+1]⁺.

[0371] **화합물 10.2 합성.** DCM (5 mL) 중의 화합물 10.1 (1.6g, 0.0042 mol) 교반 용액에 TFA (15 mL)가 첨가되었다. 혼합물은 RT에서 24 hr 교반되었고 용매는 감압하 제거되었다. NaHCO₃ 포화수용액이 잔류물에 첨가되었고 생성 중성 수성혼합물은 EtOAc (3 x 50 mL)로 추출되었다. 합쳐진 유기층은 MgSO₄ 상에서 건조 및 감압하 농축되었다. 조질물질은 컬럼 크로마토그래피 (0-60% 에틸아세테이트/헥산)로 정제되어 화합물 10.2 (0.6 g, 70%)을 희백색 결정으로 얻었다.

[0372] **화합물 10 합성.** 화합물 10.2은 화합물 1에 대하여 기술된 바와 같이 가수분해되어 10을 얻었고, 추가 정제없이 사용되었다. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄): δ 8.21 (s, 1H); LCMS: 174 [M+1]⁺.

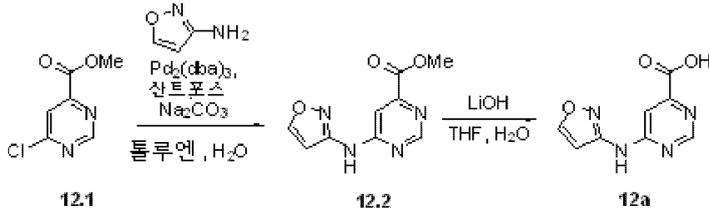
반응식 11.



[0373]

[0374] **화합물 11 합성.** 출발물질로서 에스테르 4.1을 사용하여, 화합물 11은 화합물 10 (반응식 10)에 대하여 사용된 절차에 이어 반응식 11에 따라 합성되었다.

반응식 12.



[0375]

[0376]

화합물 12.1 합성: 화합물 12.1은 화합물 4.1 (반응식 4)에 대한 유사한 방법으로 합성되었다.

[0377]

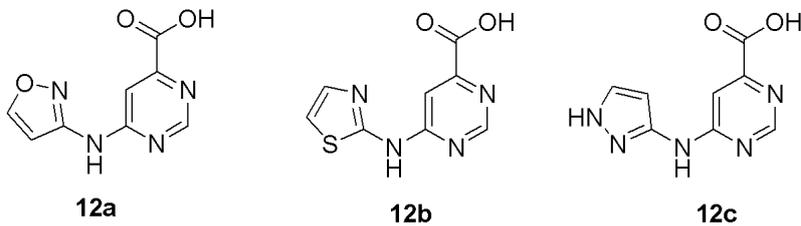
화합물 12.2 합성. 톨루엔 (3 mL) 중의 화합물 12.1 (0.16 g, 0.91 mmol, 1.0 당량), 이속사졸-3-일아민 (92 mg, 1.1 mmol, 1.2 당량), 트리스(디벤질리텐아세톤)-디팔라듐 (21 mg, 0.023 mmol, 0.025 당량), 산트포스 (39 mg, 0.068 mmol, 0.075 당량), 및 Na₂CO₃ (133 mg, 1.4 mmol, 1.4 당량)에 H₂O (16 mL, 0.91 mmol, 1.0 당량)이 첨가되었다. 반응혼합물은 100 °C로 가열되었고 3 hr 교반되었고, RT로 냉각되었다. 혼합물은 셀라이트®를 통하여 여과되었고 SiO₂ 겔에 흡착되었다. 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (50-75-100% EtOAc/헥산)로 정제되어 12.2 (0.79 mg, 40%)을 얻었다. LCMS: *m/z*: 221 [M+1]⁺.

[0378]

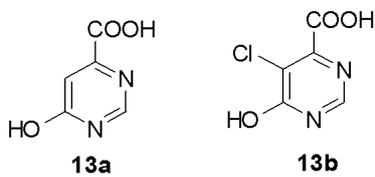
화합물 12a 합성. THF (1.5 mL) 중의 에스테르 12.2 (79 mg, 0.36 mmol) 용액에 H₂O (0.50 mL)에 녹인 LiOH (17 mg, 0.72 mmol, 2.0 당량) 용액이 첨가되었다. 반응혼합물은 RT에서 18 hr 교반되었다. 반응혼합물은 농축, 및 잔류물은 MeOH (5 mL) 및 물 (10 mL)에 용해되었다. 용액은 냉동되고 2 일 간 동결건조되어 12a (0.74 g, 100%, Li 염)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: *m/z*: 207 [M+1]⁺.

[0379]

화합물들 12a-12c. 다른 방향족 아민들 및 화합물 12.1을 사용하여, 반응식 12에 예시된 바와 같이 다음 산들이 합성될 수 있다:



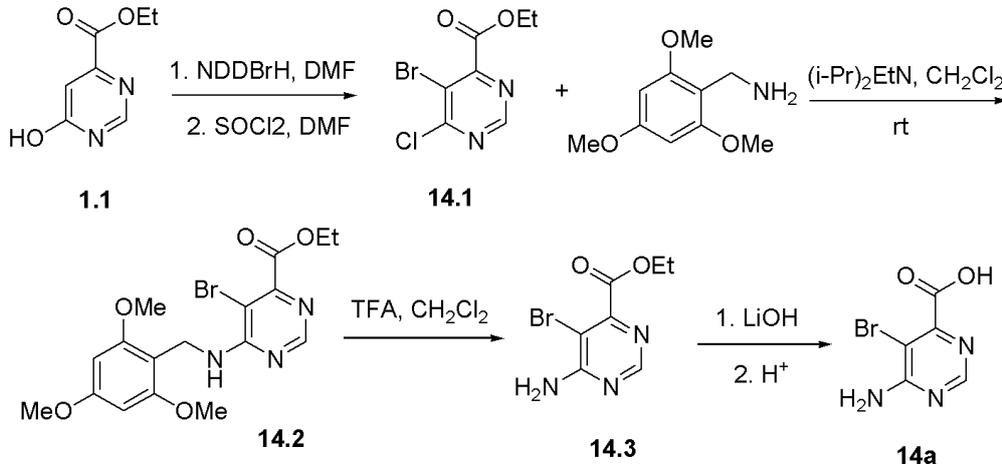
반응식 13.



[0380]

[0381] 화합물들 13a 및 13b는 화합물 1.1 (반응식 1) 가수분해 및 이어 화합물 1.1 염소화에 의해 합성될 수 있다.

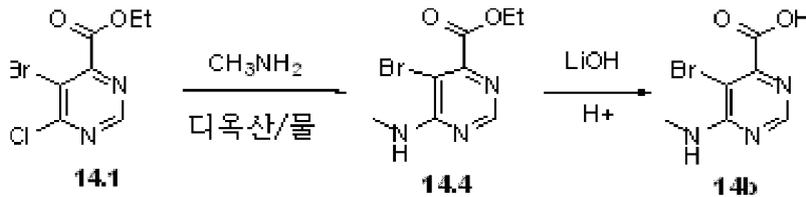
반응식 14-1.



[0382]

[0383] **화합물 14a 합성.** 출발물질로 에스테르 1.1 및 1,3-디브로모-5,5-N,N-디메틸히단토인을 사용하여, 화합물 14a은 화합물 10 (반응식 10) 합성에 대하여 사용된 절차에 이어 반응식 14-1 에 따라 합성되었다.

반응식 14-2.



[0384]

[0385] **화합물 14.1.** 화합물 14.1은 제1 할로겐화에서 디클로로히단토인 시약을 디브로모히단토인 시약을 사용한 것을 제외하고는 반응식 10에서 기술된 것과 유사한 방법으로 합성되었다. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.93 (s, 1H), 4.51 (q, J= 7 Hz, 2H), 1.49 (t, J= 7 Hz, 3H). LCMS: m/z 265 [M+1]⁺.

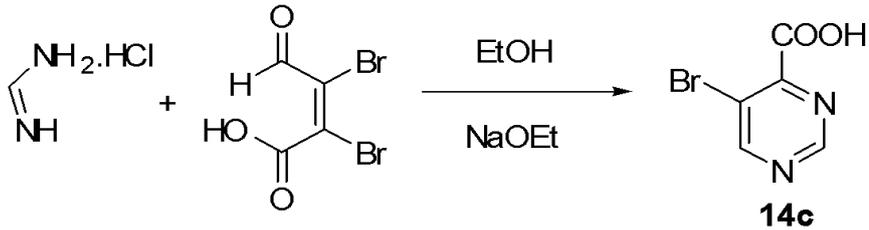
[0386]

화합물 14.4. 수성 메틸아민 (0.25 mL, 0.003 mol)이 1,4-디옥산 (10 mL, 0.1 mol) 중의 13.1 (500 mg, 0.002 mol) 용액에 첨가되었다. 반응혼합물은 RT에서 18 hr 교반되었다. 용매는 진공중 제거되었고 조질 반응혼합물은 역상 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되어 14.4. (350 mg, 60%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.56 (s, 1H), 5.89 (bs, N-H), 4.47 (q, J= 7.3 Hz, 2H), 3.12 (d, J= 4.8 Hz, 3H), 4.43 (t, J= 4.8 Hz, 3H; LCMS: m/z 261 [M+1]⁺.

[0387]

화합물 14b. 화합물 14.4 (500 mg, 0.002 mol)이 테트라히드로푸란 (2.22 mL, 0.0274 mol) 및 물 (1.06 mL, 0.0592 mol) 혼합물에 첨가되었고 현탁액은 교반되었다. 수산화리튬 (130 mg, 0.0053 mol)이 첨가되었고 반응물은 1.5 hr 교반되었다. 반응혼합물은 1N HCl 로 pH5로 조절되었다. 용매는 진공중 제거되었고 수용액은 동결 건조되어 조질 생성물 14.4을 얻었고 추가 정제없이 사용되었다. LCMS: m/z 233 [M⁺ + 1]. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.23 (s, 1H), 6.97 (m, 1H, NH), 2.85 (d, J= 4.3 Hz, 3H). LCMS: m/z 233 [M+1]⁺.

반응식 14-3.



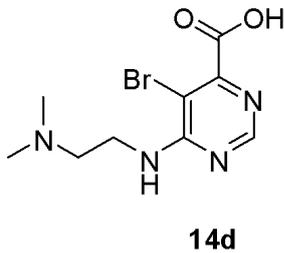
[0388]

[0389]

화합물 14c. 45 °C인 에탄올 (150ml) 중의 포름아미딘 염산염 (30 g, 0.252 mole) 현탁액에 소듐 에톡사이드 (Na (6.4 g, 0.282 mol)을 에탄올 (100 mL)에 용해시켜 제조) 및 에탄올 (50 mL) 중의 무코브롬산 (25 g, 0.097 mol)이 첨가되었다. 두 용액들은 1 hr에 걸쳐 동시에 첨가되었다. 반응혼합물을 45-50 °C에서 3 hr 교반 후, 용매는 진공중 증발시켰고 잔류물은 얼음 물 (100 mL)에 용해되었다. 탈색용 숯(charcoal) (2 g)을 첨가하고 여과시켰다. 여과액은 에틸아세테이트로 세척하였고 수성층은 12 N HCl로 산성화시켰다. 수성층은 EtOAc (3X)로 추출되었고 합쳐진 유기층은 무수 황산나트륨상에서 건조되었다. 용매는 증발되었고 잔류물은 수회 에테르로 세척되어 **14c**을 밝은 갈색 고체로 수득하였다 (3.8 g, 9.25%). ¹H NMR: (DMSO-d₆, 200MHz) δ : 9.22 (s, 1H), 9.18 (s, 1H).

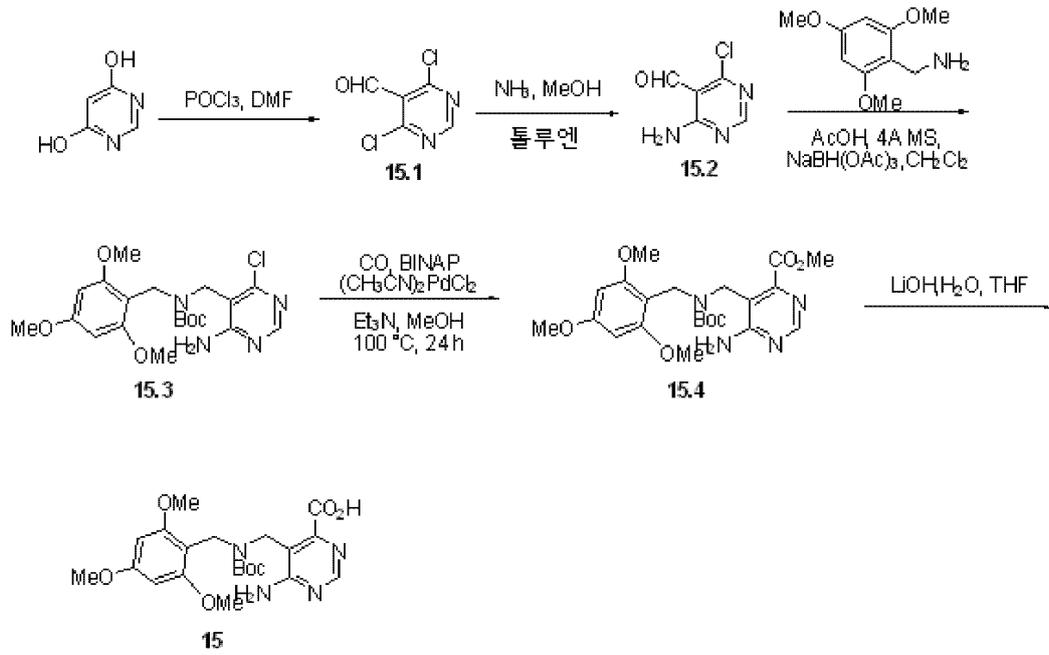
[0390]

화합물 14d. 다른 아민들 및 화합물 14.1을 이용하여, 화합물 14d은 반응식 14.1에 예시된 바와 같이 제조되었다.



반응식 15.

[0391]



[0392]

[0393]

화합물 15.1 합성. 냉각된 (0 °C) 옥시염화인 (20.0 mL, 215 mmol, 4.8 당량)에 DMF (6.4 mL, 83 mmol, 1.9 당량)이 3 분간 적가되었다. 반응혼합물은 15분 교반되었고 얼음조가 제거되었다. 4,6-디하이드록시피리미딘 (5.0 g, 44.6 mmol, 1.0 당량)이 첨가되었고 반응혼합물은 130 °C로 가열되었고 3.5 hr 교반되었다. 혼합물은 RT으로 냉각되고 농축되었다. 암갈색 잔류물에 서서히 얼음, 이어 600 mL 얼음물이 첨가되었다. 수용성 혼합물은 디에틸에테르 (5 x 100 mL)로 추출되었고, 유기추출물은 NaHCO₃ (2 x 100 mL) 포화 수용액 및 염수 (100 mL)로 세척, 및 무수 황산나트륨 상에서 건조 및 진공중 농축되어 화합물 15 (4.42 g, 57%)을 오렌지색 조질 고체로 얻었고 추가 정제없이 사용되었다.

[0394]

화합물 15.2 합성 톨루엔 (18 mL) 중의 알데히드 14.1 (1.50 g, 8.48 mmol, 1.0 당량) 용액에 MeOH (1.8 mL, 12.7 mmol, 1.5 당량)에 녹인 7 M NH₃가 첨가되었고 반응혼합물은 55 °C로 가열되었다. 추가 NH₃가 다음 4 hr에 걸쳐 첨가되었고 (MeOH 중의 7 M, 3.5 mL, 24.5 mmol), 이어 반응혼합물은 RT로 냉각되었다. 물 (2 mL)이 첨가되었고 생성혼합물은 농축되었다. 잔류물은 MeOH에 용해되었고 SiO₂겔에 흡착되었다. 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (20-25-33-40% EtOAc/헥산)로 정제하여 15.2 (0.88 g, 66%)을 베이지색 고체로 수득하였다. LCMS: *m/z*: 158 [M+1]⁺.

[0395]

화합물 15.3 합성. 디클로로메탄 (5 mL) 중의 트리메톡시벤질아민 (469 mg, 2.38 mmol, 1.0 당량, 사용전 HCl 염이 없는 염기성), 4 옹스트롬 분자채 (290 mg), 및 알데히드 15.2 (375 mg, 2.38 mmol, 1.0 당량) 혼합물에 아세트산 (0.14 mL, 2.43 mmol, 1.02 당량)이 첨가되었다. 3 hr 동안 RT에서 교반 후, 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드 (757 mg, 3.57 mmol, 1.5 당량)가 첨가되었고 반응혼합물은 RT에서 21.5 hr 교반되었다. 반응혼합물은 디클로로메탄 (20 mL) 및 NaHCO₃ (20 mL) 포화수용액으로 희석되었다. 수성층은 디클로로메탄 (4 x 20 mL)으로 추출되었고, 합쳐진 유기추출물은 염수로 세척, 무수 황산나트륨 상에서 건조, 및 진공중에서 농축되었다. 생성된 조질 잔류물 및 Boc₂O (524 mg, 2.38 mmol, 1 당량)은 THF (10 mL)에 용해되었고, 피리딘 (0.59 mL, 5.95 mmol, 2.5 당량)이 첨가되었다. RT에서 16.5 hr 교반 후, 반응혼합물은 물 (25 mL), EtOAc (25 mL), 및 1 N HCl (25 mL) 수용액으로 희석되었다. 수성층은 EtOAc (4 x 30mL)로 추출되었다. 합쳐진 유기추출물은 물 (50 mL), 1 N HCl 수용액 (50 mL), 및 염수 (50 mL)로 세척, 무수 황산나트륨 상에서 건조, 및 농축되었다. 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (50-60-66% EtOAc/헥산)로 정제하여 화합물 15.3 (403 mg, 39%, 2 단계에 걸쳐)을 베이지색 발포체로 수득하였다. LCMS: *m/z*: 439 [M+1]⁺.

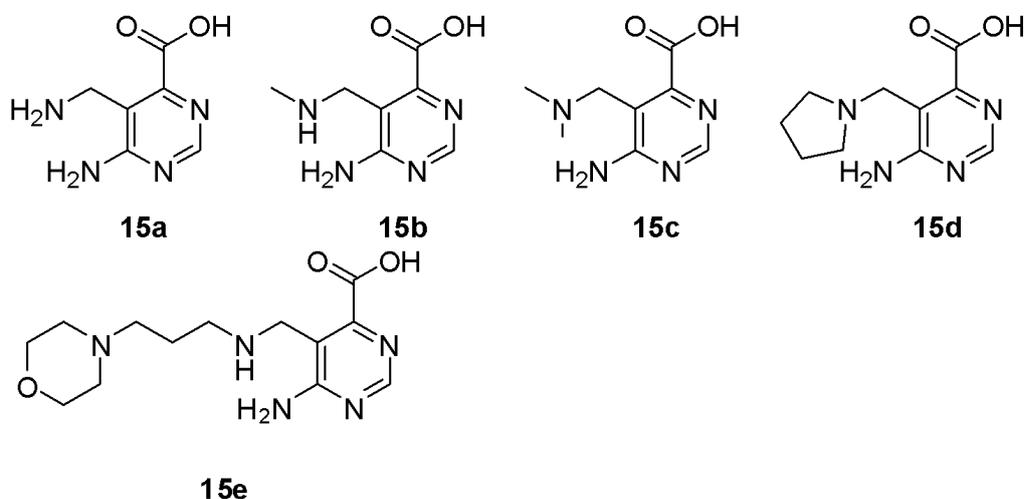
[0396]

화합물 15.4 합성. 봄베(bomb)에 클로라이드 15.3 (0.202 g, 0.46 mmol, 1.0 당량), 비스(아세토니트릴)디클로로팔라듐 II (6 mg, 0.023 mmol, 0.05 당량), *rac*-BINAP (15 mg, 0.023 mmol, 0.05 당량), 메탄올 (25 mL), 및 트리에틸아민 (0.88 mL, 0.60 mmol, 1.3 당량)이 충전되었다. 봄베는 CO (g) (3X, 50 psi)로 퍼징 및 역충전된 후, 50 psi CO로 가압되었다. 반응혼합물은 100 °C에서 22 hr 교반되었고, 이후 RT로 냉각되었고 봄베는 주의깊

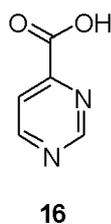
게 벤트되었다. LC-MS 분석에 의하면 불완전한 전환을 표시하였고, 따라서 추가 비스 (아세토니트릴)디클로로팔라듐 II (18 mg, 0.069 mmol, 0.15 당량), *rac*-BINAP (44 mg, 0.069 mmol, 0.15 당량) 및 트리에틸아민 (0.10 mL, 0.7 mmol)이 첨가되었고 볼베는 60 psi CO로 재가압되었고 105 °C로 가열되었다. 반응혼합물은 105°C에서 23 hr 교반되었고, 이후 RT로 냉각되고 볼베는 주의깊게 벤트되었다. 반응혼합물은 셀라이트를 통과시켜 여과되었고 SiO₂ 겔로 흡착되었다. 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (10-20-40-50-75-100% EtOAc/헥산)로 정제하여 **15.4** (0.109 g, 51%)을 황색 발포체로 얻었다. LCMS: *m/z*: 463 [M+1]⁺.

[0397] **화합물 15 합성.** THF (0.85 mL)에 녹인 에스테르 **15.4** (0.103 g, 0.22 mmol) 용액에 H₂O (0.27 mL)에 녹인 LiOH (6 mg, 0.27 mmol, 1.2 당량) 용액이 첨가되었다. 반응혼합물은 RT에서 18 hr 교반되었다. 반응혼합물은 농축되었고, 잔류물은 MeOH (5 mL) 및 물 (10 mL)에 용해되었다. 용액은 냉각되고 2일간 동결건조되어 **15** (0.101 g, 100%, Li 염)을 얻은 황색 고체로 수득하였다. LC-MS: *m/z*: 449 [M+1]⁺.

[0398] 화합물들 **15a-15e**. 다른 아민들 및 화합물 **15.2**을 사용하여, 반응식 15에 예시된 바와 같이 다음 산들이 합성될 수 있다:

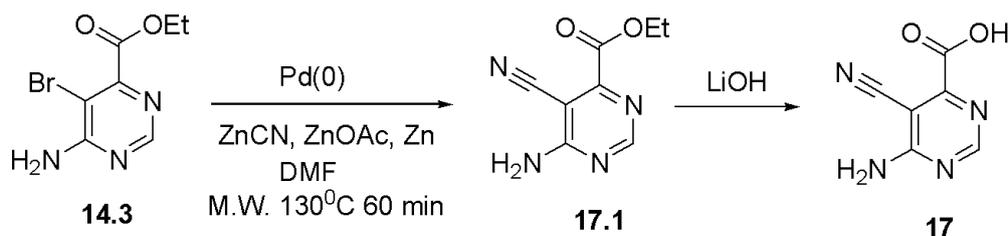


반응식 16.



[0399] [0400] 화합물 **16**은 상업적으로 입수가 가능하고 추가 정제없이 사용되었다.

반응식 17.

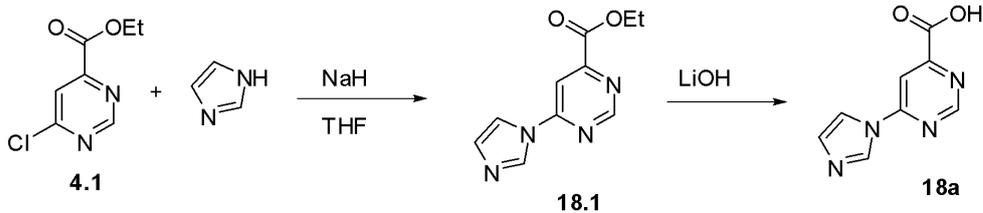


[0401] [0402] **화합물 17.1.** 5 mL 마이크로파 바이알은 질소 가스로 세척되었다. 바이알에 화합물 **14.3** (500 mg, 0.20 mmol), 시안화아연 (130 mg, 0.11 mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) (20 mg, 0.002 mmol), 1,1'-비스-(디페닐포스피노)페로센 (30 mg, 0.11 mmol), 아연아세트산염 (20 mg, 0.009 mmol) 및 아연 (6 mg, 0.009

mmol)이 첨가되었다. N,N-디메틸포름아미드 (2.3 mL, 2.9 mmol)가 첨가되었고 반응물은 마개로 막고 질소 가스로 세척되었다 (3X). 반응혼합물은 마이크로파 반응기에서 130 °C으로 1 hr 가열되었다. 용매는 진공중 제거되었고 잔류물은 5 mL 5% NaHCO₃에 첨가되어 EtOAc (3X)로 추출되었다. 유기층들은 합쳐지고 염수로 세척되었다. 용매는 진공중 제거되었고 조질 생성물은 다음 반응에서 추가 정제없이 사용되었다. LCMS: *m/z* 193.07 [M+1]⁺.

[0403] **화합물 17.** 반응식 1 (1.3 내지 1a)에 기술된 가수분해 방법에 따라 화합물 17은 17.1로부터 수득되었다. LCMS: *m/z* 165.16 [M+1]⁺.

반응식 18.

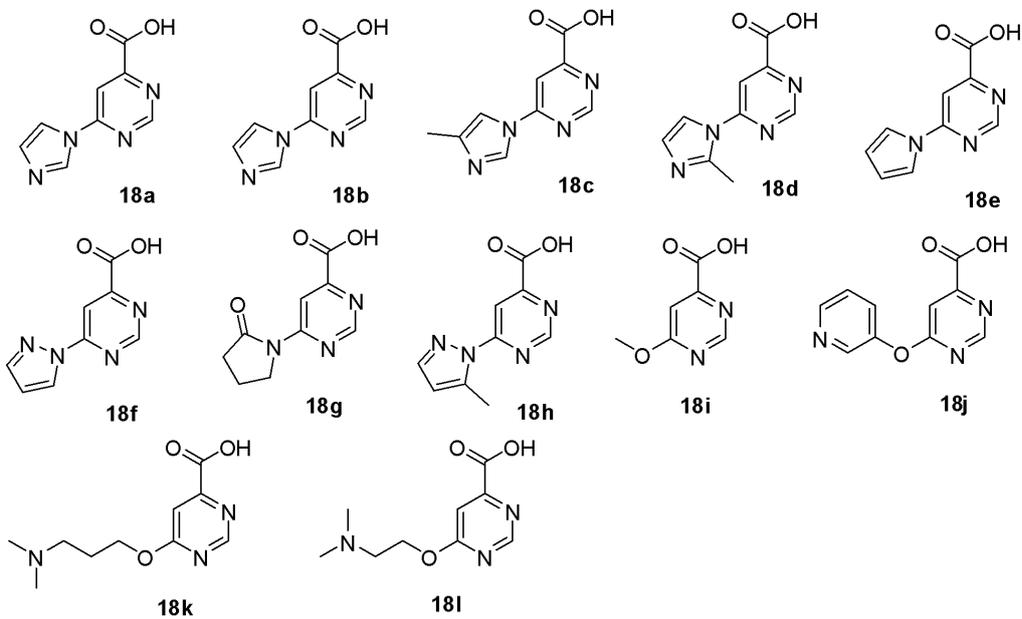


[0404]

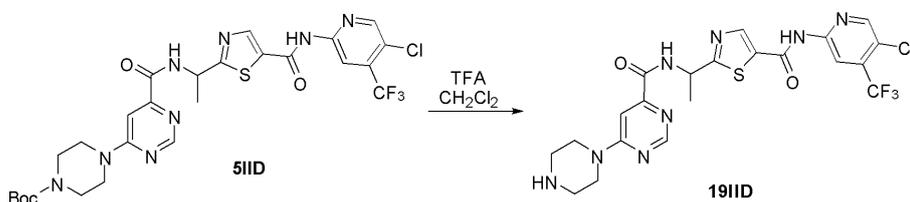
[0405] **화합물 18.1 합성.** THF (5 mL) 중의 NaH (70 mg, 파라핀 오일에 녹인 60% NaH, 0.00295 mol) 현탁액에 이미다졸 (201 mg, 0.00295 mol)이 0 °C에서 첨가되어 30 분 교반되었다. 화합물 4.1 (500 mg, 0.0026 mol)가 0 °C에서 첨가되었고 반응혼합물은 60 °C에서 18 hr 가열되었다. 반응혼합물은 얼음물 (2 mL)로 켄칭되었고 EtOAc (3 x 20 mL)로 추출되었다. 합쳐진 유기층들은 Na₂SO₄ 상에서 건조 및 감압하 농축되었다. 조질물질을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제되어 18.1 (300 mg, 52%)을 얻었다.

[0406] **화합물 18a 합성.** 화합물 1에 대하여 기술된 바와 같이 화합물 18.1은 가수분해되어 18a을 얻었고 추가 정제없이 사용되었다.

[0407] **화합물들 18a-18l.** 다른 헤테로환들 및 화합물 4.1을 사용하여, 반응식 18에서 예시된 바와 같이 다음 산들이 합성될 수 있다:



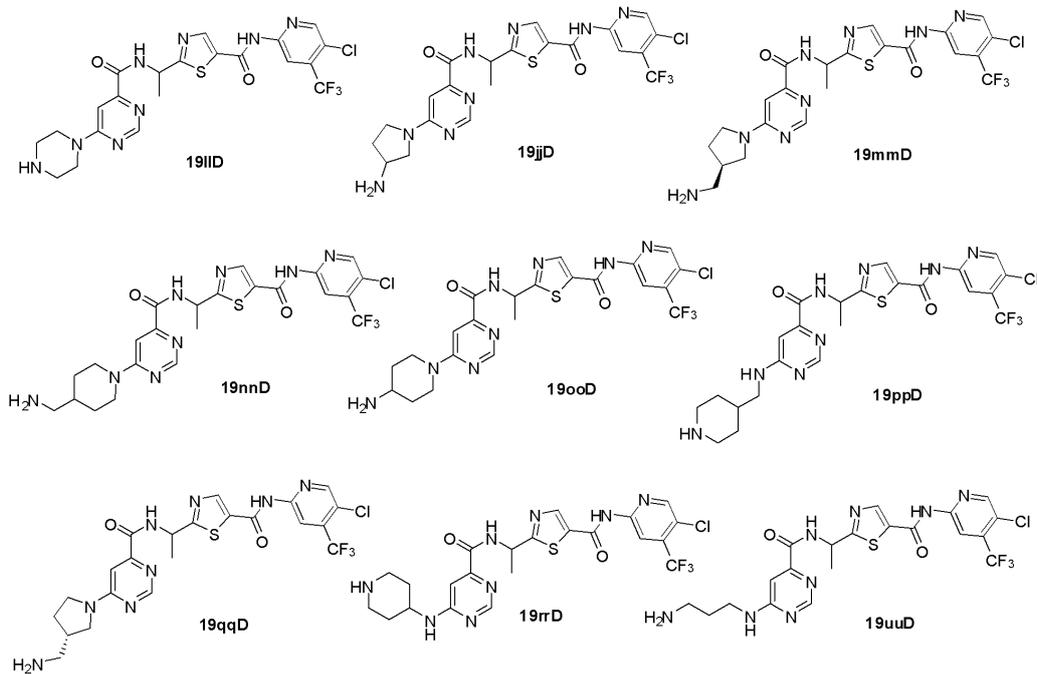
반응식 19.1



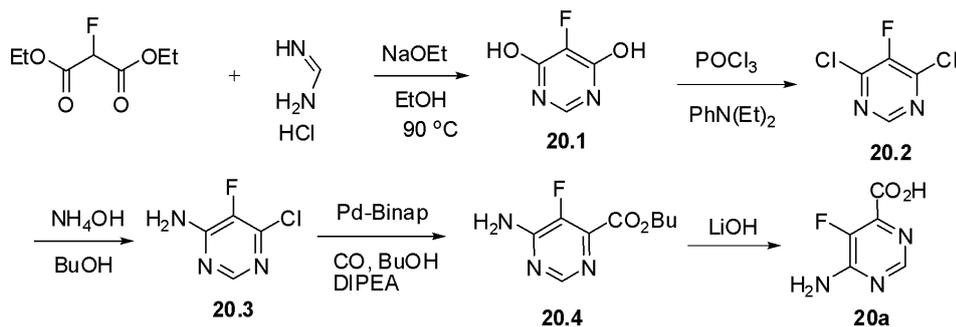
[0408]

[0409]

화합물들 1911D-19rrD 합성. 화합물들 1911D-19rrD은 표준 TFA 탈보호기 조건에서 해당 Boc 보호 아민 아민들 511D-5rrD 의 TFA 탈보호에 의해 제조되었다.



반응식 20.



[0410]

[0411]

화합물 20.1 합성. EtOH (40 mL)에 녹인 NaOEt (2.7 g, 0.04 mol) 교반 용액에 포름아미딘 아세테이트 (4.2 g, 0.04 mol), 이어 에탄올 (10 mL)에 녹인 디에틸플루오로말론산염이 0 °C에서 첨가되었다. 반응혼합물은 90 °C에서 밤샘 교반되었다. 에탄올은 감압하 제거되었고 반응혼합물은 진한HCl을 이용하여 pH 1로 산성화되었다. 생성 고체는 여과되었고 진공중 건조되어 20.1 (조질, 750 mg, 52%)을 얻었다. ¹H-NMR (DMSO-d₆ 200 MHz): δ 12.40 (bs, 2H), 7.89 (s, 1H).

[0412]

화합물 20.2 합성. POCl₃ (3 mL) 중의 20.1 (800 mg, 0.0062 mol) 및 N,N-디에틸아닐린 혼합물이 100 °C에서 밤샘 환류되었다. 반응혼합물은 얼음물에 부어졌고 헥산 (3 x 100 mL)으로 추출되었다. 합쳐진 유기층들은 포화 NaHCO₃으로 세척되었고 Na₂SO₄상에서 건조되었다. 헥산은 감압하 제거되었고 얻어진 조질물질은 컬럼 크로마토그래피로 정제되어 300 mg의 20.2 (30%)을 얻었다. ¹H-NMR (CDCl₃ 200 MHz): δ 8.61 (s, 1H); m/z: 167 [M+1]⁺.

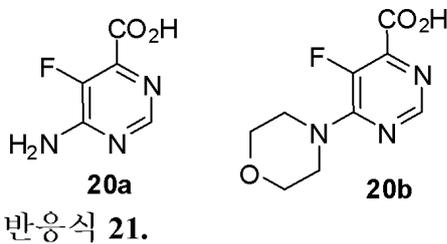
[0413]

화합물 20.3 합성. n-부탄올 (0.5 mL) 중의 20.2 (120 mg, 0.000722 mol) 교반 용액에 NH₄OH (1 mL)가 첨가되었다. 반응혼합물은 밀봉 튜브에서 90 °C으로 2.5 hr 가열되었다. 반응혼합물은 0 °C으로 냉각되었고, 생성 고체는 여과, 진공하에서 건조되어 20.3 (60 mg, 57%)을 얻었다. ¹H-NMR (DMSO-d₆ 500 MHz): δ 8.03 (s, 1H), 7.60 (s, 2H); m/z: 148 [M+1]⁺.

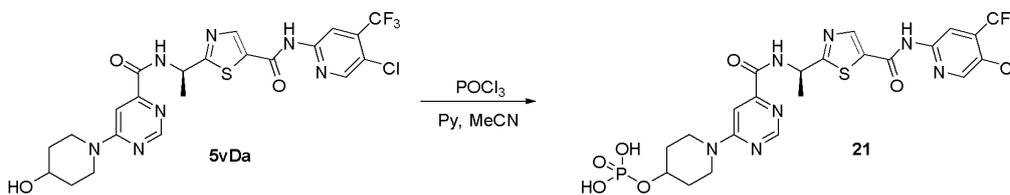
[0414] **화합물 20.4 합성.** n-부탄올 (2 ml) 및 아세트니트릴 (2 mL) 중의 **20.3** (150 mg, 0.00102 mol) 교반 용액에 DIPEA (0.2 ml, 0.0013 mol), [2,2'-비스(디페닐포스포노)-1,1'-바이나프틸]팔라듐 (II) 클로라이드 (41 mg, 0.000051 mol)이 첨가되었고 스틸 볼베에서 100 °C으로 CO (100 psi)하에서 밤샘 교반되었다. 반응 진행은 TLC로 모니터되었다. 반응이 완결된 후, 용매는 감압하 제거되었고 얻어진 조질물질은 컬럼 크로마토그래피로 정제되어 **20.4** (95 mg, 44%)을 얻었다. ¹H-NMR (DMSO-d₆ 500 MHz): δ 8.21 (s, 1H), 7.64 (s, 2H), 4.29 (t, J= 6.5 Hz, 2H), 1.67 (m, 2H), 1.41 (m, 2H), 0.923 (t, J= 7.5 Hz, 3H); m/z: 214 [M+1]⁺.

[0415] **화합물 20a 합성.** THF (1 mL) 및 물 (1 mL) 중의 **20.4** (120 mg, 0.000563 mol) 교반 용액에 LiOH (25 mg, 0.000619 mol)가 0 °C에서 첨가되었다. 반응혼합물은 RT에서 2 hr 교반되었다. 반응혼합물은 감압하 농축되어 110 mg 의 **20a** (조질)을 Li 염으로써 수득하였다. ¹H-NMR (DMSO-d₆ 500 MHz): δ 7.96 (s, 1H), 6.91 (s, 2H); m/z: 158 [M+1]⁺.

[0416] **화합물들 20a-20b.** 다른 아민들 및 화합물 **20.2**을 이용하여, **반응식 20**에 예시된 바와 같이 다음 산들이 합성될 수 있다.



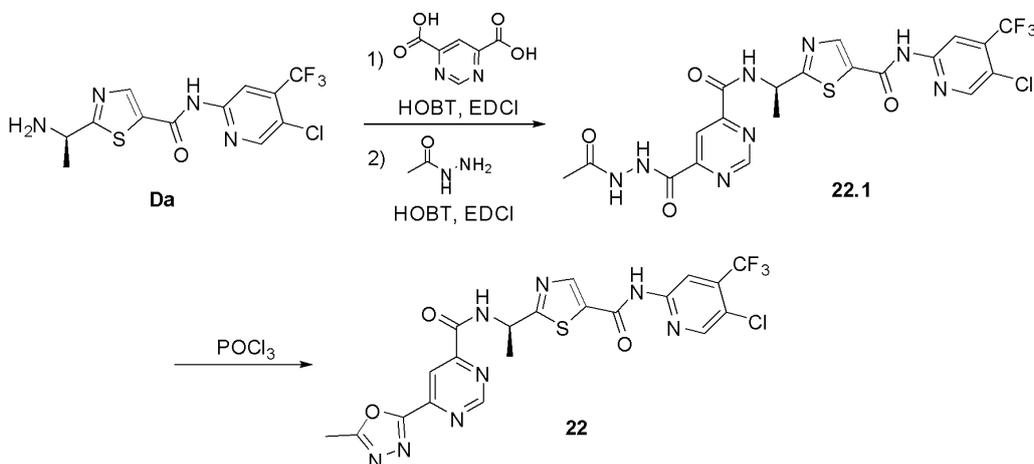
[0417]



[0418]

[0419] **화합물 21 합성.** 질소 분위기에 있는 밀봉 마이크로파 튜브에서 아세트니트릴 (1 mL, 20 mmol) 중의 **5vDa** (56 mg, 0.10 mmol) 용액에 염화포스포릴 (37 uL, 0.40 mmol), 이어 피리딘 (8.1 uL, 0.10 mmol)이 첨가되었다. 반응혼합물은 RT에서 밤샘 교반되었다. 다음날 아침, 튜브는 마이크로파 조사하에 80 °C으로 10 분 가열되었다. 반응은 물을 첨가하여 퀀칭되었다. 혼합물은 DMSO로 희석, 역상 분취용 HPLC (아세트니트릴 10-90%, TFA로 완충)로 정제, 및 동결건조하여 36 mg (수율 57%)의 **21** 을 백색 고체로 얻었다.

반응식 22.

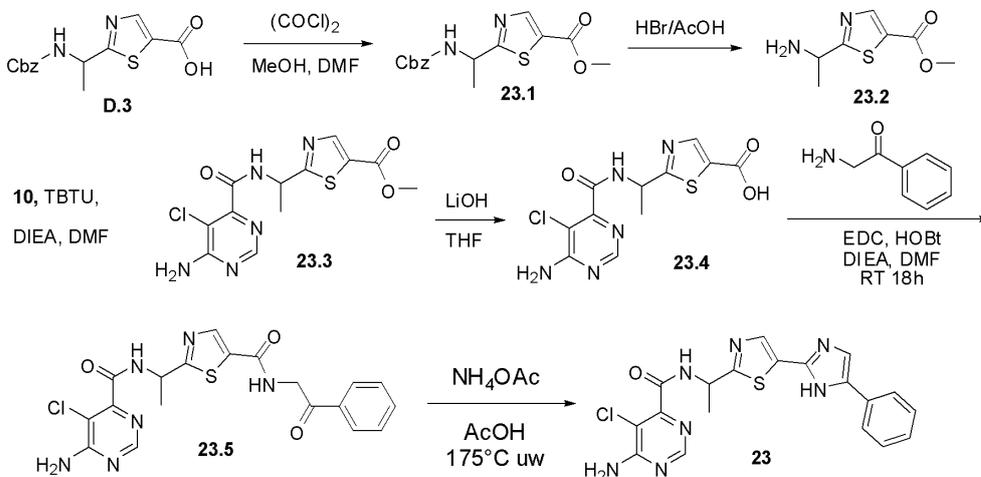


[0420]

[0421] **화합물 22.1 합성.** 얼음-조에서 냉각되는 DMF (3 mL, 40 mmol) 중의 피리미딘-4,6-디카복실산 (34 mg, 0.20 mmol) 혼합물에 1-하이드록시벤조트리아졸 (200 mg, 0.15 mmol), N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카보디이미드 염산염 (48 mg, 0.25 mmol) 및 4-메틸몰포린 (16 μ L, 0.15 mmol)이 첨가되었다. 혼합물은 0 °C 에서 30 분 교반되었다. 화합물 **Da** (70 mg, 0.20 mmol)가 첨가되었고, 냉조에서 (얼음이 녹는) 2 hr 교반하였다. LC-MS에 의하면 원하는 모노-아미드 중간체가 디-이미드 부산물과 함께 나타났다. 반응혼합물에 아세트히드라지드 (30 mg, 0.40 mmol), 이어 추가분의 N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카보디이미드 염산염이 첨가되었다. 반응혼합물은 RT에서 밤샘 교반되었다. 반응혼합물은 진공중 농축되어 대부분의 DMF 용매를 제거하였고, DMSO/MeOH에서 재용해, 역상 HPLC (20-100%)로 정제, 및 동결건조하여 20 mg (20%)의 **22.1**을 백색 고체로 얻었다.

[0422] **화합물 22합성.** 염화포스포릴 (250 mL, 2.7 mmol) 중의 **22.1** (11 mg, 0.020 mmol) 혼합물은 밀봉 튜브에서 100 °C 오일조에서 30 분 가열되었다. 반응혼합물은 EtOAc 및 NaHCO₃ 포화수용액 사이에 분배되었다. 유기상은 건조, 여과, 및 농축되었다. 잔류물은 역상 HPLC (20-100% 아세토니트릴, TFA)로 정제되어 5 mg (50%)의 **22**을 핑크색 고체로 수득하였다.

반응식 23.



[0423]

[0424] **화합물 23.1합성.** 100 mL 환저 플라스크에서 **D.3** (5.00 g, 0.0163 mole) 및 염화옥살릴 (1.52 mL, 0.0180 mole)이 아세토니트릴 (50.0 mL)에 용해되었다. 생성 용액은 5분간 가스를 방출하였다. 5 분 후, N,N-디메틸포름아미드 (0.100 mL)가 RT에서 적가되어 많은 가스 방출이 있었다. 반응물은 RT에서 3 hr 교반되었다. 메탄올 (50.0 mL) 이 일분량 첨가되어 추가 2 hr 교반되었다. 용매는 진공중 제거되었다. 생성 잔류물은 250 mL의 EtOAc로 희석 및 2 x 200 mL 의 포화 NaHCO₃ 1 x 100 mL 의 염수로 세척되었다. EtOAc 층은 Na₂SO₄ 상에서 건조 및 진공중 제거되었다. 5.00 g 의 **23.1**을 얻었고, 추가 정제없이 사용되었다. LCMS *m/z* 321 [M+1]⁺.

[0425] **화합물 23.2 합성.** 50 mL 환저 플라스크에서 **23.1** (5.00 g, 0.0156 mole)를 HBr/AcOH (4.0 M, 10 mL)로 취하였다. 생성 갈색 반응혼합물은 RT에서 18 hr 교반되었다. 18 hr 후, HBr/AcOH는 진공하 제거되어 갈색 고체를 얻었다. 갈색 고체 (HBr 염)는 CH₂Cl₂로 분쇄되고, 이것은 대부분의 갈색을 제거하여 회백색 고체를 얻었다. 생성 고체는 300 mL 의 EtOAc로 취하였고 75 mL 포화 NaHCO₃ (2x) 및 75 mL 염수로 세척되었다. EtOAc는 Na₂SO₄ 상에서 건조되었다. EtOAc가 진공중 제거되어 1.70 g (0.0156 mol 59%)의 원하는 **23.2**을 얻었고, 추가 정제없이 사용되었다. LCMS *m/z* 187 [M+1]⁺.

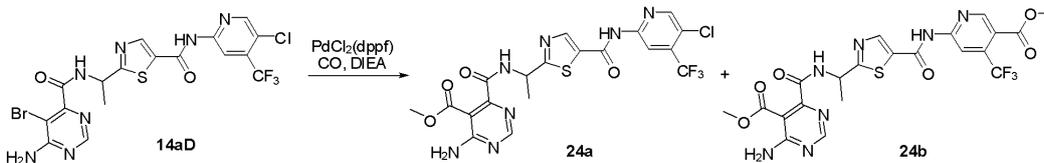
[0426] **화합물 23.3 합성.** 100 mL 환저 플라스크에서, **23.2** (1.21 g, 0.00697 mole), 메틸 2-(1-아미노에틸)티아졸-5-카복실레이트 (1.30 g, 0.00697 mole), 및 TBTU (2.69 g, 0.00837 mole)가 N,N-디메틸포름아미드 (25.0 mL, 0.323 mole)에 용해되었고 여기에N,N-디이소프로필에틸아민 (3.64 mL, 0.0209 mole)이 첨가되었다. 생성된 황갈색 용액은 RT에서 3 hr 교반되었다. 반응혼합물은 250 mL EtOAc로 희석, 75 mL 포화 NaHCO₃ (2x), 75 mL 물, 및 50 mL 염수로 세척되었다. 유기층은 Na₂SO₄ 상에서 건조 및 갈색 오일로 농축되었다. 잔류물은 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (50% EtOAc/헥산 내지 100% EtOAc 구배)로 정제되어 1.12 g (0.0070 47%)의 원하는 생성물 **23.3**을 얻었다. LCMS *m/z* 342 [M+1]⁺.

[0427] **화합물 23.4 합성.** 50 mL 환저 플라스크에서, **23.3** (1.12 g, 0.00328 mol)이 THF (20 mL, 0.2 mole)로 취해지고 여기에 물 (4 mL, 0.2 mole) 중의 LiOH (0.08633 g, 0.003605 mole) 용액이 첨가되었다. 생성 반응혼합물은 RT에서 6 hr 교반되었다. 용매는 진공중 제거되었고 생성 잔류물은 200 mL CH₂Cl₂ 로 취하여 50 mL 포화 NH₄Cl (2x) 및 염수로 세척하여 0.653 g (0.0038 mole, 60%)의 **23.4**을 얻었다. LCMS *m/z* 327 [M+1]⁺.

[0428] **화합물 23.5 합성.** 25 mL 환저 플라스크에서 **23.4** (0.382 g, 0.00116 mole), 1-하이드록시벤조트리아졸 (0.157 g, 0.00116 mole) 및 2-아미노-1-페닐에탄올 (0.200 g, 0.00116 mole)을 DMF (5 mL, 0.06 mole)로 취하고, 여기에 N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카보디이미드 염산염 (0.268 g, 0.00140 mole) 및 이어 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.203 mL, 0.00116 mole)이 첨가되었다. 생성된 뿌연 용액은 RT에서 3 hr 교반되었다. 반응혼합물은 100 mL EtOAc로 희석되었고 50 mL Sat NaHCO₃ (2x) 및 염수로 세척되었다. 유기층은 Na₂SO₄상에서 건조, 여과, 및 농축되었다. 잔류물은 CH₂Cl₂에 용해되었고 90-100% EtOAc/헥산으로 실리카 겔 컬럼을 통하여 용출되어 270 mg의 **23.5**을 얻었다. LCMS *m/z* 446 [M+1]⁺.

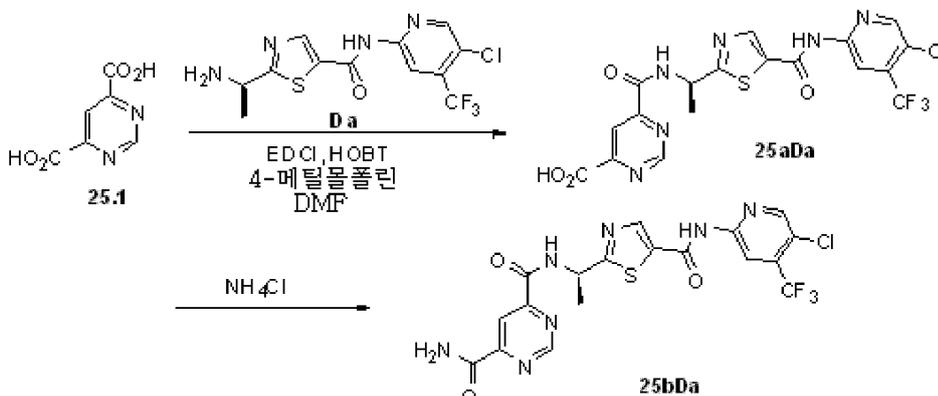
[0429] **화합물 23 합성.** 5 mL 마이크로파 반응 바이알에서 **23.5** (0.100 g, 0.000225 mole) 및 암모늄 아세테이트 (0.173 g, 0.00225 mole)를 아세트산 (4.0 mL, 0.070 mole)으로 취하였다. 바이알은 밀봉되어 RT에서 5 분 교반되었다. 반응물은 마이크로파 조사하에 175 °C에서 15분 가열되었다. 아세트산은 진공하 제거되어 옅은 황색 오일을 얻었다. 오일을 100 mL CH₂Cl₂로 취하고 50 mL 포화 NaHCO₃로 세척하였다. 유기층은 50 mL NaHCO₃, 50 mL H₂O, 및 35 mL 염수로 세척되었다. 유기층은 이후 Na₂SO₄ 상에서 건조 및 용매는 진공하에서 제거되었다. 생성된 옅은 황색 오일을 DMSO로 취하고 분취용 HPLC (10%-90% CH₃CN/물 0.1% TFA 산 방법)로 정제하여 42 mg (0.00022 mol, 35%)의 **23**을 TFA 염으로서 얻었다. LCMS *m/z* 427 [M+1]⁺.

반응식 24.



[0430] **화합물 24a 및 24b 합성.** 메탄올 (30 mL) 중의 **14aD** (200 mg, 0.0004 mole) 및 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐 (II) (10 mg, 0.00002 mol) 용액이 N,N-디이소프로필에틸아민 (75.90 μ L, 0.0004358 mole)으로 처리되었다. 혼합물은 Parr 오토클레이브에 넣고 CO로 세척하였다. 오토클레이브는 CO로 10 bar까지 충전되었고 100 °C으로 16 hr 가열되었다. RT로 냉각 후, 혼합물은 여과되어 고체를 제거하였고, 생성 적갈색 용액은 갈색 고체로 농축되었다. 잔류물은 분취용 HPLC로 정제되어 **24a** (22 mg, 11%) 및 **24b** (2.8 mg, 1%)을 얻었다. **24a**: *m/z* 530 [M+1]. **24b**: *m/z* 554 [M+1]⁺.

반응식 25.

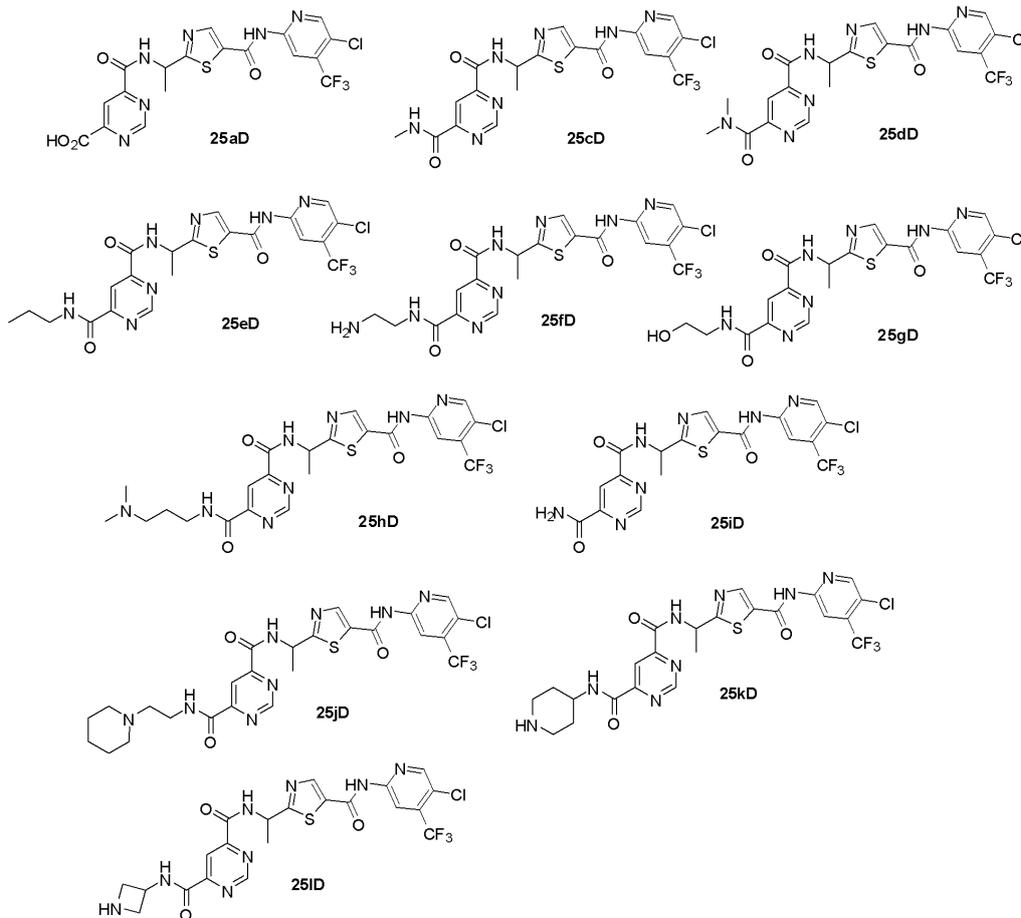


[0433] **화합물 25aDa 합성** DMF (50 mL)에 녹인 **25.1** (600 mg, 3.569 mmol) 교반 용액에 HOBT (361 mg, 2.676 mmol),

EDCI (855 mg, 4.46 mmol) 및 NMM (288 mg, 2.854 mmol)이 0 °C에서 첨가되었다. 30 분 교반 후, **Da** (626 mg, 1.784 mmol)가 첨가되었고, 반응물은 4 hr 10-15 °C에서 교반되었다. 완결된 후, 반응혼합물은 물 (50 mL)로 희석 및 DCM (2 x 50mL)로 2회 추출되었다. 합쳐진 유기층은 무수 Na₂SO₄상에서 건조 및 농축되었다. 잔류물은 물로 용해되고 6 N HCl (pH = 2-3)로 산성화되었다. 얻어진 고체는 여과, 물, EtOAc (5 mL), 및 핵산으로 세척, 및 진공후 건조되었다. 얻어진 백색 고체는 CCl₄ 로 2회 공증류되어 **25aDa** (710 mg, 79.41%)을 얻었다. ¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) δ: 14.0-14.4 (s, 1H, D₂O exchangeable), 11.7 (s, 1H, D₂O exchangeable), 9.95 (d, 1H, D₂O exchangeable), 9.5 (s, 1H), 8.8 (2s, 2H), 8.5 (s,1H), 8.4 (s,1H), 5.5 (m, 1H), 1.7 (d, 3H); m/z 501 [M+1]⁺.

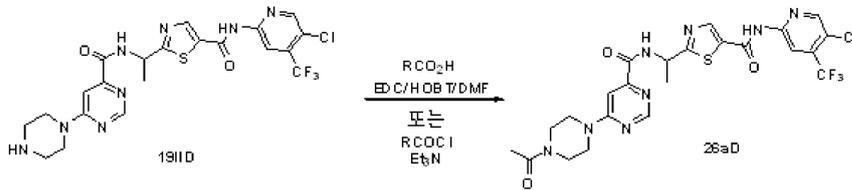
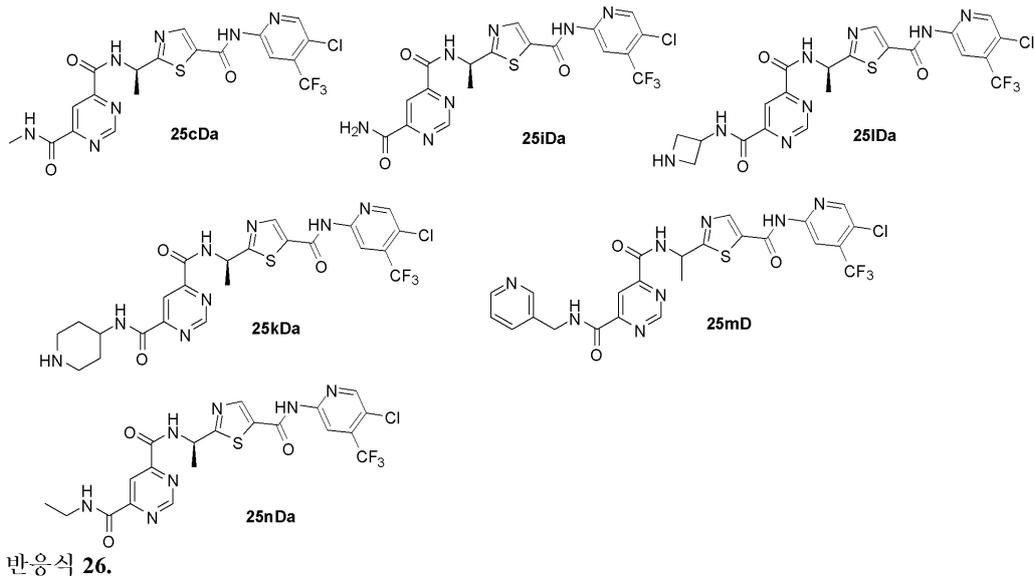
[0435] **화합물 25bDa 합성.** DMF (4.0 mL)에 녹인 화합물 **25aDa** (100.0 mg, 0.1997 mmol) 용액에 HOBt (200 mg, 0.15 mmol), EDCI (47.8 mg, 0.250 mmol), 및 4-메틸몰포린 (60 uL, 0.6 mmol)이 첨가되었다. 생성 갈색 용액은 염화암모늄 (21 mg, 0.40 mmol)으로 처리되었다. 4 hr 교반 후, 혼합물은 분취용 Gilson HPLC (유량 20, 10% B (0.1% 포름산이 용해된 MeCN) 내지 95% B, 10 분)로 정제되어 **25bDa**을 백색 고체 (19 mg, 19%)로써 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 11.72 (br. s., 1 H), 9.93 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 9.50 (s, 1 H), 8.77 (s, 1 H), 8.75 (s, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 8.47 (s, 1 H), 8.46 - 8.41 (m, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 5.54 - 5.45 (m, 1 H), 1.70 (d, J = 7.1 Hz, 3 H); m/z 500 [M+1]⁺.

[0436] **화합물들 25aD-251D.** 다른 아민들 및 화합물 **D**을 이용하여, 반응식 25에 예시된 바와 같이 다음 화합물들이 합성되었다.



[0437]

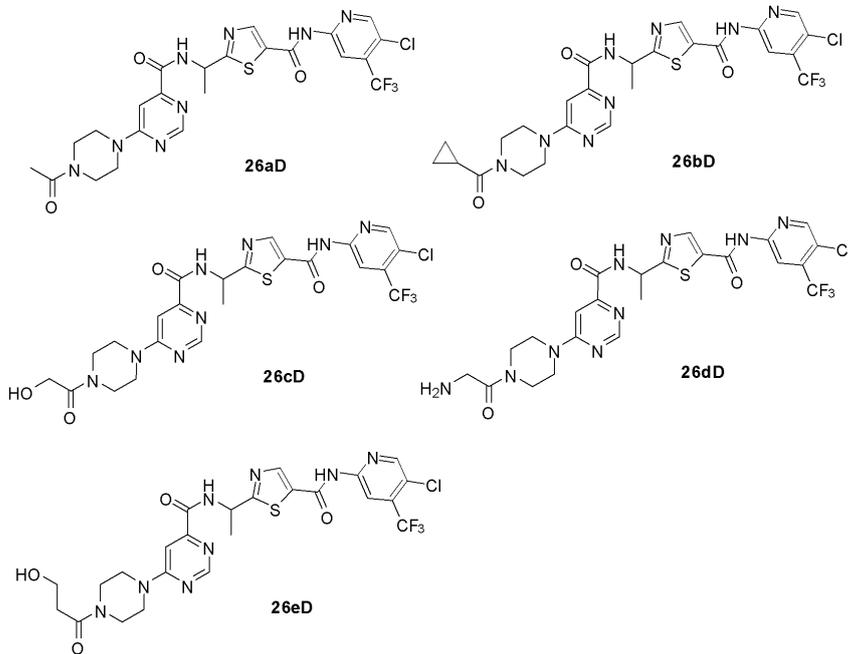
[0438] **화합물들 25cDa, 25iDa, 25kDa, 251Da, 25mDa, 및 25nDa.** 다른 아민들 및 화합물 **Da**을 이용하여, 반응식 25에서 예시된 바와 같이 다음 화합물들이 합성되었다.



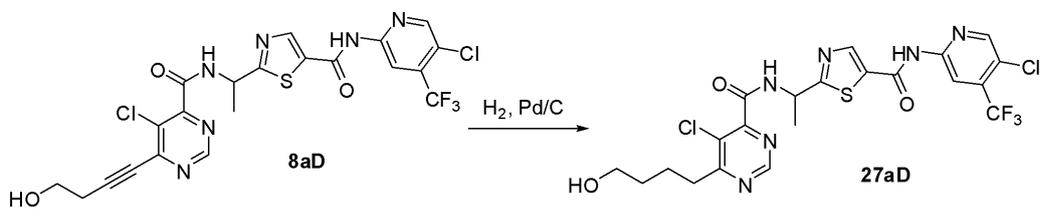
[0439]

[0440]

화합물들 26aD-26eD 합성. 화합물들 26aD-26eD은 표준 산 커플링 조건하에서 해당 카복실산 또는 산 클로라이드 및 아민 1911D과의 커플링으로 제조되었다.



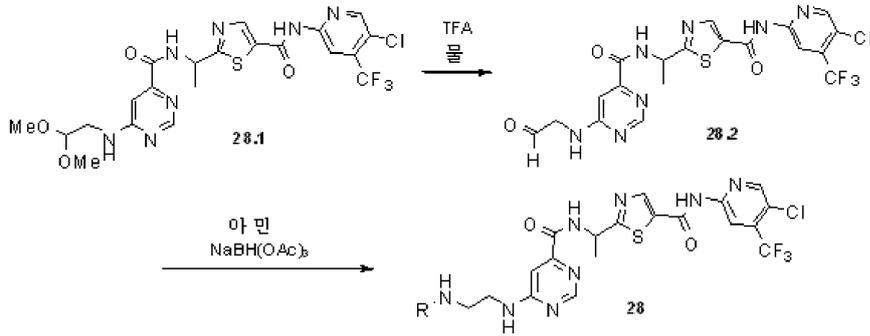
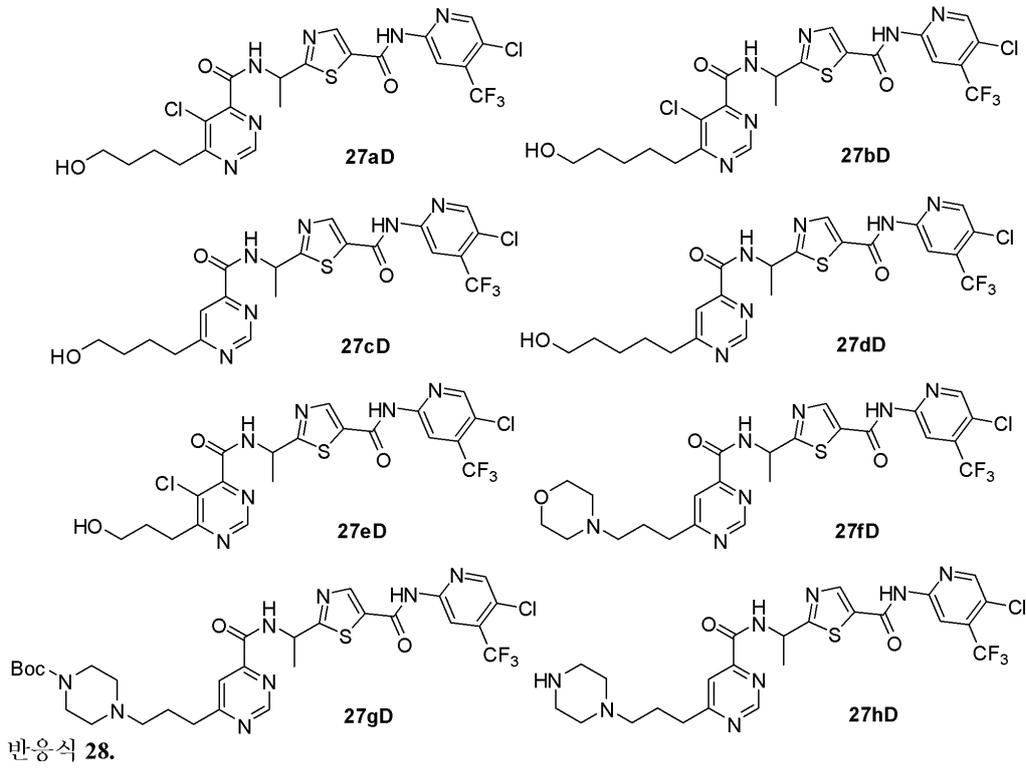
반응식 27.



[0441]

[0442]

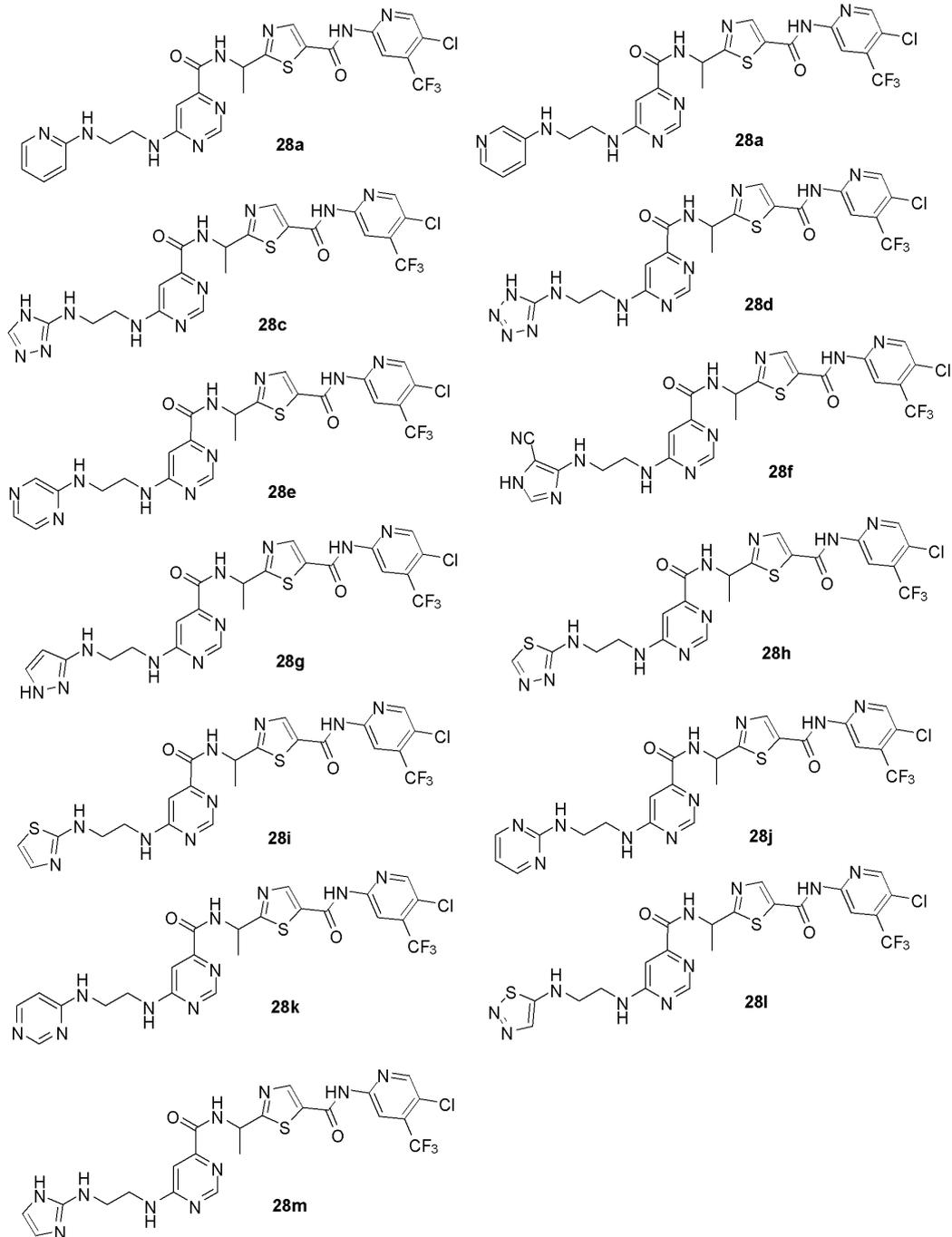
화합물들 27aD-26hD 합성. 화합물들 27aD-27hD은 표준 알킨 수소화 조건하에서 해당 알킨의 수소화에 의하여 제조되었다.



[0443]

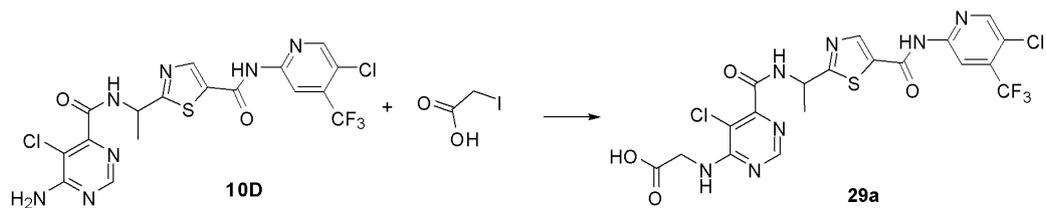
[0444]

화합물들 28a-28m 합성. 화합물들 28a-28m은 반응식 28에서 예시된 바와 같이 다른 아민들 및 화합물 28.2의 환원성 아민화에 의해 제조되었다.



[0445]

반응식 29.



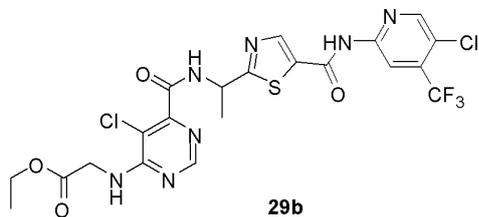
[0446]

[0447]

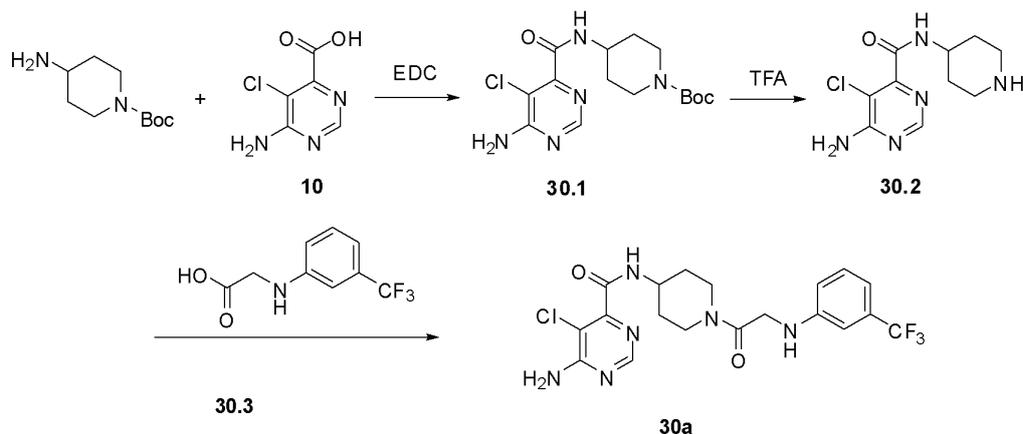
화합물 29a 합성. THF (5.00 mL)에 녹인 10D (30.0 mg, 0.059 mmol) 용액에 THF (0.071 mL, 0.07 mmol)에 녹인 1 M 포타슘 tert-부톡사이드, 4-메틸몰포린 (0.020 mL, 0.178 mmol) 및 요오드 아세트산 (12.1 mg, 0.065 mmol)이 첨가되었다. 25 °C에서 18 hr 교반 후, 조질 혼합물은 분취용 역상 HPLC로 정제되어 백색고체로써 29a 을 얻었다 (20 mg, 60%). ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ=11.77 (s, 1 H), 9.58 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 8.78 (s,

1 H), 8.76 (s, 1 H), 8.58 (s, 1 H), 8.47 (s, 1 H), 8.06 (t, $J = 6.0$ Hz, 1 H), 5.40 - 5.31 (m, 1 H), 4.07 (d, $J = 6.1$ Hz, 2 H), 1.59 (d, $J = 7.1$ Hz, 3 H); m/z 564 $[M+1]^+$.

[0448] **화합물 29b 합성.** 화합물 29b은 요오드 아세트산 대신 에틸 2-브로모아세테이트를 사용하여 **반응식 29** 에 예시된 바와 같이 합성되었다.



반응식 30.



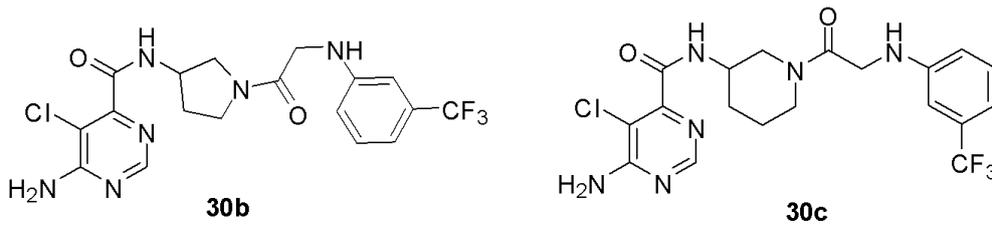
[0449]

[0450] **화합물 30.1 합성.** DMF (10 ml) 중의 tert-부틸 4-아미노피페리딘-1-카복실레이트 (1g, 0.0049 mol), **10** (868 mg, 0.0049 mol), EDCI (2.3 g, 0.0124 mol) 및 HOBt (269 mg, 0.0019 mol) 용액이 RT에서 16h 교반되었다. 반응혼합물은 물 (50 ml)로 희석 및 에틸아세테이트 (3x 50 ml)로 추출되었다. 합쳐진 유기층들은 물 (3x30 ml)로 세척, Na_2SO_4 상에서 건조 및 감압하 농축되었다. 생성 혼합물은 컬럼 크로마토그래피로 정제되어 **30.1** (1.7 mg, 58%)을 얻었다. 1H -NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 8.41 (s, 1H), 7.89 (bs, 1H), 5.65 (bs, 2N-H), 4.15 (m, 4H), 2.93 (m, 2H), 1.94 (m, 2H), 1.42 (s, 9H); m/z 356 $[M+1]^+$.

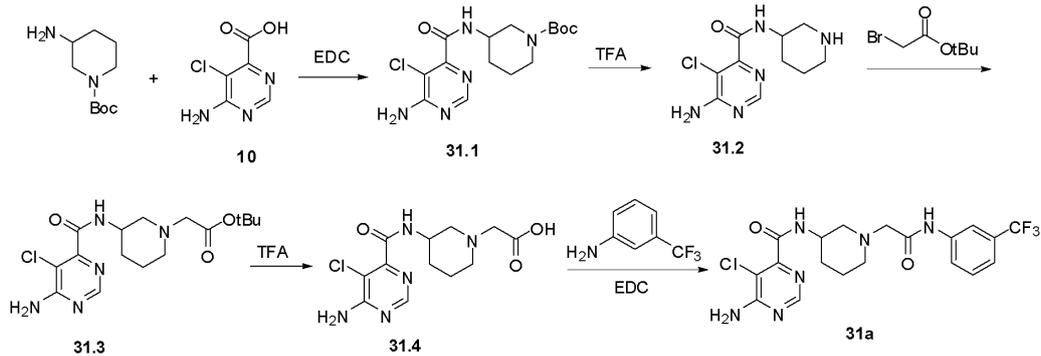
[0451] **화합물 30.2 합성.** DCM (4 ml)에 녹인 **30.2** (600 mg, 0.0016 mol) 교반 용액은 $0^\circ C$ 으로 냉각된 후 TFA (4ml)가 첨가되었다. 반응혼합물은 RT에서 2 hr 교반 후 휘발물질은 감압하 제거되었다. 잔류물은 톨루엔 (2x10ml)으로 농축되어 **30.2**을 밝은 황색 고체 (400 mg, 93%)로 얻었다. 1H -NMR (CD_3OD , 500 MHz) δ 8.28 (s, 1H), 4.18 (t, 1H), 3.70 (dd, 2H), 3.21 (m, 2H), 2.25 (d, 2H), 1.85 (m, 2H); m/z 255.9 $[M+1]^+$.

[0452] **화합물 30a 합성.** DMF (3 ml) 중의 **30.2** (100mg, 0.00039 mol), **30.3** (86 mg, 0.00039 mol), EDCI (188 mg, 0.00098 mol), HOBt (23 mg, 0.00017 mol) 및 DIPEA (152mg, 0.0011 mol) 용액은 RT에서 16 hr 교반되었다. 반응혼합물은 물 (20 ml)로 희석되었고 에틸아세테이트 (3x 20 ml)로 추출되었다. 합쳐진 유기층들은 (2x 10 ml)로 세척되었고, Na_2SO_4 상에서 건조 및 감압하 농축되었다. 생성 혼합물은 컬럼 크로마토그래피로 정제되어 **30a** (60 mg, 33%)을 수득하였다. 1H -NMR ($DMSO-d_6$, 500 MHz): δ 8.62(d, $J=7.5$ Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.35 (dd, $J=8$, 1H), 6.95 (d, $J=25$ Hz, 2H), 6.82 (d, $J=7.5$ Hz, 1H); 6.18(d, 1H), 4.25(d, 1H), 4.0-.8(br, 4H), 3.15(t, 1H), 2.93(t, 1H), 1.92(br, 2H), 1.6-1.49 (br, 2H); m/z 456.8 $[M+1]^+$.

[0453] **화합물 30b-30c 합성.** 화합물 **30b**은 3-아미노피롤리딘-1-카복실레이트를 이용하여 **반응식 30** 에 예시된 바와 같이 제조되었다. 화합물 **30c**은 tert-부틸 3-아미노피페리딘 -1-카복실레이트를 이용하여 **반응식 31** 에 예시된 바와 같이 제조되었다.



반응식 31.



[0454]

[0455]

[0456]

화합물 31.1 합성. DMF (5 ml) 중의 tert-부틸 3-아미노피페리딘-1-카복실레이트 (500 mg, 0.0024 mol), **10** (434 mg, 0.0024 mol), EDCI (1.2g, 0.0062 mol) 및 HOBT (136 mg, 0.0009 mol) 용액은 RT에서 16 hr 교반되었다. 반응혼합물은 물 (25 ml)로 희석되었고 에틸아세테이트 (3x 25 ml)로 추출되었다. 합쳐진 유기층들은 물 (3x 15 ml)로 세척되었고, Na₂SO₄ 상에서 건조되었고 감압하 농축되었다. 생성혼합물은 컬럼 크로마토그래피로 정제되어 **31.1** (560 mg, 63%)을 얻었다. ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500MHz): δ 8.45 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.90-7.20 (bs, 2N-H), 3.89-3.65 (m, 3H), 2.95-2.78 (m, 2H), 1.94 -1.82 (m, 2H), 1.75-1.68 (m, 2H), 1.42 (s, 9H); m/z 355.9 [M+1]⁺.

[0457]

화합물 31.2 합성. DCM (4 ml) 에 녹인 **31.1** (560 mg, 0.0015 mol) 교반 용액에 TFA (3 ml)가 0°C에서 첨가되었다. 반응혼합물은 RT에서 2 hr 교반되었고, DCM은 감압하 제거되었고 생성 조질물질은 톨루엔 (2x10 ml)으로 농축되어 **31.2** (360 mg, 58%)을 얻었다. ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): δ 8.45 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.9-7.2 (bs, 2N-H), 3.89-3.65 (m, 3H), 2.95-2.78 (m, 2H), 1.94 -1.82 (m, 1H), 1.75-1.68 (m, 1H); m/z: 255.9 [M+1]⁺.

[0458]

화합물 31.3 합성. 아세트니트릴 (5 ml)에 녹인 **31.2** (100 mg, 0.0039 mol) 용액에 DIPEA (151 mg, 0.0011mol), 이어 tert-부틸 브로모아세테이트 (0.7 ml, 0.00047 mol) 가 첨가되었고 RT에서 6 hr 교반되었다. 반응혼합물은 감압하 농축되었고 생성 조질물질은 컬럼 크로마토그래피로 정제되어 **31.3** (100 mg, 69%)을 얻었다. ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): δ 8.41 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.60-7.50 (bs, 2N-H), 5.74 (s, 1H), 3.12 (s, 2H), 2.81 (d, J= 8.5 Hz, 2H), 2.62-2.61 (m, 2H), 2.21-2.19 (m, 2H), 1.68-1.59 (m, 2H), 1.42 (s, 9H); m/z: 370 [M+1]⁺.

[0459]

화합물 31.4 합성. DCM (2 ml)에 녹인 **31.3** (100 mg, 0.00022 mol) 교반 용액에 TFA (2 ml)가 0°C에서 첨가되었다. 반응혼합물은 RT에서 2 hr 교반되었고 DCM은 감압하 제거되었다. 생성 조질물질은 톨루엔 (2 x 10 ml)과 농축하여 **31.4** (조질 70 mg)을 얻었다. ¹H-NMR (CD₃OD, 500 MHz): δ 8.50 (s, 1H), 4.38-4.20 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.64-3.61 (m, 2H), 3.21-3.01 (m, 2H), 2.19-2.01 (m, 2H), 1.20-1.16 (m, 2H); m/z: 314 [M+1]⁺.

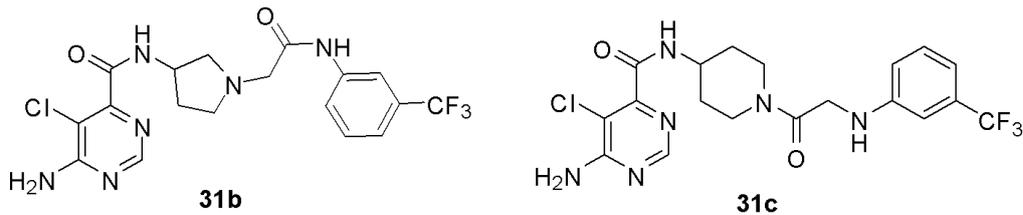
[0460]

화합물 31a 합성. DMF (2 ml) 중의 **31.4** (100 mg, 0.00031 mol), 3-(트리플루오로메틸) 아닐린 (51 mg, 0.00031 mol), EDCI (152 mg, 0.00079 mol), HOBT (17 mg, 0.00012 mol) 및 DIPEA (50 mg, 0.00031 mol) 용액

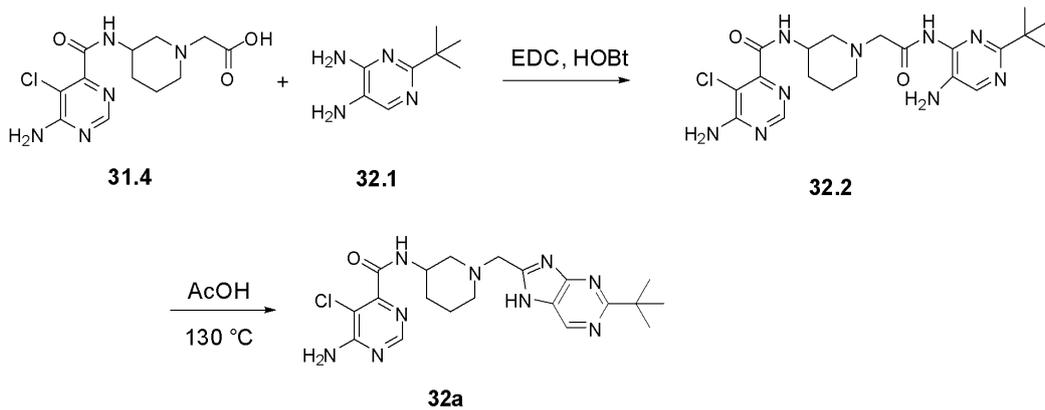
은 RT에서 16 hr 교반되었다. 반응혼합물은 물 (20 ml)로 희석 및 에틸아세테이트 (3x 20 ml)로 추출되었다. 합쳐진 유기층들은 물 (2x 10 ml)로 세척, Na₂SO₄으로 건조 및 감압하 농축되었다. 생성혼합물은 컬럼 크로마토그래피로 정제되어 **31a** (29 mg, 25%)을 얻었다. ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): δ 9.99 (s, 1H), 8.57 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.82 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.54-7.51 (m, 1H), 7.39 (d, J=7.5 Hz, 1H), 4.03-3.98 (m, 1H), 3.20-3.06 (m, 2H), 2.69 (d, J=9.5 Hz, 1H), 2.49-2.30 (m, 2H), 1.68-1.59 (m, 3H), 1.42-1.34 (m, 1H); m/z: 456.9 [M+1]⁺.

[0461] **화합물 31b 합성.** 화합물 **31b**은 tert-부틸 3-아미노피롤리딘-1-카복실레이트를 이용하여 **반응식 31**에 예시된 바와 같이 제조되었다.

반응식 31.



반응식 32.

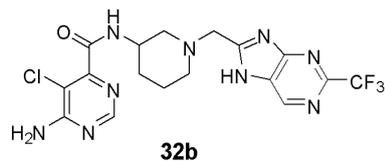


[0463]

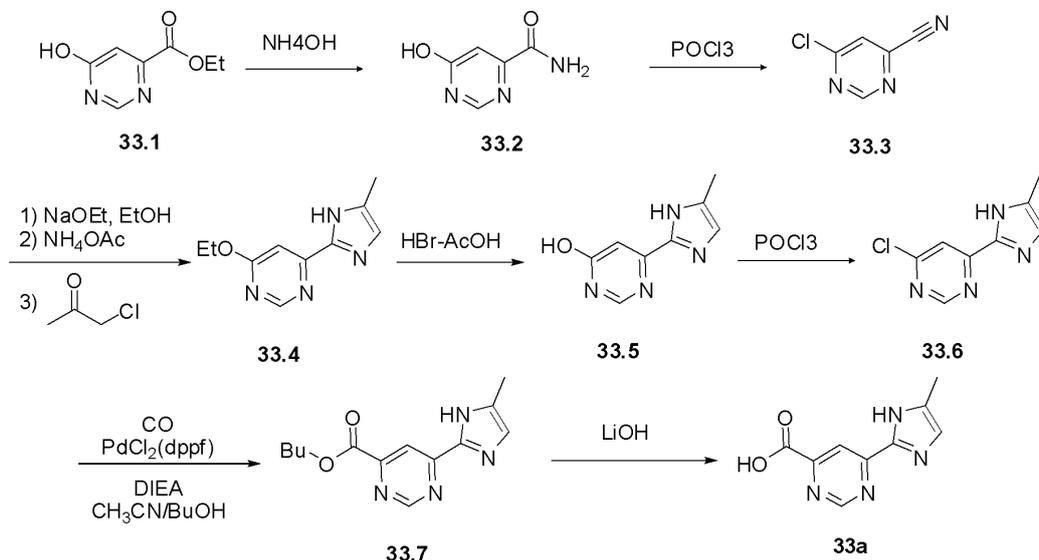
[0464] **화합물 32.2 합성.** DMF (5 ml) 중의 **31.4** (100mg, 0.00032 mol), 2-tert-부틸피리미딘-4,5-디아민 **32.1** (63 mg, 0.00032 mol), EDCI (152 g, 0.00079 mol), HOBT (16 mg, 0.00011 mol) 및 DIPEA (124 mg, 0.00095 mol) 용액은 RT에서 16 hr 교반되었다. 반응혼합물은 물 (20 ml)로 희석되었고 에틸아세테이트 (3x 20 ml)로 추출되었다. 합쳐진 유기층들은 물 (3x 20 ml)로 세척, Na₂SO₄ 상에서 건조 및 감압하 농축되었다. 생성혼합물은 컬럼 크로마토그래피로 정제되어 **32.2** (100 mg, 68%)을 얻었다. ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): δ 9.08 (s, 1NH), 8.56 (bs, 1N-H), 8.25 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 6.46-6.38 (bs, 2H), 4.62-4.55 (bs, 2H), 4.02-3.99 (m, 1H), 3.18-3.09 (m, 2H), 2.39-2.36 (m, 2H), 2.22-2.15 (m, 2H), 2.02-1.98 (m, 2H), 1.69-1.58 (m, 2H), 1.22 (s, 9H); m/z 461.8 [M+1]⁺.

[0465] **화합물 32a 합성.** 아세트산 (5 ml)에 녹인 **32.2** (100 mg, 0.0002 mol) 교반 용액은 130 °C에서 24 hr 교반되었다. 출발물질이 완전히 소모된 후, 아세트산은 감압하에서 완전히 제거되었다. 생성된 반응혼합물은 톨루엔 (2x10ml)으로 공증류되고 얻어진 조질물질은 분취용 역상 HPLC로 정제되어 **32** (22mg, 23%)을 얻었다. ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): δ 9.08(s, 1N-H), 8.56 (bs, 1N-H), 8.25 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 4.62-4.55 (bs, 2H), 4.02-3.99 (m, 1H), 3.18-3.09 (m, 2H), 2.39-2.36 (m, 2H), 2.22-2.15 (m, 2H), 2.02-1.98 (m, 2H), 1.69-1.58 (m, 2H), 1.22 (s, 9H); m/z 443.9 [M+1]⁺.

[0466] **화합물 32b 합성.** 화합물 **32b**은 2-트리플루오로메틸피리미딘-4,5-디아민을 이용하여 **반응식 32**에 기술된 바와 같이 합성되었다.



반응식 33.



[0467]

[0468]

화합물 33.2 합성. 화합물 **33.1** (30 g, 178.5 mmol)은 수산화암모늄 용액 (300 mL)으로 0 °C에서 처리되었다. 반응혼합물은 RT로 가온되고 10 hr 교반되었다. 출발물질이 완전히 소모된 후 (TLC 관찰), 침전 고체는 여과되었고 진공하에서 건조되었다. 조질물질은 톨루엔으로 농축되어 **33.2** (15 g, 60.43%)을 갈색 고체로 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6) δ 11.6-11.0 (brs, 1H, D₂O exchangeable), 8.25 (s, 1H), 8.0-7.9 (brs, 1H, D₂O exchangeable), 7.9-7.8 (brs, 1H, D₂O exchangeable), 6.8 (s, 1H); m/z 140.0 [M+1]⁺.

[0469]

화합물 33.3 합성. POCl₃ (105 mL, 7 volumes) 중의 **33.2** (15 g, 107.9 mmol) 혼합물은 환류로 16 hr 가열되었다. 출발물질의 완전한 소모 후 (TLC에 의함), 반응혼합물은 RT로 냉가되었고, 냉수에 투입되었고 수산화암모늄 수용액으로 중화되었다. 수성층은 에틸아세테이트 (3 X 200 mL)로 추출되었고, 합쳐진 유기층들은 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조 및 진공하 증발되어 조질 화합물을 얻었다. 조질 화합물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에서 10% 에틸아세테이트/헥산으로 용출되어 **33.3** (9.8 g, 65.33%)을 옅은 황색 시럽으로 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (1H, 200 MHz, CDCl₃): δ 9.15 (s, 1H), 7.75 (s, 1H).

[0470]

화합물 33.4 합성. 무수 에탄올 (40 mL) 중의 **33.3** (4 g, 28.77 mmol) 교반 용액에 새로이 제조된 NaOEt (5.86 g, 86.33 mmol)가 RT에서 첨가되었고 3 hr 교반되었다. 출발물질의 완전한 소모 후 (TLC에 의함), 반응혼합물은 무수 에탄올 (40 mL)로 희석되었고, NH₄OAc (8.87 g, 115.08 mmol)로 RT에서 처리하여 밤샘 RT에서 교반되었다. 반응혼합물은 여과되었고 여과액은 감압하 증발되었고 잔류물은 무수 에탄올 (120 mL)에 용해되었다. 여기에 클로로-아세톤 (6.93 mL, 86.33 mmol)이 RT에서 첨가되었고 반응혼합물은 환류 온도에서 16 hr 가열되었다. 출발 물질이 소모된 후 (TLC에 의함), 휘발물질은 감압하 증발되었다. 생성 잔류물은 물에 용해되었고 NaHCO₃ 포화용액으로 중화되었다. 수성층은 에틸아세테이트 (2 X 100 mL)로 추출되었다. 합쳐진 유기추출물은 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조되었고 진공하 농축되었다. 조질물질은 컬럼 크로마토그래피에 의해 40% EtOAc/헥산로 용출되어 **33.4** (300 mg, 6.97 %)을 갈색 고체로 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl₃) δ 10.3-10.0 (brs, 1H, D₂O exchangeable), 8.65 (s, 1H), 7.41 (2s, 1H), 6.95 (2s, 1H), 4.6-4.4 (q, 2H), 2.4 (d, 3H), 1.41 (t, 3H); m/z 205.0 [M+1]⁺.

[0471]

화합물 33.5 합성. HBr-아세트산 (10 mL) 중의 **33.4** (300 mg, 1.47 mmol) 혼합물은 환류 온도에서 불활성 분

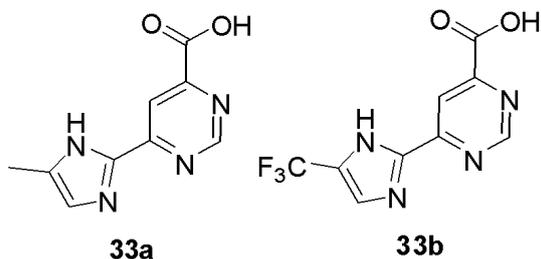
위기 하에서 4 hr 교반되었다. 출발물질 완전 소모 후 (TLC 관찰에 의함), 용매는 감압하 증발되어 조질 화합물을 얻었다. 조질 화합물은 물에 용해되었고; 수성층은 에틸아세테이트 (30 mL)로 세척되었다. 수성층은 감압하 증발되었고 조질 화합물은 톨루엔으로 건조 (공-증류)되어 **33.5** (200 mg, 77.51%)을 갈색 고체로 얻었다. ¹H NMR (1H, 200 MHz, DMSO-*d*6) : δ 8.15 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 2.18 (s, 3H); m/z 177.0 [M+1]⁺.

[0472] **화합물 33.6 합성.** POCl₃ (10 mL) 중의 **33.5** (0.2 g, 1.13 mmol) 혼합물은 환류 온도에서 불활성 분위기 하에서 4 hr 가열되었다. 출발전구체 완결 후 (TLC에 의함), 반응혼합물은 얼음물에 부어졌고 NaHCO₃을 이용하여 pH ~ 7로 중화되었다. 수성층은 EtOAc (2 X 50 mL)로 추출되었다. 합쳐진 유기추출물은 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조되었고 감압하 증발되어 **33.6** (0.15 g, 68%)을 갈색 고체로 얻었다. ¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*6) δ 9.18 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 2.31 (s, 3H); m/z 194.9 [M+1]⁺.

[0473] **화합물 33.7 합성.** 스틸 볼베에 있는 아세토니트릴 (9.0 mL) 및 n-BuOH (9.0 mL) 중의 **33.6** (0.3 g, 1.54 mmol) 교반 용액에 dppf-PdCl₂ (0.15 g) 이어 N-에틸디이소프로필아민 (0.4 mL, 2.3 mmol)이 RT에서 불활성 분위기 하에서 첨가되었다. 스틸 볼베는 일산화탄소 (120 psi)로 충전되었고 65 °C에서 16 hr 가열되었다. 출발물질 소모 후 (TLC에 의함), 반응혼합물은 셀라이트 패드를 통과시켜 여과되었다. 여과액은 감압하 증발되어 조질 물질을 얻었고 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 30% EtOAc/헥산로 용출되어 **33.7** (두 이성질체 혼합물) (0.2 g, 49%)을 밝은 갈색 고체로 얻었다. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 10.4-10.2 (brs, 1H), 9.12 (2s, 1H), 8.62 (2s, 1H), 7.01 (d, 1H), 4.42 (t, 2H), 2.38 (d, 3H), 1.81-1.72 (m, 2H), 1.61-1.40 (m, 2H), 1.02 (t, 3H); m/z 260.9 [M+1]⁺.

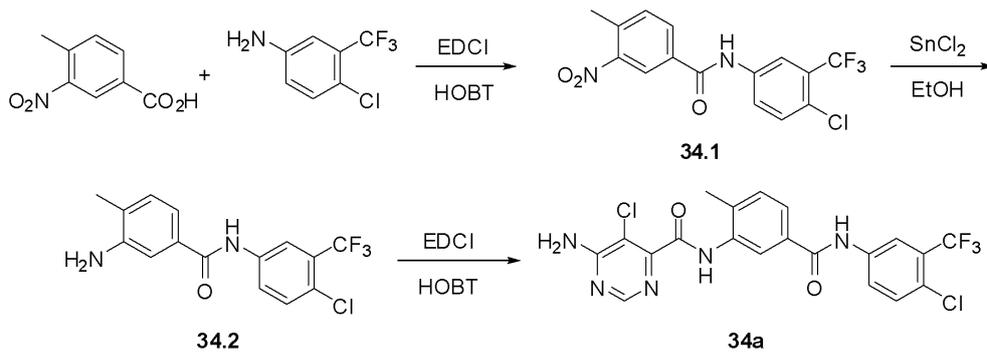
[0474] **화합물 33a 합성.** THF (1.5 mL)에 녹인 **33.7** (0.2 g, 0.76 mmol) 교반 용액에 LiOH 용액 (H₂O에 녹인 1M) (0.769 mL, 0.76 mmol)이 RT에서 불활성 분위기 하에서 첨가되었고 생성혼합물은 2 hr RT에서 교반되었다. 출발 전구체 완전 소모 후 (TLC에 의함), 휘발물질은 진공하 증발되었고 조질물질은 물 (10 mL)에 용해되었다. 수성층은 EtOAc (10 mL)로 세척 2N HCl로 0 °C에서 산성화되었다. 침전 고체는 여과되었고, 헥산 (10 mL)으로 세척 및 진공하 건조되어 **33.7** (0.15 g, 96%)을 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 14.20-13.91 (brs, 1H, D₂O exchangeable), 9.38 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 2.21 (s, 3H); m/z 205.0 [M+1]⁺.

[0475] **화합물들 33a-33b.** 4-클로로-6-(5-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)피리미딘을 이용하여 (참고 WO2007076473 및 WO2007076474), 화합물 **33b**은 반응식 33에 예시된 바와 같이 합성되었다.



반응식 34.

[0476]



[0477]

[0478]

화합물 34.1 합성. DMF (10 mL)에 녹인 4-메틸-3-니트로벤조산 (500mg, 2.76 mmol) 교반용액에, HOBT (560mg, 4.14 mmol), EDCI (794mg, 4.14 mmol) 및 4-클로로-3-트리플루오로메틸-아닐린 (540mg, 2.76 mmol)이 0 °C에서 첨가되었고, 반응혼합물은 6 hr 실온에서 교반되었다. 반응혼합물은 물 (50 mL)로 희석되었고 EtOAc (2x50mL)로 추출되었다. 합쳐진 유기층들은 물로 세척, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조 및 감압하 농축되었다. 잔류물은 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, 100% 헥산 이후 12% EtOAc/헥산로 구배)로 정제되어 화합물 **34.2** (700 mg, 70.7%)을 밝은 황색 고체로 얻었다. ¹H NMR (DMSO-D₆, 200 MHz) δ 10.8 (s, 1H, D₂O exchangeable), 8.6 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 8.2-8.3 (d, 1H), 8.1-8.2 (d, 1H), 7.6-7.8 (m, 2H), 2.6 (s, 3H); LCMS *m/z* 358.9 [M+1]⁺.

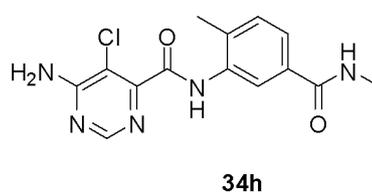
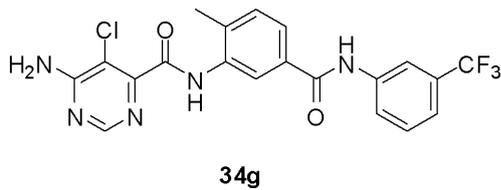
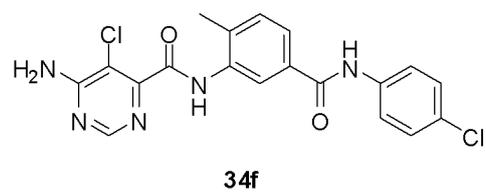
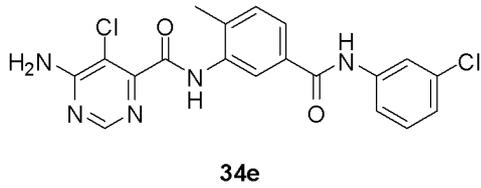
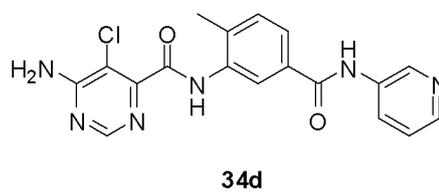
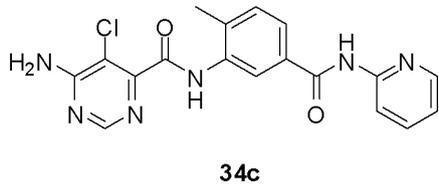
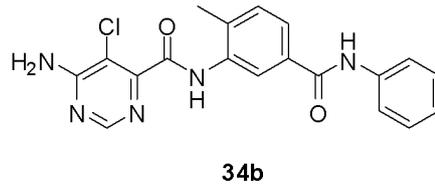
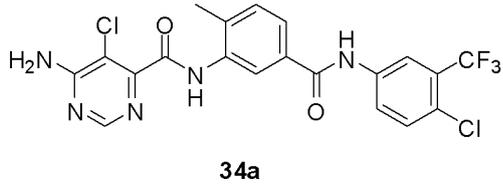
[0479]

화합물 34.2 합성. 실온의 에탄올 (50 mL) 중의 **34.1** (550mg, 1.553 mmol) 교반 용액에, 염화주석(II) (1.38g, 6.133 mmol)가 첨가되었고 반응혼합물은 2 hr 환류되었다. 용매는 진공하에서 농축되었다. 잔류물은 EtOAc에 용해되었고, 2N NaOH 및 염수로 세척되었고, 무수 Na₂SO₄상에서 건조, 및 농축되어 **34.2** (400mg, 79.36%)을 황색 고체로 얻었다. ¹H NMR (DMSO-D₆, 200 MHz) δ 10.2 (s, 1H, D₂O exchangeable), 8.4 (s, 1H), 8.05-8.15 (d, 1H), 7.6-7.65 (d, 1H), 7.2 (s, 1H), 7.1 (s, 1H), 5.05 (s, 2H, D₂O exchangeable), 2.1(s, 3H); LCMS *m/z* 328.9 [M⁺]⁺.

[0480]

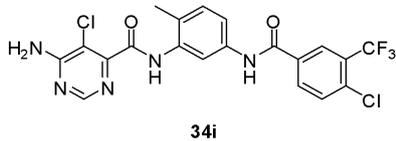
화합물 34a 합성. DMF (10 mL) 중의 **34.2** (250 mg, 0.76 mmol) 교반 용액에, HOBT (154mg, 1.14 mmol), EDCI (218mg, 1.14 mmol) 및 화합물 **10** (132mg, 0.76 mmol)이 0 °C에 첨가되었고 8 hr 실온에서 교반되었다. 완결 후, 반응혼합물은 물 (50 mL)로 희석되었고 EtOAc (2x50mL)로 2회 추출되었다. 합쳐진 유기층들은 물로 세척, 무수 Na₂SO₄상에서 건조, 및 농축되었다. 얻어진 조질화합물은 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, 100% DCM 이후 2% MeOH/DCM로 구배)로 정제되어 **34a** (300 mg, 81.52%)을 회백색 고체로 수득하였다. ¹H NMR (DMSO-D₆, 500 MHz) δ 10.6 (s, 1H, D₂O exchangeable), 10.3 (s, 1H, D₂O exchangeable), 8.4 (2s, 2H), 8.15 (m, 2H), 7.8 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.5 (m, 1H), 2.3 (s, 3H); LCMS *m/z* 484.26 [M+1]⁺.

[0481] **화합물들 34a-34h.** 다른 아민들을 이용하여, 반응식 34에 예시된 바와 같이 다음 화합물들이 합성될 수 있다:



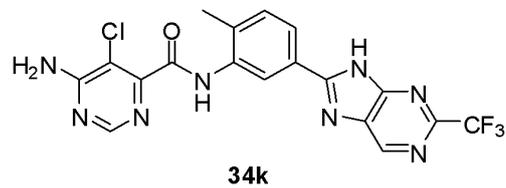
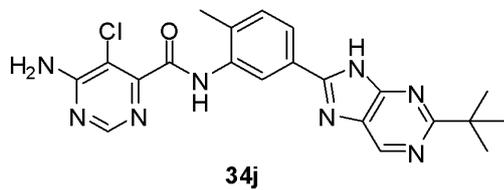
[0482]

[0483] **화합물들 34i.** 4-메틸-3-니트로-아닐린 및 4-클로로-3-트리플루오로메틸-벤조산을 이용하여, 반응식 34에 예시된 바와 같이 다음 화합물들이 합성될 수 있다.



[0484]

[0485] **화합물들 34j-34k.** 화합물 0.7 또는 N.6을 이용하여, 반응식 34 및 반응식들 0 및 N 에 예시된 바와 같이 다음 화합물들이 합성될 수 있다.



[0486]

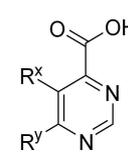
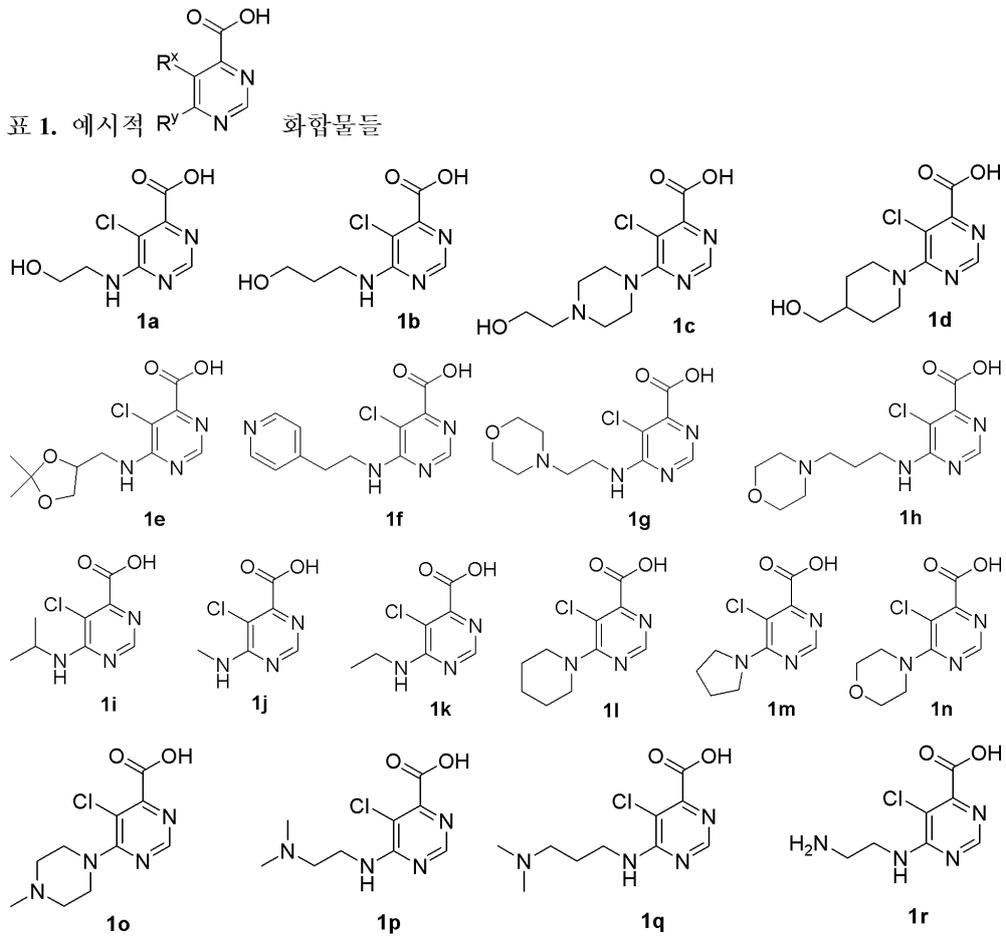
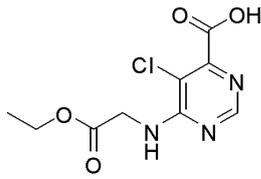
[0487] 소정 예에서, 본 발명의 화합물들을 제조하기 위한 화학식  화합물은 아래 표 1에 개시된 것들에서 선택된다.

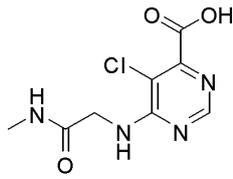
표 1. 예시적 R^x R^y 화합물들



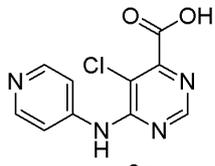
[0488]



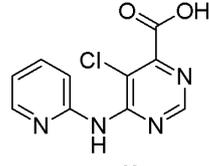
1s



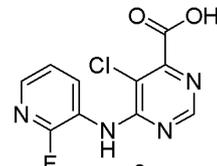
1t



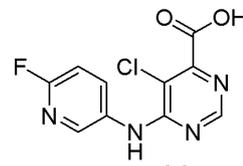
2a



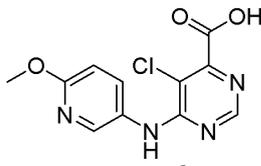
2b



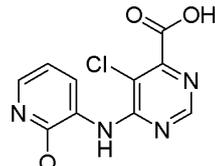
2c



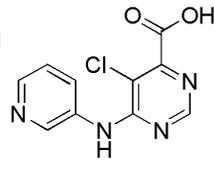
2d



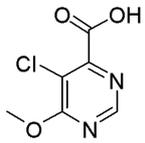
2e



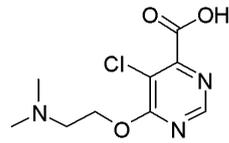
2f



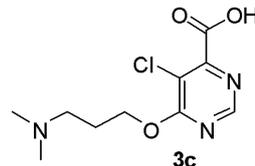
2g



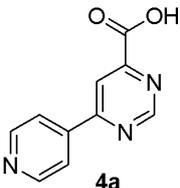
3a



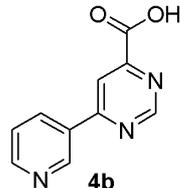
3b



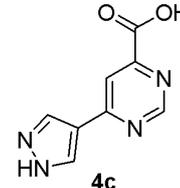
3c



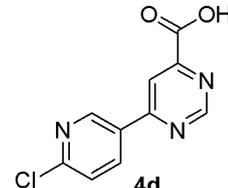
4a



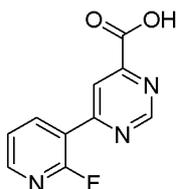
4b



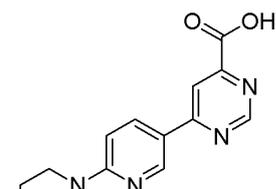
4c



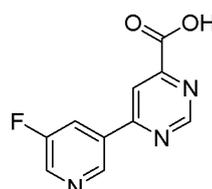
4d



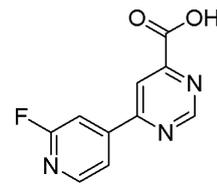
4e



4f

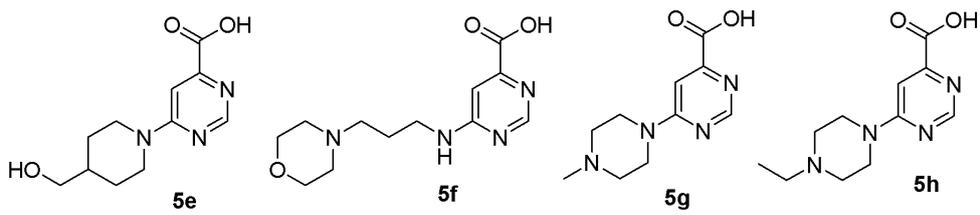
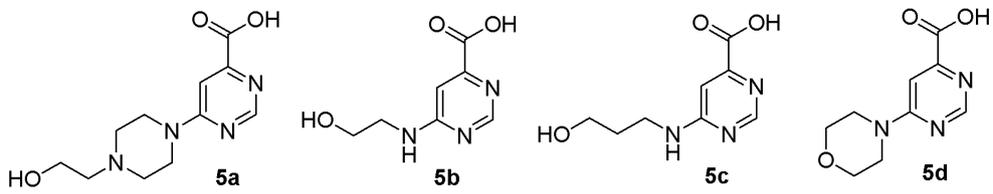
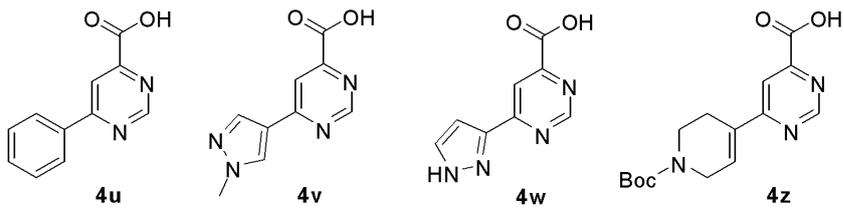
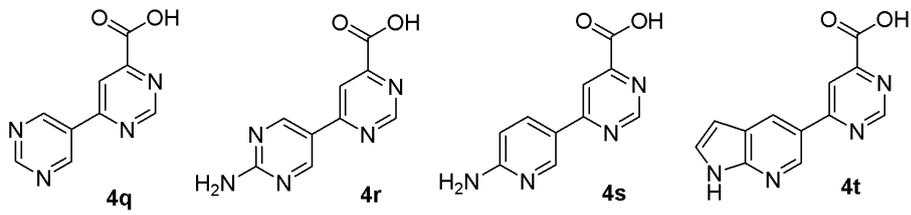
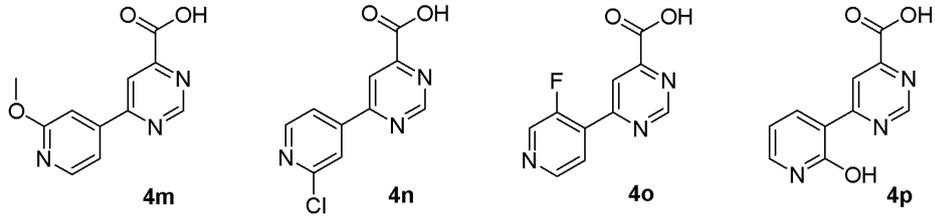
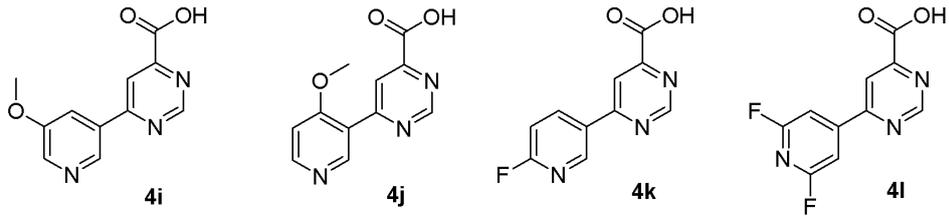


4g

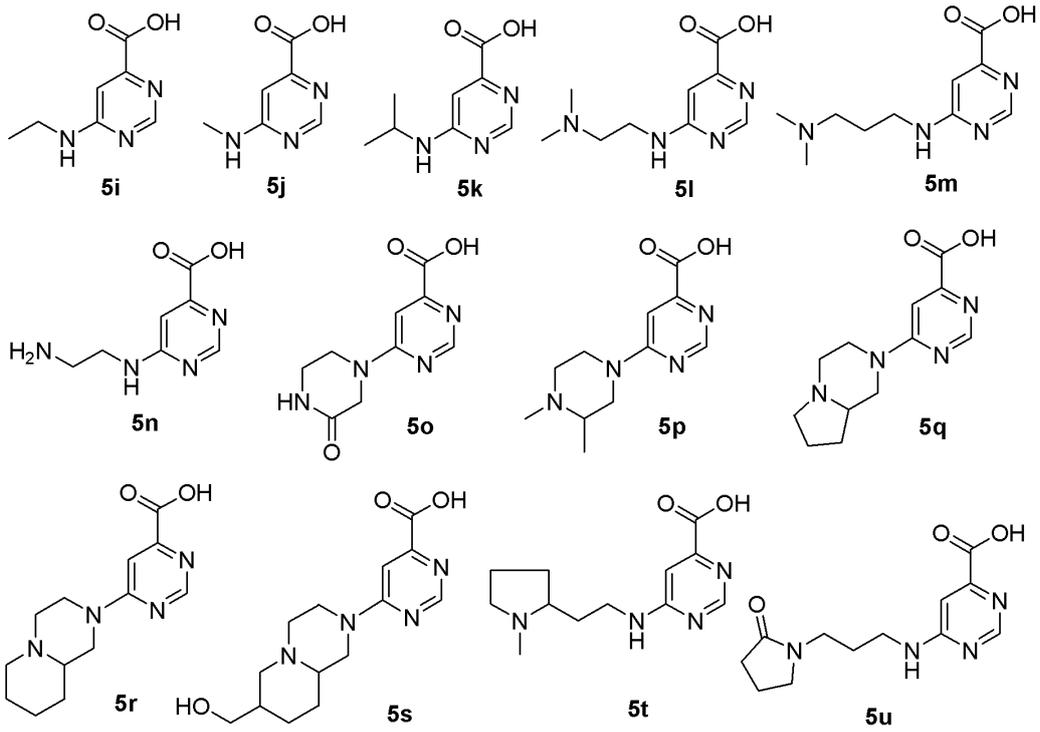


4h

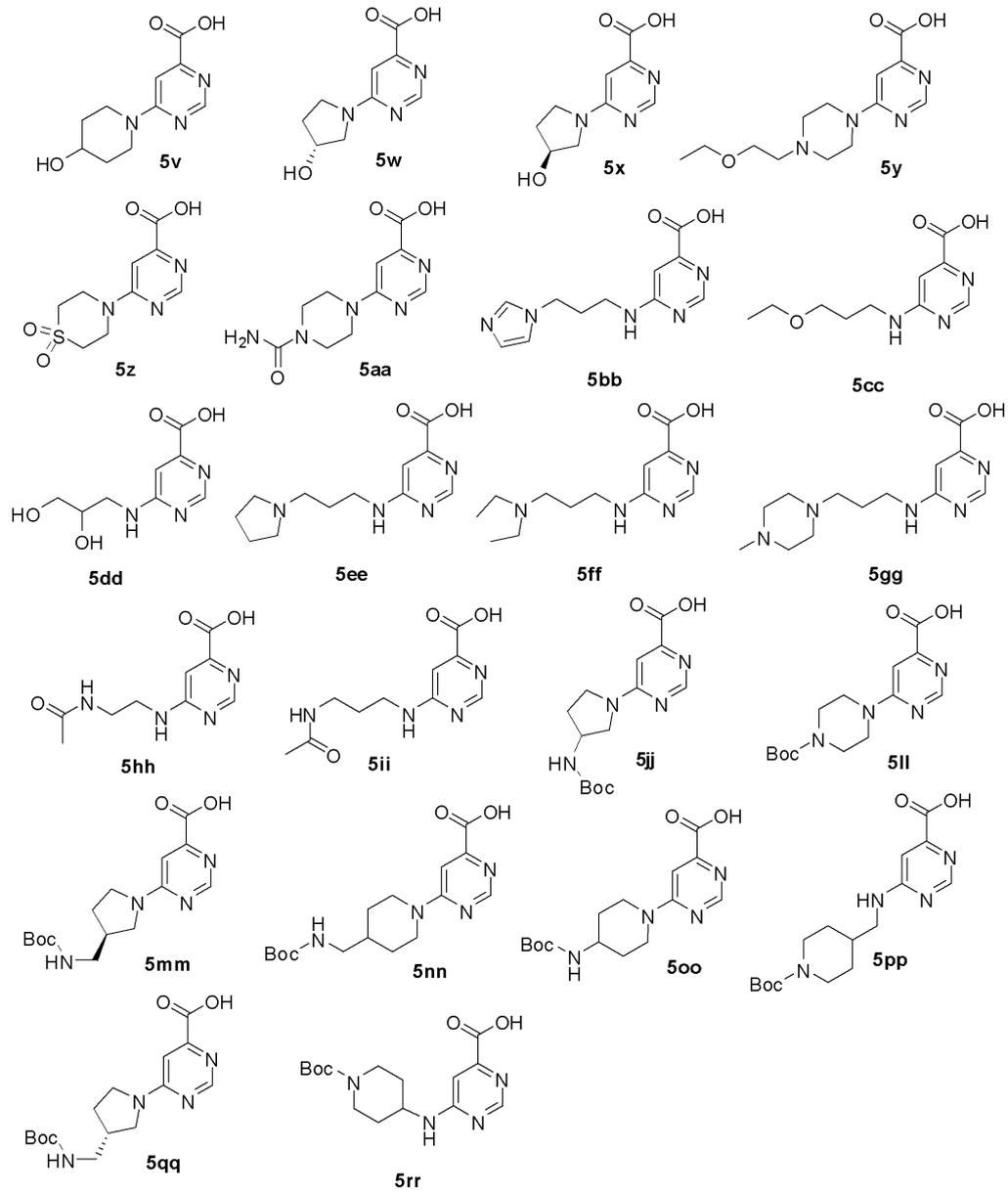
[0489]



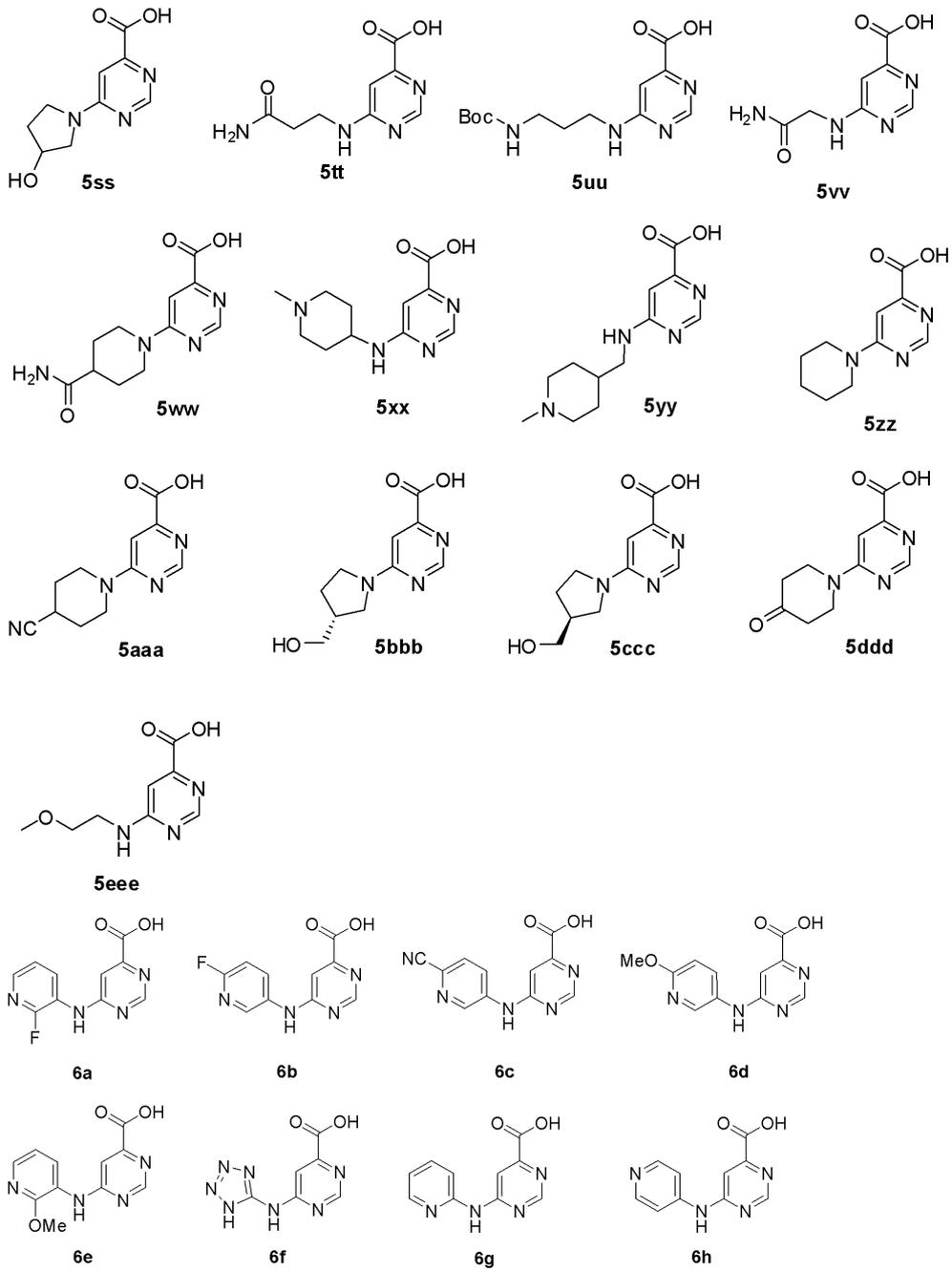
[0490]



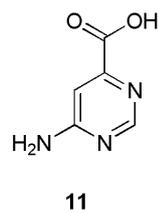
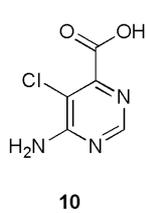
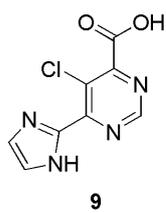
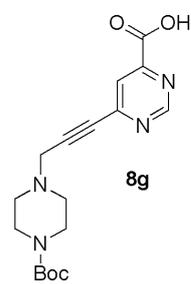
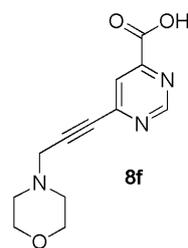
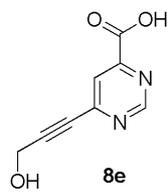
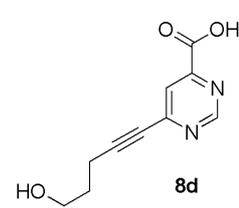
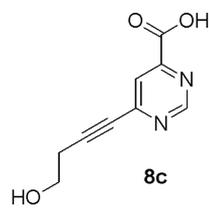
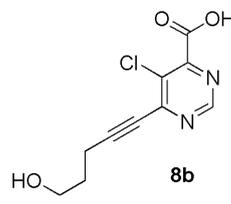
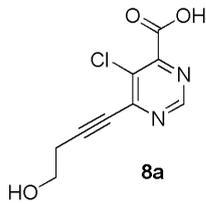
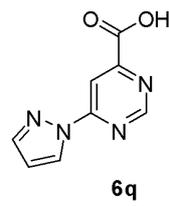
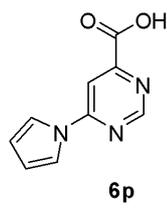
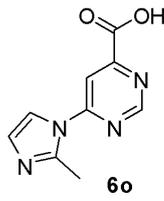
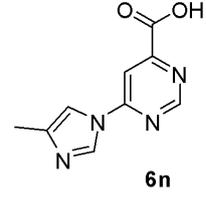
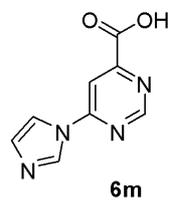
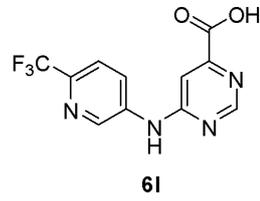
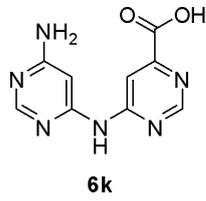
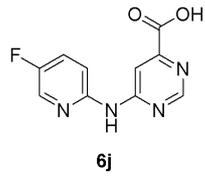
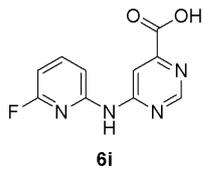
[0491]



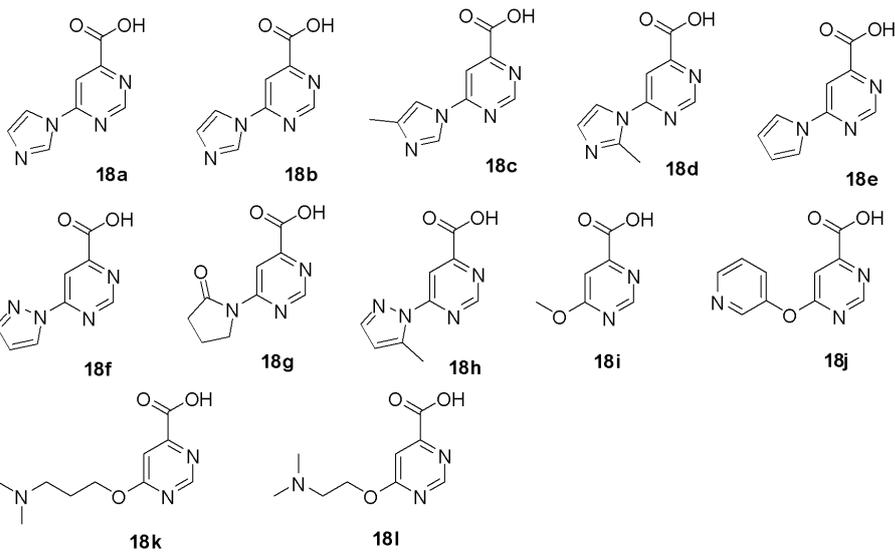
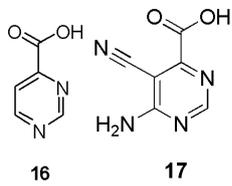
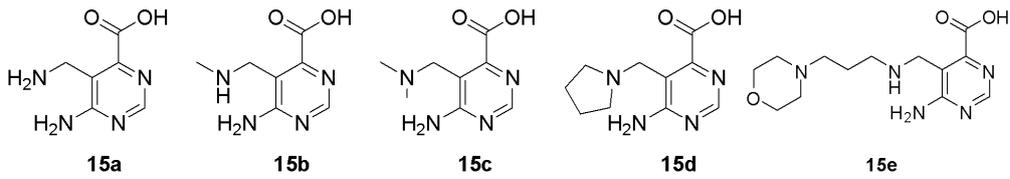
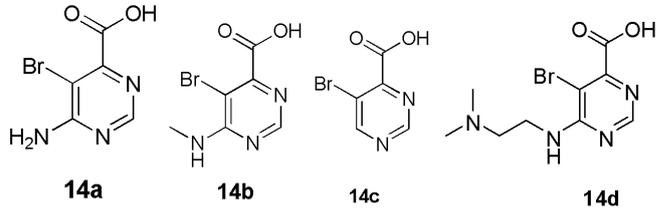
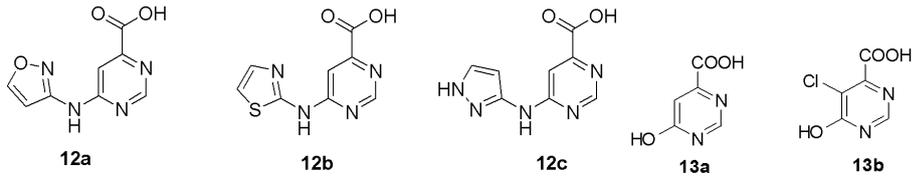
[0492]



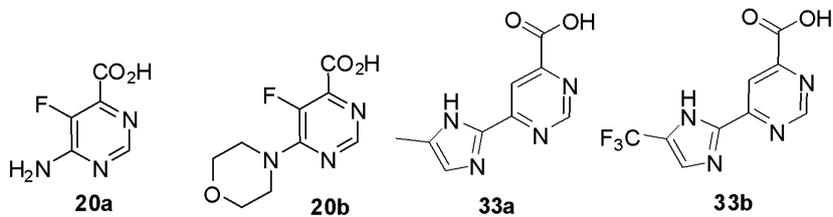
[0493]



[0494]



[0495]



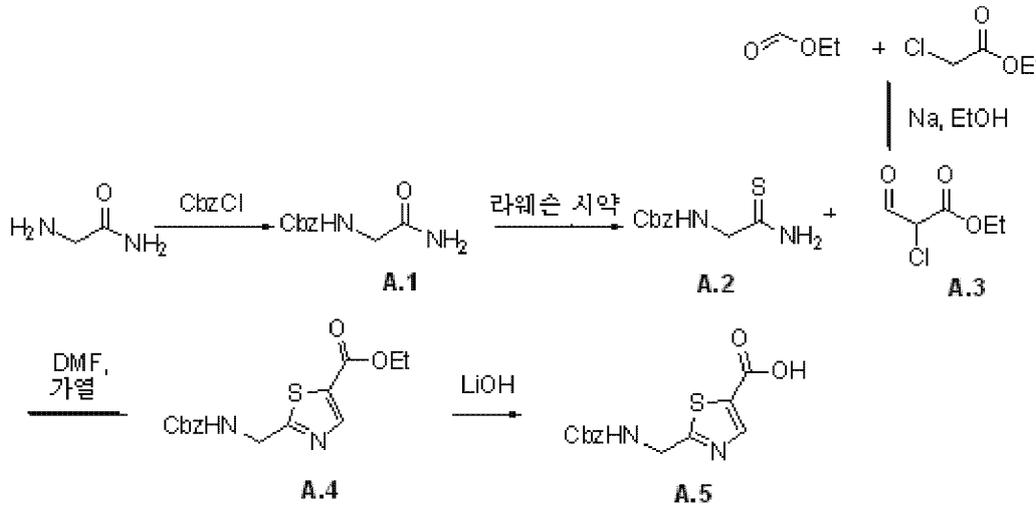
[0496]

[0497]

$-L^1-Cy^1-L^2-Cy^2$ 부분들 합성

[0498] (1) 티아졸 축합

반응식 A-1.



[0499]

[0500] **화합물 A.1 합성.** 물/디옥산 (1200 mL, 1: 1) 중의 2-아미노-아세트아미드 (100 g, 0.90 mol) 얼음 냉 용액에, CbzCl (130 mL, 0.90 mol)가 서서히 첨가되었다. 반응을 RT으로 하여 RT에서 12 hr 교반되었다. 디옥산은 감압 하 제거되었고 반응혼합물은 여과되어 공기중 건조되어 화합물 A.1을 백색 고체로 얻었다 (167.0 g, 88%). ¹H NMR: (CDCl₃-DMSO-d₆, 200 MHz) δ: 7.4 (s, 5H), 6.8 (1H, D₂O exchangeable), 6.2 (1 H, D₂O exchangeable), 6.1 (1 H, D₂O exchangeable), 5.1 (s, 2 H), 3.8 (d, 2 H, J = 5 Hz); LCMS: m/z 209.3 [M+1]⁺.

[0501] **화합물 A.2 합성.** 디옥산 (7 mL)에 녹인 화합물 A.1 (0.5 g, 0.0024 mol) 용액에 라웨슨 시약 (0.5 g, 0.0013 mol)이 첨가되었다. 반응물은 60 °C에서 30-45 분 가열되었다. 반응물을 RT으로 하여 추가로 4 hr 교반되었다. 디옥산은 감압하 제거되었다. 반응혼합물은 EtOAc (3 mL)로 희석되었고 유기층은 포화 NaHCO₃ (2 mL)로 세척되었다. 수성층은 다시 EtOAc (2 x 5 mL)로 추출되었다. 합쳐진 유기추출물들은 다시 포화 NaHCO₃ (3 x 5 mL)로 세척, 건조 (Na₂SO₄) 및 감압하 농축되어 화합물 A.2을 밝은 황색 고체로 얻었다 (0.42 g, 79%). ¹H NMR: (CDCl₃-DMSO-d₆, 200 MHz) δ: 7.4 (s, 5 H), 6.4 (1 H, D₂O exchangeable), 5.2 (s, 2 H), 4.2 (d, 2 H, J = 5 Hz); LCMS: m/z 224.9 [M+1]⁺.

[0502] **화합물 A.3 합성.** 에틸 클로로아세테이트 (50 g, 0.409 mol) 및 에틸 포메이트 (30.3g, 0.409 mol)를 무수 톨루엔 (500 mL)으로 취하여 0 °C로 냉각시켰다. NaOEt (33g, 0.485 mol)가 분할 방식으로 첨가되었다. 반응혼합물은 0 °C에서 5 hr, 다시 RT 에서 12 hr 교반되었다. 반응혼합물은 물 (250 mL)로 켄칭되었고 Et₂O (2 x 250 mL)로 세척되었다. 수성층은 0 °C로 냉각되었고 5N HCl 을 이용하여 pH 4로 산성화되었다. 수성층은 Et₂O (3 x 300 mL)로 추출되었다. 합쳐진 유기층들은 건조 (Na₂SO₄) 및 감압하 농축되어 화합물 A.3 을 밝은 갈색 오일 (54 g, 88%)로 얻었고, 추가 정제없이 사용되었다.

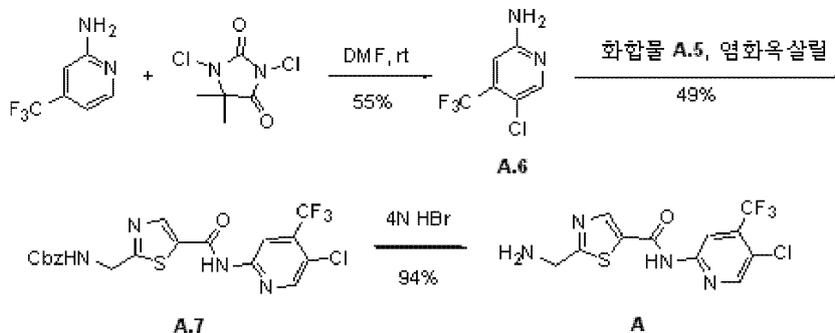
[0503] **화합물 A.4 합성.** 무수 DMF (42 mL)에 녹인 알테히드 A.3 (54 g, 0.36 mol) 용액에, 무수 DMF (320 mL)에 녹인 화합물 A.2 (40.3 g, 0.18 mol) 용액을 첨가하였다. 반응물은 50 °C에서 3 일 가열되었다. 혼합물은 0°C로 냉각 되었고, Et₂O (390 mL) 이어 NaHCO₃ 포화용액 (200 mL)이 서서히 첨가되었다. 상 분리 후, 수성층은 Et₂O (2 x 300 mL)로 추출되었다. 합쳐진 유기추출물은 포화 NaHCO₃ (3 x 500 mL)로 세척, 건조 (Na₂SO₄) 및 감압하 농축되어 조질물질을 짙은 갈색오일로 얻었고 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc/헥산)로 정제하여 화합물 A.4 을 갈색 고체 (22 g, 19 %)로 수득하였다. ¹H NMR: (CDCl₃, 200 MHz) δ: 8.3 (s, 1 H), 7.4 (s, 5 H), 5.6 (brs, 1 H), 5.2

(s, 2H), 4.7 (d, 2 H, $J = 5$ Hz), 4.4 (m, 2 H), 1.4 (m, 3 H); LCMS: m/z 320.9 $[M+1]^+$.

[0504] **화합물 A.5 합성.** THF/H₂O (80 mL, 1: 1) 중의 화합물 A.4 (10 g, 0.0311 mol) 얼음-냉 용액에 LiOH (2.6 g, 0.062 mol)가 첨가되었다. 반응물은 3 hr 교반되었고, 여기에서 THF는 감압하 제거되었고 수성층은 Et₂O (2 x 50 mL)로 추출되었다. 수성층은 0 °C로 냉각되었고 3N HCl (20 mL)로 산성화되면서 고체 침전물이 생겼다. 고체는 여과되었고, 물 (2 x 100 mL)로 세척 및 건조되어 화합물 A.5을 백색 고체 (7 g, 77%)로 얻었다. ¹H NMR: (CDCl₃-DMSO-d₆) δ 8.2 (s, 1 H), 7.4 (s, 5 H), (brs, 1 H), 5.2 (s, 2 H), 4.8 (d, 2 H, $J = 4$ Hz); ¹³C NMR: (DMSO-d₆, 60 MHz): 176.33, 162.04, 156.39, 147.62, 136.78, 130.25, 128.3, 127.7, 65.9, 42.71, 40.34; LCMS: m/z 292.8 $[M+1]^+$.

[0505] (2) 염화옥살릴 커플링

[0506] 반응식 A-2.

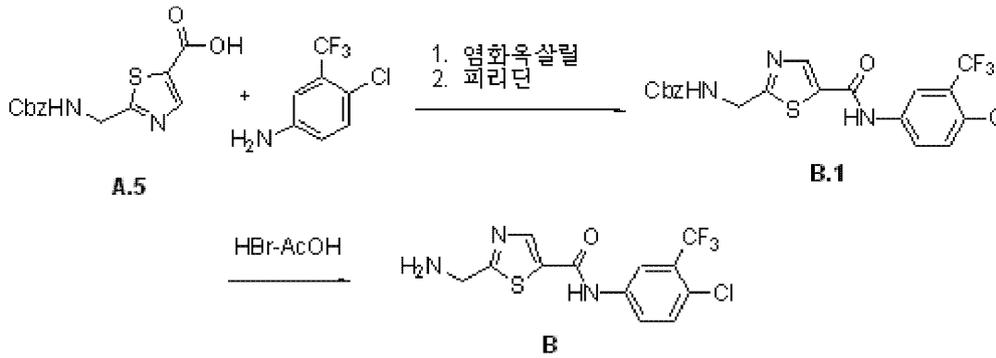


[0507] **화합물 A.6 합성.** DMF (4 mL, 0.05 mol)에 녹인 2-아미노-4-트리플루오로피리딘 (2.00 g, 0.0123 mol) 용액에 DMF (4 mL)에 녹인 1,3-디클로로-5,5-디메틸피리다진 (1.4 g, 0.0074 mol) 용액이 첨가되었다. 반응물은 RT에서 2 hr 교반되었고, 여기에서 반응혼합물은 에테르 (80 mL)로 희석 및 물 (10 mL)로 세척되었다. 유기상은 건조 및 농축되어 조질 생성물을 얻었고 콤비 플래쉬 (0-20% EtOAc/헥산)로 정제하여 화합물 A.6을 밝은 황색 오일 (65% 수율)로 얻었다; ¹H NMR: (DMSO-d₆) δ 8.16 (s, 1 H), 6.87 (s, 1 H), 6.76 (brs, 1 H); LCMS: m/z 197 $[M+1]^+$.

[0509] **화합물 A.7 합성.** 20 mL 바이알에 화합물 A.5 (191.8 mg, 0.0006561 mol), 염화메틸렌 (3.0 mL), 염화메틸렌 (390 mL) 중의 염화옥살릴 2.0 M 용액 및 DMF (10.0 μL, 0.000129 mol)가 충전되었다. 반응혼합물은 15 분 rt에서 교반되었고, 진공중 농축되었고 생성 잔류물을 아세토니트릴 (3.0 mL)로 취하였다. 본 용액에 아세토니트릴 (1.5 mL) 중의 화합물 A.6 (129 mg, 0.000656 mol) 및 피리딘 (0.5 mL, 0.006 mol) 용액이 첨가되었다. 반응혼합물은 RT에서 밤샘 교반되었다. 용매는 감압하 제거되었고, 잔류물은 콤비 플래쉬 (0-30% EtOAc/CH₂Cl₂)로 정제되어 화합물 A.7을 49% 수율로 얻었다. LCMS: m/z 471 $[M+1]^+$.

[0510] **화합물 A 합성.** 바이알에 화합물 A.7 (1.0E2 mg, 0.00021 mol), 아세트산 (1.0 mL, 0.018 mol) 및 브롬민화수소 (300 mL, 4 M/아세트산)이 충전되었다. 반응혼합물은 RT에서 2h 교반되었다. 반응혼합물은 메탄올로 희석되었고 감압하 농축되었다. 잔류물은 NaHCO₃ 수용액 및 에틸아세테이트로 희석되었다. 상 분리 후, 유기층은 NaHCO₃ 수용액 및 염수로 세척, 황산나트륨 상에서 건조, 및 농축되어 화합물 A를 밝은 갈색 고체 (73% 수율)로 얻었고, 추가 정제없이 사용되었다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.85 (s, 1 H), 8.79 (s, 1 H), 8.57 (s, 1 H), 4.48 (brs, 2 H). LCMS: m/z 337 $[M+1]^+$.

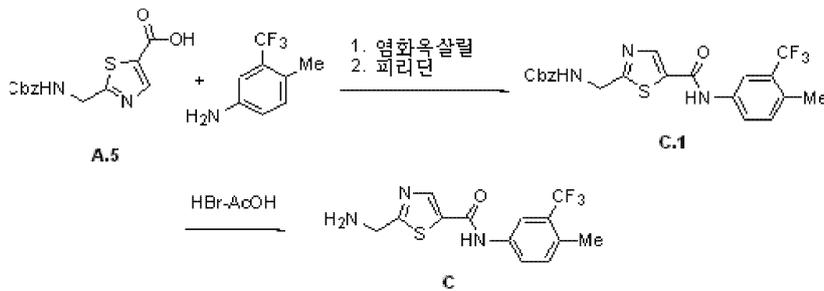
반응식 B.



[0511]

[0512] **화합물 B 합성.** 화합물 A.5는 반응식 A.2에 기술된 절차에 따라 4-클로로-3-트리플루오로메틸-페닐아민과 커플링되고 탈보호되었다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.40 (s, 1 H), 8.21 (d, $J = 2.6$ Hz, 1 H), 7.96 (dd, $J^1 = 8.7$ Hz, $J^2 = 2.6$, 1 H), 7.60 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 4.48 (brs, 2H); LCMS: m/z 336 $[\text{M}+1]^+$.

반응식 C.

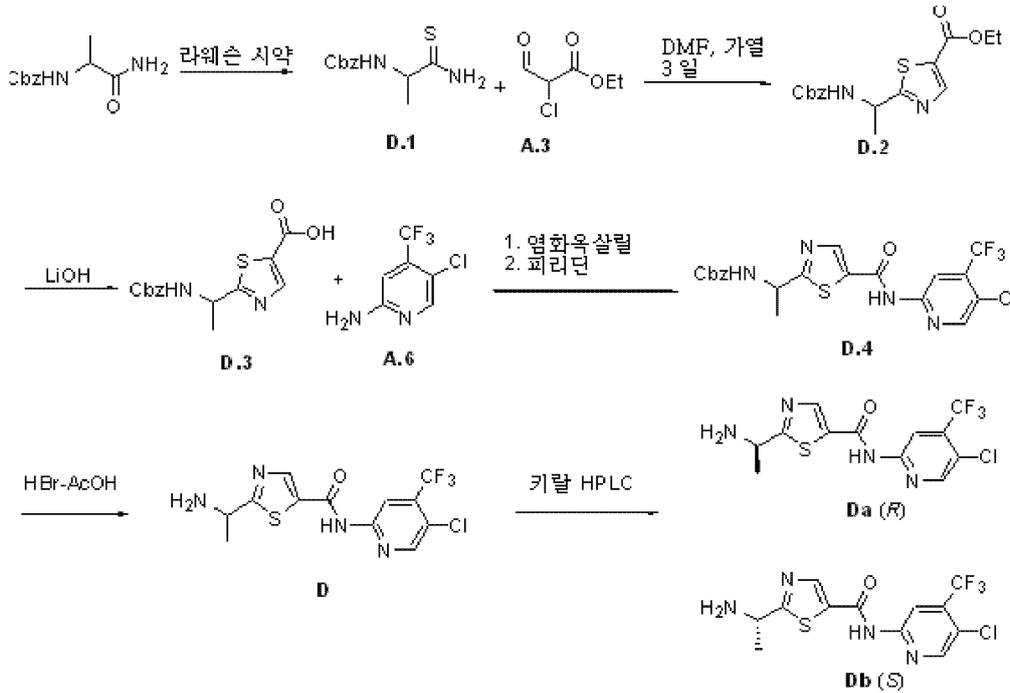


[0513]

[0514] **화합물 C 합성:** 화합물 A.5는 반응식 A.2에 기술된 절차에 따라 4-메틸-3-트리플루오로메틸-페닐아민과 커플링되고 탈보호되었다. **화합물 C.1.** $^1\text{H NMR}$: (MeOD-d_4 , 400 MHz) δ : 8.3 (s, 1 H), 7.9(s, 1 H), 7.7 (d, 1 H, $J = 8$ Hz), 7.3-7.2 (m, 8 H), 5.0 (s, 2 H), 4.5 (s, 2 H), 2.4 (s, 3 H); LCMS: m/z 450.1 $[\text{M}+1]^+$; $R_f = 0.2$ (50% EtOAc/헥산). **화합물 C.** LCMS: m/z 316.1 $[\text{M}+1]^+$.

반응식 D.

[0515]



[0516]

[0517] 반응식 D 에 도시된 바와 같이, Z-알라닌-NH₂을 출발물질로 사용하여, 화합물 D는 방법들 3 및 4, 반응식들 A-1 및 A-2에 상기된 동일 절차에 따라 합성되었다.

[0518] **화합물 D.1 합성.** 디옥산 (100 mL)중의 Z-알라닌-NH₂ (5 g, 22.5 mmol) 용액에 라웨슨 시약 (5.4 g, 13.5 mmol)이 첨가되었다. 반응물은 60 °C로 밤샘 가열되었다. 용매는 감압하 제거되었고, 생성 잔류물은 NaHCO₃ 포화 수용액: H₂O (100 mL):1:1 혼합물로 희석되었고, 에틸아세테이트 (3 x 100 mL)로 추출되었다. 합쳐진 추출물들은 염수 (100 mL)로 세척, 무수 황산나트륨 상에서 건조, 및 진공중 농축되었다. 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (10-60% EtOAc/헥산)로 정제하여 화합물 D.1 (4.7 g, 90%)을 백색 고체로 얻었다. LCMS: *m/z*: 239 [M+1]⁺.

[0519] **화합물 D.2 합성.** 화합물 D.1은 상기 절차(반응식 A-1) 에 따라 화합물 A.3 와 축합되어 화합물 D.2 (50% 수율)을 밝은 황색 고체로 얻었다. ¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ 8.3 (s, 1 H), 7.3-7.5 (m, 5 H), 5.4-5.5 (m, 1 H), 5.1 (m, 2 H), 4.3-4.4 (m, 2 H), 1.6-1.7 (d, 2 H), 1.3-1.4 (t, 3 H); LCMS: *m/z* 335 [M+1]⁺.

[0520] **화합물 D.3 합성.** 상기 절차(반응식 A-1) 에 따라 화합물 D.2이 가수분해되어 화합물 D.3 (83.5% 수율)을 백색 고체로 얻었다. ¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ 8.2 (s, 1 H), 7.2-7.4 (m, 5 H), 5.1 (m, 2 H), 4.8-4.9 (m, 1 H), 1.3-1.5 (d, 2 H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆): δ 181.12, 162.22, 155.81, 147.85, 136.89, 130.05, 128.46, 128.0, 127.89, 65.86, 20.47; LCMS: *m/z* 307 [M+1]⁺.

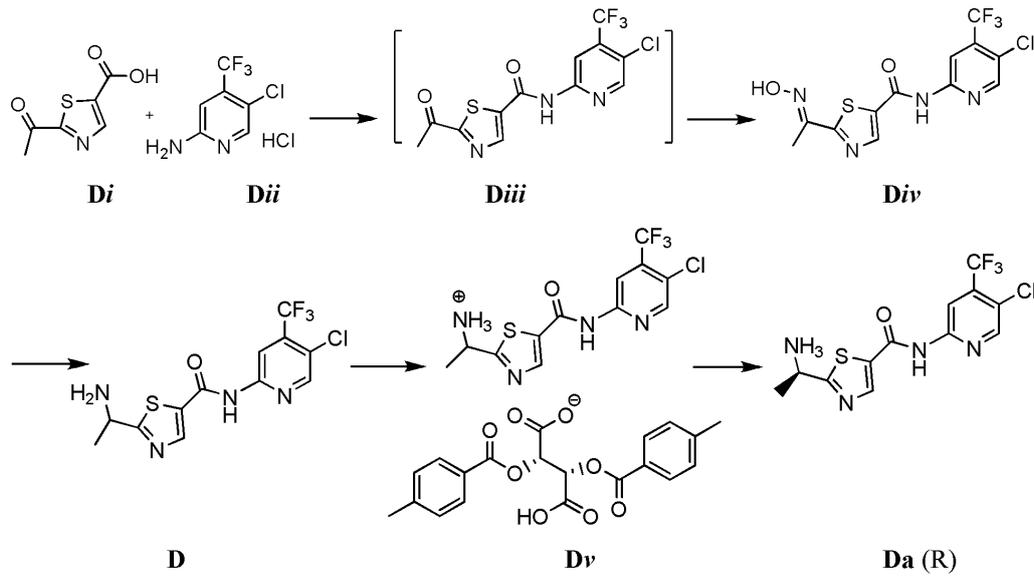
[0521] **화합물 D.4 합성.** 화합물 D.3은 상기 절차(반응식 A-2) 에 따라 화합물 A.6 과 커플링되어 화합물 D.4 (60% 수율)을 얻었다. ¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ 8.6 (s, 1 H), 8.4 (s, 2 H, 1 H D₂O exchangeable), 8.2 (s, 1 H), 7.2 (s, 5 H), 5.4-5.5 (m, 1 H), 5.1 (s, 2 H), 5.1 (s, 2 H), 1.7 (d, *J* = 7 Hz, 3 H); LCMS: *m/z* 484.9 [M+1]⁺.

[0522] **화합물 D 합성.** 화합물 D.4는 상기 절차(반응식 A-2) 에 따라 탈보호되어 화합물 D (85% 수율)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.77 (s, 1 H), 8.70 (s, 1 H), 8.59 (s, 1 H), 4.22 (q, *J* = 7.0 Hz, 1 H), 1.39 (d, *J* = 7.0 Hz, 2 H); LCMS: *m/z* 351 [M+1]⁺.

[0523] **화합물 Da 및 화합물 Db 합성.** 화합물 D은 CHIRALCEL OJ 컬럼 및 헥산/IPA/EtOH (80:15:5)을 이동상으로 사용

하여 분취용 키랄 HPLC에 의해 분리되어 화합물 **Da** 및 화합물 **Db**을 얻었다.

반응식 **D'**.



[0524]

[0525]

[0526]

대안으로, 화합물 **Da (R)**는 상기 반응식 **D'** 도시된 바와 같이 제조되었다.

화합물 Diii 합성. 건조된 세정 플라스크에 21.83 g (127.5 mmols, 1.06 당량)의 2-아세틸티아졸-5-카복실산 (화합물 **Di**), 40.5 mL의 1,2-디메톡시에탄, 및 42.8 mg (5 mol %) N,N-디메틸포름아미드를 질소 분위기 하에서 충전하였다. 생성혼합물은 20-30 °C에서 교반되면서 15.85 g (123.8 mmols, 1.03당량)의 염화옥살릴이 30 분에 걸쳐 적가되면서 충전되었다. 생성 반응액은 최소한 3 hr 25 °C에서 교반되었다. 별도의 플라스크에 28.07 g (120.5 mmols, 1 당량)의 5-클로로-4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민 염산염 (화합물 **Dii**), 87 mL의 아세트 니트릴, 및 29.1 mL의 (360.3 mmols, 2.99 당량) 피리딘이 질소 분위기 하에서 충전되었다. 생성 용액은 교반 되면서 10 °C으로 냉각되었다. 냉각된 **Dii** 용액에 활성화된 **Di** 용액이 30 분에 걸쳐 적가되었다. 최종 합쳐진 용액은 RT로 가온되었고, 추가 2 hr 교반이 계속되었다. 본 용액은 다음 단계에서 분리되지 않고 사용될 수 있다. 그러나, 화합물 **Diii**은 물을 적가하여 진한 슬러리가 얻어질 때까지 이 지점에서 용액으로부터 분리될 수 있다.

[0527]

화합물 Div 합성. 상기 절차로부터의 용액 **Diii**은 45 °C으로 가열되면서 교반 및 질소 분위기를 유지하였다. 가열된 용액에 9.30 g의 NH₂OH 이 5 분 간 적가되었다. 적가가 끝난 후, 45 °C에서 추가 4 hr 교반이 계속되었다. 반응액은 60 °C으로 가열되었고 215 mL 물이 1 hr에 걸쳐 첨가되었다. 생성 슬러리는 RT로 냉각되었고 여과되어 고체를 회수하였다. 여과 케이크는 25% v/v 아세토니트릴/물로, 이후 물로 세척되었고, 주위 온도에서 일정 중량까지 건조되었다. 총 44.26 g의 화합물 **Div** 이 98% 수율로 생성되었다. 질량 스펙트럼은 분자 이온 (M+1) 365.01을 나타내었다.

[0528]

화합물 D 합성. 건조된 세정 플라스크에 11.5 g (31.5 mmols, 1 당량) 화합물 **Div**, 4.6 g (70.3 mmols, 2.23 당량) 아연말, 35 mL 물, 및 57 mL 1-부탄올이 질소 분위기 하에서 충전되었다. 심하게 교반하면서, 생성 혼합물은 0-5 °C으로 냉각되었다. 냉 혼합물에 10.8 mL (188.7 mmols, 6 당량) 아세트산을 적가하면서, 내부 반응온도를 <10 °C으로 유지하였다. 적가가 완료된 후, 반응물은 30 °C으로 가온되었고, 교반은 추가 3-4 hr 동안 계속되었다. 반응액을 에이징 한 후, 플라스크 내용물을 ~5 °C으로 냉각하였고, 56 mL의 NH₄OH이 적가되면서 내부 온도를 <10 °C으로 유지시켰다. 2상 혼합물은 35 °C으로 가온되었고 수성상은 제거되었다. 유기층은 24 mL NH₄OH 및 24 mL 물로 35 °C에서 한번 이상 세척되었다. 수성상은 제거되었고 16 mL 헵탄이 유기층에 첨가되었다. 유기용액은 50 mL 물에 녹인 1.15g EDTA용액으로 35 °C에서 세척되었다. 수성상은 제거되었고, 유기상은 35 °C에서 4-5.5 마이크론 여과 깔대기를 통과시켜 별도 건조된 세정 플라스크로 여과시켰다. 여과된 용액에 215 mL의 헵탄이 1 hr 교반되면서 주위온도에서 첨가되었다. 슬러리는 0-5 °C으로 냉각되었고 추가 3 hr 교반을 유지하였다. 고체는 여과되어 수거되었고 35 mL 헵탄으로 2 분량 세척되었다. 젖은 고체는 50 °C에서 고진공하에서 30 hr 건조되었다. 화합물 **D**, 8.52 g은 얼은 핑크색 고체로 77% 수율로 분리되었다. 질량 스펙트럼

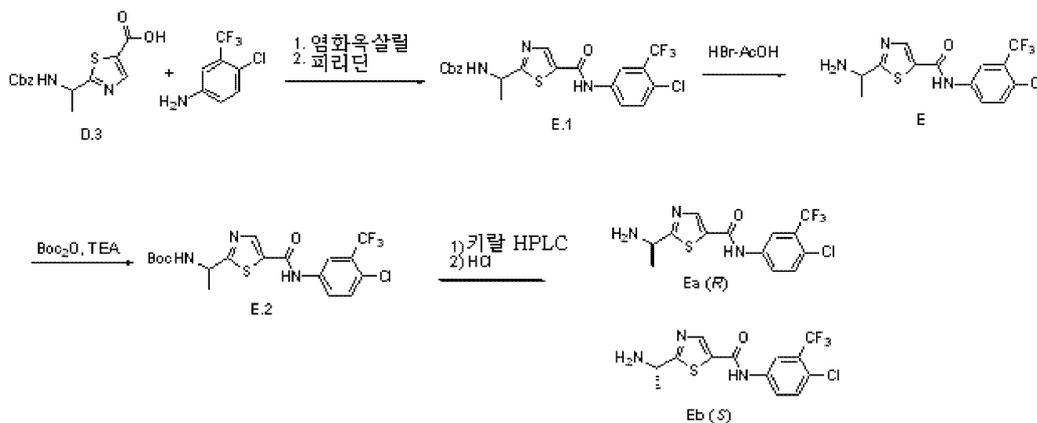
에 의하면 분자 이온은 351.35 [M+1]⁺이었다.

[0529] **화합물 Dv 합성.** 건조된 세정 플라스크에 80 g (228 mmoles, 1 당량) 화합물 **D**, 263 g 2-프로판올, 및 263 mL 물이 질소 분위기 하에서 충전되었다. 생성혼합물은 53 °C으로 가열되고 모든 고체가 용해될 때까지 교반되었다. 별도의 건조된 세정 플라스크에 59.2 g (153 mmoles, 0.67 당량)의 *D*-디톨루오일 타르타르산, 481 g 2-프로판올, 및 206 g 물이 질소 분위기 하에서 충전되었다. 타르타르산 용액은 모든 고체가 용해될 때까지 주위 온도에서 교반되었고 이후 거친 필터 깔대기를 통하여 화합물 **D** 용액 내부 온도가 45-53 °C으로 유지될 수 있는 속도로 화합물 **D** 용액에 첨가되었다. 거친 필터 깔대기는 추가 40 mL의 3:1 2-프로판올: 물 용액으로 세척되었다. 깔대기 세척 즉시, 합쳐진 용액 교반은 중지되었고, 플라스크 내용물은 45 °C에서 9 hr 방치되었다. 에이징 후, 반응혼합물은 20 °C으로 냉각되었고, 교반은 다시 개시되었다. 플라스크 내용물은 20 °C에서 약 12 hr 교반되면서 방치되었다. 고체는 여과되어 회수되었고, 젖은 고체는 80 mL의 냉 2-프로판올: 물 (3:1) 용액으로 2 분량 세척되었다. 젖은 고체는 이후 50 °C에서 진공하에 일정 중량으로 건조되었다. 총 74.2 g의 화합물 **Dv** 이 88% 수율로 수득되었다.

[0530] 다음 절차에 의해 화합물 **Dv** 의 입체화학적 순도가 더욱 개선되었다. 건조된 세정 플라스크에 66.5 g (90 mmoles, 1 당량) 화합물 **Dv**, 335 g 물, 및 1330g 2-프로판올이 질소분위기 하에서 충전되었다. 교반하면서, 플라스크 내용물은 60 °C으로 가열되었고, 그 온도에서 1 hr 유지되었다. 에이징 후, 교반은 중지되었고 플라스크 내용물은 0 °C으로 4 hr에 걸쳐 냉각되었다. 본 냉각 기간 동안, 교반은 개시되었고 균등 간격에 걸쳐 5회 약 20초 후에 정지되었다. 플라스크 내용물은 0 °C에서 2 hr 교반없이 방치되었다. 에이징 후, 고체는 여과되어 수거되었다. 젖은 고체는 50 °C에서 진공하에 일정 중량으로 건조되었다. 총 53.8 g의 화합물 **Dv** 이 81% 수율로 수득되었다. 질량 스펙트럼 분석 (포지티브 모드)에 의하면 분자이온은 351.43 [M+1]⁺이었다.

[0531] **화합물 Da (R) 합성.** 건조된 세정 플라스크에 156 g (217 mmoles, 1 당량) 화합물 **Dv**, 1560 mL의 *f* 메틸 *tert*-부틸 에테르, 및 780 mL의 메탄올이 질소 분위기 하에서 충전되었다. 플라스크 내용물은 주위 온도에서 교반되었고 내부온도 ≤30 °C을 유지하도록 2340 mL 물에 녹인 250 g (1110 mmoles, 5.26 당량) 중탄산나트륨 용액이 서서히 첨가되었다. 생성혼합물은 추가 시간 동안 30 °C에서 교반되었다. 에이징 후, 교반이 중지되었고 유기 및 수성층들은 분리되었다. 수성층은 제거되었고, 유기층은 진공하 농축되어 진한 슬러리를 얻었다. 슬러리에 1000 mL 헵탄이 첨가되었고, 생성혼합물은 0-5 °C으로 냉각되었다. 고체는 여과되어 냉 용액에서 회수되었다. 젖은 고체들은 이후 진공하 50 °C에서 일정 중량으로 건조되었다. 총 68.7 g 화합물 **Da** 이 92% 수율로 수득되었다. 질량 스펙트럼 분석에 의하면 분자이온은 351.35 [M+1]⁺으로 나타났다.

반응식 E.



[0532]

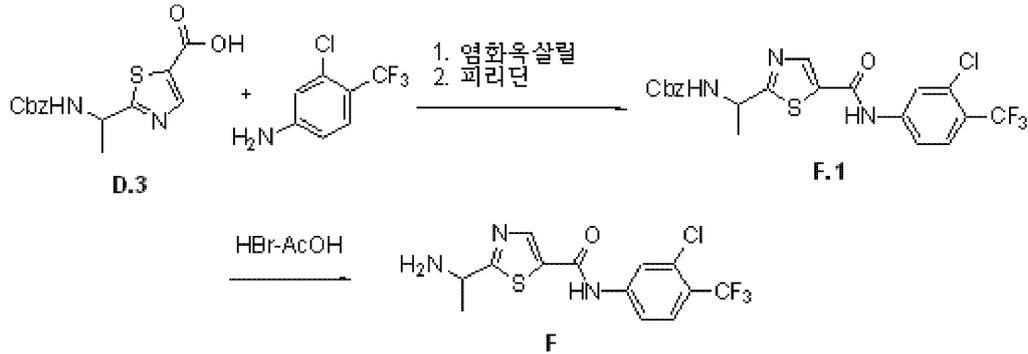
[0533] **화합물 E 합성.** 반응식 **A-2**에 기술된 절차에 따라 화합물 **D.3**은 4-클로로-3-트리플루오로메틸-페닐아민과 커플링되고 탈보호되었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.54 (s, 1 H), 9.06 (s, 1 H), 8.92 (br. s, 3 H), 8.30 (d, *J* = Hz, 1 H), 8.05 (dd, *J* = 8.8, 2 Hz, 1 H), 7.86 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 4.91 (quintet, *J* = 6 Hz, 1 H), 1.65 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H). LCMS: *m/z* 350 [M+1]⁺.

[0534] **화합물 E.2 합성.** 화합물 **E** (10.3 mg, 0.0294 mmol)을 함유한 플라스크에 CH₂Cl₂ (0.6 mL)에 녹인 탄산 디-*tert*-부틸 에테르 (17.6 mg, 0.0799 mmol) 용액을 RT에서 첨가하였다. 트리에틸아민 (8 mL)이 첨가되었고 반응

물은 RT에서 밤샘 교반되었다. 물 및 에틸아세테이트가 반응혼합물에 첨가되었고 층분리가 있었다. 수성층은 1 회 이상 에틸아세테이트로 추출되었다. 합쳐진 유기층들은 무수 황산나트륨 상에서 건조 및 진공중 농축되었다. 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc/헥산)로 정제하여 화합물 **E.2** 을 백색 고체로 얻었다 (8.2 mg, 62%). $R_f = 0.1$ (100% EtOAc); LCMS: m/z : 450 $[M+1]^+$.

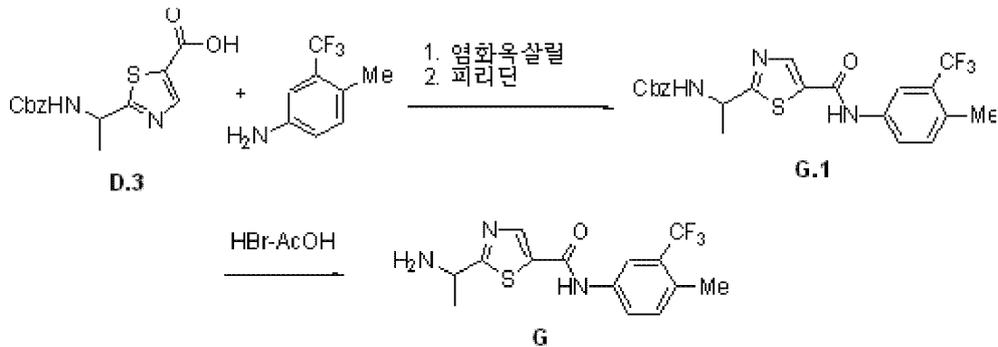
[0535] **화합물 Ea 및 Eb 합성.** 화합물 **E.2**은 CHIRALPAK AD 컬럼 및 헥산/EtOH (85:15)을 이동상으로 하여 분취용 키랄 HPLC로 분리되었다. 화합물들을 디옥산에 녹인 4M-염산염으로 RT에서 처리하여 화합물 **Ea** 및 화합물 **Eb**을 얻었다. LCMS: m/z : 350 $[M+1]^+$.

반응식 F.



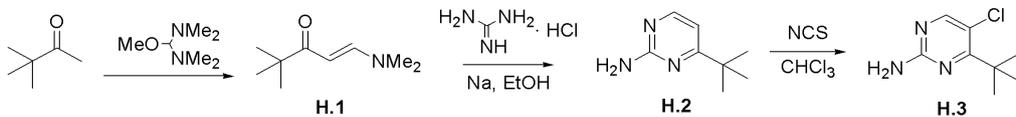
[0536] **화합물 F 합성.** 반응식 **A.2**에 기술된 절차에 따라 화합물 **D.3**은 3-클로로-4-트리플루오로메틸-페닐아민과 커플링 및 탈보호되었다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.38 (s, 1 H), 8.96 (s, 1 H), 8.87 (br. s, 3 H), 8.42 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 8.18 (dd, $J = 9, 2.6$ Hz, 1 H), 7.73 (d, $J = 9$ Hz, 1 H), 4.91 (br. s, 1H), 1.65 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H); LCMS: m/z 350 $[M+1]^+$.

반응식 G.



[0538] **화합물 G 합성.** 반응식 **A-2**에 기술된 절차에 따라 화합물 **D.3**은 3-메틸-4-트리플루오로메틸-페닐아민과 커플링 및 탈보호되었다. **화합물 G.1.** $^1\text{H NMR}$: (MeOD- d_4 , 400 MHz) δ : 8.3 (s, 1 H), 7.9 (s, 1 H), 7.7 (d, 1 H, $J = 8$ Hz), 7.3-7.2 (m, 8 H), 5.0 (s, 2 H), 5.0-4.9 (m, 1 H), 2.4 (s, 3 H), 1.49(d, 1 H, $J = 4$ Hz); LCMS: m/z 464.1 $[M+1]^+$; $R_f = 0.5$ (50% EtOAc/헥산). **화합물 G.** LCMS: m/z 330.1 $[M+1]^+$.

반응식 H-1.



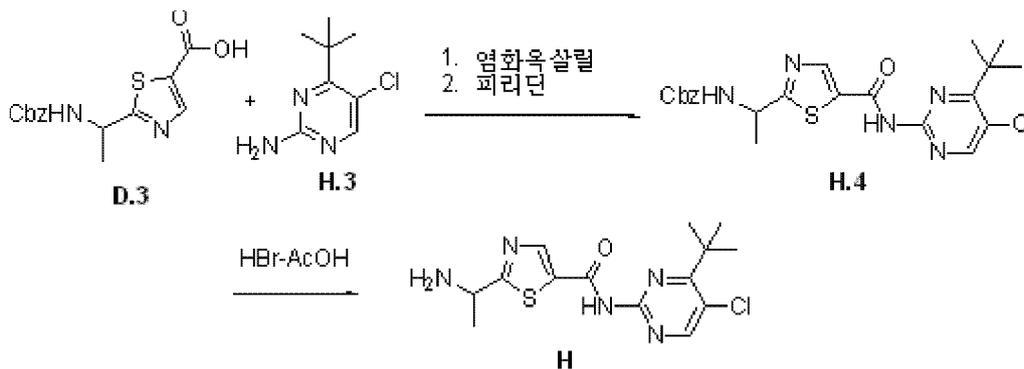
[0540] **화합물 H.1 합성.** 50 mL 환저 플라스크에, 피나콜론 (6.2 mL, 50.0 mmol) 및 메톡시-비스(디메틸아미노)메탄

(10 mL)이 질소하에서 110 °C 가열되었다. 18 hr 후, 용매는 감압하 제거되었다. 조질생성물은 플래쉬 크로마토그래피 (헥산/EtOAc = 1:1→1:3)으로 정제되어 화합물 **H.1** (5.94 g, 77%)을 황색 오일로 얻었고 방치하여 고체화시켰다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.56 (d, *J* = 12.7 Hz, 1 H), 5.20 (d, *J* = 12.7 Hz, 1 H), 2.92 (br s, 6 H), 1.11 (s, 9 H); LCMS: *m/z* 156 [M+1]⁺.

[0542] **화합물 H.2 합성.** EtOH (21 mL) 중의 Na (74 mg, 3.22 mmol) 용액에 구아니딘 염산염 (308 mg, 3.22 mmol)이 첨가되었다. 생성 현탁액은 RT에서 교반되었고, 30 분 후, EtOH (2.1 mL)에 녹인 화합물 **H.1** (500 mg, 3.22 mmol) 용액이 첨가되었다. 반응은 질소하에서 밤샘 환류되었다. 20 hr 후, 용매는 감압하 제거되었다. 잔류물에 Et₂O 및 H₂O이 첨가되었다. 수성층은 3회 Et₂O로 추출되었다. 합쳐진 유기층들은 염수로 세척, 무수 황산나트륨 상에서 건조, 여과, 및 농축되었다. 조질생성물은 플래쉬 크로마토그래피 (헥산/EtOAc = 1:1 → 1:3)로 정제되어 379 mg (78%) 화합물 **H.2**을 얻었다. *Rf* = 0.3 (50% EtOAc/헥산); ¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄): δ 8.11 (d, *J* = 5.38 Hz, 1 H), 6.69 (d, *J* = 5.38 Hz, 1 H), 1.27 (s, 9 H); LCMS: *m/z* 152 [M+1]⁺.

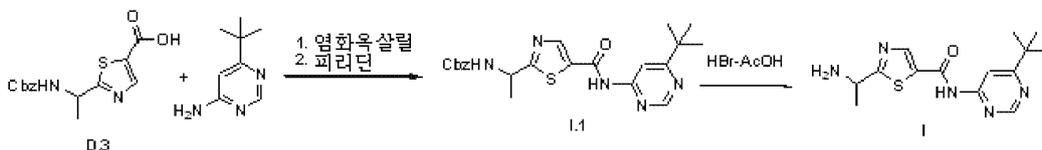
[0543] **화합물 H.3 합성.** 클로로포름 (3.4 mL) 중의 화합물 **H.2** (200 mg, 1.32 mmol) 및 *N*-클로로숙신이미드 (185 mg, 1.39 mmol) 용액이 환류되었다. 1.5 시간 후, NaHCO₃ 포화수용액 및 EtOAc 이 첨가되었다. 수성층은 3회 EtOAc로 추출되었다. 합쳐진 유기층들은 염수로 세척, 무수 황산나트륨으로 건조, 여과, 및 농축되었다. 조질생성물은 플래쉬 크로마토그래피 (헥산/EtOAc = 5:1 → 3:1)으로 정제되어 200 mg (81%) 화합물 **H.3**을 백색 고체로 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄): δ 8.02 (s, 1 H), 1.40 (s, 9 H); LCMS: *m/z* 186 [M+1]⁺.

반응식 H-2.



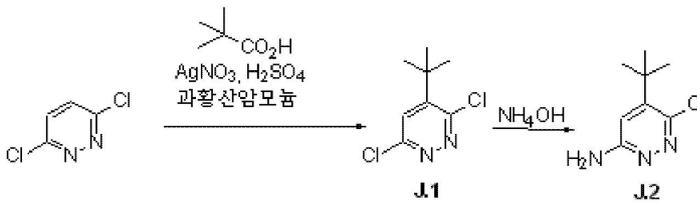
[0544] **화합물 H 합성.** 반응식 A-2에 기술된 방법에 따라 화합물 **D.3**은 4-tert-부틸-5-클로로-피리미딘-2-일아민과 커플링되고 탈보호되었다. *Rf* = 0.2 (5% MeOH/EtOAc); LCMS: *m/z* 340 [M+1]⁺.

반응식 I.



[0546] **화합물 I 합성.** 반응식 A-2에 기술된 방법에 따라 화합물 **D.3**은 6-tert-부틸-피리미딘-4-일아민과 커플링되고 탈보호되었다. *Rf* = 0.1 (5% MeOH/EtOAc); LCMS: *m/z* 306 [M+1]⁺.

반응식 J-1.

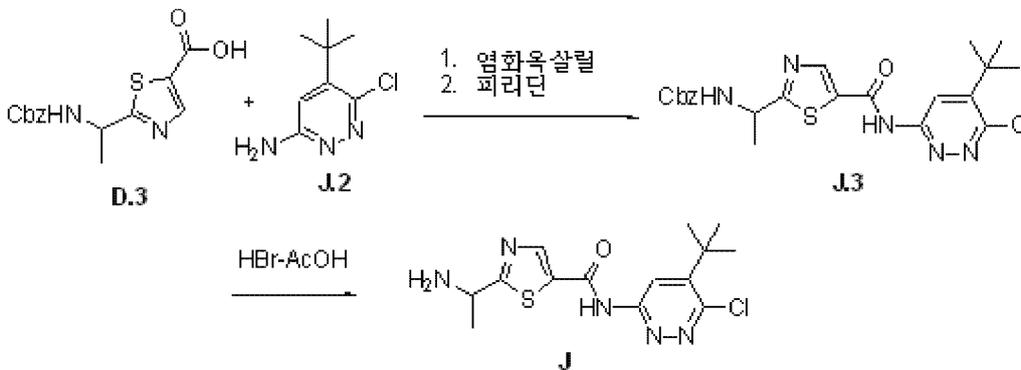


[0548]

[0549] **화합물 J.1 합성.** 플라스크는 3,6-디클로로피리다진 (1.49 g, 0.01 mol, 1.0 당량), 질산은 (0.17 g, 0.001 mol, 0.1 당량), 물 (30 mL), 피발산 (3.57 g, 0.035 mol, 3.5 당량), 및 황산 (1.6 mL, 0.03 mol, 3.0 당량) 로 충전되었다. 혼합물은 70°C로 가열되었고 물 (10 mL)에 녹인 과황산암모늄 (2.28 g, 0.01 mol, 1.0 당량) 용액이 10분에 걸쳐 적가되었다. 반응물은 70 °C에서 1 hr 교반되었고 이후 RT으로 냉각되었다. 반응혼합물을 얼음물로 붓고 수산화암모늄 수용액으로 pH 8로 조정하였다. 수성 혼합물은 CH₂Cl₂ (2 x 250 mL)로 추출되었다. 합쳐진 유기추출물은 먼전을 통과 여과시켰고, 1 N NaOH 수용액 (70 mL)으로 세척, 무수 MgSO₄으로 건조 및 감압하 농축되었다. 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (20% EtOAc/헥산) 표제 화합물 (1.32 g, 64%)을 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR: (CDCl₃, 400 MHz) δ : 7.5 (s, 1 H), 1.5 (s, 9 H); R_f = 0.5 (80% EtOAc/헥산).

[0550] **화합물 J.2 합성.** EtOH (1 mL)에 녹인 화합물 J.1 (1.32 g, 0.006 mol) 용액에 50% 수산화암모늄 수용액 (10 mL)이 첨가되었다. 반응혼합물은 140°C에서 19 hr 교반되었고, 추가 수산화암모늄 수용액 (10 mL)이 첨가되었고 혼합물은 130°C에서 1 hr 교반되었다. RT로 냉각 후, 반응혼합물은 감압하 농축되었고 생성 잔류물은 물에 현탁되었다. 고체는 여과되었고, 물 및 Et₂O로 세척, 및 건조하여 화합물 J.2 을 연분홍색 고체 (0.27 g, 23%)로 얻었다. ¹H NMR: (CDCl₃) δ 7.01 (s, 1 H), 1.5 (s, 9 H); LCMS: m/z 186.1 [M+1]⁺.

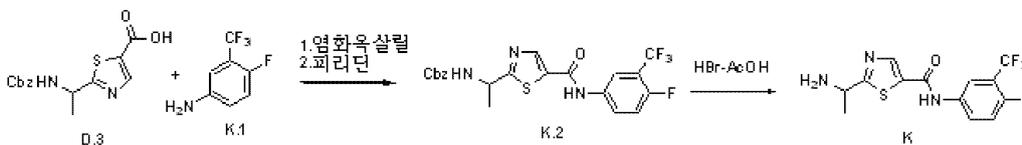
반응식 J-2.



[0551]

[0552] **화합물 J 합성:** 반응식 A-2에 기술된 방법에 따라 화합물 D.3은 화합물 J.2, 5-tert-부틸-6-클로로-피리다진-3-일아민, 과 커플링 및 탈보호되었다. **화합물 J.3.** LCMS: m/z 474.1 [M+1]⁺; R_f = 0.4 (50% EtOAc/헥산). **화합물 J.** LCMS: m/z 340.1 [M+1]⁺.

반응식 K.



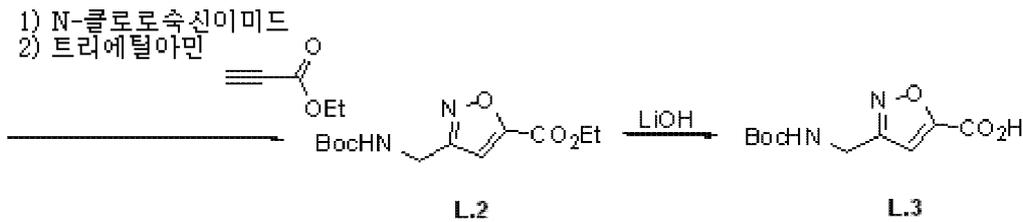
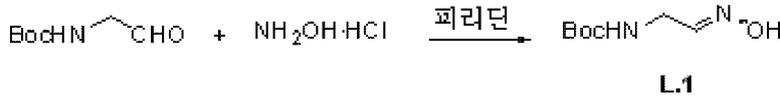
[0553]

[0554] **화합물 K 합성:** 반응식 A.2에 기술된 방법에 따라 화합물 D.3은 화합물 K.1, 4-플루오로-3-트리플루오로메틸-페

닐아민, 과 커플링 및 탈보호되었다. **화합물 K.2.** $R_f = 0.2$ (50% EtOAc/헥산); LCMS: m/z 468 $[M+1]^+$. **화합물 K.** $R_f = 0.1$ (100% EtOAc); LCMS: m/z 334 $[M+1]^+$.

[0555] (3) 이속사졸 합성

반응식 L-1.



[0556]

[0557] **화합물 L.1 합성.** (2-옥소-에틸)-카르복산tert-부틸 에스테르 (1.0 g, 6.28 mmol), 하이드록실아민 염산염 (647 mg, 9.31 mmol) 및 피리딘 (5 mL)은 메탄올 (40 mL)에 용해되었고 반응물은 RT에서 밤샘 교반되었다. 용매는 감압하 제거되었고 반응물은 클로로포름 및 물로 분배되었다. 수성층은 클로로포름 (2 x)으로 추출되었다. 합쳐진 유기층들은 무수 황산나트륨 상에서 건조되었다. 감압하 용매를 제거하여 조질 **L.1** 을 얻었고 추가 정제없이 사용되었다.

[0558]

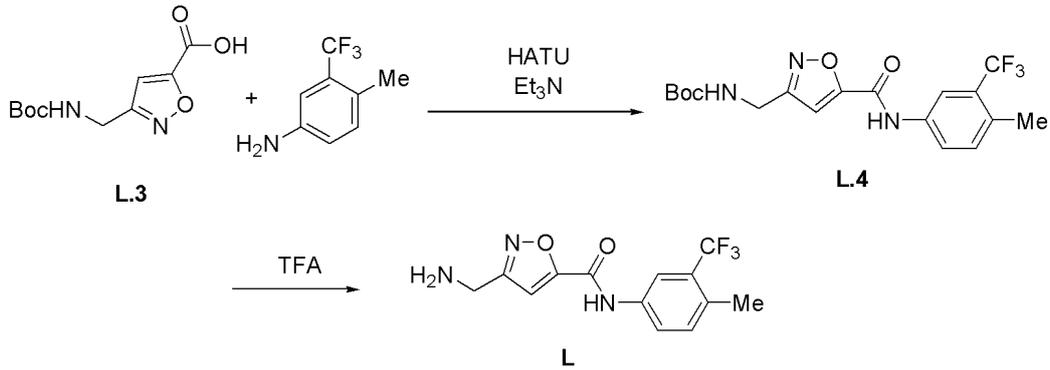
화합물 L.2 합성. DMF (35 mL)에 녹인 **L.1** (~1.2 g, ~6.28 mmol) 용액에 N-클로로숙신이미드 (1.05 g, 7.86 mmol)가 RT에서 첨가되었다. 반응혼합물은 60 °C에서 1 hr 가열되었다. 반응혼합물은 0°C로 냉각되었고 프로피노익산 에틸 에스테르 (1.8 mL, 17.8 mmol)가 첨가되었다. DMF (8 mL) 중의 트리에틸아민 (1.06 mL, 7.61 mmol)가 30분간 적가되었다. 반응혼합물은 RT로 서서히 가온되었다. 반응혼합물은 에틸아세테이트 및 물로 희석되었다. 층들은 분리되었고 수성층은 에틸아세테이트 (2 x)로 추출되었다. 합쳐진 유기층들은 물 이어 염수로 세척되었고 무수 황산나트륨 상에서 건조되었다. 감압하 용매 제거 후 조질물질은 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸아세테이트/헥산)로 정제되어 **L.2** (1.68 g, 86%)을 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 6.93 (s, 1 H), 5.02 (br, 1 H), 4.42 (s, 2 H), 4.41 (q, 2 H, $J = 6.9$ Hz), 1.45 (s, 9 H), 1.39 (t, 3 H, $J = 6.9$ Hz); LCMS: m/z 271 $[M+1]^+$.

[0559]

화합물 L.3 합성. 화합물 **L.2** (1.68 g, 6.22 mmol)은 THF (20 mL)에 0 °C에서 용해되었다. 수산화리튬 수용액 (1M-용액, 6.5 mL, 6.5 mmol)이 첨가되었고 반응물은 1 hr 교반되었다. THF가 감압하 제거되었고 반응혼합물은 헥산으로 세척되었다. 반응혼합물은 3N-염산으로 산성화되었고 클로로포름 (3 x)으로 추출되었다. 합쳐진 유기층들은 무수 황산나트륨 상에서 건조되었다. 감압하 용매를 제거하여, 조질 **L.3**을 얻었고 (743 mg, 49%) 추가 정제없이 사용되었다. LCMS: m/z 243 $[M+1]^+$.

[0560] (4) HATU커플링

반응식 L-2.



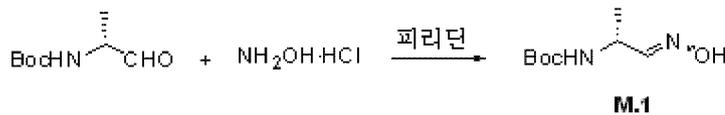
[0561]

[0562] **화합물 L.4 합성.** 화합물 L.3 (51.0 mg, 0.211 mmol) 및 4-메틸-3-트리플루오로메틸-페닐아민 (33 mL, 0.230 mmol)은 DMF (1 mL)에 RT에서 용해되었다. HATU (98.0 mg, 0.258 mmol) 및 트리에틸아민 (74 mL, 0.531 mmol)이 첨가되었고 반응혼합물은 RT에서 밤샘 교반되었다. 에틸아세테이트 및 물이 반응혼합물에 첨가되었고 층분리가 되었다. 수성층은 에틸아세테이트 (2 x)로 추출되었고 합쳐진 층들은 무수 황산나트륨 상에서 건조되었다. 감압하 용매를 제거하여, 조질 L.4 을 백색 고체로 수득하였고 추가 정제없이 사용되었다. LCMS: m/z 400 $[M+1]^+$.

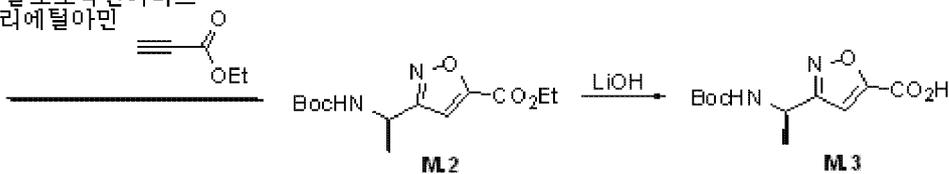
[0563]

화합물 L 합성. 화합물 L.4 (<0.211 mmol)은 디클로로메탄 (1 mL) 중의 20% TFA에 0°C에서 용해되었다. 반응물은 1시간에 걸쳐 RT로 가온되었다. 벤젠이 첨가되었고 용매는 감압하 제거되었다. 반응혼합물은 디클로로메탄에 용해되었고 포화 중탄산나트륨 용액이 첨가되었다. 상 분리 후, 수성층은 디클로로메탄 (2 x)으로 추출되었다. 합쳐진 유기층들은 무수 황산나트륨 상에서 건조되었다. 용매는 감압하 제거되었고 얻어진 조질 L은 더 이상의 정제없이 사용되었다. LCMS: m/z 300 $[M+1]^+$.

반응식 M-1.



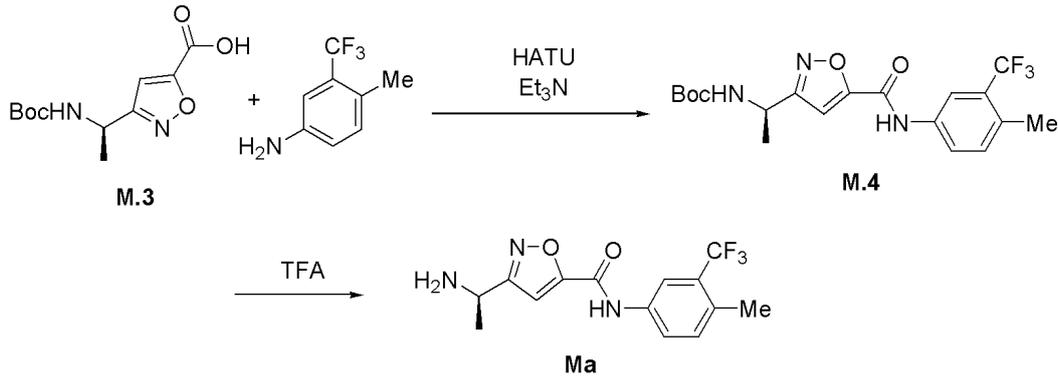
- 1) N-클로로숙신이미드
- 2) 트리에틸아민



[0564]

[0565] **화합물 M.2 및 화합물 M.3 합성:** 반응식 M-1에 도시된 바와 같이, (1R)-(1-메틸-2-옥소-에틸)-카르복산 tert-부틸 에스테르를 출발물질로 사용하여, 화합물들 M.2 및 M.3 이 반응식들 L-1 및 L-2에 상기된 동일 방법에 따라 합성되었다. **화합물 M.2.** 본 화합물은 화합물 L.2에 기술된 절차를 이용하여 제조되었다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 6.88 (s, 1 H), 4.97 (br, 1 H), 4.41 (q, 2 H, $J = 7.4$ Hz), 1.53 (d, 3 H, $J = 4.9$ Hz), 1.44 (s, 9 H), 1.39 (t, 3 H, $J = 7.4$ Hz); LCMS: m/z 285 $[M+1]^+$. **화합물 M.3.** 본 화합물은 반응식 L-1 에서 화합물 L.3 에 대하여 기술된 절차에 의해 제조되었다. LCMS: m/z 225 $[M+1]^+$.

반응식 M-2.

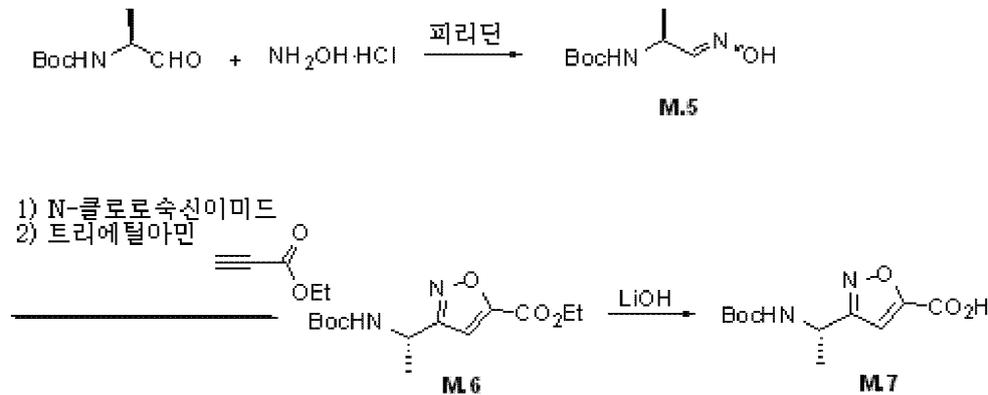


[0566]

[0567] **화합물 Ma 합성.** 반응식 L-2에 기술된 방법에 따라 화합물 M.3은 4-메틸-3-트리플루오로메틸-페닐아민과 커플링 및 탈보호되었다. LCMS: m/z 314 $[M+1]^+$.

[0568]

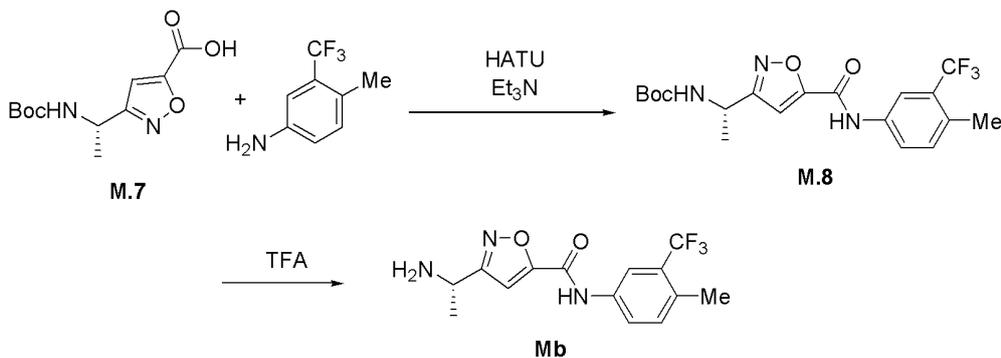
반응식 M-3.



[0569]

[0570] **화합물 M.6 및 M.7 합성.** 반응식 M-3에 도시된 바와 같이, (1S)-(1-메틸-2-옥소-에틸)-카르바산 tert-부틸 에스테르를 출발물질로 사용하여, 화합물 Mb는 반응식들 L-1 및 L-2에 상기된 동일 방법에 따라 합성되었다. **화합물 M.6.** 본 화합물은 화합물 L.2에 대하여 기술된 방법을 이용하여 제조되었다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 6.88 (s, 1 H), 4.97 (br, 1 H), 4.41 (q, 2 H, $J = 7.4$ Hz), 1.53 (d, 3 H, $J = 4.9$ Hz), 1.44 (s, 9 H), 1.39 (t, 3 H, $J = 7.4$ Hz); LCMS: m/z 285 $[M+1]^+$. **화합물 M.7.** 본 화합물은 반응식 L-1 에서 화합물 L.3 에 대하여 기술된 방법을 이용하여 제조되었고 생성물은 추가 정제없이 사용되었다. LCMS: m/z 225 $[M+1]^+$.

반응식 M-4.

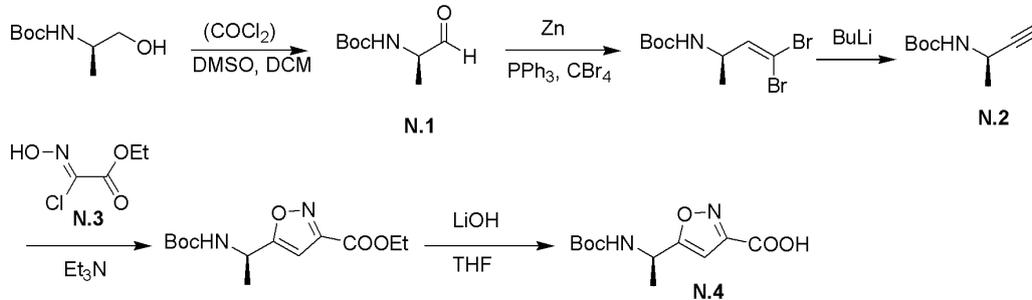


[0571]

[0572] **화합물 Mb 합성.** 반응식 L-2에 기술된 방법에 따라 화합물 M.7은 4-메틸-3-트리플루오로메틸-페닐아민과 커플링 및 탈보호되었다. LCMS: m/z 314 $[M+1]^+$.

[0573] (5) 이속사졸 위치이성질체 합성

반응식 N-1.



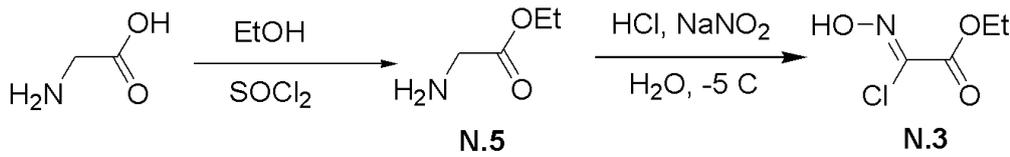
[0574]

[0575] **화합물 N.1 합성.** CH_2Cl_2 중의 염화옥살릴 (90 mL, 1.03 mol) 냉(-78°C) 용액에 CH_2Cl_2 중의 DMSO (100 mL, 1.41 mol) 용액이 적가되었다. 혼합물은 -78°C에서 1 hr 교반되었고, CH_2Cl_2 에 녹인 (*R*)-tert-부틸 1-하이드록시프로판-2-일카르바메이트 (90 g, 0.51 mol) 용액이 첨가되었다. 3 hr 교반 후, 500 mL 트리에틸아민이 첨가되었고 반응혼합물은 추가 3 시간 -78°C에서 교반되었다. 반응은 1% HCl로 쉐킹되었고 반응혼합물은 RT로 가온되었다. 유기층은 분리되었고 수성층은 CH_2Cl_2 로 추출되었다. 유기층은 물로 세척되었고, $MgSO_4$ 상에서 건조, 및 증발되어 조질 N.1, (*R*)-tert-부틸 1-옥소프로판-2-일카르바메이트 (76.0 g, 85.4%)를 얻었다. 1H NMR ($CDCl_3$) δ 9.56 (s, 1 H), 4.23 (br s, 1 H), 1.45 (s, 9 H), 1.32 (s, 3 H).

[0576] **화합물 N.2 합성.** CH_2Cl_2 (2 L) 중의 아연 (135 g, 2.08 mol), PPh_3 (545 g, 2.08 mol) 및 CBr_4 (682 g, 4.08 mol) 용액은 0°C에서 1.5 hr 교반되었다. DCM에 녹인 (*R*)-tert-부틸 1-옥소프로판-2-일카르바메이트 (114 g, 0.66 mol) 용액이 일분량 첨가되었고, 반응혼합물은 0°C에서 추가 3 hr 교반되었다. 혼합물은 신속하게 실리카 겔을 통과시켰고, 용매는 증발되어 조질 (*R*)-tert-부틸 4,4-디브로모부트-3-엔-2-일카르바메이트를 얻었다. THF (2 L) 중의 조질화합물 (*R*)-tert-부틸 4,4-디브로모부트-3-엔-2-일카르바메이트 냉 (-78°C) 용액에 질소하에 2.5 M BuLi (0.75 L, 1.88 mol)이 적가되었다. 반응은 물로 쉐킹되었고 유기층은 분리되었다. 수성층은 에틸아세테이트로 추출되었다. 유기층들은 합쳐졌고, 물로 세척, $MgSO_4$ 상에서 건조, 여과 및 농축되어 조질 화합물 N.2, (*R*)-tert-부틸 부트-3-인-2-일카르바메이트를 얻었고, 추가 정제없이 사용되었다. 1H NMR ($CDCl_3$) δ 4.47 (br s, 1 H), 2.24 (s, 1 H), 1.49 (s, 9 H), 1.27 (s, 3 H).

[0577] **화합물 N.4 합성.** DMF (1 L) 중의 (*R*)-tert-부틸 부트-3-인-2-일카르바메이트 (262.5 g, 1.56 mol) 및 (*Z*)-에틸 2-클로로-2-(하이드록시이미노)아세테이트 (78.2 g, 0.52 mol) 교반 용액에 Et_3N (216 mL, 1.56 mol)이 90°C에서 적가되었다. 혼합물은 5 hr 교반되었고, 진공중 농축되었다. 잔류물은 에틸아세테이트에 재용해되었다. 에틸아세테이트 용액은 물로 세척, Na_2SO_4 상에서 건조, 및 증발되어 조질 화합물 (*R*)-에틸 5-(1-(tert-부톡시카보닐아미노)에틸)이속사졸-3-카복실레이트를 얻었다. THF (2 L)에 녹인 (*R*)-에틸 5-(1-(tert-부톡시카보닐아미노)에틸)이속사졸-3-카복실레이트 용액에 2.5 N LiOH (1 L) 수용액이 RT에서 첨가되었다. 혼합물은 1 hr 교반되었고, 감압하 증발되어 THF를 제거하였다. 잔류물은 물 (1 L) 및 에틸아세테이트 (0.5 L)에 분배되었다. 유기층은 분리되었고 수성층은 에틸아세테이트로 2회 추출되었다. 수성층은 10% HCl로 pH 2로 조정되었고 에틸아세테이트 (2 x 1 L)로 추출되었다. 모든 유기층들은 합쳐지고, 물로 세척, Na_2SO_4 상에서 건조, 여과 및 감압하 농축되었다. 잔류물은 진공하 건조되어 조질생성물 N.4, (*R*)-5-(1-(tert-부톡시카보닐아미노)에틸)이속사졸-3-카복실산 (55.2 g, 44.8%)을 얻었고, 추가 정제없이 사용되었다. 1H NMR ($CDCl_3$) δ 6.57 (s, 1 H), 4.12 (q, 1 H), 1.56 (d, 3 H), 1.37 (s, 9 H).

반응식 N-2.



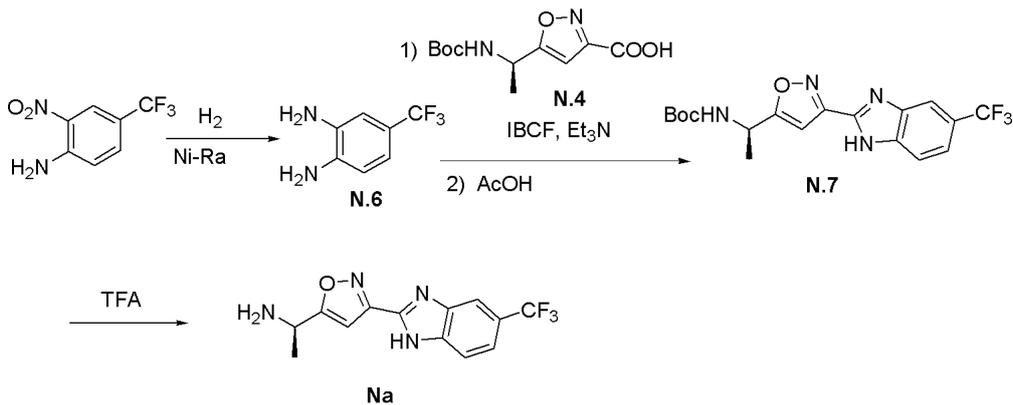
[0578]

[0579] **화합물 N.5 합성.** 에탄올 (1500 mL) 중의 글리신 (300 g, 4 mol) 현탁액에 SOCl₂가 -5 °C에서 적가되었다. 적 가 완료 후, 혼합물은 환류 가열되고 3 hr 교반되었다. 반응혼합물은 0 °C로 냉각되었고, 메틸 *t*-부틸 에테르 (500 mL)가 첨가되었다. 생성 현탁액은 여과되었고 여과 케이크는 메틸 *t*-부틸 에테르로 세척되었고 진공하 건 조되어 순수 화합물 N.5, 에틸 2-아미노아세테이트 (482 g, 86.7%)를 백색 고체로 수득하였다. ¹H NMR (D₂O) δ 4.21 (q, 2 H), 3.84 (s, 2 H), 1.21 (t, 3 H).

[0580]

화합물 N.3 합성. 물 (50 mL) 및 36% HCl (36 mL) 중의 화합물 에틸 2-아미노아세테이트 (30.0 g, 0.24 mol) 용액에 물 (100 mL)에 녹인 NaNO₂ 용액이 -5°C에서 적가되었다. 반응혼합물은 에틸아세테이트로 추출되었다. 유기층은 MgSO₄상에서 건조, 여과 및 농축되어 화합물 N.3, (*Z*)-에틸 2-클로로-2-(하이드록시이미노)아세테이트 (17.4 g, 42.1%)를 얻었다. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 13.41 (s, 1 H), 4.25 (q, 2 H), 1.24 (t, 3 H).

반응식 N-3.



[0581]

[0582] **화합물 N.6 합성.** 메탄올 (2400 mL) 중의 2-니트로-4-트리플루오로메틸-페닐아민 (240 g, 1.16 mol) 및 라니 Ni (10 g) 혼합물은 RT에서 수소화 (50 psi)에서 밤샘 교반되었다. 반응혼합물은 여과 및 농축되어 화합물 N.6 (197.7 g, 96.4%)을 얻었다. ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.98 (d, 1 H), 6.93 (s, 1 H), 6.71 (d, 2 H).

[0583]

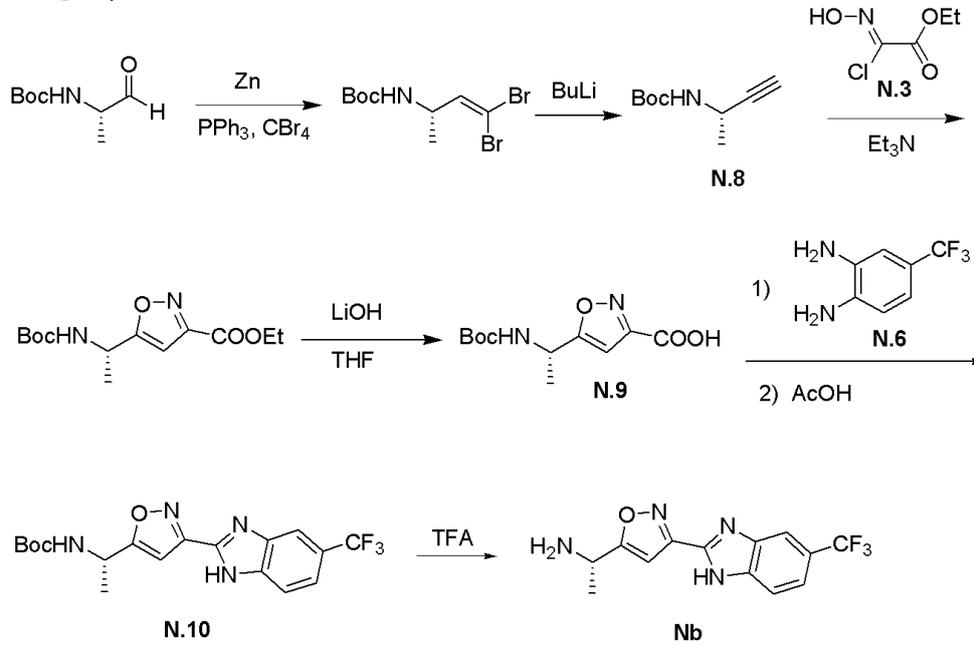
화합물 N.7 합성. THF (2 L) 중의 (*R*)-5-(1-(*tert*-부톡시카보닐아미노)에틸)-이속사졸-3-카복실산 (55 g, 0.215 mol) 및 Et₃N (36 mL, 0.26 mol) 용액에 이소부틸 클로로포름산염 (33 mL, 0.26 mol)이 -20°C에서 적가되었다. 반응혼합물은 1 hr 교반되었고, THF에 녹인 4-(트리플루오로메틸)벤젠-1,2-디아민 (45.4 g, 0.26 mol) 용액이 첨가되었다. 2 h 동안 -20°C에서 교반 후, 혼합물은 RT로 가온되었고 추가 2 hr 교반되었다. 물이 첨가되어 반응을 퀸칭시켰고 반응혼합물은 감압하 증발되어 THF를 제거하였다. 수성층은 에틸아세테이트 (2 x)로 추출되었다. 합쳐진 유기층들은 물로 세척, Na₂SO₄상에서 건조, 여과 및 농축되었다. 잔류물은 아세트산(250 mL)에 재용 해되었고 2 hr 동안 90°C에서 교반되었다. 용액은 진공하 농축되었고 에틸아세테이트 및 물로 분배되었다. 유기층은 분리되었고, 물, Na₂CO₃ 용액 및 염수로 세척, Na₂SO₄상에서 건조, 여과 및 농축되었다. 조질 생성물은 컬럼 크로마토그래피로 정제되어 화합물 N.7, (*R*)-*tert*-부틸 1-(3-(6-(트리플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)이속사졸-5-일)에틸카르바메이트 (75.7 g, 88.8%)를 얻었다. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.8 (m, 4 H), 6.9 (s, 1H), 4.91 (m, 1 H), 1.46 (d, 3 H), 1.39 (s, 9 H).

[0584]

화합물 Na 합성. TFA (300 mL) 중의 (*R*)-*tert*-부틸 1-(3-(6-(트리플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)이속

사졸-5-일)에틸카르바메이트 (86.5 g, 0.22 mol) 혼합물은 RT에서 2 hr 교반되었다. 반응혼합물은 진공중 농축되어 에틸아세테이트에 재용해되었다. 에틸아세테이트 용액은 K₂CO₃ 및 물로 세척, Na₂SO₄상에서 건조, 및 농축되었다. 조질생성물은 컬럼 크로마토그래피로 정제되어 화합물 **Na**, (*R*)-1-(3-(6-(트리플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)이속사졸-5-일)에탄아민 (30.2 g, 46.7%)을 얻었다. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.98 (s, 1 H), 7.78 (d, 1 H), 7.56 (d, 1 H), 6.94 (s, 1 H), 4.16 (q, 1 H), 1.36 (d, 3 H).

반응식 N-4.



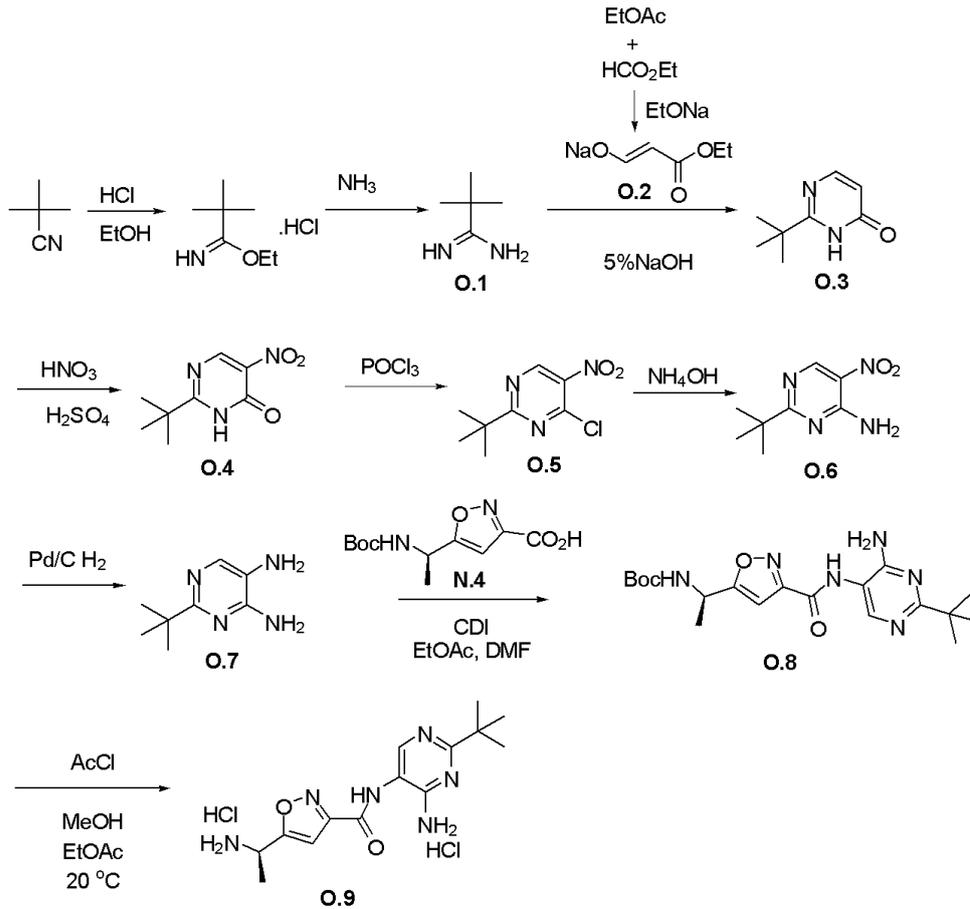
[0585]

[0586]

화합물 Nb 합성. 본 화합물은 (1*S*)-(1-메틸-2-옥소-에틸)-카르바산 tert-부틸 에스테르로부터 출발하여 반응식들 N-1 ~ N-3의 화합물 **Na** 에 대하여 기술된 것과 동일한 방식으로 합성되었다. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.98 (s, 1 H), 7.78 (d, 1 H), 7.56 (d, 1 H), 6.94 (s, 1 H), 4.16 (q, 1 H), 1.36 (d, 3 H).

[0587]

반응식 O.



[0588]

[0589]

화합물 0.1 합성. 피발로니트릴 (13 g, 157 mmol)이 무수 에탄올 (50 mL)에 용해되어 해수빙 조(salt-ice bath)에서 냉각되었다. HCl 가스를 본 용액으로 1 h 동안 버블링하여 용액을 포화시켰다. 반응물은 RT로 가온되었다. 3 hr 후, 용매는 진공중 제조되어 에틸 피발리미테이트 (16 g, 62%)를 백색 고체로 얻었다. 조질 에틸 피발리미테이트 (16 g, 97 mmol)를 무수 에탄올 (20 mL)로 취하고 암모니아 (30 mL)로 포화된 무수 에탄올이 첨가되었다. 반응혼합물은 RT에서 3 hr 교반되었고, 여기에서 염화암모늄이 여겨되고 염은 에탄올로 세척되었다. 여과액은 진공중 농축되었고 얻어진 고체는 진공하 건조되어 화합물 0.1, 피발리미드아미드 (10 g, 76%)를 얻었다. ¹H NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ 8.6 (br s, 1 H), 1.2 (s, 9 H); LCMS *m/z* 101 [M+1]⁺.

[0590]

화합물 0.2 합성. 금속 나트륨 (15g, 0.65 moles)이 무수 톨루엔에 첨가되었고 혼합물은 120 °C로 가열되었다. 에탄올 (38 mL, 0.847g)이 투입깔대기를 통하여 적가되었고 혼합물은 적가 후 3시간 환류되었다. 반응물은 RT로 냉각되었고 무수 에테르 (400 mL)가 첨가되었다. 생성된 현탁액에, 에틸 포름산염 (45 mL, 75 mmol) 및 에틸아세테이트 (54.7 mL, 88 mmol) 혼합물이 적가되었다. 반응물은 RT에서 3일간 교반되었다. 용매는 증발되고 얻어진 고체 0.2, 소듐 (E)-3-에톡시-3-옥소프로프-1-엔-1-올레이트 (60 g, 67%)는 추가 정제없이 사용되었다.

[0591]

화합물 0.3 합성. 0.1 (25 g, 182 mmol), 0.2 (50 g, 363 mmol) 및 5% 수산화나트륨 수용액 (320 mL) 혼합물은 RT에서 밤샘 교반되었다. 반응혼합물은 진한 HCl로 pH ~5.0로 조정되었고 생성물은 DCM (3 x)로 추출되었다. 합쳐진 유기층들은 건조 (Na₂SO₄) 및 진공중 농축되었다. 생성된 조질 잔류물은 컬럼 크로마토그래피로 정제되어 화합물 0.3, 2-tert-부틸피리미딘-4(3H)-온, 을 황색 고체로 (15 g, 54%) 얻었다. ¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ: 12.2 (brs, D₂O exchangeable, 1 H), 8.0 (d, *J* = 6.9 Hz, 1 H), 6.3 (d, *J* = 6.9 Hz, 1 H), 1.4 (s, 9 H); LCMS: *m/z* 153 [M+1]⁺.

[0592]

화합물 0.4 합성. 화합물 0.3 (10 g, 66 mmol)을 진한 황산 (64 mL)으로 취하고 110 °C로 가열되었다. 110 °C의 반응혼합물에, 진한 질산 (64 mL)이 4분량으로 적가되었다. 70% 전환 후, 반응혼합물을 얼음물로 붓고 추출

(DCM)되었다. 유기층은 건조 (Na_2SO_4) 및 진공중 농축되어 화합물 **0.4**, 2-tert-부틸-5-니트로피리미딘-4(3H)-온, 을 백색 고체 (5.0 g, 39%)로 얻었다. ^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz) δ : 12.0 (br s, 1 H), 9.0 (s, 1 H), 1.4 (s, 9 H); LCMS m/z 198 $[\text{M}+1]^+$.

[0593] **화합물 0.5 합성.** 염화포스포릴 (96 mL)에 녹인 화합물 **0.4** (12 g, 60.9 mmol) 용액은 5시간 동안 환류로 교반되었다. 반응혼합물은 RT로 냉각되었고 잉여 염화포스포릴은 진공중 농축되었다. 잔류물은 얼음-물에 첨가되었고 DCM으로 추출되었다. 유기층은 건조 (Na_2SO_4) 및 진공중 제거되어 화합물 **0.5**, 2-tert-부틸-4-클로로-5-니트로피리미딘, 을 갈색 액체 (12 g, 92%)로 수득하였고 더 이상의 정제없이 사용되었다.

[0594] **화합물 0.6 합성.** 메탄올 (96 mL)에 녹인 화합물 **0.5** (12 g, 55.7 mmol) 교반 용액에 수산화암모늄 용액 (156 mL)이 0-5 $^\circ\text{C}$ 에서 첨가되었다. 반응물은 RT로 가온되었고 밤샘 교반되었다. 혼합물은 진공중 농축되었고 잔류물은 물에 용해되어 DCM으로 추출되었다. 유기층은 건조 (Na_2SO_4) 및 진공중 농축되어 화합물 **0.6**, 2-tert-부틸-5-니트로피리미딘-4-아민, 을 연녹색 고체 (8.4 g, 77%)로 얻었다. ^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz) δ 9.2 (s, 1 H), 7.8 (br. s, 1 H), 6.0 (br. s, 1 H), 1.38 (s, 9 H); LCMS: m/z 197.0 $[\text{M}+1]^+$.

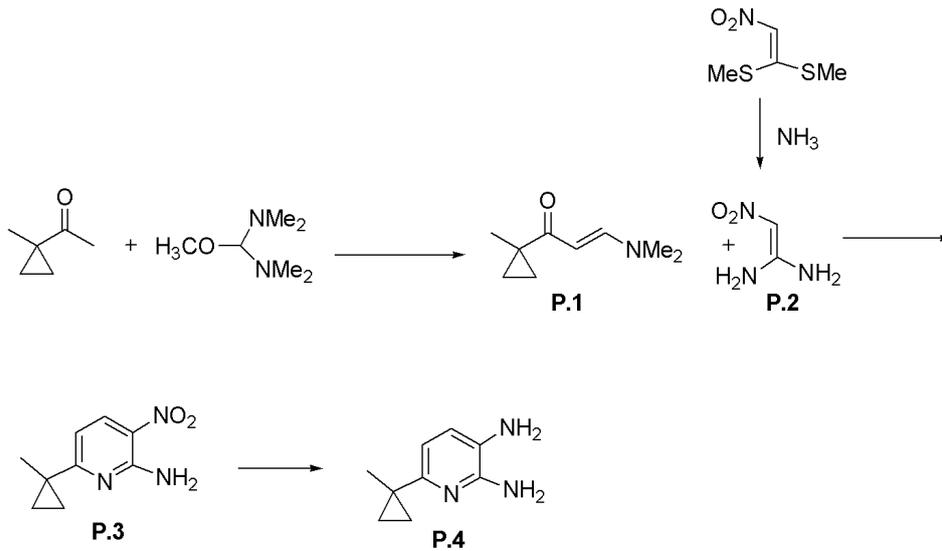
[0595] **화합물 0.7 합성.** 메탄올 (200 mL)에 녹인 화합물 **0.6** (8.0 g, 40 mmol) 교반 용액에 10% 팔라듐 카본 (1.0g)이 첨가되었다. 반응물은 수소 대기압 하에서 6 h 동안 RT에서 교반되었다. 혼합물은 셀라이트를 통과 여과되었고 용액은 진공중 농축되어 **0.7**, 2-tert-부틸피리미딘-4,5-디아민, 을 희백색 고체 (6.7 g, 98.96%)로 얻었다. ^1H NMR: (CDCl_3 , 200 MHz) δ 7.8 (s, 1 H), 4.7 (br. s, 2 H), 3.0 (br. s, 2 H), 1.35 (s, 9 H); ^{13}C NMR: (CDCl_3 , 60 MHz) δ 167.9, 155.9, 138.4, 125.2, 38.9, 30.2; LCMS: m/z 167.1 $[\text{M}+1]^+$.

[0596] **화합물 0.8 합성.** 온도계, 자석교반봉 및 질소 입구가 구비된 3구 환저 플라스크에 에틸아세테이트 (50.0 mL), 및 CDI (9.7 g, 59.9 mmol)가 RT에서 첨가되었다. 생성 슬러리에 에틸아세테이트 (80.0 mL)에 녹인 화합물 **N.4**, 5-(1-tert-부톡시카보닐아미노-에틸)-이속사졸-3-카복실산 (15.7 g, 60 mmol) 용액이 RT에서 1 hr에 걸쳐 첨가되었다. 맑은 용액은 40 $^\circ\text{C}$ 로 추가 10 분간 가열되었다. 반응물은 RT로 냉각되었고 여기에 DMF (20 mL) 중의 화합물 **0.7** (10.0 g, 59.9 mmol) 용액이 30 분에 걸쳐 첨가되었다. 반응혼합물은 RT에서 추가 5 hr 교반되었고, 여기에 에틸아세테이트 (150 mL)이 첨가되었다. 혼합물은 물 (3 x 110 mL)로 세척되었고 유기층은 감압하 농축되어 화합물 **0.8**, (R)-tert-부틸 1-(3-(4-아미노-2-tert-부틸피리미딘-5-일카르바모일)이속사졸-5-일)에틸 카르바메이트, 를 유리질 고체 (25.7 g, 91.2%)로 얻었다. ^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz) δ : 8.3 (s, 1 H), 8.2 (s, 1 H), 6.65 (s, 1 H), 5.1-5.2 (m, 1 H), 1.6 (d, 3 H), 1.4 (s, 9 H), 1.3 (s, 9 H); LCMS: m/z 405.2 $[\text{M}+1]^+$.

[0597] **화합물 0.9 합성.** 온도계, 자석교반봉 및 질소 입구가 구비된 3구 환저 플라스크에 화합물 **0.8** (17.6 g, 37.4 mmol) 및 메탄올 (60.0 mL)이 RT에서 첨가되었다. 생성된 맑은 용액에 염화아세틸 (16.5 mL, 232 mmol)이 첨가되었고 반응온도는 40 $^\circ\text{C}$ 이하로 유지하였다. 용액은 RT에서 추가 1 내지 2 hr 교반되었고, 여기에 에틸아세테이트 (95 mL)가 첨가되었다. 생성물은 반응혼합물로부터 결정화를 개시하였고 추가 에틸아세테이트 (265 mL)가 1 hr에 걸쳐 첨가되었다. 생성 슬러리는 추가 1 h 동안 교반되었고 여과되었다. 젖은 케이크는 에틸아세테이트 (3 x 50 mL)로 세척 및 진공하에서 건조되어 백색 고체인 화합물 **0.9** (13.11 g, 92 %)을 얻었다. ^1H NMR (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ 10.64 (s, 1 H), 9.19 (br s, 3 H), 8.83 (s, 1 H), 7.17 (s, 1 H), 4.83 (br. s, 1 H), 1.64 (d, $J = 7$ Hz, 3 H), 1.41 (s, 9 H); LCMS: m/z 305.3 $[\text{M}+1]^+$.

반응식 P-1.

[0598]



[0599]

[0600]

화합물 P.1 합성. 1-(1-메틸사이클로프로필)에탄온(8 g, 81.5 mmol) 및 메톡시비스 (N,N-디메틸)메탄 (14 g, 16.2 ml, 106.0 mmol)은 110 °C에서 18 hr 가열되었다. 잉여 메톡시비스(N,N-디메틸)메탄은 진공중 농축으로 제거되어 화합물 P.1 을 황색 결정 (11.1g, 88.2%)으로 얻었다. ¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ : 7.60 (d, J = 11.3 Hz, 1 H), 5.20 (d, J = 11.3 Hz, 1 H), 1.4 (s, 3 H), 1.1-1.2 (m, 2 H), 0.7-0.8 (m, 2 H); LCMS: m/z 154.2 [M+1]⁺.

[0601]

화합물 P.2 합성. 350 mL 밀봉 플라스크에 (2-니트로에텐-1,1-디일)비스(메틸설파) (15 g, 90 mmol)이 메탄올 (150 mL)에 녹인 7M 암모니아에 용해되었고 50 °C에서 밤샘 교반되었다. 18 hr 후, 용매는 진공중 제거되었고 수득된 고체는 DCM 로 세척되어 P.2 을 오렌지색 고체 (7.2g, 76.9%)로 얻었다. ¹H NMR (DMSO-D₆, 200 MHz) δ : 6.6 (s, 1 H).

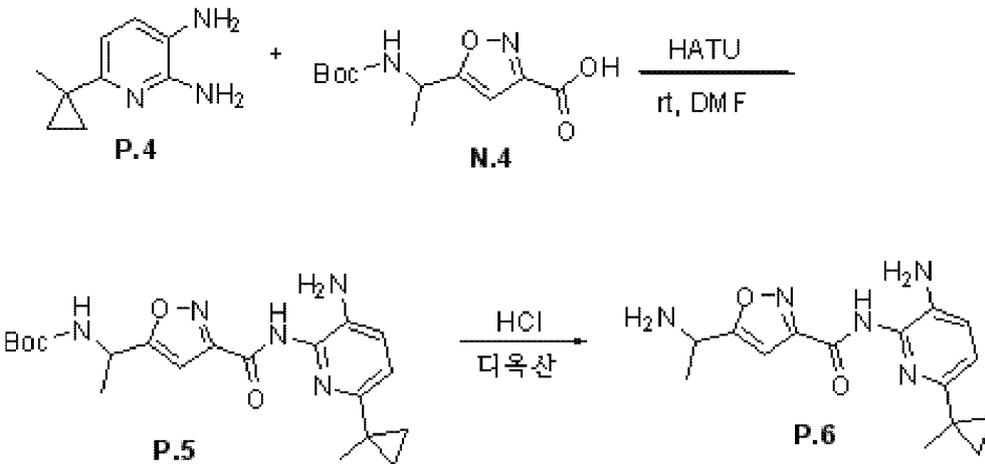
[0602]

화합물 P.3 합성. 화합물 P.1 (8.0 g, 52.3 mmol) 및 화합물 P.2 (5.38 g, 52.3 mmol)는 AcOH:EtOH (1:4)에 용해되었다. 반응혼합물은 100 °C에서 16 hr 가열되었고, RT로 냉각 및 진공중 농축되었다. 생성 잔류물은 1 M NaOH에 용해되었고 에틸아세테이트 (3 x)로 추출되었다. 합쳐진 유기층들은 염수로 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 및 진공중 농축되었다. 조질생성물은 컬럼 크로마토그래피 (50-100% DCM/헥산)로 정제되어 화합물 P.3 (4.8 g, 47.6%)을 얻었다. ¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ 8.25 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 6.6-6.7 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 1.5 (s, 3 H), 1.2-1.3 (m, 1 H), 0.8-0.9 (m, 1 H); LCMS: m/z 194.1 [M+1]⁺.

[0603]

화합물 P.4 합성. 화합물 P.3 (5.0 g, 25.9 mmol)은 메탄올 (200 mL)에 용해되었고 팔라듐 /C (1.0 g)이 첨가되었다. 반응혼합물은 수소 대기압 하에서 4 hr 교반되었고 셀라이트®으로 여과시켰다. 여과액은 진공중 농축되어 잔류물을 얻었고 컬럼 크로마토그래피 (2% 메탄올/DCM)로 정제되어 화합물 P.4 (2 g, 47.4%)을 얻었다. ¹H NMR: (CDCl₃, 200 MHz) δ 6.85 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 6.7-6.8 (brs, J = 8.5Hz, 1 H), 4.1-4.3 (br s, 2 H, NH), 3.1-3.3 (brs, 2 H, NH), 1.4 (s, 3 H), 1.0-1.1 (m, 2 H), 0.6-0.8 (m, 2 H); ¹³C NMR (CDCl₃, 60 MHz): δ 154.03, 148.50, 125.75, 123.08, 111.17, 23.24, 19.65, 15.80; LCMS: m/z 164.2 [M+1]⁺.

반응식 P-2.

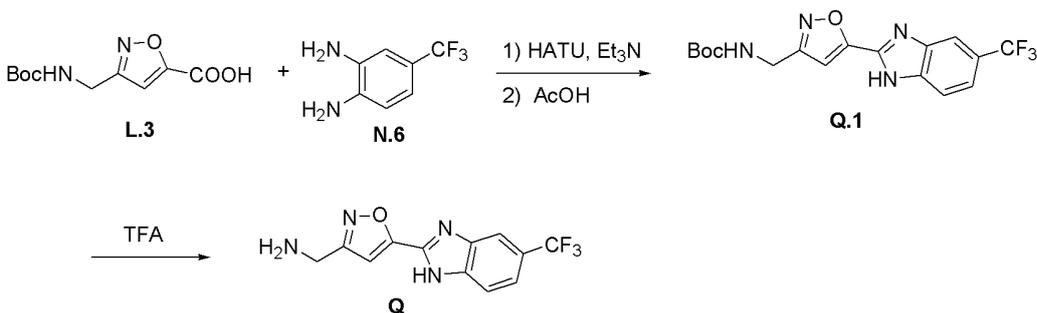


[0604]

[0605] **화합물 P.5 합성.** 화합물 N.4 (1 g, 0.004 mol)이 DMF (30 mL)에 용해되었다. 화합물 P.4 (0.64 g, 0.004 mol), HATU (2.4 g, 0.006 mol), 및 디이소프로필에틸아민 (3.0 mL, 0.02 mol)이 첨가되었고 반응혼합물은 RT에서 1 hr 교반되었다. 용매는 진공중 제거되었고 조질 반응혼합물은 EtOAc에 용해되었고 NaHCO₃ (3 x) 포화수용액 및 염수 (1 x)로 세척되었다. 유기층은 무수 황산나트륨 상에서 건조되었고 진공중 농축되었다. 조질 생성물은 컬럼 크로마토그래피 (0-5% MeOH/DCM)로 정제되어 화합물 P.5 (1.28 g, 80%)을 얻었다. ¹H NMR (DMSO-d₆, 200MHz): δ 9.89 (s, 1 H, NH), 7.64 (d, J = 7.6 Hz, 1 H, NH), 7.39 (d, J = 6.6 Hz, 1 H), 6.62 (s, 1 H), 6.59 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 5.64 (br s, 1 H), 4.91-4.84 (m, 1 H), 1.44 (s, 3 H), 1.49-1.39 (m, 12 H), 1.08 (dd, J = 3.4 Hz, J = 2.6 Hz, 2 H), 0.68 (dd, J = 3.4 Hz, J = 2.6 Hz, 2 H); LCMS: m/z 402.5 [M+1]⁺.

[0606] **화합물 P.6 합성.** 4 N HCl/디옥산 (5 mL) 중의 화합물 P.5 (1.0 g, 0.0025 mol) 용액은 3 hr 교반되었고 진공중 농축되었다. 생성 잔류물 (0.65 g, 86%)은 추가 정제없이 사용되었다. LCMS: m/z 302.5 [M+1]⁺.

반응식 Q.



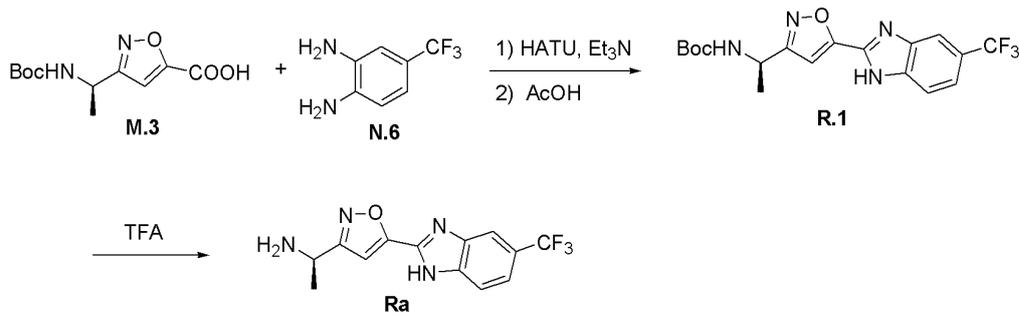
[0608]

[0609] **화합물 Q.1 합성.** 화합물 L.3 (73.8 mg, 0.305 mmol), 화합물 N.6 (59.5 mg, 0.338 mmol) 및 HATU (139.7 mg, 0.367 mmol)이 DMF (1.5 mL)에 rt에서 용해되었다. 트리에틸아민 (106 mL, 0.761 mmol)이 첨가되었고 반응물은 RT에서 밤샘 교반되었다. 반응혼합물은 에틸아세테이트로 희석되었고 물이 첨가되었다. 층들은 분리되었고 수성 층은 2회 이상 에틸아세테이트로 추출되었다. 합쳐진 유기층들은 무수 황산나트륨 상에서 건조되었고 감압하 농축되었다. 조질물질은 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸아세테이트/헥산)로 정제되어 정량적 수율로 커플링된 생성물을 얻었다. 본 화합물은 아세트산 (1 mL)에 용해되었고 반응물은 80 °C에서 1시간 교반되었다. 냉각 후, 아세트산은 진공하에서 제거되었고 조질생성물은 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸아세테이트/헥산)을

이용하여 정제되어 화합물 **Q.1** (85.4 mg, 73%)을 얻었다. LCMS: m/z 383 $[M+1]^+$.

[0610] **화합물 Q 합성.** 화합물 **Q.1** (85.4 mg, 0.223 mmol)이 디클로로메탄 (1 mL) 중의 20% TFA에 0 °C에서 용해되었고 반응혼합물은 점차 RT로 1시간에 걸쳐 가온되었다. 벤젠이 첨가되었고 용매들은 감압하 제거되었다. 생성잔류물은 디클로로메탄에 용해되었고 중탄산나트륨 포화용액이 첨가되었다. 층들은 분리되었고 수성층은 2회 이상 디클로로메탄으로 추출되었다. 합쳐진 유기층들은 무수 황산나트륨 상에서 건조되었고 감압하 농축되어 화합물 **Q**를 얻었고 추가 정제없이 사용되었다. LCMS: m/z 283 $[M+1]^+$.

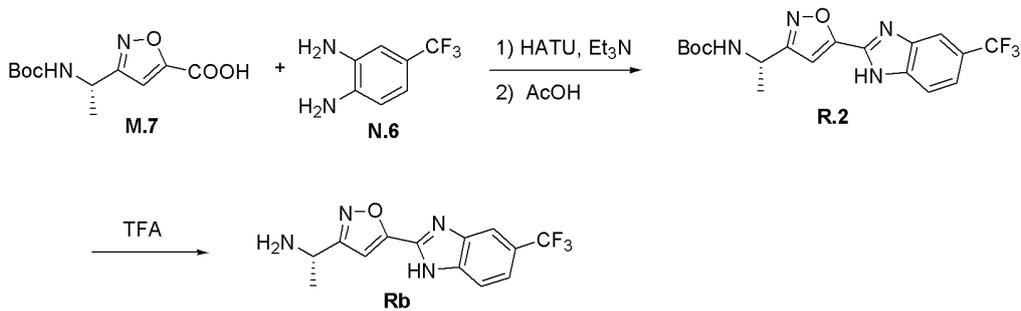
반응식 R-1.



[0611]

[0612] **화합물 R 합성.** 본 화합물은 **L.3** 대신 화합물 **M.3** 을 사용하여 반응식 **Q**을 따라 화합물 **Q** 와 유사한 방식으로 합성되었다. LCMS: m/z 297 $[M+1]^+$.

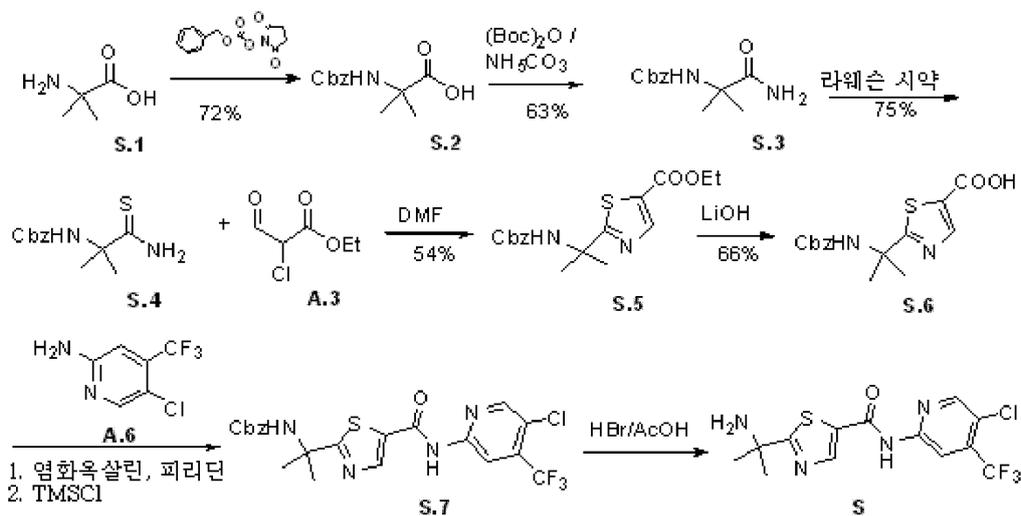
반응식 R-2.



[0613]

[0614] **화합물 Rb 합성.** 본 화합물은 **L.3** 대신 화합물 **M.7** 을 사용하여 반응식 **Q**을 따라 화합물 **Q** 와 유사한 방식으로 합성되었다. LCMS: m/z 297 $[M+1]^+$.

반응식 S.

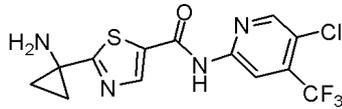


[0615]

- [0616] **화합물 S.2 합성.** THF (60 ml) 및 물 (60 mL) 중의 **S.1** (10g, 0.0969 mol)에 0°C에서 중탄산나트륨 (16.27g, 0.193 mole) 이어 N-(벤질옥시 카보닐옥시) 숙신이미드 (60.37g, 0.242 mol)가 첨가되었다. 반응혼합물은 RT에서 12 hr 교반되었다. THF는 진공하 제거되었고 수성상은 에테르 (2x100 mL)로 세척되었다. 수성상은 0 °C로 냉각되었고 5N HCL (50 mL)을 이용하여 pH=2로 산성화되었다. 반응혼합물은 에틸아세테이트 (2x 100 mL)로 추출되었다; 합성된 유기층은 황산나트륨으로 건조 및 감압하 농축되었다. 조질물질은 컬럼 크로마토그래피 (디클로로메탄에 녹인 1% MeOH)로 정제되어 **S.2** (16g, 72%)을 얻었다. ¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 7.45-7.32 (m, 5H), 5.40 (bs, 1H,) 5.12 (s, 2H), 1.82 (s, 6H); LCMS: *m/z* 238 [M+1]⁺.
- [0617] **화합물 S.3 합성.** 아세토니트릴(400 mL)에 녹인 **S.2** (20g, 0.0843 mol) 현탁액에, 디-tert-부틸-디카보네이트 (24 mL, 0.107 mol), 중탄산암모늄 (8 g, 0.101 mol) 및 피리딘 (5.2 ml)이 첨가되었다. 반응혼합물은 RT에서 3h 교반되었고 이후 아세토니트릴은 감압하 제거되었다. 반응혼합물은 물 (50 mL)로 희석되었고 생성 고체는 여겨되었다. 고체는 물로 세척되고 건조되어 **S.3** (12 g, 63%)을 회백색 고체로 얻었다. 본 물질은 다음 단계에서 정제없이 사용되었다. ¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 7.41-7.38 (m, 5H), 6.30 (bs, 1H), 5.40 (bs, 2H), 5.15 (s, 2H), 1.78 (s, 6H); LCMS: *m/z* 236 [M+1]⁺.
- [0618] **화합물 S.4 합성.** 라웨슨 시약 (10.28g, 0.0254 mol) 이 디옥산 (58 mL)에 녹인 **S.3** (10g, 0.04237 mol) 현탁액에 RT에서 첨가되었다. 반응혼합물은 60°C에서 30분 가열되었고, RT로 냉각되고 추가 1.5 hr 교반되었다. 생성 용액은 감압하 농축되었고 잔류물은 포화 중탄산나트륨 (50 mL)으로 희석되었다. 얻어진 고체는 여과되고, 물로 세척 및 진공하 건조되어 회백색의 고체 **S.4** (8.0g, 75%)를 얻었고 다음 단계에서 추가 정제없이 사용되었다. ¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 7.90 (bs, 1H) 7.72 (bs, 1H) 7.41-7.7.38 (m, 5H), 5.58 (bs, 1H), 5.12 (s, 2H), 1.72 (s, 6H). LCMS: *m/z* 253 [M+1]⁺.
- [0619] **화합물 S.5 합성.** DMF (64 mL)중의 **A.3** (9.5 g, 0.0635 mol) 용액이 티오아미드 **S.4** (8 g, 0.031 mol)에 첨가되었다. 반응혼합물은 50 °C에서 질소 분위기 하에서 밤샘 교반되었다. Rt로 냉각 후, 에테르 (70 mL)가 첨가되었다. 용액은 0°C로 냉각되었고 포화 중탄산나트륨 (30 mL)이 서서히 첨가되었다. 반응혼합물은 에테르 (2 x 50 mL)로 추출되었고; 합쳐진 유기층은 포화 중탄산나트륨 (1 x 50 mL)로 세척, 황산나트륨 상에서 건조 및 중공하 농축되어 갈색 오일을 얻었다. 컬럼 크로마토그래피 (20% 에틸아세테이트/헥산)로 정제하여 화합물 **S.5** (6g, 54%)을 갈색 고체로 수득하였다. ¹H NMR (CDCl₃ 200 MHz) δ 8.13 (s, 1H) 7.40-7.35 (m, 5H) 5.70 (bs, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.35 (q, *J*= 7.2 Hz, 2H) 1.80 (s, 6H), 1.37 (t, *J*= 7.2 Hz, 3H). LCMS *m/z* : 349 [M+1]⁺.
- [0620] **화합물 S.6 합성.** THF (4 mL) 및 물 (4 mL) 중의 **S.5** (300 mg, 0.86 mmol) 용액에 물 (1 mL) 중의 수산화리튬 (200 mg, 0.0258 mol)이 0 °C 에서 첨가되었다. 반응혼합물은 RT에서 2.5 hr 교반되었고 용매는 감압하 제거되었다. 수성층은 에테르 (2x 15 ml)로 세척, 0 °C로 냉각 및 5N HCl으로 pH 2로 산성화되었다. 얻어진 침전물은 여과 및 건조되어 **S.6** (180 mg, 66%)을 얻었다. ¹H NMR (DMSO-d₆, 200 MHz) δ 13.45 (bs, 1H), 8.20 (bs, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.40-7.38 (m, 5H), 5.02 (s, 2H), 1.60 (s, 6H). LCMS *m/z*: 320.9 [M+1]⁺.
- [0621] **화합물 S.7 합성.** 염화메틸렌 (4 mL) 중의 **S.6** (205 mg, 0.64 mmol) 용액에 RT에서 염화옥살릴 (160 mL, 0.0019 mol) 이어 DMF (50 mL)가 첨가되었고 RT에서 1 hr 교반되었다. 별도로 **A.6** (132 mg, 0.000672 mol), 아세토니트릴 (2 ml) 및 피리딘 (520 mL, 0.0065 mol) 용액이 RT에서 교반되고 이어 클로로트리메틸실란 (100 mL, 0.0008 mol)이 첨가되었다. 산 클로라이드는 감압하 농축되어 황갈색 고체를 얻었고 아세토니트릴 (2 mL)에 재용해되었다. 산 클로라이드 용액에 활성화된 아닐린이 첨가되었다. 3 hr 후, 반응혼합물은 에틸아세테이트 (75 mL)로 희석되었고 희석 구연산 (50 mL), 중탄산나트륨 수용액 (50 mL) 및 물로 세척되었다. 유기층은 황산나트륨 상에서 건조 및 잔류물로 농축되고 정제되어 화합물 **S.7**을 얻었다. LCMS *m/z*: 498.95 [M+1]⁺.
- [0622] **화합물 S 합성.** 아세트산 (3 mL)에 녹인 **S.7** (80 mg, 0.16 mmol) 용액에 아세트산 (1 mL, 0.004 mol)에 녹인

4M 브로민화수소가 첨가되었고 RT에서 4 hr 교반되었다. 반응혼합물은 잔류물로 농축되고 포화 중탄산나트륨으로 분쇄되었다. 잔류물은 에틸아세테이트에 용해되었고 포화 중탄산나트륨으로 세척되었다. 유기층은 황산나트륨 상에서 건조되었고 농축되어 **S**를 얻었다. LCMS m/z : 364.97 $[M+1]^+$.

반응식 T

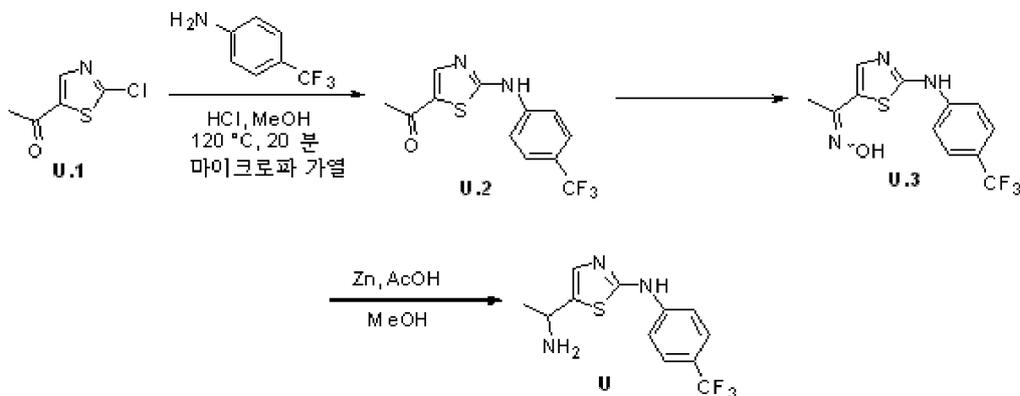


[0623]

[0624] **화합물 T 합성.** 2-아미노-2-메틸-프로피온산 (**S.1**)을 대신하여 1-아미노-사이클로프로판카복실산으로 반응식 **S**에 따라 **T**를 합성하였다.

반응식 U.

[0625]



[0626]

[0627] **화합물 U.2 합성.** 2 mL 반응 바이알에 1,4-디옥산 (5 mL, 0.02 mmol) 중의 **U.1** (50 mg, 0.2 mmol), 4-트리플루오로메틸벤젠아민 (30 mL, 0.24 mmol), MeOH (500 mL) 및 4 M HCl이 충전되었다. 혼합물은 마이크로파 오픈에서 20 분간 120 °C에서 가열되었다. 본 조질 혼합물은 분취용 역상 HPLC로 정제되어 **U.2** (30 mg, 50%)을 얻었다. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 11.2 (br s, 1H), 8.2 (s, 1H), 7.8-7.9 (d, 2H), 7.7-7.8 (d, 2H), 2.4 (s, 3H); m/z 287 $[M+1]^+$.

[0628]

화합물 U.3 합성. 메탄올 (20 mL)에 녹인 **U.2** (1.0 g, 3.49 mmol) 용액에 0 °C에서 피리딘 (1.17 mL, 13.98 mmol) 및 하이드록실아민 염산염 (485 mg, 6.99 mmol)이 첨가되었다. RT에서 밤샘 교반 후, 메탄올은 제거되었고 잔류물은 물로 희석되었다. 형성된 고체는 여과로 수거되어 화합물 **U.3** (800mg, 80%)을 얻었다. ^1H NMR (시스, 트랜스 이성질체 혼합물, DMSO- d_6 200 MHz) δ : 11.4 및 11.1 (1H, -OH), 10.7-10.8 (br s, 1H), 7.8-7.9 (d, 2H), 7.8 및 7.6 (s, 1H), 7.6-7.7 (d, 2H), 2.1 및 2.2 (s, 3H); m/z 302 $[M+1]^+$.

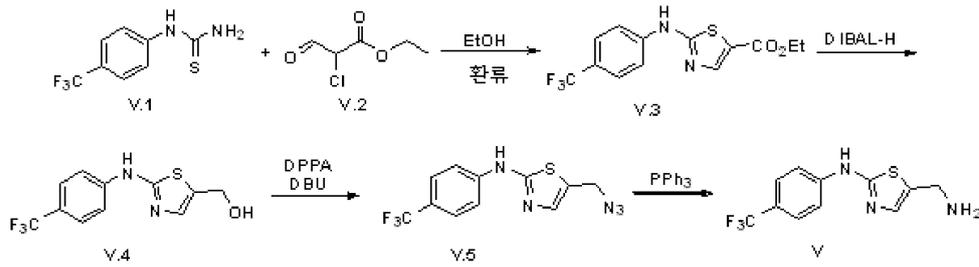
[0629]

화합물 U 합성. 1:1 에탄올 및 아세트산 (30 mL)에 녹인 **U.3** (800mg, 2.65 mmol) 혼합물에 Zn 분말 (1g, 15.9 mmol)이 첨가되었다. RT에서 밤샘 교반 후, 용매들은 유거되었고 잔류물을 물로 취하였다. 용액은 NH_4OH 로 염기성화, EtOAc로 추출 및 농축되었다. 조질화합물은 DCM 내지 DCM에 녹인 2-4% MeOH을 용출액으로 사용하여 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 **U**를 갈색 고체 (500mg, 65.61%)로 얻었다. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz) δ : 10.4-10.6 (br s, 1H), 7.8-7.9 (d, 2H), 7.6-7.7 (d, 2H), 7.1 (s, 1H), 4.2-4.3 (m, 1H), 1.3-1.4 (d, 3H); m/z 288 $[M+1]^+$.

[0630]

화합물 Ua 및 Ub 합성. 화합물 **U** (440 mg)을 Chiralpak AS-H (2 x 25cm)상에서 30% 이소프로판올(0.1% Et_2NH)/ CO_2 용출액으로 100 bar 및 60 mL/분에서 및 220 nM에서 모니터링하는 분취용 키랄 SFC에 의해 206 mg **Ub** (ee >99%)이 제1 용리피크로 및 186 mg **Ua** (ee >99%)이 제2 용리피크로 나타났다.

반응식 V.



[0631]

[0632]

화합물 V.3 합성. 에탄올 (100 mL)에 녹인 V.1 (10 g, 45.45 mmol) RT 용액을 V.2 (10.26 g, 68.18 mmol, Plouvier, B.; Bailly, C.; Houssin, R.; Henichart, J. P. *Heterocycles* **1991**, *32*, 693-701)로 처리하였고, 반응혼합물은 16 hr 환류 가열되었다. 에탄올 용매는 유거되었고 잔류물은 EtOAc에 용해되었다. 유기층은 중탄산나트륨 용액, 물, 및 염수로 세척되었고, 무수 Na₂SO₄상에서 건조, 여과, 및 진공하 농축되었다. 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, 100% 헥산 to 12% EtOAc-헥산)로 정제하여 V.3 을 황색 고체 (10g, 69.63%)로 얻었다.

[0633]

¹HNMR (CDC13, 200 MHz) δ 9.3-9.4 (br s, 1H, D2O exchangeable), 8.0 (s, 1H), 7.6-7.7 (d, 2H), 7.3-7.4 (d, 2H), 4.2-4.4 (q, 2H), 1.3-1.4 (t, 3H); m/z: 317 [M+1].

[0634]

화합물 V.4 합성. 무수 DCM (60 mL)에 녹인 V.3 (4g, 12.65 mmol) 용액이 질소 분위기 하에서 -78 °C로 냉각되었고, DIBAL-H (38 mL, 톨루엔 중의 1M 용액, 38 mmol)로 처리되었다. 반응물은 -78 °C에서 2 hr 교반되었고, NH₄Cl 포화용액으로 킨칭, 및 RT로 서서히 가온되었다. 반응혼합물은 셀라이트 통과시켰고, 필터 케이크는 DCM 로 세척되었다. 유기층은 분리되었고 무수 Na₂SO₄상에서 건조, 여과, 및 진공하 농축되었다. 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, 100% 헥산 내지 25% 에틸아세테이트-헥산)로 정제되어 V.4 을 백색 고체로 수득하였다 (1.8g, 52%). ¹HNMR (DMSO-D₆, 200 MHz) δ: 10.5 (s, 1H, D₂O exchangeable), 7.7-7.8 (d, 2H), 7.5-7.6 (d, 2H), 7.1 (s, 1H), 5.3 (t, 1H, D₂O exchangeable), 4.5 (s, 2H); m/z: 274.9 [M+1]⁺.

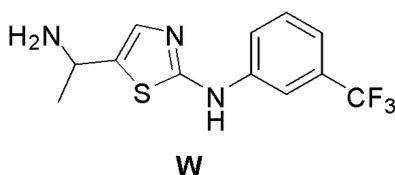
[0635]

화합물 V.5 합성. 톨루엔 (30 mL) 및 THF (10 mL)중의 V.4 (1.8g, 6.57 mmol) 용액이 얼음조에서 0 °C로 냉각되었고, 디페닐포스포닉 아지드 (2.835g, 13.139 mmol) 및 DBU (2g, 13.139 mmol)로 처리되었다. 반응혼합물은 RT에서 밤샘 교반되었다. 혼합물은 진공하에서 농축되었고 잔류물은 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제되어 V.5 (1g, 51%) 을 황색 고체로 얻었다. ¹HNMR (1H, CDC13, 200 MHz) δ: 7.6-7.7 (d, 2H), 7.5-7.6 (d, 2H), 7.3 (s, 1H), 4.4(s, 2H); m/z: 300 [M+1]⁺.

[0636]

화합물 V 합성. THF (20 mL) 및 물 (1 mL)에 녹인 SBN-69-5 (500mg, 1.672 mmol) 용액은 트리페닐포스핀 (657mg, 2.508 mmol)으로 처리되었다. 혼합물은 RT에서 밤샘 교반되었다. 용매들은 증발되었고 잔류물은 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, 100% DCM to 2.5% MeOH/DCM)로 정제되어 갈색 고체인 생성물을 얻었다. (300mg, 65.78%). ¹HNMR: (1H, DMSO-D₆, 200 MHz) δ: 10.4-10.6 (br s, 1H), 7.7-7.9(d, 2H), 7.6-7.7 (d, 2H), 7.1 (s, 1H), 3.9 (s, 2H); m/z: 274 [M+1]⁺.

반응식 W.

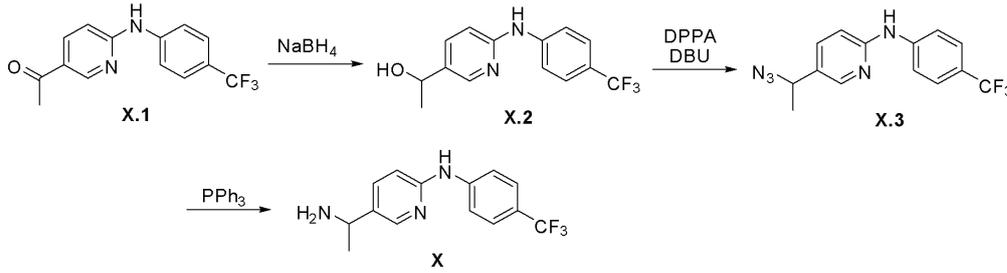


[0637]

[0638]

화합물 W 합성. 4-트리플루오로메틸아닐린을 대신하여 3-트리플루오로메틸아닐린으로 반응식 U 에 따라 W를 합성하였다.

반응식 X.



[0639]

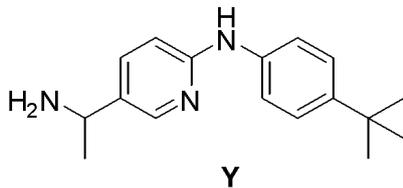
[0640] **화합물 X.1 합성.** 1-(2-클로로티아졸-5-일)에탄온 (U.1) 대신 1-(6-클로로-3-피리디닐)-1-에탄온을 이용하여 반응식 U 에 따라 X.1 을 합성하였다 .

[0641] **화합물 X.2 합성.** 30 mL 에탄올에 녹인 X.1 (804 mg, 2.87 mmole) 현탁액은 수소화붕소나트륨 (0.217 g, 5.74 mmol)으로 처리되었고, 반응혼합물은 RT에서 16 hr 교반되었다. 혼합물은 농축되어 완전히 건조되고 잔류물은 EtOAc 및 H₂O에 용해되었다. 유기층은 분리되었고, MgSO₄상에서 건조, 여과, 및 농축되었고, 10 g SiO₂에 흡착되었다. 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (40 g SiO₂, 10% EtOAc/헥산로 5분 후 60% EtOAc/헥산으로 15 분에 걸쳐 구배)로 정제되어 738 mg (91%) X.2을 맑은 오일로 얻었고 서서히 백색 고체로 고형화되었다. LCMS, m/z = 284 [M+1]⁺.

[0642] **화합물 X.3 합성.** 무수 DCM (10 mL)에 녹인 X.2 (738 mg, 2.61 mmol) 용액은 얼음조에서 냉각되었고 디페닐포스포닉 아지드 (0.817 mL, 3.79 mmol)로 적가 방식 처리되고, 15분 교반되었다. 1,8-디아자바이사이클로[5.4.0]운데크-7-엔 (0.567 mL, 3.79 mmol)이 적가되었다. 반응혼합물은 얼음조에서 1 hr 교반되었고, RT로 가온 및 16 hr 교반되었다. 반응혼합물은 EtOAc 및 H₂O로 분배되었다. 유기층은 MgSO₄상에서 건조, 여과, 및 농축, 5 g SiO₂에 흡착되었다. 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (40 g SiO₂, 5% EtOAc/헥산 이후 40% EtOAc/헥산로 구배)로 X.3 (464 mg, 58%) 을 황색 점성 오일로 수득하였다. LCMS m/z = 292 [M+H].

[0643] **화합물 X 합성.** THF (10 mL) 및 H₂O (3 mL)에 녹인 X.3 (463 mg, 1.51 mmol) 용액은 트리페닐포스핀 (0.593 g, 2.26 mmol)으로 처리되었고 60 °C에서 16 hr 가열되었다. 반응혼합물은 RT로 냉각, EtOAc로 희석 및 1 N HCl (2x10mL)로 추출되었다. 수성층은 10% NaOH을 첨가하여 염기성화 및 EtOAc (2x)로 추출되었다. 합쳐진 유기층들은 MgSO₄상에서 건조, 여과, 및 농축되어 X (316 mg, 75%)을 점성 오일로 얻었고 방치하여 백색 고체로 고형화되었다. LCMS m/z = 282 [M+H].

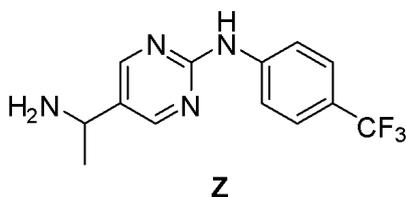
반응식 Y.



[0644]

[0645] **화합물 Y 합성.** 4-*t*-부틸-아닐린을 4-트리플루오로메틸아닐린 대신 사용하여 반응식 X 에 따라 Y를 합성하였다.

반응식 Z.

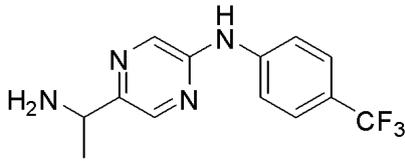


[0646]

[0647] **화합물 Z 합성.** 1-(2-클로로피리미딘-5-일)에탄온 (Bioorg. Med. Chem. 2005, 13, 3707)을 1-(2-클로로티아졸-

5-일)에탄온 (U.1) 대신 사용하여 반응식 U 및 X 에 따라 Z를 합성하였다.

반응식 AA.

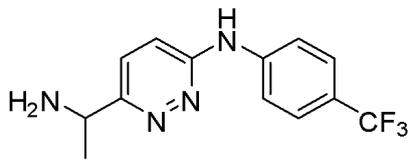


AA

[0648]

[0649] **화합물 AA 합성.** 1-(2-클로로피라진-5-일)에탄온 (*Bioorg. Med. Chem.* 2005, 13, 3707)을 1-(2-클로로티아졸-5-일)에탄온 (U.1) 대신 사용하여 반응식 U 및 X 에 따라 AA를 합성하였다.

반응식 BB.

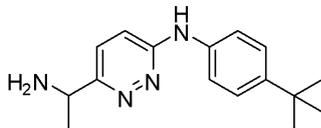


BB

[0650]

[0651] **화합물 BB 합성.** 1-(2-클로로피리다진-5-일)에탄온 (*Bioorg. Med. Chem.* 2005, 13, 3707)을 1-(2-클로로티아졸-5-일)에탄온 (U.1) 대신 사용하여 반응식 U 에 따라 BB를 합성하였다.

반응식 CC.

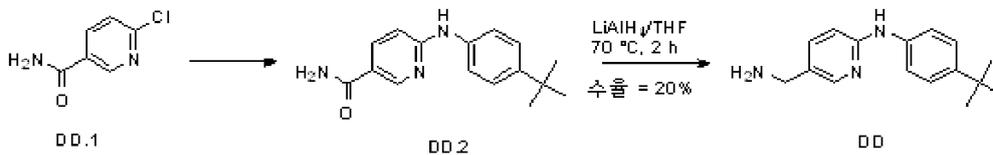


CC

[0652]

[0653] **화합물 CC 합성.** 1-(2-클로로피리다진-5-일)에탄온 (*Bioorg. Med. Chem.* 2005, 13, 3707) 을 1-(2-클로로티아졸-5-일)에탄온 (U.1) 대신 및 4-*t*-부틸아닐린을 4-트리플루오로메틸아닐린 대신 사용하여 반응식 U에 따라 CC 을 합성하였다.

반응식 DD.

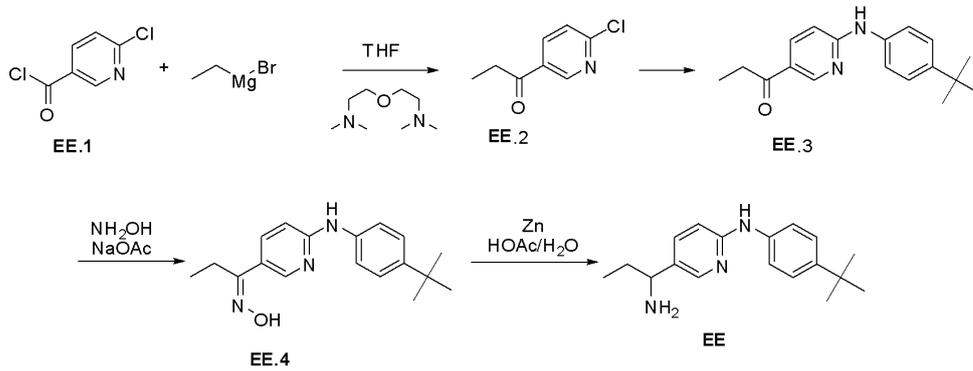


[0654]

[0655] **화합물 DD.2 합성.** 화합물 DD.2는 반응식 U에 기재된 바와 같이 합성되었다. m/z 270 $[M+1]^+$.

[0656] **화합물 DD 합성.** THF (5 mL)에 녹인 DD.2 (200 mg, 0.7 mmol) 혼합물에 리튬 테트라하이드로알루미늄에이트 (90 mg, 2.0 mmol)가 첨가되었고 70 °C 에서 2 hr 가열되었다. 25 °C으로 냉각 후, 혼합물은 얼음물, 이어 첨가된 1 N NaOH로 켄칭되었다. 형성된 고체는 여거되었고, 여과액은 농축되고 분취용 역상HPLC로 더욱 정제되어 DD (40 mg, 20%)을 얻었다. m/z 256 $[M+1]^+$.

반응식 EE.



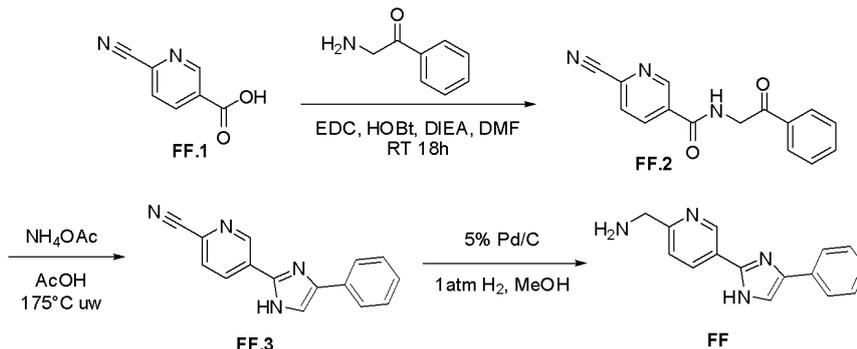
[0657]

[0658] **화합물 EE.2 합성.** (불꽃 건조된 바이알에 있는) 테트라하이드로푸란 (7.0 mL) 중의 에탄아민, 2,2'-옥시비스 [N,N-디메틸- (0.50 mL, 2.6 mmol) 용액에 0 °C에서 테트라하이드로푸란(2.6 mL, 2.6 mmol)에 녹인 1.0 M 에틸 마그네슘 브로마이드가 첨가되었다. 0-5 °C에서 15분 교반 후, 본 혼합물을 서서히 (불꽃 건조된 바이알에 있는) 테트라하이드로푸란(4.0 mL)에 녹인 EE.1 (350 mg, 2.0 mmol) 용액에 -60 °C에서 10분에 걸쳐 첨가하였고 생성 혼합물은 -60 °C에서 8분 추가로 교반되었다. 혼합물은 염화암모늄 수용액으로 킨칭되었다. 수성층은 EtOAc로 추출되었다. 유기층은 농축되어 EE.2 을 백색 고체 (250 mg, 74%)로 얻었다. m/z 170 [M+1]⁺.

[0659]

화합물 EE 합성. 화합물 EE는 반응식 U에 기술된 바와 같이 합성되었다. m/z 284 [M+1]⁺.

반응식 FF.



[0660]

[0661] **화합물 FF.2 합성.** 50 mL 환저 플라스크에서, FF.1 (0.949 g, 0.641 mmole), 2-아미노-1-페닐에탄온 (1.10 g, 0.00641 mole), 및 1-하이드록시벤조트리아졸 (0.866 g, 0.641 mmole)이 DMF (20 mL)에 용해되었다. 혼합물은 N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카르보다이미드 염산염 (1.474 g, 0.7691 mmole) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (1.12 mL, 0.641 mmole)으로 처리되었다. 황색 반응혼합물은 RT에서 18 hr 교반되었고 200 mL EtOAc로 희석되었다. 유기층은 2x 50 mL 물로 세척되었다. 백색 고체로 FF.2이 침전되었고 여과되어 수거되었다. 여과액은 50 mL 염수로 세척되었고, Na₂SO₄상에서 건조, 및 농축되었다. 합쳐진 고체는 Et₂O로 분쇄되어 1.55 g (0.0064 mol, 91%) FF.2을 얻었다.

[0662]

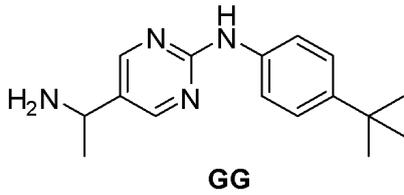
화합물 FF.3 합성. 20 mL 마이크로파 반응 바이알에서 FF.2 (1.5 g, 0.0565 mole) 및 암모늄 아세테이트 (0.262 g, 0.023 mole)가 아세트산 (10.0 mL)에 현탁되었다. 혼합물은 RT에서 1 hr 교반되었고 이후 175 °C에서 15분 마이크로파 조사하에 가열되었다. 아세트산은 진공중 제거되었고 생성잔류물은NaHCO₃ 포화 (수용액)100 mL로 pH 7로 중화되었고 200 mL EtOAc 존재하에서 고형화되었다. 수성층은 2x75mL EtOAc로 세척되었다. 합쳐진 유기층들은 Na₂SO₄상에서 건조, 여과, 및 농축되어 오렌지색 타르(tar)를 얻었다. 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, 50% EtOAc/헥산에서100% EtOAc로 구배)로 정제하여 250 mg (18%) FF.3을 얻었다.

[0663]

화합물 FF 합성. 5 mL 마이크로파 반응 바이알에서 FF.3 (0.250 g, 1.02 mmole) 및 5% Pd/C (0.2 g)이 메탄올 (4 mL)로 취해졌다. 반응물은 H₂ 풍선하에 RT에서 24 hr 교반되었다. 혼합물은 셀라이트를 통과 여과되었고 농

측되어 250 mg FF을 얻었다.

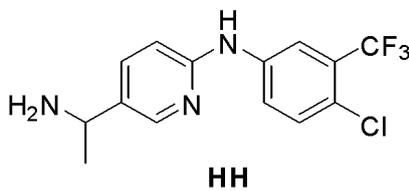
반응식 GG.



[0664]

[0665] **화합물 GG 합성.** 1-(2-클로로피리미딘-5-일)에탄온 (*Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 3707)을 1-(2-클로로티아졸-5-일)에탄온 (U.1) 대신 및 4-*t*-부틸아닐린을 4-트리플루오로메틸아닐린 대신 사용하여 **반응식 U** 및 **반응식 X**에 따라 **GG**를 합성하였다.

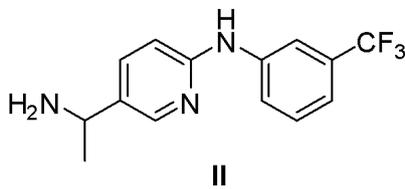
반응식 HH.



[0666]

[0667] **화합물 HH 합성.** 4-클로로-3-트리플루오로메틸아닐린을 4-트리플루오로메틸아닐린 대신 사용하여 **반응식 X**에 따라 **HH**를 합성하였다. LCMS $m/z = 316 [M+1]^+$.

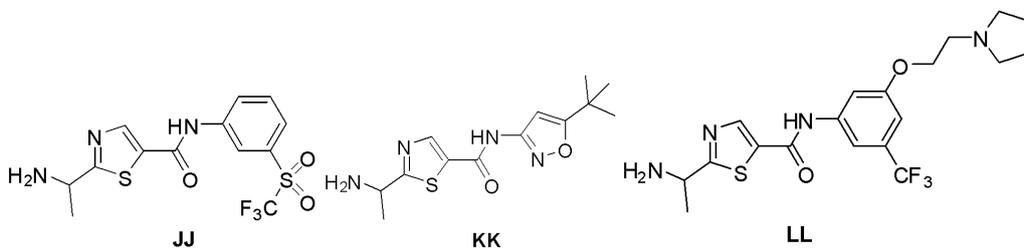
반응식 II.



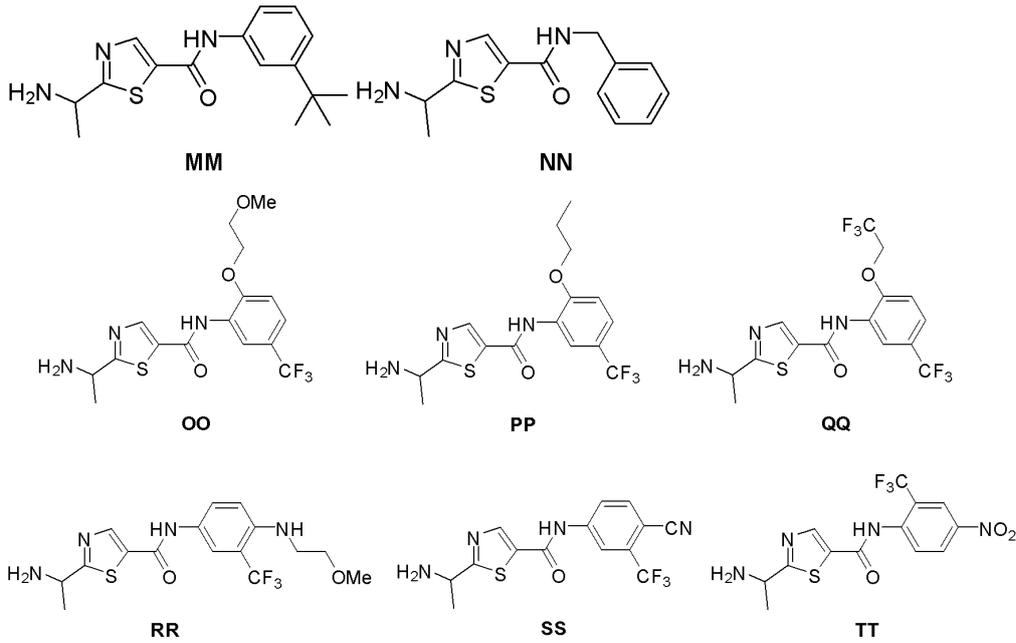
[0668]

[0669] **화합물 II 합성.** 3-트리플루오로메틸아닐린을 4-트리플루오로메틸아닐린 대신 사용하여 **반응식 X**에 따라 **II**를 합성하였다.

[0670] **화합물들 JJ - TT 합성.** 화합물들 **JJ - TT**은 화합물 **A.6** 대신 적합하게 치환된 아닐린을 사용하여 **반응식 D**에 따라 합성되었다.

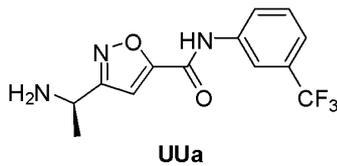


[0671]

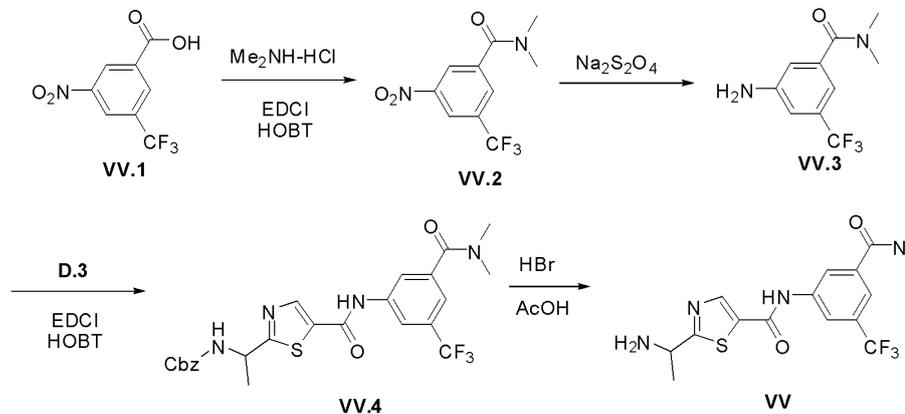


[0672]

[0673] **화합물 UUa.** 화합물 UUa는 3-트리플루오로메틸아닐린을 4-메틸-3-트리플루오로메틸-페닐아민 대신 사용하여 반응식 M에 따라 합성될 수 있다.



반응식 VV.



[0674]

[0675] **VV.2 합성.** DMF (20 ml) 중의 VV.1 (2 g, 0.0085 mol), 디메틸아민 염산염 (1g, 0.0127 mol), EDCI (4.0 g, 0.0212 mol), HOBT (574 mg, 0.0042 mol) 및 DIPEA (1.4g, 0.0110 mol) 용액은 80 °C에서 16 hr 교반되었다. 반응혼합물은 물 (50 ml)로 희석되었고 에틸아세테이트 (3x 100 ml)로 추출되었다. 합쳐진 유기층들은 물 (3x 50 ml)로 세척, Na₂SO₄상에서 건조 및 감압하 농축되었다. 생성 조질물질은 컬럼 크로마토그래피로 정제되어 갈색 액체로써 VV.2 을 얻었다(1.4g, 63%): ¹H-NMR (CDC13, 200 MHz): δ 8.61(s, 1H), 8.58 (s, 1H); 8.11 (s, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.13 (s, 3H); m/z: 263 [M+1]⁺.

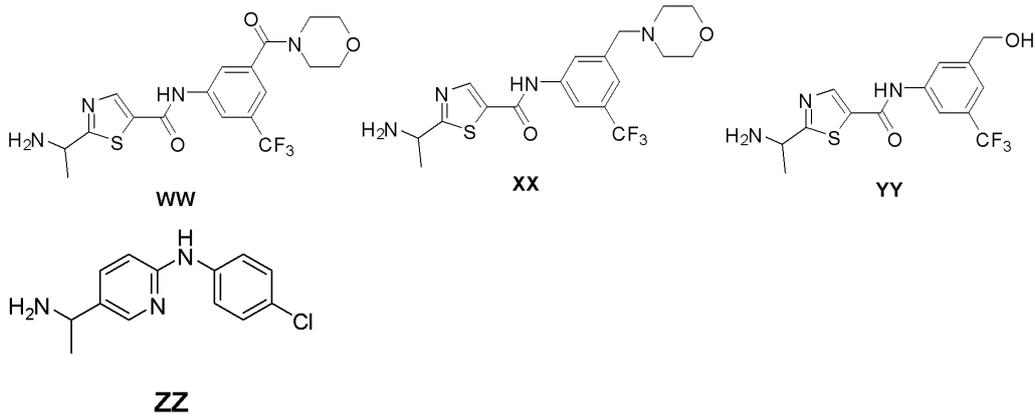
[0676] **VV.3 합성.** MeOH (13 ml) 및 물 (13ml) 중의 VV.2 (1.3g, 0.0049 mol), 소듐 디티오나이트 (3.4g, 0.0198 mol), 탄산나트륨 (1g, 0.0099 mol) 용액은 RT에서 2 hr 교반되었다. 휘발물질은 감압하 제거되었고 에틸아세테이트 (3x 100 ml)로 추출되었다. 합쳐진 유기층들은 Na₂SO₄ 상에서 건조 및 감압하 농축되어 VV.3 을 밝은 황색 고체

(600 mg, 54.5%)로 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ 7.0 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.13 (s, 3H); m/z : 233 $[\text{M}+1]^+$.

[0677] **VV.4 합성.** 화합물 **VV.4**은 화합물 **D.4**에 대한 **반응식 D**에 기재된 바와 같이 합성되었다. m/z : 521 $[\text{M}+1]^+$.

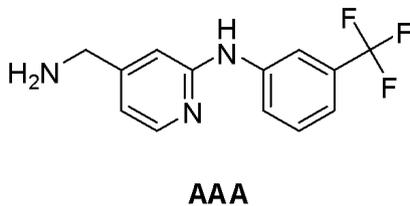
[0678] **VV 합성.** 화합물 **VV**은 화합물 **D**에 대한 **반응식 D**에 기재된 바와 같이 합성되었다. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 200 MHz): δ 8.58 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 5.40-5.38 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 1.80 (d, $J=7.0$ Hz, 2H); m/z : 387 $[\text{M}+1]^+$.

[0679] **화합물들 WW-YY.** 적당한 아민을 이용하여, **반응식 VV**에 예시된 바와 같이 다음 아민들이 합성될 수 있다.



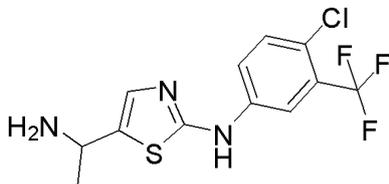
[0680]

[0681] **화합물 ZZ 합성.** 4-클로로아닐린을 4-트리플루오로메틸아닐린 대신 사용하여 **반응식 X**에 따라 화합물 **ZZ**이 합성되었다. MS m/z 248.1 $[\text{M}+1]^+$.



[0682]

[0683] **화합물 AAA 합성.** 2-클로로이소니코틴아미드를 화합물 **DD.1** 대신 및 3-트리플루오로메틸아닐린을 4-*t*-부틸아닐린 대신 사용하여 **반응식 DD**에 따라 화합물 **AAA**이 합성되었다. MS m/z 268 $[\text{M}+1]^+$.

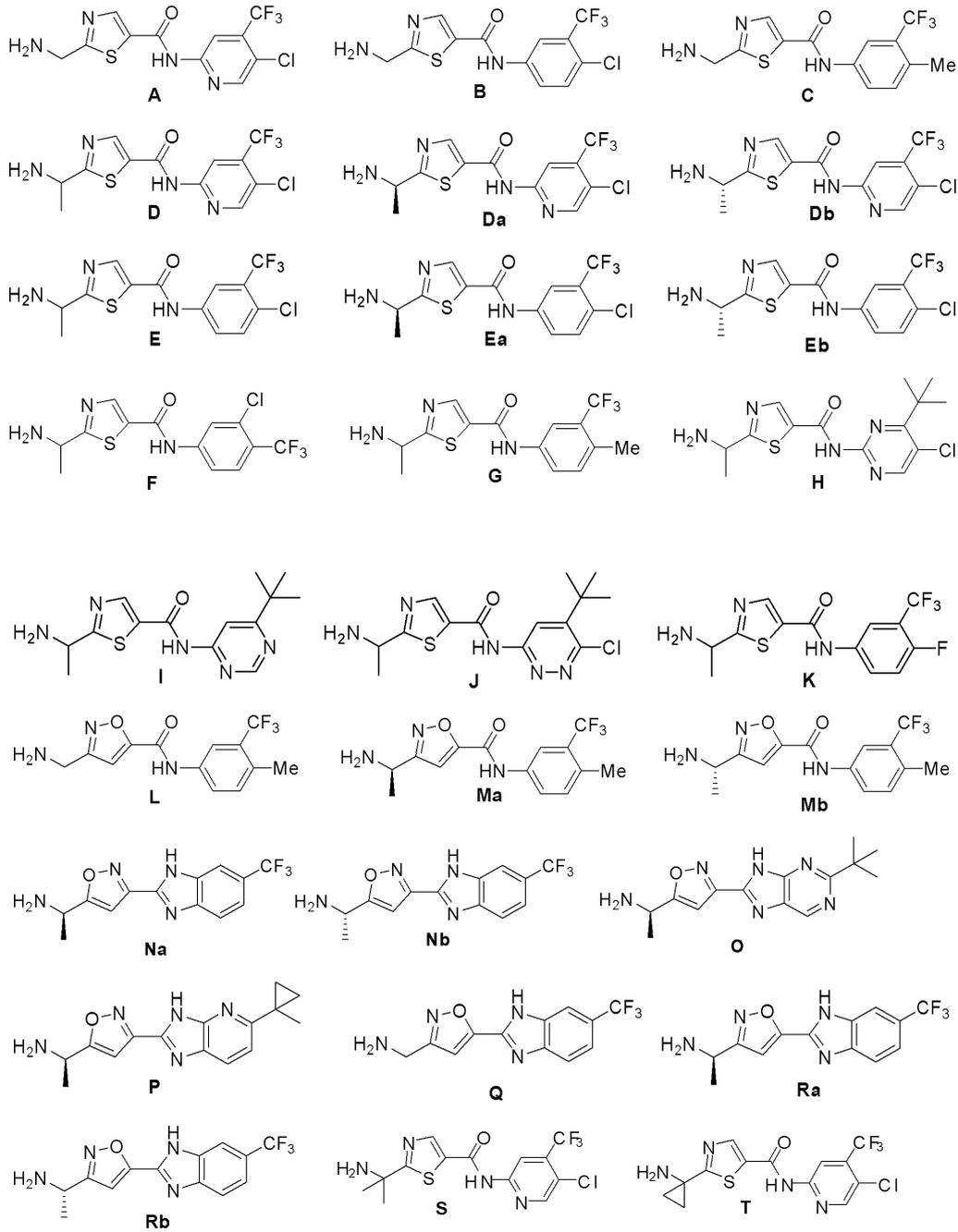


[0684]

[0685] **화합물 BBB 합성.** 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)아닐린을 4-트리플루오로메틸아닐린 대신 사용하여 **반응식 U**에 따라 화합물 **BBB**이 합성되었다. MS m/z 322 $[\text{M}+1]^+$.

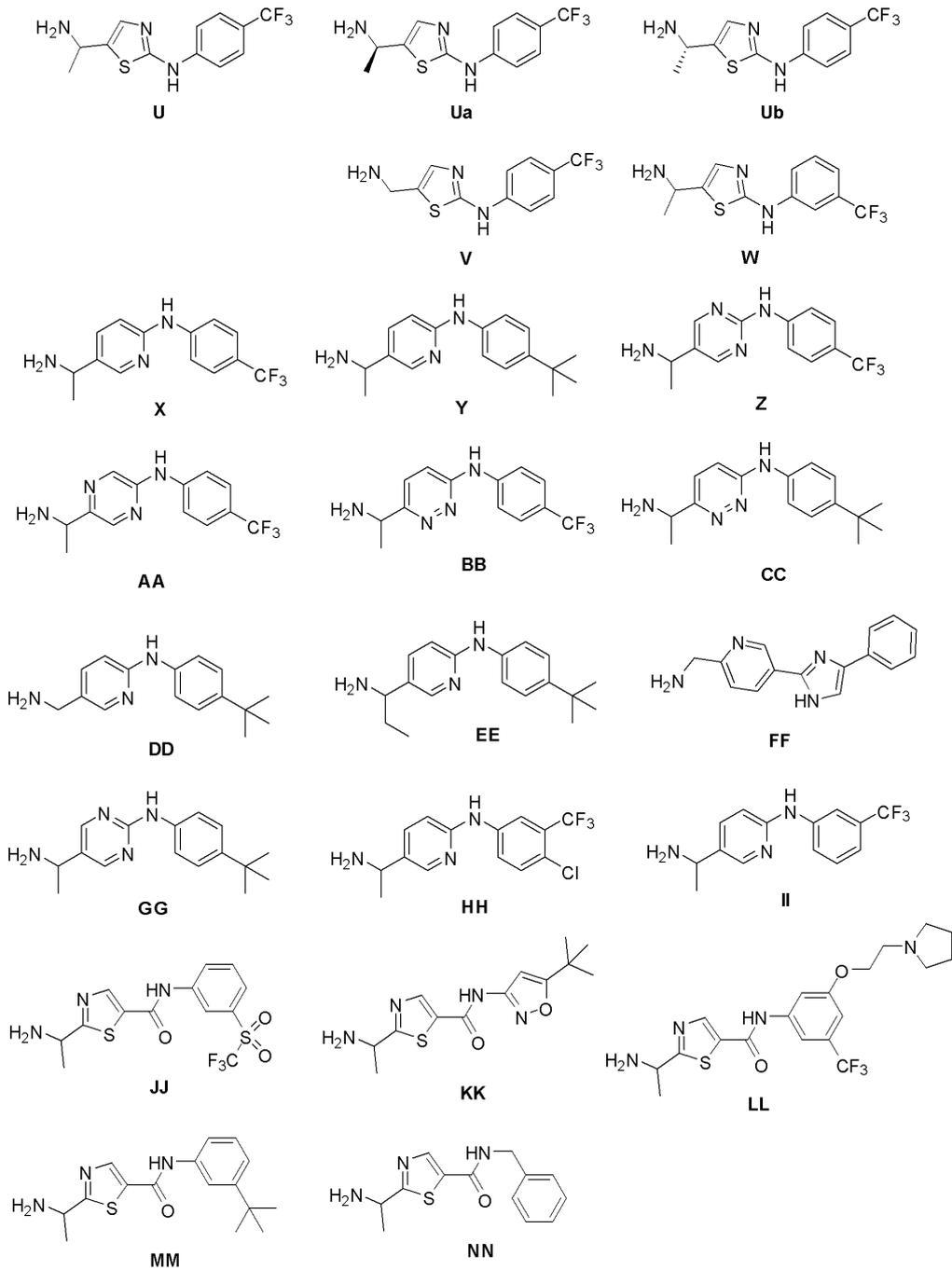
[0686] 소정 예들에서, 본 발명의 화합물들을 제조하기 위한 화학식 $-\text{NH}_2-\text{L}^1-\text{Cy}^1-\text{L}^2-\text{Cy}^2$ 의 화합물은 아래 표 2에 개시된 것들로부터 선택된다.

표 2. 예시적 -NH₂-L¹-Cy¹-L²-Cy² 잔기들

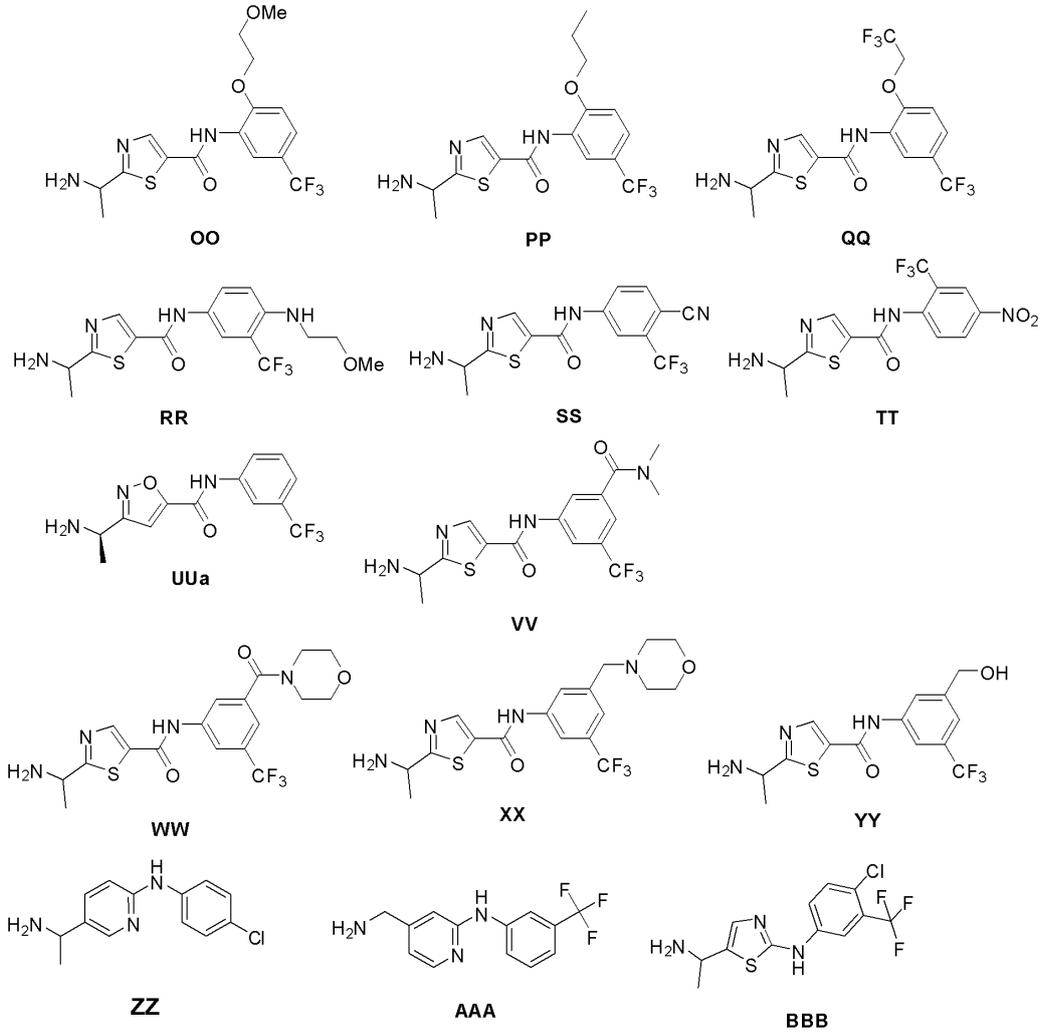


[0687]

[0688]



[0689]

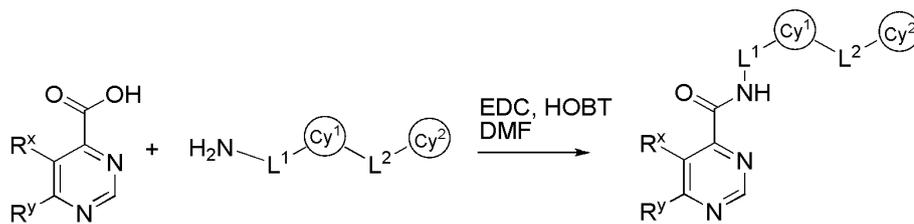


[0690]

[0691]

피리미딘 ("좌측") 및 $-L^1-Cy^1-L^2-Cy^2$ 잔기의 일반적인 커플링

반응식 **ZZ**.



[0692]

[0693]

DMF (50 당량) 중의 산 (1.3-1.6 당량), 아민 (1 당량), 및 HOBT (0.3 당량) 용액에 N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카르보디이미드 염산염 (1.5 당량) 및 디이소프로필에틸아민 (1.0 당량)이 첨가되었다. 아민이 염으로 사용되면 최소한 추가 일 당량의 디이소프로필아민이 첨가되었다. 반응혼합물은 RT에서 3-16 hr 교반되었고, LCMS로 모니터링되었다. 반응 완결 후, 용액은 EtOAc로 희석, 물 및 염수로 세척되었다. 용매는 유기상에서 제거되었고 잔류물은 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (용출액으로 EtOAc/헥산 또는 MeOH/CH₂Cl₂) 또는 역상 분취용 HPLC (이동상: 아세토니트릴/물, 0.1% TFA 또는 0.1% 포름산으로 완충)로 정제되어 원하는 생성물을 얻었다. 최종 생성물이 키랄성인 경우, 키랄 순도는 Chiralcel OC 또는 OJ-H 컬럼을 이용한 (이동상: 에탄올/헥산, 0.1% 디에틸아민으로 완충) 키랄 HPLC로 모니터링되었다.

[0694]

대안적 방법으로, 건조된 세정 플라스크는 산 (1.05 당량), 아민 (1.00 당량), 및 HOBT (0.20 당량)로 질소 분

위기 하에서 충전되었다. 플라스크에 DMF (22.65 당량)가 첨가되었고 혼합물은 25 °C에서 모든 고체가 용해될 때까지, 또는 30분 교반되었다. 용액/슬러리에 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 염산염 (EDC) (1.05-1.15 당량) 이 고체로써 분량씩 첨가되면서 플라스크 내부 온도를 35 °C이하로 유지시켰다. 반응혼합물은 25 °C에서 2-3 hr 교반되었고, LCMS로 관찰되었다. 반응 완결 후, 용액은 1-부탄올 (9.59 당량)로 희석되었고 플라스크 내용물은 60 °C로 가열되었다. 뜨거운 용액에 물 (486.7 당량)이 적기되어 결정화가 개시되었다. 고체는 여과되어 수거되고 물로 3회 세척되었다. 젖은 케이크는 질조하에 건조된 세정 플라스크에 다시 충전되었다. 고체 고체에 물 (194 to 292 당량)이 교반되면서 첨가되었다. 고체는 3 hr 동안 혼합되었고, 여과되어 수거되었다. 젖은 케이크는 물로 3회 세척되고, 50 °C에서 진공하 일ջ중량으로 건조되었다. (최종 생성물이 키랄성인 경우, 키랄 순도는 Chiralcel OC, OC-H 또는 OJ-H 컬럼을 이용한 (이동상: 에탄올/헥산, 0.1% 디에틸아민으로 완충) 키랄 HPLC로 모니터되었다.

[0695] 일부 경우들에서, 추가적인 화학적 전환(들)이 아마이드 형성 후 수행되었다. 이런 경우에 다음 절차들이 활용되었다.

[0696] **일반적 THP 탈보호 조건들.** MeOH 중의 THP 보호된 알코올 0 °C 용액에 촉매성 p-톨루엔술폰산이 첨가되었고 반응혼합물은 1 hr 교반되었다. 고체 NaHCO₃ 이 첨가되었고 MeOH는 감압하 제거되었다. 반응혼합물은 물로 희석되었고 CH₂Cl₂로 추출되었다. 합쳐진 유기층들은 Na₂SO₄상에서 건조, 감압하 농축되어 원하는 알코올을 얻었다.

[0697] **일반적 아졸 환화 조건들.** 벤즈이미다졸 및 유사 유도체 제조에 적용되었다. 아미노 아마이드 (0.1 mmol) 및 아세트산 (2 mL, 40.0 mmol) 용액은 마이크로파에서 30분 170 °C에서 가열되었다. 용매는 제거되었고 고체는 MeOH로 분쇄되어 원하는 아졸을 얻었고 결정화 또는 컬럼 크로마토그래피로 정제되었다.

[0698] 표 3에 개시된 본 발명의 하기 화합물들은 상기 일반적 커플링 반응식 ZZ 에 의해 제조되었다.

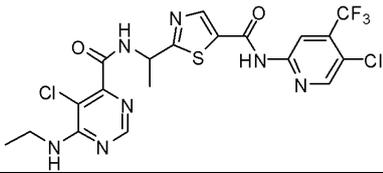
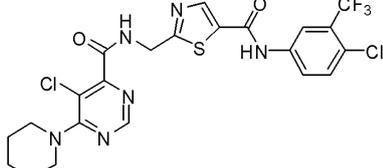
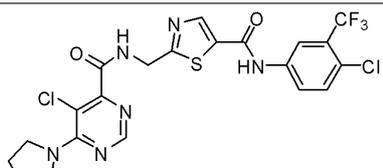
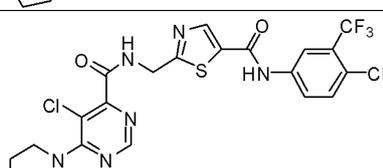
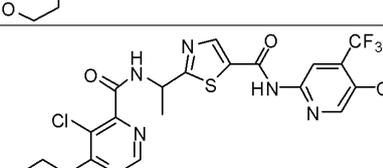
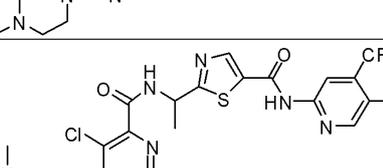
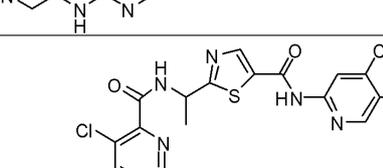
표 3. 화학식 I 의 예시적 화합물들

#	구조	특정 데이터
1aD		<i>m/z</i> 550 [M+1] ⁺ ; ¹ H NMR (200 MHz, DMSO-d ₆): δ 11.78 (bs, N-H), 9.53 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.63 (bs, 1H), 5.33 (q, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 3.50-3.41 (m, 4H), 1.57 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H).
1bD		<i>m/z</i> 564 [M+1] ⁺
1cD		<i>m/z</i> 619 [M+1] ⁺
1dD		<i>m/z</i> 604 [M+1] ⁺

[0699]

#	구조	특징 데이터
1eB		m/z 620 [M+1] ⁺
1fB		m/z 596 [M+1] ⁺
1gB		m/z 604 [M+1] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, methanol-d ₄): δ 8.53 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.22 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 7.95 (dd, <i>J</i> = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 4.08 (brs, 2H), 4.00-3.96 (m, 2H), 3.82-3.67 (m, 6H), 3.51-3.47 (m, 2H), 3.28-3.20 (m, 2H).
1hB		m/z 618 [M+1] ⁺
1iD		m/z 548 [M+1] ⁺
1jD		m/z 520 [M+1] ⁺
1jDa		m/z 520 [M ⁺ + 1]; ¹ HNMR: (DMSO-d ₆ , 400MHz) δ: 11.8 (s, 1H, NH), 9.5 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.79-7.75 (m, 1H), 5.40-5.32 (m, 1H), 2.94 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 3H), 1.61 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H).

[0700]

#	구조	특징 데이터
1kD		m/z 534 [M+1] ⁺
1lB		m/z 559 [M+1] ⁺
1mB		m/z 545 [M+1] ⁺
1nB		m/z 561 [M+1] ⁺
1oD		m/z 589 [M+1] ⁺
1pD		m/z 577 [M+1] ⁺
1qD		m/z 591 [M+1] ⁺

[0701]

#	구조	특징 데이터
1rB		m/z 534 [M+1] ⁺
1rD		m/z 549 [M+1] ⁺
1rNa		m/z 595 [M+1] ⁺
2aD		m/z 583 [M+1] ⁺ ; ¹ H NMR δ 9.66 (d, NH), 8.77 (s, 1H), 8.76 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 8.57 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 5.39 (q, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 1.60 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H)
2bD		m/z 583 [M+1] ⁺
2cD		m/z 601 [M+1] ⁺
2dD		m/z 601 [M+1] ⁺
2eD		m/z 613 [M+1] ⁺

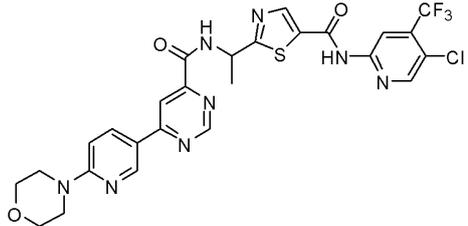
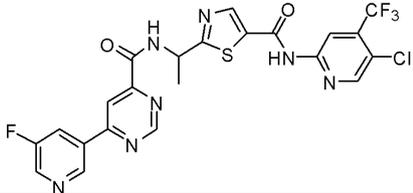
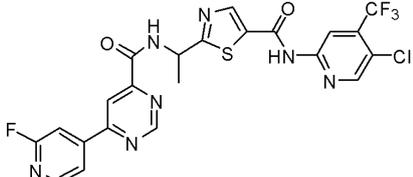
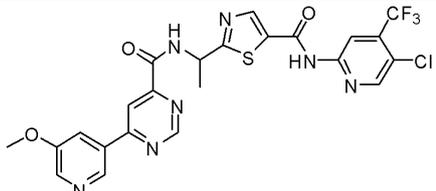
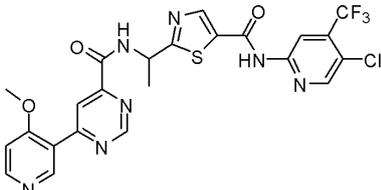
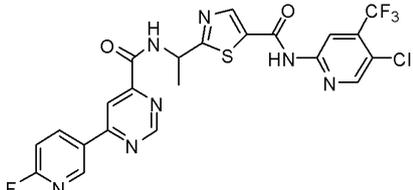
[0702]

#	구조	특징 데이터
2fD		m/z 613 [M+1] ⁺
3aD		m/z 521 [M+1] ⁺ ; ¹ H NMR δ 8.72 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 5.50 (q, J = 7.0 Hz, 1H) 4.15 (s, 3H), 1.70 (d, J = 7.0 Hz, 2H).
3bD		m/z 578 [M+1] ⁺
3cD		m/z 592 [M+1] ⁺
4aD		m/z 534 [M+1] ⁺
4aDa		m/z 534 [M+1] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, methanol-d ₄): δ 9.37 (bs, 1H), 8.70 (d, J = 8 Hz, 2H), 8.61 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.21 (d, J = 8 Hz, 2H), 5.53 (q, J = 8 Hz, 1H), 1.71 (d, J = 8 Hz, 1H).
4aNa		m/z 480 [M+1] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, Methanol-d ₄): δ 9.52 (s, 1H), 8.94 (brs, 2H), 8.72 (s, 1H), 8.62 (brs, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.65 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 1.82 (d, J = 7.0 Hz, 3H).
4bD		m/z 534 [M+1] ⁺

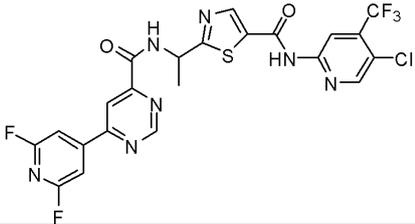
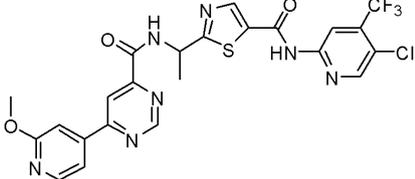
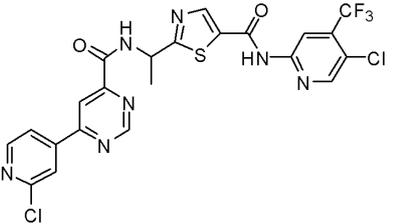
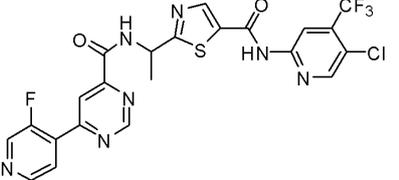
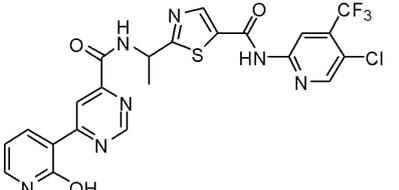
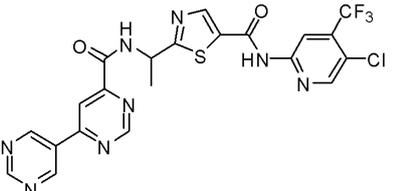
[0703]

#	구조	특징 데이터
4bDa		m/z 534 [M+1] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, methanol-d ₄): δ 9.55 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.96 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.88 (m, 1H), 5.64 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 1.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H)
4bO		m/z 470 [M+1] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.80 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.84 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.75 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.70 (dd, J = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 5.65 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 1.82 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.42 (s, 9H)
4eD		m/z 552 [M+1] ⁺
4eDa		m/z 551 [M+1] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃ -d ₄): δ 9.43 (s, 1H), 8.74 (m, 2H), 8.71 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.44 (m, 1H), 5.67 (m, 1H), 1.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H)
4dD		m/z 568 [M+1] ⁺
4cD		m/z 523 [M+1] ⁺

[0704]

#	구조	특징 데이터
4fD		m/z 619 [M+1] ⁺
4gD		m/z 551 [M+1] ⁺
4hD		m/z 552 [M+1] ⁺
4iD		m/z 564 [M+1] ⁺
4jD		m/z 564 [M+1] ⁺
4kD		m/z 552 [M+1] ⁺

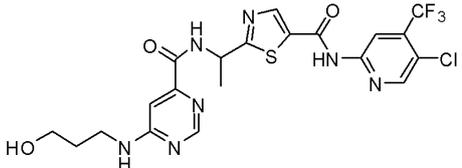
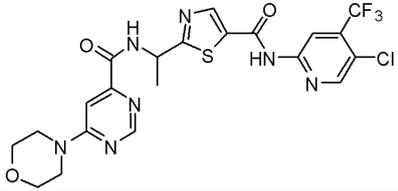
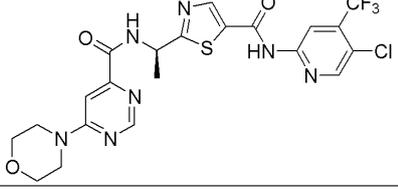
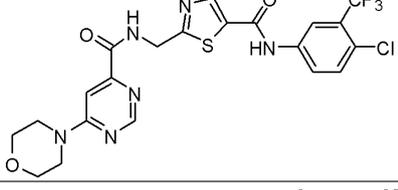
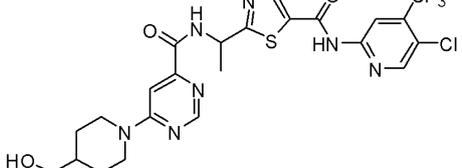
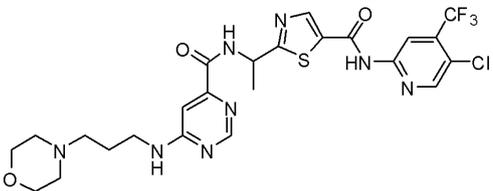
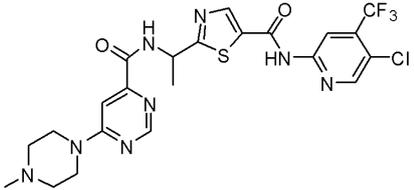
[0705]

#	구조	특징 데이터
4lD		m/z 570 [M+1] ⁺
4mD		m/z 564 [M+1] ⁺
4nD		m/z 569 [M+1] ⁺
4oD		m/z 552 [M+1] ⁺
4pD		m/z 550 [M+1] ⁺
4qD		m/z 535 [M+1] ⁺

[0706]

#	구조	특징 데이터
4qDa		m/z 535 [M+1] ⁺
4rD		m/z 550 [M+1] ⁺
4sD		m/z 549 [M+1] ⁺
4tD		m/z 573 [M+1] ⁺
5aD		m/z 585 [M+1] ⁺ ;
5aDa		m/z 585 [M+1] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, Methanol-d ₄): δ 8.62 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 5.53 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 3.80 (brs, 4H), 3.72 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.64 (t, J = 6.0 Hz, 4H), 2.60 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.75 (d, J = 7.4 Hz, 3H).
5bD		m/z 516 [M+1] ⁺

[0707]

#	구조	특징 데이터
5cD		m/z 530 [M+1] ⁺
5dD		m/z 542 [M+1] ⁺
5dDa		m/z 542 [M+1] ⁺
5dB		m/z 527 [M+1] ⁺
5eD		m/z 570 [M+1] ⁺
5fD		m/z 599 [M+1] ⁺
5gD		m/z 555 [M+1] ⁺

[0708]

#	구조	특징 데이터
5hD		m/z 569 [M+1] ⁺
5iA		m/z 486 [M+1] ⁺
5jD		m/z 486 [M+1] ⁺
5jDa		m/z 486 [M+1] ⁺ ; ¹ HNMR: (DMSO-d ₆ , 400MHz) δ: 11.8 (s, 1H, NH), 9.5 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.59-8.54 (m, 2H), 8.06-7.99 (m, 1H), 7.11 (brs, 1H), 5.42-5.38 (m, 1H), 2.89 (brs, 3H), 1.61 (d, J = 6.9 Hz, 3H).
5kD		m/z 514 [M+1] ⁺
5lA		m/z 529 [M+1] ⁺
5lD		m/z 543 [M+1] ⁺
5mD		m/z 557 [M+1] ⁺

[0709]

#	구조	특징 데이터
5nD		m/z 515 [M+1] ⁺
5oD		m/z 555 [M+1] ⁺
5qD		m/z 581 [M+1] ⁺
5pDa		m/z 569 [M+1] ⁺
5rD		m/z 595 [M+1] ⁺
5sD		m/z 625 [M+1] ⁺

[0710]

#	구조	특징 데이터
5tD		m/z 583 [M+1] ⁺
5uD		m/z 597 [M+1] ⁺
6aD		m/z 567 [M+1] ⁺
6bD		m/z 567 [M+1] ⁺
6cD		m/z 574 [M+1] ⁺
6dD		m/z 579 [M+1] ⁺
6eD		m/z 579 [M+1] ⁺
6fB		m/z 525 [M+1] ⁺

[0711]

#	구조	특징 데이터
6gD		m/z 549 [M+1] ⁺
6hD		m/z 549 [M+1] ⁺
6iD		m/z 567 [M+1] ⁺
6jD		m/z 567 [M+1] ⁺
7aD		m/z 525 [M+1] ⁺
8aD		m/z 559 [M+1] ⁺
8bD		m/z 573 [M+1] ⁺
9A		m/z 544 [M+1] ⁺ ; ¹ H NMR (300 MHz, Methanol-d4): δ 9.20 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.59 (s, 2H), 4.85 (brs, 2H);

[0712]

#	구조	특징 데이터
9D		m/z 558 [M+1] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.79 (s, 2H), 8.59 (s, 1H), 7.45 (s, 2H), 5.44 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 1.62 (d, J = 8.0 Hz, 3H).
10A		m/z 493 [M+1] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, methanol-d ₄): δ 8.64 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 4.89 (d, J = 4.0 Hz).
10D		m/z 506 [M+1] ⁺
10Da		m/z 506 [M+1] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, methanol-d ₄): δ 8.64 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 5.52 (q, J = 8.0 Hz), 1.74 (d, J = 8.0 Hz).
10Db		m/z 506 [M+1] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, methanol-d ₄): δ 8.64 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 5.52 (q, J = 8.0 Hz), 1.74 (d, J = 8.0 Hz).
10E		m/z 505 [M+1] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, Methanol-d ₄): δ 8.44 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.96 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.50 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 1.73 (d, J = 7.4 Hz, 3H).
10F		m/z 505 [M+1] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, Methanol-d ₄): δ 8.47 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.80 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.51 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 1.74 (d, J = 7.4 Hz, 3H).
10Na		m/z 452 [M+1] ⁺

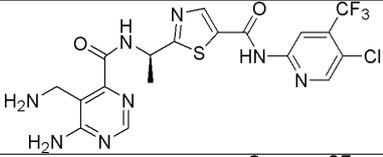
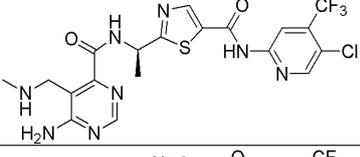
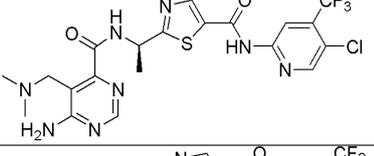
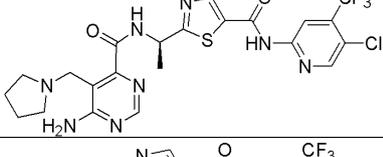
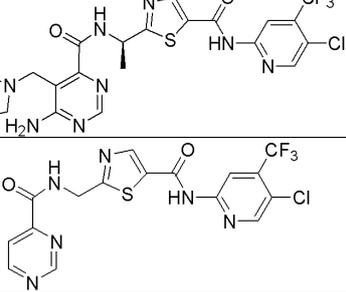
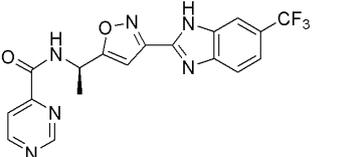
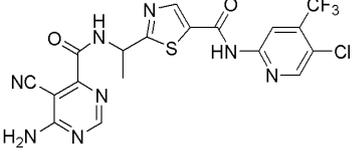
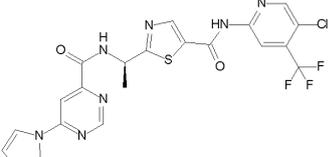
[0713]

#	구조	특징 데이터
10O		m/z 442 [M+1] ⁺
10P		m/z 439 [M+1] ⁺ ; ¹ HNMR: (DMSO-d ₆ , 400MHz) δ: 13.8 (brs, 1H, NH), 9.4 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.07 (brs, 1H, NH), 7.35 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 5.44 (m, 1H), 1.63 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.26 (brs, 2H), 0.90 (brs, 2H).
11D		m/z 472 [M+1] ⁺
11Da		m/z 472 [M+1] ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.64 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 5.58 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 5.16 (brs, 1H), 1.79 (d, J = 7.4 Hz, 3H).
12aDa		m/z 540 [M+1] ⁺
12bDa		m/z 556 [M+1] ⁺
12cDa		m/z 538 [M+1] ⁺
13aD		m/z 473 [M+1] ⁺

[0714]

#	구조	특징 데이터
13bD		m/z 507 [M+1] ⁺
14aD		m/z 552 [M+1] ⁺
14aDa		m/z 552 [M+1] ⁺ ; ¹ HNMR: (DMSO-d ₆ , 200MHz) δ: 11.76 (s, 1H), 9.48 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 5.40-5.30 (m, 1H), 1.60 (d, J = 7.4 Hz, 3H).
14aDb		m/z 552 [M+1] ⁺
14aE		m/z 551 [M+1] ⁺
14aO		m/z 486 [M ⁺ + 1]; ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ 9.34 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.35 (s, 2H, NH), 7.04 (s, 1H), 5.43-5.33 (m, 1H), 1.57 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 1.41 (s, 9H).
14bD		m/z 565 [M+1]; ¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD): δ 8.64 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 5.51 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 3.08 (s, 3H) 1.74 (d, J = 8.0 Hz, 3H).
14cD		m/z 537 [M+1]; ¹ HNMR: (DMSO-d ₆ , 200MHz) δ: 11.79 (s, 1H), 9.75 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 9.28 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 5.45-5.38 (m, 1H), 1.63 (d, J = 7.1 HZ, 3H).

[0715]

#	구조	특징 데이터
15aDa		m/z 502 [M+1] ⁺
15bDa		m/z 516 [M+1] ⁺
15cDa		m/z 530 [M+1] ⁺
15dDa		m/z 556 [M+1] ⁺
16D		m/z 443 [M+1] ⁺ ; ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): δ 11.9 (brs, 1H), 10.19 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 9.47 (s, 1H), 9.19 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.15 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.88 (d, J = 6.5 Hz, 2H).
16Na		m/z 403 [M+1] ⁺ ; ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 9.33 (s, 1H), 9.05 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.48 (m, 1H), 1.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H).
17D		m/z 497 [M+1] ⁺
18aDa		m/z 523 [M+1] ⁺

[0716]

#	구조	특징 데이터
5vDa		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.74 (s, 1 H), 9.49 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 8.78 (s, 1 H), 8.74 (s, 1 H), 8.60 (s, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 5.42 (quin, J = 7.3 Hz, 1 H), 4.79 (d, J = 4.5 Hz, 1 H), 4.08 (br. s., 1 H), 3.78 (td, J = 4.0, 8.1 Hz, 1 H), 3.37 (dd, J = 3.3, 9.3 Hz, 2 H), 1.86 - 1.75 (m, 2 H), 1.66 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.43 - 1.31 (m, 2 H); m/z 556 [M+1] ⁺
5wDa		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.75 (s, 1 H), 9.49 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 8.78 (s, 1 H), 8.74 (s, 1 H), 8.59 (s, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 7.06 - 6.93 (m, 1 H), 5.42 (quin, J = 7.3 Hz, 1 H), 5.14 - 4.98 (m, 1 H), 4.51 - 4.32 (m, 1 H), 3.78 - 3.44 (m, 3 H), 2.16 - 1.84 (m, 2 H), 1.66 (d, J = 7.1 Hz, 3 H); m/z 542 [M+1] ⁺
5xDa		m/z 542 [M+1] ⁺
18jDa		m/z 550 [M+1] ⁺
21		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.75 (s, 1 H), 9.54 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 8.78 (s, 1 H), 8.74 (s, 1 H), 8.63 (s, 1 H), 8.56 (s, 1 H), 7.39 (br. s., 1 H), 5.43 (quin, J = 7.2 Hz, 1 H), 4.44 (dd, J = 3.5, 7.6 Hz, 1 H), 3.98 (br. s., 2 H), 3.60 (br. s., 2 H), 1.93 (br. s., 2 H), 1.73 - 1.57 (m, 5 H); m/z 636 [M+1] ⁺
18cDa		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.76 (s, 1 H), 9.86 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 9.22 (s, 1 H), 8.78 (s, 1 H), 8.75 (s, 1 H), 8.73 (s, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 5.49 (quin, J = 7.3 Hz, 1 H), 2.19 (s, 3 H), 1.70 (d, J = 7.1 Hz, 3 H); m/z 537 [M+1] ⁺
20aDa		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.76 (s, 1 H), 9.48 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 8.78 (s, 1 H), 8.75 (s, 1 H), 8.57 (s, 1 H), 8.25 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.64 (br. s., 2 H), 5.37 (quin, J = 7.2 Hz, 1 H), 1.62 (d, J = 7.1 Hz, 3 H); m/z 490[M+1] ⁺

[0717]

#	구조	특징 데이터
22.1		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.76 (s, 1 H), 9.48 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 8.78 (s, 1 H), 8.75 (s, 1 H), 8.57 (s, 1 H), 8.25 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.64 (br. s., 2 H), 5.37 (quin, J = 7.2 Hz, 1 H), 1.62 (d, J = 7.1 Hz, 3 H); m/z 557[M+] ⁺
22		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.76 (s, 1 H), 10.02 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 9.59 (s, 1 H), 8.78 (s, 1 H), 8.76 (s, 1 H), 8.55 (s, 2 H), 5.51 (quin, J = 7.2 Hz, 1 H), 2.68 (s, 3 H), 1.71 (d, J = 7.1 Hz, 3 H); m/z 539[M+] ⁺
25mDa		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.75 (s, 1 H), 9.94 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 9.80 (t, J = 6.3 Hz, 1 H), 9.51 (s, 1 H), 8.78 (s, 1 H), 8.75 (s, 1 H), 8.57 (s, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 8.50 - 8.43 (m, 2 H), 7.75 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.35 (dd, J = 4.8, 7.8 Hz, 1 H), 5.50 (quin, J = 7.2 Hz, 1 H), 4.56 (d, J = 6.1 Hz, 2 H), 1.70 (d, J = 7.1 Hz, 3 H); m/z 591 [M+] ⁺
10MM		m/z 459 [M+] ⁺
10G		m/z 485 [M+] ⁺
10K		m/z 489 [M+] ⁺

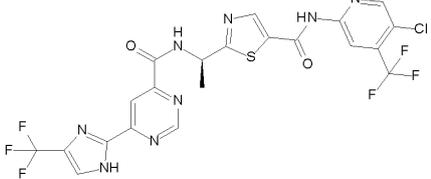
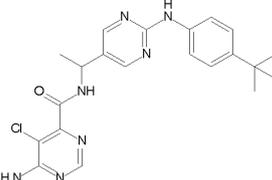
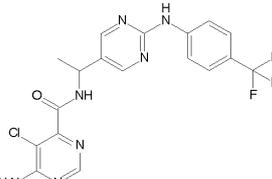
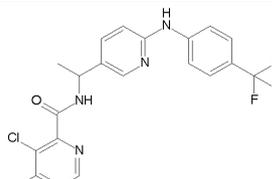
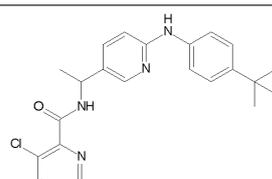
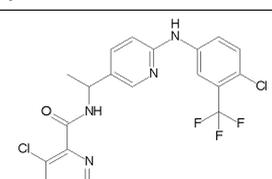
[0718]

#	구조	특징 데이터
35		m/z 549 [M+1] ⁺
5tDa		m/z 584 [M+1] ⁺
36		¹ H NMR (400MHz, MeOD) δ = 8.93 (s, 1 H), 8.76 (s, 1 H), 8.61 (s, 1 H), 8.57 (s, 1 H), 8.51 (s, 1 H), 5.55 (q, J = 6.9 Hz, 1 H), 2.21 (s, 3 H), 1.76 (d, J = 7.1 Hz, 2 H); m/z 472 [M+1-Ac] ⁺
5yDa		¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 11.74 (s, 1 H), 9.50 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 8.78 (s, 1 H), 8.74 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 8.62 (s, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 5.41 (m, 1 H), 3.76 - 3.62 (m, 4 H), 3.50 (t, J = 5.6 Hz, 2 H), 3.42 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 3.36-3.30 (m, 4 H), 1.66 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 1.11 (t, J = 7.1 Hz, 3 H); m/z 614 [M+1] ⁺
5zDa		¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 11.75 (s, 1 H), 9.58 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 8.78 (s, 1 H), 8.74 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 8.72 (s, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 5.48 - 5.39 (m, 1 H), 4.18 (br. s., 4 H), 3.21 (br. s., 4 H), 1.67 (d, 3 H); m/z 591 [M+1] ⁺
5aaDa		m/z 584 [M+1] ⁺
3bB		m/z 564 [M+1] ⁺

[0720]

#	구조	특징 데이터
3bC		m/z 578 [M+1] ⁺
4dB		m/z 554 [M+1] ⁺
4cB		m/z 508 [M+1] ⁺
1rA		m/z 536 [M+1] ⁺
14dA		m/z 608 [M+1] ⁺
18dDa		¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 11.76 (s, 1 H), 9.91 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 9.32 (s, 1 H), 8.78 (s, 1 H), 8.76 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 7.00 (s, 1 H), 5.54 - 5.44 (m, 1 H), 2.69 (s, 3 H), 1.71 (d, J = 7.1 Hz, 3 H); m/z 537 [M+1] ⁺

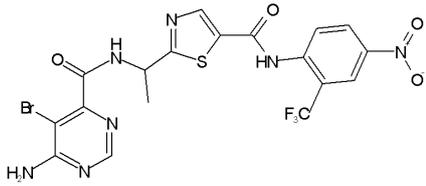
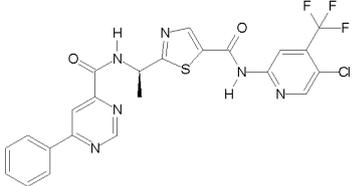
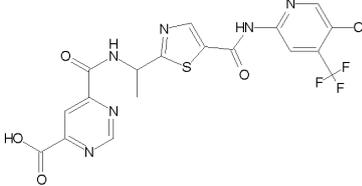
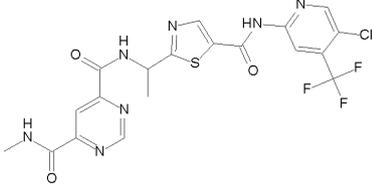
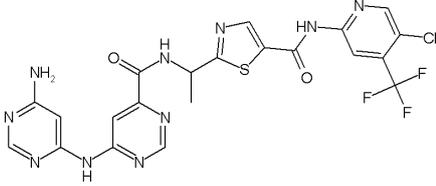
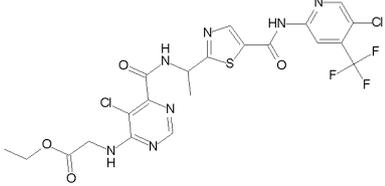
[0721]

#	구조	특징 데이터
33bDa		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ = 14.11 (br. s, 1 H), 11.76 (s, 1 H), 9.90 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 9.44 (s, 1 H), 8.78 (s, 1 H), 8.76 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 8.56 (s, 1 H), 8.53 (s, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 5.63 - 5.41 (m, 1 H), 1.71 (d, J = 7.1 Hz, 3 H); m/z 591 $[\text{M}+1]^+$
10GG		m/z : 426 $[\text{M}+1]^+$
10Z		m/z : 438 $[\text{M}+1]^+$
10X		m/z : 437 $[\text{M}+1]^+$
10Y		m/z : 425 $[\text{M}+1]^+$
10HH		m/z : 471 $[\text{M}+1]^+$

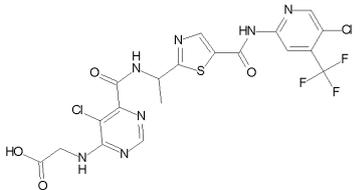
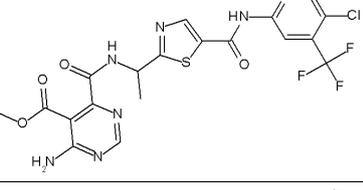
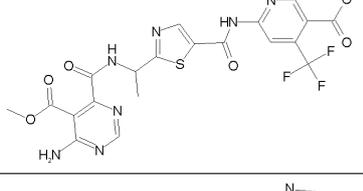
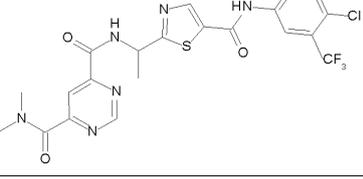
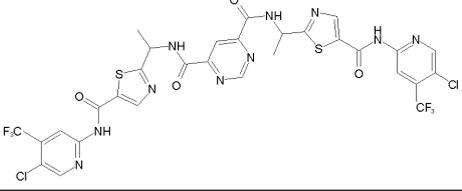
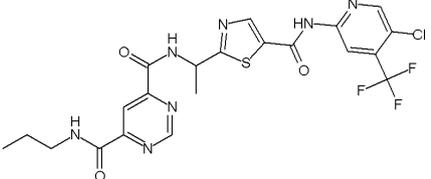
[0722]

#	구조	특징 데이터
17Da		¹ H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.68 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.55 - 8.59 (m, 1H), 8.52 (br. s., 1H), 8.45 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 5.97 (br. s., 2H), 5.55 - 5.65 (m, 1H), 1.80 (d, J = 6.95 Hz, 3H); LCMS: m/z: 497 [M+1] ⁺
14aOO		¹ H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.79 (d, J = 2.02 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 8.08 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.44 (d, J = 3.41 Hz, 2H), 7.35 (ddd, J = 0.76, 2.18, 8.56 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.59 Hz, 1H), 5.96 (br. s., 2H), 5.51 - 5.62 (m, 1H), 4.59 (dt, J = 2.04, 6.79 Hz, 2H), 4.31 (t, J = 4.42 Hz, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.78 (d, 3H)
14aPP		LCMS: m/z: 573 [M+1] ⁺
14aQQ		LCMS: m/z: 614 [M+1] ⁺
14aRR		LCMS: m/z: 589 [M+1] ⁺
10SS		LCMS: m/z: 496 [M+1] ⁺
14aK		LCMS: m/z: 534 [M+1] ⁺

[0723]

#	구조	특징 데이터
14aTT		LCMS: m/z: 559 [M+1] ⁺
4uDa		LCMS: m/z: 533 [M+1] ⁺
25aD		m/z 501 [M+1] ⁺
25cD		m/z 514 [M+1] ⁺
6kD		m/z 565 [M+1] ⁺
29b		m/z 592 [M+1] ⁺

[0724]

#	구조	특징 데이터
29a		m/z 564 [M+1] ⁺
24a		m/z 530 [M+1] ⁺
24b		m/z 554 [M+1] ⁺
25dD		m/z 528 [M+1] ⁺
37		m/z 833 [M+1] ⁺
25eD		m/z 542 [M+1] ⁺

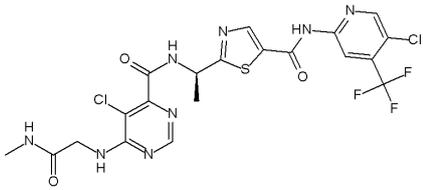
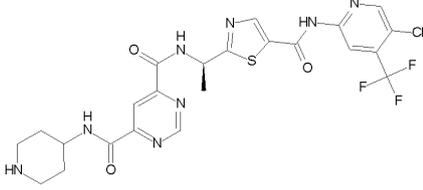
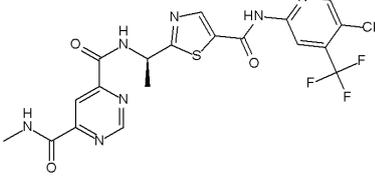
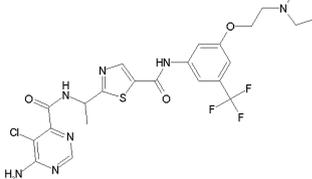
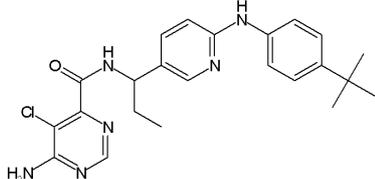
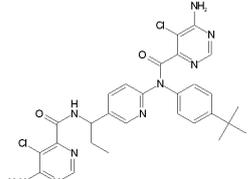
[0725]

#	구조	특징 데이터
1tD		m/z 577 [M+1] ⁺
25fD		¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 11.77 (s, 1 H), 9.96 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 9.54 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 9.33 (t, J = 6.1 Hz, 1 H), 8.78 (s, 1 H), 8.76 (s, 1 H), 8.55 (d, J = 0.6 Hz, 1 H), 8.49 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 8.02 - 7.66 (m, 3 H), 7.78 (br. s., 2 H), 5.80 - 5.30 (m, 1 H), 3.74 - 3.40 (m, 2 H), 3.15 - 2.91 (m, 2 H), 1.70 (d, J = 7.0 Hz, 3 H); m/z 543 [M+1] ⁺
25gD		m/z 544 [M+1] ⁺
25hD		m/z 585 [M+1] ⁺
25iD		¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 11.72 (br. s., 1 H), 9.93 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 9.50 (s, 1 H), 8.77 (s, 1 H), 8.75 (s, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 8.47 (s, 1 H), 8.46 - 8.41 (m, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 5.54 - 5.45 (m, 1 H), 1.70 (d, J = 7.1 Hz, 3 H); m/z 500 [M+1] ⁺
25jD		m/z 611 [M+1] ⁺

[0726]

#	구조	특징 데이터
25kD		m/z 583 [M+1] ⁺
25ID		¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.94 (d, 1 H), 9.76 (d, 1 H), 9.53 (s, 1 H), 8.77 (s, 1 H), 8.75 (s, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 5.54 - 5.46 (m, 1 H), 4.90 - 4.80 (m, 1 H), 3.98 - 3.89 (m, 4 H), 1.70 (d, J = 7.1 Hz, 3 H); m/z 555 [M+1] ⁺
38		m/z 591 [M+1] ⁺
25IDa		¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.94 (d, 1 H), 9.76 (d, 1 H), 9.53 (s, 1 H), 8.77 (s, 1 H), 8.75 (s, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 5.54 - 5.46 (m, 1 H), 4.90 - 4.80 (m, 1 H), 3.98 - 3.89 (m, 4 H), 1.70 (d, J = 7.1 Hz, 3 H); m/z 555 [M+1] ⁺
25bDa		¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 11.72 (br. s., 1 H), 9.93 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 9.50 (s, 1 H), 8.77 (s, 1 H), 8.75 (s, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 8.47 (s, 1 H), 8.46 - 8.41 (m, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 5.54 - 5.45 (m, 1 H), 1.70 (d, J = 7.1 Hz, 3 H); m/z 500 [M+1] ⁺
25nDa		m/z 528 [M+1] ⁺

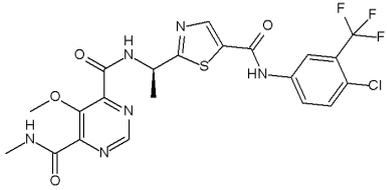
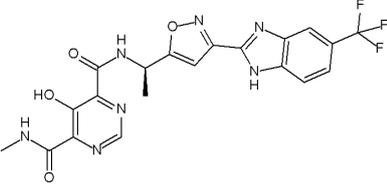
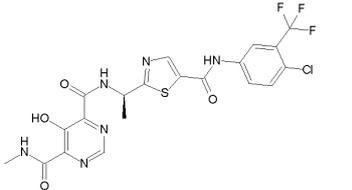
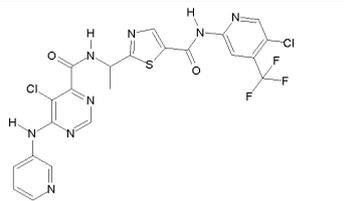
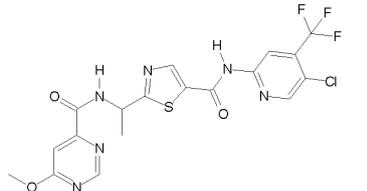
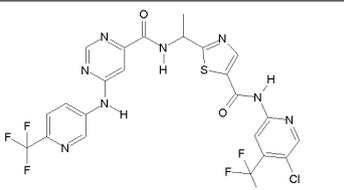
[0727]

#	구조	특징 데이터
1tDa		m/z 577 [M+1] ⁺
25kDa		m/z 583 [M+1] ⁺
25cDa		m/z 514 [M+1] ⁺
10LL		m/z 584 [M+1] ⁺
10EE		m/z 439 [M+1] ⁺
10EEa		m/z 594 [M+1] ⁺

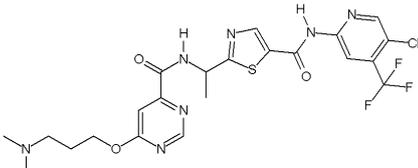
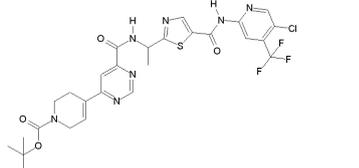
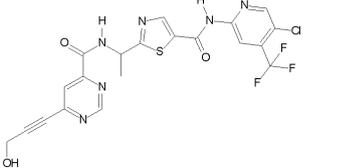
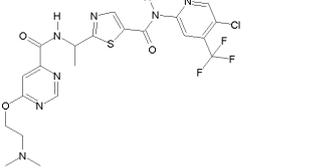
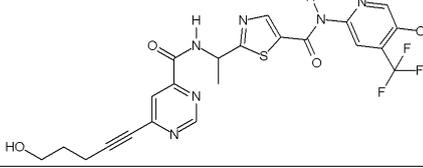
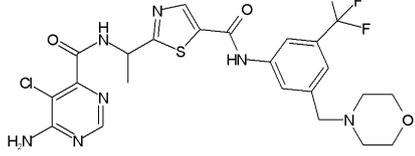
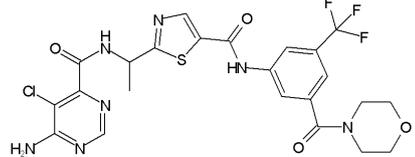
[0728]

#	구조	특징 데이터
10II		m/z 437 [M+1] ⁺
10DD		m/z 411 [M+1] ⁺
10DDa		m/z 566 [M+1] ⁺
10W		m/z 443 [M+1] ⁺
15eNa		m/z 574 [M+1] ⁺
15eDa		m/z 628 [M+1] ⁺
39aNa		m/z 490 [M+1] ⁺

[0729]

#	구조	특징 데이터
39aEa		m/z 544 [M+1] ⁺
39bNa		m/z 476 [M+1] ⁺
39bEa		m/z 530 [M+1] ⁺
2eD		¹ H-NMR (DMSO-D6, 500 MHz): δ 11.85 (s, 1H), 9.78 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.86 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 8.58 (s, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.4 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.35-5.25 (m, 1H), 1.67 (d, J = 6.0 Hz, 3H); m/z 582.7 [M+1] ⁺
18iD		¹ H-NMR (CD3OD, 200 MHz): δ 8.95 (s, 1H), 8.64 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.46 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 5.55-5.45 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 1.77 (d, J = 6.0 Hz, 3H); m/z 486.8 [M+1] ⁺
6iD		¹ H-NMR (DMSO-D6, 500 MHz): δ 11.78 (s, 1H), 10.62 (s, 1H), 9.78 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.76 (d, J = 14.0 Hz, 2H), 8.58 (s, 2H), 7.92 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 5.45-5.43 (m, 1H), 1.72 (d, J = 6.0 Hz, 3H); m/z 616.5 [M+1] ⁺

[0730]

#	구조	특징 데이터
18kD		¹ H-NMR (CD ₃ OD, 500 MHz): δ 8.82 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 5.55-5.51 (m, 1H), 4.45 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.52 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.25 (s, 6H), 2.04-2.01 (m, 2H), 1.76 (d, J = 6.0 Hz, 3H); m/z 557.7 [M+1] ⁺
4zD		¹ H-NMR (CDCl ₃ , 500 MHz): δ 9.18 (s, 1H), 8.62 (s, 2H), 8.5 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.02 (bs, 1H), 5.63-5.61 (m, 1H), 4.20 (bs, 2H), 3.68-3.65 (m, 2H), 2.65-2.62 (m, 2H), 1.82 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.55 (s, 9H); m/z 637.8 [M+1] ⁺
8eD		¹ H-NMR (DMSO-D ₆ , 500 MHz): δ 11.78 (s, 1H), 9.82 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 5.63-5.61 (m, 1H), 5.49-5.42 (m, 1H), 4.39 (s, 2H), 1.63 (d, J = 7.0 Hz, 3H); m/z 510.7 [M+1] ⁺
18ID		¹ H-NMR (CD ₃ OD, 500 MHz): δ 8.82 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 5.59-5.56 (m, 1H), 4.60 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.82 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.39 (s, 6H), 1.76 (d, J = 6.0 Hz, 3H); m/z 543.9 [M+1] ⁺
8dD		¹ H-NMR (DMSO-D ₆ , 500 MHz): δ 11.76 (s, 1H), 9.84 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 5.45-5.41 (m, 1H), 4.58 (s, 1H), 3.54-3.51 (m, 2H), 2.62-2.59 (m, 2H), 1.78-1.74 (m, 2H), 1.62 (d, J = 7.0 Hz, 3H); m/z 538.8 [M+1] ⁺
10XX		¹ H-NMR (CD ₃ OD, 500 MHz): δ 8.45 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 5.48-5.41 (m, 1H), 3.78-3.73 (m, 4H), 3.64 (s, 2H), 2.49-2.45 (m, 4H), 1.77 (d, J = 7.0 Hz, 3H); m/z 569.9 [M+1] ⁺
10WW		¹ H-NMR (CD ₃ OD, 500 MHz): δ 8.45 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 5.48-5.41 (m, 1H), 3.85-3.60 (m, 6H), 3.55-3.40 (m, 2H), 1.77 (d, J = 7.5 Hz, 3H); m/z 583.7 [M+1] ⁺

[0731]

#	구조	특징 데이터
5bbD		¹ H-NMR (CD ₃ OD, 500 MHz): δ 8.61 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 5.52-5.51 (m, 1H), 4.16 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.46-3.35 (m, 2H), 2.15-2.12 (m, 2H), 1.77 (d, J = 6.8 Hz, 3H); m/z 579.7 [M+1] ⁺
8fD		¹ H-NMR (CDCl ₃ , 500 MHz): δ 9.20 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.57 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 5.61-5.58 (m, 1H), 3.77-3.36 (m, 4H), 3.61 (s, 2H), 2.62 (bs, 4H), 1.81 (d, J = 7.0 Hz, 3H); m/z 579.9 [M+1] ⁺
27fD		¹ H-NMR (CDCl ₃ +D ₂ O, 200 MHz): δ 9.12 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 5.63-5.61 (m, 1H), 3.88 (bs, 4H), 2.99-2.97 (m, 2H), 2.75-2.72 (bs, 5H), 2.15-2.12 (m, 3H), 1.81 (d, J = 7.0 Hz, 3H); m/z 583.6 [M+1] ⁺
5ccD		¹ H NMR (400MHz ,DMSO-d ₆) δ = 11.74 (s, 1H), 9.43 (d, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.53 (br. s., 1H), 7.97 - 7.47 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 5.73 - 5.14 (m, 1H), 3.45 - 3.36 (m, 6H), 1.80 - 1.71 (m, 2H), 1.65 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.10 (t, J = 7.0 Hz, 3H); m/z 558 [M+1] ⁺
5ddD		¹ H-NMR (DMSO-D ₆ , 500 MHz): δ 11.72 (s, 1H), 9.40 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.86 (bs, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.40-5.37 (m, 1H), 4.85 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.59 (s, 1H), 3.62-3.60 (m, 3H), 1.64 (d, J = 7.0 Hz, 3H); m/z 545.6 [M+1] ⁺
5eeD		¹ H-NMR (DMSO-D ₆ , 500 MHz): δ 11.76 (s, 1H), 9.39 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.92 (bs, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.39-5.35 (m, 1H), 3.39-3.35 (m, 4H), 2.45-2.41 (m, 4H), 1.73-1.65 (m, 9H); m/z 582.7 [M+1] ⁺
8gD		¹ H-NMR (CDCl ₃ , 200 MHz): δ 9.20 (s, 1H), 8.63-8.55 (s, 1H), 8.57 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.43 (s, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 5.65-5.58 (m, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.50 (bs, 4H), 2.61 (bs, 4H), 1.82 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 1.46 (s, 9H); m/z 678.5 [M+1] ⁺

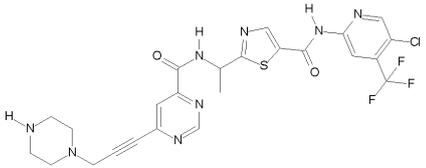
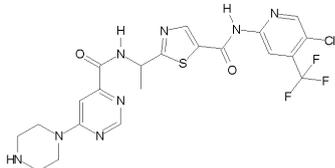
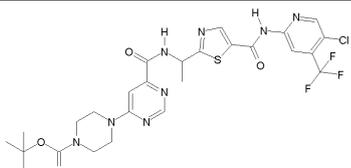
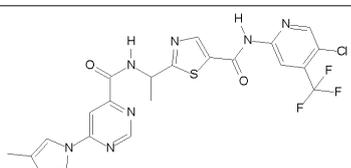
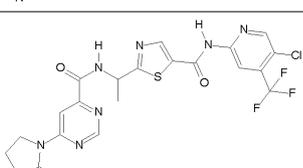
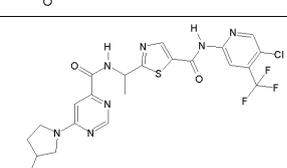
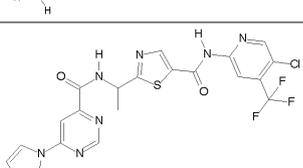
[0732]

#	구조	특징 데이터
5ffD		¹ H-NMR (CD ₃ OD, 200 MHz): δ 8.62 (s, 1H), 8.59 (s, 1H) 8.52 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 5.52- 5.49 (m, 1H), 3.48- 3.42 (m, 2H), 2.78- 2.60 (m, 6H), 1.90-1.82(m, 2H) 1.76 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 1.02 (t, J = 7.5 Hz, 6H); m/z 584.9 [M+1] ⁺
27eD		¹ H-NMR (DMSO-D ₆ , 200 MHz): δ 11.78 (s, 1H), 9.75 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 5.42- 5.39 (m, 1H), 4.61-4.55 (m, 1H), 3.55- 3.49 (m, 2H), 2.98 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.95- 1.92 (m, 2H), 1.62 (d, J = 8.0 Hz, 3H); m/z 548.8 [M+1] ⁺
27gD		¹ H-NMR (CDCl ₃ , 200 MHz): δ 9.15 (s, 1H), 8.64 (bs, 2H), 8.57 (s, 1H), 8.43(s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 5.65- 5.58 (m, 1H), 3.39 (bs, 4H), 2.93 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.38 (bs, 6H), 2.01 (bs, 2H), 1.82 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 1.46 (s, 9H); m/z 682.9 [M+1] ⁺
10VV		¹ H-NMR (CD ₃ OD, 500 MHz): 8.47 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 5.40-5.38 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 1.80 (d, J=7.0 Hz, 2H); m/z 542 [M+1] ⁺
18aD		¹ H-NMR (DMSO-D ₆ , 200 MHz): δ 11.78 (s, 1H), 9.78 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.76 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 5.45- 5.43 (m, 1H), 1.72 (d, J = 6.0 Hz, 3H); m/z 523.1 [M+1] ⁺
18dD		¹ H-NMR (DMSO-D ₆ , 500 MHz): δ 11.73 (s, 1H), 9.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 5.50- 5.47 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 1.70 (d, J = 7.0 Hz, 3H); m/z 536.9 [M+1] ⁺
5ggD		¹ H-NMR (CD ₃ OD, 200 MHz): δ 8.62 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.52 (s, 2H), 7.12 (s, 1H), 5.52- 5.51 (m, 1H), 3.59- 3.31 (m, 3H), 2.65- 2.4 (m, 9H), 2.29 (s, 3H), 1.77 (d, J = 8.0 Hz, 3H); m/z 611.6 [M+1] ⁺

[0733]

#	구조	특징 데이터
30b		¹ H-NMR (DMSO-D6, 500MHz): 8.87 (bs, NH), 8.25 (s, 1H), 7.25 (t, J = 8 Hz, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.88 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.48-4.39 (m, 1H), 3.92-3.78 (m, 2H), 3.61-3.52 (m, 2H), 3.45-3.36 (m, 2H), 2.35-1.89 (m, 4H); m/z: 442 [M+1] ⁺
5hhD		¹ H-NMR (DMSO-D6, 500 MHz): δ 11.78 (s, 1H), 9.46 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.58 (bs, 2H), 7.95 (bs, 2H), 7.12 (s, 1H), 5.43- 5.38 (m, 1H), 3.45 (bs, 2H), 3.12 (bs, 2H), 1.82 (s, 3H), 1.65 (d, J = 7.5 Hz, 3H); m/z 556.8 [M+1] ⁺
27hD		¹ H-NMR (CDCl ₃ , 500 MHz): δ 9.14 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.62-8.61 (m, 2H), 8.40 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 5.60-5.59 (m, 1H), 3.57-3.47 (m, 8H), 3.18-10 (m, 2H), 2.98-2.97 (m, 2H), 2.26-2.25 (m, 2H), 1.79 (d, J = 7 Hz, 3H); m/z 582.8 [M+1] ⁺
18eD		¹ H-NMR (DMSO-D6, 500 MHz): δ 11.71 (s, 1H), 9.76 (d, J = 8 Hz, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.75-8.73 (m, 2H), 8.54 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.89 (m, 2H), 6.41 (s, 2H), 5.49-5.47 (m, 1H), 1.69 (d, J = 7 Hz, 3H); m/z 521.8 [M+1] ⁺
18fD		¹ H-NMR (DMSO-D6, 500 MHz): δ 11.72 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.75-8.73 (m, 3H), 8.53 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.50-5.49 (m, 1H), 1.69 (d, J = 7 Hz, 3H); m/z 522.8 [M+1] ⁺
5jjD		¹ H-NMR (DMSO-D6, 500 MHz): δ 11.70 (s, 1H), 9.59 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.97 (d, N-H), 5.43-5.42 (m, 1H), 4.15-4.09 (m, 1H), 3.79-3.29 (m, 4H), 2.15-2.08 (m, 1H), 1.98-1.90 (m, 1H), 1.65 (d, J = 7 Hz, 3H), 1.38 (s, 9H); m/z 640.7 [M+1] ⁺
5iiD		¹ H-NMR (DMSO-D6, 500 MHz): δ 11.73 (s, 1H), 9.41 (bs, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.81 (bs, 2H), 7.1 (s, 1H), 5.42- 5.39 (m, 1H), 3.51-3.42 (m, 2H), 3.19- 3.12 (m, 2H), 1.81 (s, 3H), 1.76 (d, J = 7.0 Hz, 3H); m/z 570.9 [M+1] ⁺

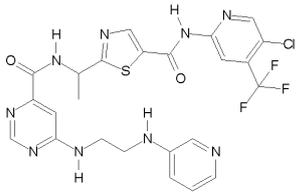
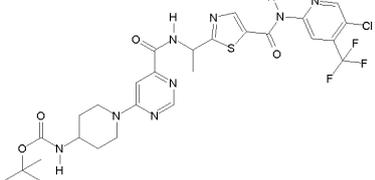
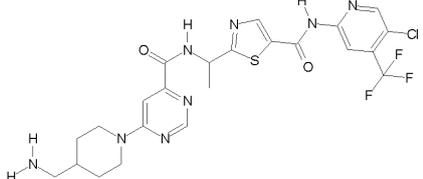
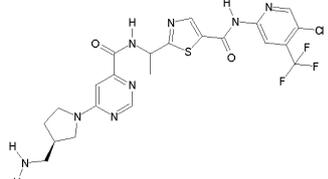
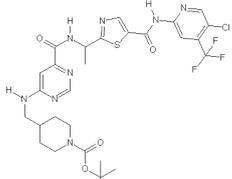
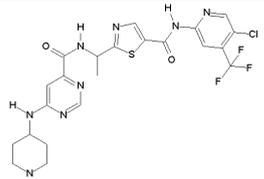
[0734]

#	구조	특징 데이터
8hD		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 9.70 (bs, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.63-8.57 (m, 3H), 8.55 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 5.62-5.61 (m, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.31-3.26 (m, 4H), 2.90-2.89 (m, 4H), 1.80 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H); m/z 578.7 [$\text{M}+1$] $^+$
19iID		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6 , 200 MHz): δ 11.73 (s, 1H), 9.52 (d, N-H), 8.76 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 5.44-5.36 (m, 1H), 3.78-3.58 (m, 4H), 3.54-3.35 (m, 4H), 2.03 (s, 3H), 1.67 (d, $J = 7$ Hz, 3H); m/z 582.8 [$\text{M}+1$] $^+$
5iID		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): δ 8.63-8.58 (m, 3H), 8.43 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 5.63-5.52 (m, 1H), 3.80-3.72 (m, 4H), 3.60-3.46 (m, 4H), 1.78 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 1.49 (s, 9H); m/z 640.7 [$\text{M}+1$] $^+$
18cD		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6 , 200 MHz): δ 11.78 (s, 1H), 9.82 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.78 (t, $J = 12.5$ Hz, 3H), 8.48 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 5.45-5.43 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.68 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H); m/z 536.8 [$\text{M}+1$] $^+$
18gD		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6 , 500 MHz): δ 11.72 (s, 1H), 9.71 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 5.46-5.45 (m, 1H), 4.01 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.64 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.10 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.68 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H); m/z 539.7 [$\text{M}+1$] $^+$
19jjD		$^1\text{H-NMR}$ (CD_2OD , 500 MHz): δ 8.64 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 5.56-5.52 (m, 1H), 4.10-4.08 (m, 1H), 3.94-3.84 (m, 1H), 3.86-3.66 (m, 3H), 2.64-2.44 (m, 1H), 2.35-2.25 (m, 1H), 1.77 (d, $J = 7$ Hz, 3H); m/z 540.7 [$\text{M}+1$] $^+$
18hD		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6 , 500 MHz): δ 11.74 (s, 1H), 9.85 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 6.53 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 5.52-5.46 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.68 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H); m/z 536.7 [$\text{M}+1$] $^+$

[0735]

#	구조	특징 데이터
5ttD		¹ H-NMR (DMSO-D6, 500 MHz): δ 11.71 (s, 1H), 9.40 (bs, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.91 (bs, 1H), 7.32 (bs, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.82 (bs, 1H), 5.42-5.36 (m, 1H), 3.62-3.48 (m, 2H), 2.44-2.32 (m, 2H), 1.64 (d, J = 6.5 Hz, 3H); m/z 542.7 [M+1] ⁺
26aD		¹ H-NMR (DMSO-D6, 200 MHz): δ 11.73 (s, 1H), 9.52 (d, N-H), 8.76 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 5.44-5.36 (m, 1H), 3.78-3.58 (m, 4H), 3.54-3.35 (m, 4H), 2.49 (s, 3H), 1.64 (d, J = 7 Hz, 3H); m/z 582.8 [M+1] ⁺
5ssD		¹ H-NMR (DMSO-D6, 500 MHz): δ 11.71 (s, 1H), 9.45 (d, N-H), 8.75 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.01 (s, 0.5H), 6.96 (s, 0.5H), 5.42-5.39 (m, 1H), 5.06 (s, 0.5H), 4.99 (s, 0.5H), 4.43 (s, 0.5H), 4.37 (s, 0.5H), 3.68-3.50 (m, 3H), 2.04-1.90 (m, 2H), 1.65 (d, J = 7 Hz, 3H); m/z 541.7 [M+1] ⁺
5mmD		¹ H-NMR (DMSO-D6, 500 MHz): δ 11.70 (s, 1H), 9.45 (d, N-H), 8.75 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 5.42-5.39 (m, 1H), 3.65-2.99 (m, 6H), 2.45-2.09 (m, 3H), 1.65 (d, J = 7 Hz, 3H), 1.36 (s, 9H); m/z 654.8 [M+1] ⁺
30a		¹ H-NMR (DMSO-D6, 500 MHz): 8.59 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.35 (t, J = 8 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.93 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.07 (t, J = 5 Hz, 1H), 4.25 (d, N-H), 4.02-3.89 (m, 4H), 3.20-3.15 (m, 2H), 2.86 (t, J = 11 Hz, 2H), 1.85-1.80 (m, 2H), 1.60-1.49 (m, 2H); m/z 456.8 [M+1] ⁺
5nnD		¹ H-NMR (DMSO-D6, 200 MHz): δ 11.71 (s, 1H), 9.45 (d, N-H), 8.75 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.95 (t, N-H), 5.42-5.39 (m, 1H), 4.45-4.39 (m, 2H), 3.13-2.84 (m, 4H), 1.92-0.9 (m, 4H), 1.65 (d, J = 7 Hz, 3H), 1.36 (s, 9H); m/z 668.8 [M+1] ⁺
28a		¹ H-NMR (DMSO-D6, 200 MHz): δ 11.74 (s, 1H), 9.45 (d, N-H), 8.76 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.56-8.53 (m, 2H), 7.97-7.95 (m, 2H), 7.36 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.61-6.43 (m, 3H), 5.37-5.35 (m, 1H), 3.49-3.23 (m, 4H), 1.65 (d, J = 7 Hz, 3H); m/z 591.8 [M+1] ⁺

[0736]

#	구조	특징 데이터
28b		¹ H-NMR (DMSO-D ₆ , 200 MHz): δ 11.70 (s, 1H), 9.39 (s, N-H), 8.76 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.56-8.53 (m, 2H), 8.00-7.75 (m, 3H), 7.11-6.97 (m, 3H), 5.91 (s, 1H), 5.40-5.35 (m, 1H), 3.51-3.28 (m, 4H), 1.65 (d, J = 7 Hz, 3H); m/z 591.8 [M+1] ⁺
50oD		¹ H-NMR (CD ₃ OD, 500 MHz): δ 8.62 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 5.55-5.51 (m, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.51-4.46 (m, 1H), 3.68 (s, 1H), 3.20-3.15 (m, 2H), 1.98-1.96 (m, 2H), 1.76 (d, J = 7 Hz, 3H), 1.37-1.30 (m, 2H), 1.45 (s, 9H); m/z 654.7 [M+1] ⁺
19nnD		¹ H-NMR (DMSO-D ₆ , 200 MHz): δ 11.75 (s, 1H), 9.55 (d, N-H), 8.77 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.73 (bs, 2H), 7.36 (s, 1H), 5.44-5.37 (m, 1H), 4.47-4.45 (m, 2H), 3.06-2.93 (m, 2H), 2.73-2.60 (m, 2H), 1.97-1.12 (m, 5H), 1.65 (d, J = 7 Hz, 3H); m/z 568.7 [M+1] ⁺
19mmD		¹ H-NMR (DMSO-D ₆ , 500 MHz): δ 11.71 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.78 (bs, 2H), 7.01 (bs, 1H), 5.42-5.39 (m, 1H), 3.02-2.85 (m, 6H), 2.16-2.02 (m, 3H), 1.66 (d, J = 6.0 Hz, 3H); m/z 554.8 [M+1] ⁺
5ppD		¹ H-NMR (DMSO-D ₆ , 500 MHz): δ 11.70 (s, 1H), 9.38 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.41-5.37 (m, 1H), 3.983.90 (m, 2H), 2.70-2.60 (m, 3H), 1.79-1.68 (m, 4H), 1.61 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.38 (s, 9H), 1.03 (d, J = 9.5 Hz, 2H); m/z 568.9 [M-Boc].
19rD		¹ H-NMR (DMSO-D ₆ , 500 MHz): δ 11.71 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.93 (bs, 2H), 7.11 (s, 1H), 5.40-5.37 (m, 1H), 4.20 (bs, 1H), 3.05-3.03 (m, 4H), 2.04-2.02 (m, 4H), 1.65 (d, J = 6.0 Hz, 3H); m/z 554.8 [M+1] ⁺

[0737]

#	구조	특징 데이터
31b		¹ H-NMR (DMSO-D6, 500 MHz): δ 10.01 (s, 1H), 8.75 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.86 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.55-7.52 (m, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 4.42-4.19 (bs, 1H), 2.90-2.79 (m, 2H), 2.61-2.58 (m, 2H), 2.25-2.18 (m, 1H), 1.82-1.75 (m, 1H); 443 [M+1] ⁺
19qqD		¹ H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): δ 11.72 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.78 (bs, 2H), 7.01 (bs, 1H), 5.42-5.39 (m, 1H), 3.84-3.78 (m, 2H), 3.34-3.30 (m, 2H), 2.95-2.90 (m, 3H), 2.16-2.02 (m, 1H), 1.88-1.70 (m, 1H), 1.66 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H); <i>m/z</i> 554.8 [M+1] ⁺
5qqD		¹ H-NMR (DMSO-D6, 500 MHz): δ 11.71 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 5.41-5.39 (m, 1H), 3.65-3.51 (m, 1H), 3.50-3.40 (m, 2H), 3.00-2.82 (m, 3H), 2.42-2.37 (m, 1H), 2.10-1.98 (m, 1H), 1.69-1.66 (m, 1H), 1.64 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 3H), 1.36 (s, 9H); <i>m/z</i> 654.7 [M+1] ⁺
19ooD		¹ H-NMR (CD ₃ OD-D4, 500 MHz): δ 8.60 (s, 2H), 8.58 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 5.54-5.51 (m, 1H), 4.66-4.62 (m, 2H), 4.53 (bs, 1H), 3.13-3.08 (m, 2H), 2.09-1.92 (m, 2H), 1.79 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 3H), 1.52-1.50 (m, 2H); <i>m/z</i> 555.0 [M+1] ⁺
19uuD		¹ H-NMR (CD ₃ OD-D4, 500 MHz): δ 8.60 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 5.53-5.50 (m, 1H), 3.57 (bs, 2H), 3.03-3.00 (m, 2H), 2.04-1.99 (m, 2H), 1.77 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 3H); <i>m/z</i> 528.8 [M+1] ⁺
5vvD		¹ H-NMR (DMSO-D6, 500 MHz): δ 11.68 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.39 (bs, 1H), 7.22 (bs, 1H), 7.00 (bs, 1H), 5.41-5.37 (m, 1H), 3.93 (bs, 2H), 1.65 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 3H); <i>m/z</i> 528.7 [M+1] ⁺
5rrD		¹ H-NMR (DMSO-D6, 500 MHz): δ 11.81 (bs, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.80 (bs, 1H), 7.08 (s, 1H), 5.40-5.37 (m, 1H), 4.06 (bs, 1H), 3.87 (bs, 2H), 2.92 (bs, 2H), 1.86 (bs, 2H), 1.64 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 3H), 1.40 (s, 9H), 1.29-1.22 (m, 2H); <i>m/z</i> 654.9 [M+1] ⁺

[0738]

#	구조	특징 데이터
28c		¹ H-NMR (DMSO-D6, 200 MHz): δ 11.74 (s, 1H), 9.47 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.99-7.97(m, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.41-5.33 (m, 1H), 3.24-3.16 (m, 4H), 1.63 (d, J = 7 Hz, 3H); m/z 581.96 [M+1] ⁺
28d		¹ H-NMR (DMSO-D6, 500 MHz): δ 11.73 (bs, 1H), 9.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.96 (bs, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.42- 5.34 (m, 1H), 3.53- 3.23 (m, 4H), 1.65 (d, J = 5.0 Hz, 3H); m/z 582.8 [M+1] ⁺
28e		¹ H-NMR (DMSO-D6, 500 MHz): δ 11.74 (bs, 1H), 9.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.54 (s, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.90 (s, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.18- 7.10 (bs, 2H), 5.42- 5.35 (m, 1H), 3.46- 3.41 (m, 4H), 1.65 (d, J = 5.0 Hz, 3H); m/z 592.8 [M+1] ⁺
20aD		¹ H-NMR (DMSO-D6, 500 MHz): δ 11.71 (bs, N-H), 9.44 (bs, N-H), 8.76 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.59 (s, 2H), 5.36 (m, 1H), 1.62 (d, J = 7.0 Hz, 3H); m/z 489.9 [M+1] ⁺
30c		¹ H-NMR (DMSO-D6, 500 MHz): δ 8.71 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.27 (s, 2H), 7.85-7.35 (bs, 2N-H), 6.97- 6.81 (m, 2H), 6.08 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.18 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 10 Hz, 1H), 4.01-3.85 (m, 2H), 3.82-3.66 (m, 2H), 3.07- 3.00 (m, 2H), 2.78 (q, J = 11 Hz, 1H), 1.92- 1.85 (m, 3H); m/z: 456.8 [M+1] ⁺
28f		¹ H-NMR (DMSO-D6, 200 MHz, Rotamers): δ 12.41 (s, 1H), 11.83 (s, 1H), 11.73 (s, 2H), 9.44 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.76 (s, 2H), 8.76 (s, 2H), 8.72 (s, 2H), 8.54 (s, 4H), 7.96 (bs, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.09 (m, 2H), 6.57 (bs, 1H), 6.34 (bs, 1H), 5.41-5.32 (m, 2H), 3.51-3.20 (m, 8H), 1.64 (d, J = 6.8 Hz, 6H); m/z 605.8 [M+1] ⁺

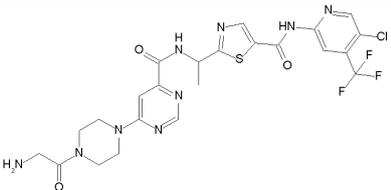
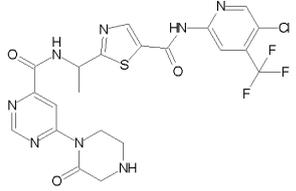
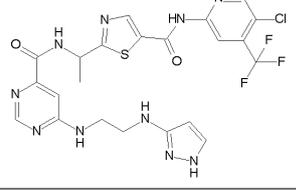
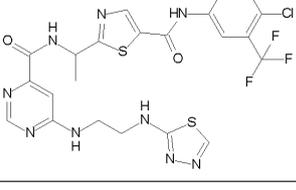
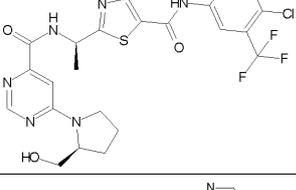
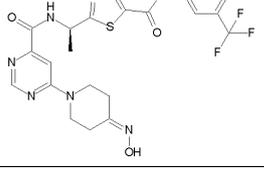
[0739]

#	구조	특징 데이터
26cD		¹ H-NMR (DMSO-D6, 200 MHz): δ 11.73 (s, 1H), 9.53 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 5.45-5.37 (m, 1H), 4.66 (t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 4.12 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 3.80-3.40 (m, 8H), 1.64 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H); <i>m/z</i> 598.7 [M+1] ⁺
5wwD		¹ H-NMR (DMSO-D6, 500 MHz): δ 11.70 (s, 1H), 9.44 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.40-5.35 (m, 1H), 4.43 (bs, 2H), 3.04-3.02 (m, 2H), 2.46-2.42 (m, 1H), 1.80-1.76 (m, 2H), 1.64 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H), 1.49-1.46 (m, 2H); <i>m/z</i> 582.7 [M+1] ⁺
39a		¹ H-NMR (DMSO-D6, 500 MHz): δ 11.20 (bs, 1H), 9.39 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.91 (bs, 2H), 7.07 (s, 1H), 5.40-5.36 (m, 1H), 3.40-3.39 (m, 2H), 3.22-3.18 (m, 2H), 1.78 (s, 3H), 1.64 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H); <i>m/z</i> 556.8 [M+1] ⁺
5xxD		¹ H-NMR (DMSO-D6, 500 MHz): δ 11.70 (s, 1H), 9.37 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 5.40-5.35 (m, 1H), 3.83-3.82 (m, 1H), 2.73-2.70 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.00-1.95 (m, 4H), 1.86-1.84 (m, 2H), 1.64 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H); <i>m/z</i> 568.8 [M+1] ⁺
26bD		¹ H-NMR (CD ₃ OD, 500 MHz): δ 8.63 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 5.56-5.52 (m, 1H), 4.55 (s, 1H), 3.93-3.82 (m, 4H), 3.81-3.70 (m, 4H), 2.03-2.00 (m, 1H), 1.78 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H), 0.94-0.85 (m, 4H); <i>m/z</i> 608.7 [M+1] ⁺
5aaaD		¹ H-NMR (DMSO-D6, 500 MHz): δ 11.71 (s, 1H), 9.47 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 5.41-5.38 (m, 1H), 4.00-3.98 (m, 2H), 3.54-3.52 (m, 2H), 3.16-3.12 (m, 2H), 1.97-1.93 (m, 2H), 1.72 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H); <i>m/z</i> 564.8 [M+1] ⁺

[0740]

#	구조	특징 데이터
26eD		¹ H-NMR (Acetone-D ₆ , 500 MHz): δ 10.34 (s, 1H), 8.90 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 5.53-5.49 (m, 1H), 3.85-3.81 (m, 2H), 3.77-3.60 (m, 9H), 2.60-2.57 (m, 2H), 1.75 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H); <i>m/z</i> 613.3 [M+1] ⁺
5yyD		¹ H-NMR (DMSO-D ₆ , 500 MHz): δ 11.71 (s, 1H), 9.38 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.40-5.37 (m, 1H), 1.63-1.47 (m, 6H), 1.34 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H), 1.33-1.22 (m, 4H); <i>m/z</i> 582.9 [M+1] ⁺
31c		¹ H-NMR (DMSO-D ₆ , 500 MHz): δ 10.04 (s, 1H), 8.49 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.53 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 3.71 (bs, 1H), 3.14 (s, 2H), 2.88-2.83 (m, 2H), 2.28-2.24 (m, 2H), 1.80-1.78 (m, 2H), 1.63-1.61 (m, 2H); <i>m/z</i> 457 [M+1] ⁺
31a		¹ H-NMR (DMSO-D ₆ , 500 MHz): δ 9.99 (s, 1H), 8.57 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.54-7.51 (m, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 4.03-3.98 (m, 1H), 3.20-3.06 (m, 2H), 2.69 (d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 1H), 2.49-2.30 (m, 2H), 1.68-1.59 (m, 3H), 1.42-1.34 (m, 1H); <i>m/z</i> 456.9 [M+1] ⁺
40b		¹ H-NMR (DMSO-D ₆ , 500 MHz): δ 11.71 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 5.40-5.37 (m, 1H), 3.69-3.67 (m, 1H), 3.48-3.47 (m, 1H), 1.64 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 3H), 1.24 (s, 6H); <i>m/z</i> 570.9 [M+1] ⁺
20bDa		¹ H-NMR (DMSO-D ₆ , 500 MHz): δ 11.75 (s, 1H), 9.46 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.48 (bs, 1H), 8.12 (s, 1H), 5.41-5.39 (m, 1H), 3.78-3.65 (m, 8H), 1.67 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 3H); <i>m/z</i> 559.6 [M+1] ⁺

[0741]

#	구조	특징 데이터
26dD		¹ H-NMR (CD ₃ OD, 500 MHz): δ 8.65 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 5.55 - 5.53 (m, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.92- 3.84 (m, 4H), 3.80-3.76 (m, 2H), 3.63-3.59 (m, 2H), 1.78 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H); <i>m/z</i> 598.2 [M+1] ⁺
18mD		¹ H-NMR (DMSO-D ₆ , 200 MHz): δ 11.77 (s, 1H), 9.81 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 5.47- 5.43 (m, 1H), 4.23-4.13 (m, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.57-3.54 (m, 2H), 1.64 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 3H); <i>m/z</i> 554.8 [M+1] ⁺
28g		¹ H-NMR (Acetone-D ₆ , 500 MHz): δ 10.74 (bs, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.20- 7.16 (m, 3H), 5.49-5.40 (m, 1H), 3.57- 3.48 (m, 6H), 1.74 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 3H); <i>m/z</i> 580.7 [M+1] ⁺
28h		¹ H-NMR (DMSO-D ₆ , 500 MHz): δ 11.74 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 5.40-5.37 (m, 1H), 3.80-3.60 (m, 1H), 1.64 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 3H); <i>m/z</i> 598.7 [M+1] ⁺
5bbbDa		¹ H-NMR (DMSO-D ₆ , 500 MHz): δ 11.74 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.20 (s, 0.5H), 6.97 (s, 0.5H), 5.41-5.38 (m, 1H), 4.99 (s, 0.5H), 4.80 (s, 0.5H), 4.25 (s, 0.5H), 3.95 (s, 0.5H), 3.63-3.49 (m, 3H), 2.04-1.93 (m, 4H), 1.65 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 3H); <i>m/z</i> 555.7 [M+1] ⁺
41		¹ H-NMR (DMSO-D ₆ , 500 MHz): δ 11.74 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 5.42-5.39 (m, 1H), 3.81-3.70 (m, 4H), 2.49-2.41 (m, 4H), 1.66 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 3H); <i>m/z</i> 568.7 [M+1] ⁺

[0742]

#	구조	특징 데이터
28i		¹ H-NMR (DMSO-D6, 500 MHz): δ 11.9 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.54 (s, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 5.40-5.37 (m, 1H), 3.85-3.82 (m, 2H), 3.50 (bs, 2H), 3.36-3.31 (m, 2H), 1.64 (d, J = 7 Hz, 3H), m/z 599.7 [M+1] ⁺
28j		¹ H-NMR (DMSO-D6, 500 MHz): δ 11.74 (s, 1H), 9.44 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.54 (s, 2H), 8.26 (s, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.42-5.39 (m, 1H), 3.53-3.44 (m, 4H), 1.64 (d, J = 6.5 Hz, 3H), m/z 592.6 [M+1] ⁺
28k		¹ H-NMR (DMSO-D6, 500 MHz): δ 11.82 (s, 1H), 9.44 (d, NH), 8.75 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.00 (bs, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.39-5.37 (m, 1H), 3.52-3.46 (m, 4H), 1.64 (d, J = 7.5 Hz, 3H), m/z 592.6 [M+1] ⁺
5dddDa		¹ H-NMR (DMSO-D6, 500 MHz): δ 11.74 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 5.43-5.40 (m, 1H), 4.10-4.00 (m, 4H), 3.31-3.29 (m, 4H), 1.66 (d, J = 7 Hz, 3H); m/z 553.7 [M+1] ⁺
5vvDa		¹ H-NMR (DMSO-D6, 500 MHz): δ 11.74 (s, 1H), 9.45 (d, J = 7 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.40-5.37 (m, 1H), 3.93 (s, 2H), 1.64 (d, J = 7 Hz, 3H); m/z 528.7 [M+1] ⁺
26cDa		¹ H-NMR (DMSO-D6, 500 MHz): δ 11.73 (s, 1H), 9.53 (d, J = 9 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 5.42-5.39 (m, 1H), 4.69-4.68 (m, 1H), 4.12 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.80-3.64 (m, 4H), 3.60-3.55 (m, 2H), 3.52-3.46 (m, 2H), 1.65 (d, J = 6.5 Hz, 3H); m/z 598.7 [M+1] ⁺

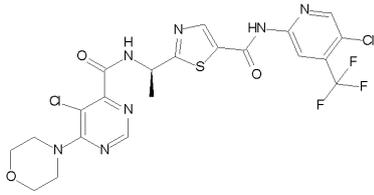
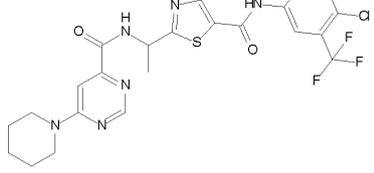
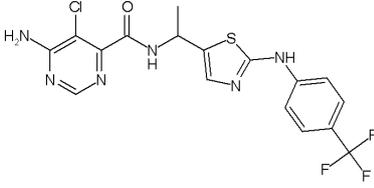
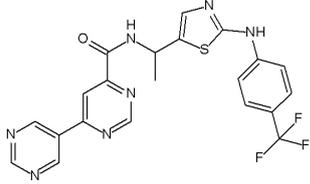
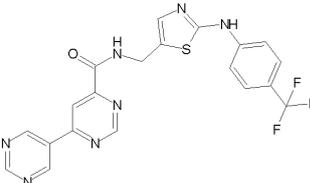
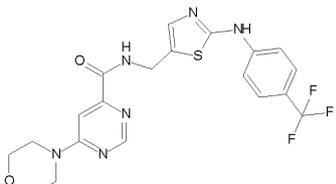
[0743]

#	구조	특징 데이터
18fDa		¹ H-NMR (DMSO-D6, 500 MHz): δ 11.74 (s, 1H), 9.88 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.76-8.74 (m, 3H), 8.54 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.52-5.47 (m, 1H), 1.69 (d, J = 6.5 Hz, 3H); m/z 522.8 [M+1] ⁺
42a		¹ H-NMR (DMSO-D6, 500 MHz): δ 11.75 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 5.43-5.40 (m, 1H), 4.60-4.40 (m, 2H), 3.08-2.97 (m, 2H), 2.18 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.10-1.98 (m, 1H), 1.78 (d, J = 11Hz, 2H), 1.65 (d, J = 7.5 Hz, 3H), 1.22-1.14 (m, 2H); m/z 597.7 [M+1] ⁺
42b		¹ H-NMR (DMSO-D6, 500 MHz): δ 11.75 (s, 1H), 9.64 (bs, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.45 (bs, 1H), 5.44-5.41 (m, 1H), 4.44-4.24 (m, 2H), 3.24-3.18 (m, 2H), 2.65-2.60 (m, 1H), 1.93 (d, J = 11Hz, 2H), 1.66 (d, J = 7.5 Hz, 3H), 1.53 (d, J = 11.5 Hz, 2H); m/z 583.7 [M+1] ⁺
32b		¹ H-NMR (Acetone-D6, 500 MHz): 11.95-11.89 (bs, 1N-H), 8.56 (bs, 1N-H), 8.25 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.62-4.55 (bs, 2H), 4.02-3.99 (m, 1H), 3.18-3.09 (m, 2H), 2.39-2.36 (m, 2H), 2.22-2.15 (m, 2H), 2.02-1.98 (m, 2H), 1.69-1.58 (m, 2H); m/z 453.8 [M+1] ⁺
5eeeDa		¹ H-NMR (DMSO-D6, 500 MHz): δ 11.74 (s, 1H), 9.51 (d, NH), 8.76 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 5.41-5.38 (m, 1H), 3.67- 3.58 (m, 4H), 3.48-3.43 (m, 4H), 3.31 (s, 3H), 3.29- 3.22 (m, 4H), 1.65 (d, J = 7 Hz, 3H); m/z 598.7 [M+1] ⁺
32a		¹ H-NMR (DMSO-D6, 500 MHz): δ 9.08 (s, 1N-H), 8.56 (bs, 1N-H), 8.25 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 4.62-4.55 (bs, 2H), 4.02-3.99 (m, 1H), 3.18-3.09 (m, 2H), 2.39-2.36 (m, 2H), 2.22-2.15 (m, 2H), 2.02-1.98 (m, 2H), 1.69-1.58 (m, 2H), 1.22 (s, 9H); m/z 443.9 [M+1] ⁺
4vDa		¹ H-NMR (DMSO-D6, 200 MHz): δ 11.78 (s, 1H), 9.82 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 5.46-5.43 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 1.67 (d, J = 7.5 Hz, 3H); m/z 536.8 [M+1] ⁺

[0744]

#	구조	특징 데이터
4vD		¹ H-NMR (DMSO-D6, 500 MHz): δ 11.74 (s, 1H), 9.77 (d, NH), 9.19 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 5.48-5.45 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 1.68 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 3H), <i>m/z</i> 536.7 [M+1] ⁺
5ttDa		¹ H-NMR (DMSO-D6, 500 MHz): δ 11.74 (bs, 1H), 9.43 (bs, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.39 (s, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 5.39-5.34 (m, 1H), 3.47-3.44 (m, 2H), 2.41-2.38 (m, 2H), 1.69 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 3H), <i>m/z</i> 542.6 [M+1] ⁺
28l		¹ H-NMR (DMSO-D6, 500 MHz): δ 11.74 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.02 (bs, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 5.42-5.39 (m, 1H), 3.57- 3.45 (m, 4H), 1.64 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 3H), <i>m/z</i> 598.6 [M+1] ⁺
4wD		¹ H-NMR (CD3OD, 500 MHz): δ 9.28 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.62- 5.61 (m, 1H), 1.82 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 3H), <i>m/z</i> 522.6 [M+1] ⁺
4cD		¹ H-NMR (DMSO-D6, 500 MHz): δ 13.41 (s, 1H), 11.74 (s, 1H), 9.76 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 5.48-5.45 (m, 1H), 1.69 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 3H), <i>m/z</i> 522.9 [M+1] ⁺
28m		¹ H-NMR (DMSO-D6, 500 MHz): δ 12.12 (s, 1H), 11.74 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.98 (bs, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 5.45- 5.37 (m, 1H), 3.49 (bs, 4H), 2.82 (bs, 2H), 1.65 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H), <i>m/z</i> 580.8 [M+1] ⁺

[0745]

#	구조	특징 데이터
1nDa		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 500 MHz): δ 11.76 (s, 1H), 9.56 (d, $J = 7.0$, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 5.36-5.33 (m, 1H), 3.71-3.68 (m, 8H), 1.58 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H); m/z 575.7 $[\text{M}+1]^+$
5zzD		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 500 MHz): δ 11.78 (s, 1H), 9.46 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 5.43-5.38 (m, 1H), 3.65 (bs, 4H), 1.67 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.57 (bs, 6H); m/z 539.7 $[\text{M}+1]^+$
10U		$^1\text{H-NMR}$: (DMSO- D_6 , 500 MHz) δ : 10.50 (s, 1H), 9.10 (d, NH), 8.31 (s, 1H), 7.82 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7.21 (s, 1H), 5.29-5.31 (m, 1H), 1.52 (d, $J = 7$ Hz, 3H); m/z 442.7 $[\text{M}+1]^+$
4qU		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 500 MHz): δ 10.48 (s, 1H), 9.60 (s, 2H), 9.52 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 9.37 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.22 (s, 1H), 5.40-5.37 (m, 1H), 1.64 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H); m/z 471.7 $[\text{M}+1]^+$
4qV		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 500 MHz): δ 10.48 (s, 1H), 9.60 (s, 2H), 9.52 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 9.37 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.22 (s, 1H), 4.51 (d, $J = 3.0$ Hz, 2H); m/z 457.9 $[\text{M}+1]^+$
5dV		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 500 MHz): δ 10.45 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 4.50 (d, $J = 3.0$ Hz, 2H), 3.63-3.60 (m, 8H); m/z 464.9 $[\text{M}+1]^+$

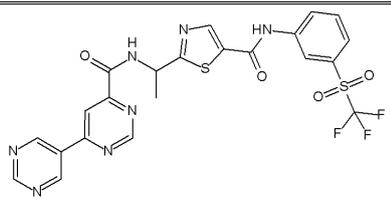
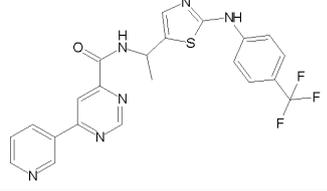
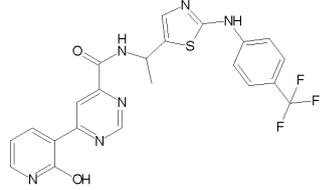
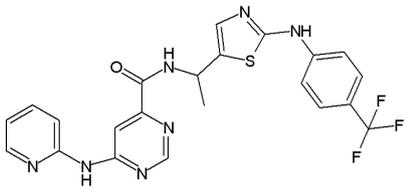
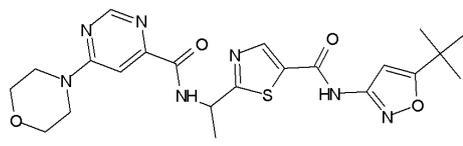
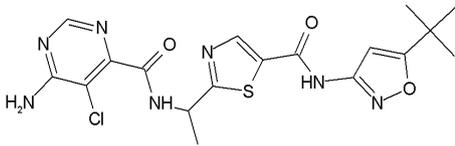
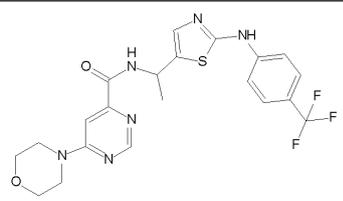
[0746]

#	구조	특징 데이터
18dV		¹ H-NMR (DMSO-D6, 500 MHz): δ 10.49 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.21 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.56 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.66 (s, 3H); m/z 459.9 [M+1] ⁺
5vV		¹ H-NMR (DMSO-D6, 500 MHz): δ 10.47 (s, 1H), 9.25 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.77-3.73 (m, 1H), 3.25-3.21 (m, 2H), 1.79-1.77 (m, 2H), 1.40-1.39 (m, 2H); m/z 478.9 [M+1] ⁺
25iU		¹ H-NMR (DMSO-D6, 500 MHz): δ 10.48 (s, 1H), 9.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.20 (s, 1H), 5.37-5.36 (m, 1H), 1.62 (d, J = 7.0 Hz, 3H); m/z 437.7 [M+1] ⁺
10CC		¹ H-NMR (DMSO-D6- 500 MHz) δ 9.12 (s, 1H), 9.10 (d, NH), 8.25 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 5.23-5.19 (m, 1H), 1.45 (d, J = 8 Hz, 3H), 1.21 (s, 9H); m/z 425.9 [M+1] ⁺
5vU		¹ H-NMR (DMSO-D6, 500 MHz): δ 10.47 (s, 1H), 9.05 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.30-5.27 (m, 1H), 4.79 (bs, 1H), 4.02 (bs, 1H), 3.77-3.75 (m, 2H), 3.25-3.21 (m, 2H), 1.78 (bs, 2H), 1.59 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.35-1.21 (m, 2H); m/z 493.2 [M+1] ⁺
18dU		¹ H-NMR (DMSO-D6, 500 MHz): δ 10.49 (s, 1H), 9.52 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.21 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 5.37-5.35 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 1.63 (d, J = 7.0 Hz, 3H); m/z 474.1 [M+1] ⁺

[0747]

#	구조	특징 데이터
25iV		¹ H-NMR (DMSO-D6, 500 MHz): δ 10.48 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.20 (s, 1H), 4.56 (d, J = 7.0 Hz, 3H); m/z 423.0 [M+1] ⁺
10BB		¹ H NMR (DMSO-D6, 500 MHz) δ 8.3 (s, 1H), 7.9 (d, J = 10 Hz, 2H), 7.6 (d, J = 10 Hz, 2H), 7.5 (d, J = 10 Hz, 1H), 7.2 (d, J = 10 Hz, 1H), 5.19-5.23 (m, 1H), 1.30 (s, 3H); m/z 438 [M+1] ⁺
10AA		¹ H-NMR (DMSO-D6, 500 MHz): δ 9.92 (s, 1H), 9.03 (d, J = 4 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.27 (d, J = 4 Hz, 2H), 7.89 (d, J = 4 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 4 Hz, 2H), 5.10 (m, 1H), 1.47 (d, J = 4 Hz, 3H); m/z 438 [M+1] ⁺
5dJJ		¹ H-NMR (DMSO-D6, 500 MHz): δ 10.88 (s, 1H), 9.53 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.64 (s, 1H), 8.53 (s, 2H), 8.31 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 5.44-5.41 (m, 1H), 3.67 (s, 8H), 3.30 (s, 3H), 1.64 (d, J = 7.0, 3H); m/z 570.9 [M+1] ⁺
5vJJ		¹ H-NMR (DMSO-D6, 500 MHz): δ 10.87 (s, 1H), 9.50 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.59 (s, 1H), 8.52 (s, 2H), 8.31 (d, J = 5 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 5 Hz, 2H), 7.31 (s, 1H), 5.42-5.34 (m, 1H), 4.78 (d, J = 5 Hz, 1H), 4.05 (bs, 1H), 3.8 (bs, 1H), 1.77 (s, 2H), 1.67 (d, J = 7.0, 3H), 1.35 (m, 4H); m/z 584.8 [M+1] ⁺
33aJJ		¹ H-NMR (DMSO-D6, 500 MHz): δ 13.17 (s, 1H), 10.89 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.54 (d, J = 10 Hz, 2H), 8.42 (s, 1H), 8.31 (d, J = 5 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 5 Hz, 2H), 6.98 (s, 1H), 5.45-5.41 (m, 1H), 2.25 (d, J = 10 Hz, 3H), 1.69 (d, J = 7.0, 3H); m/z 565.8 [M+1] ⁺

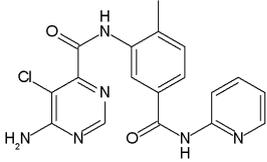
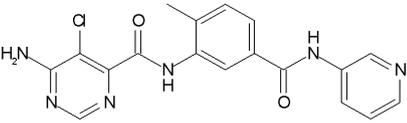
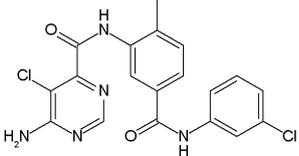
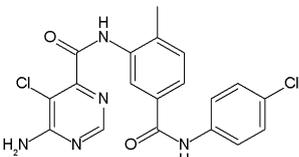
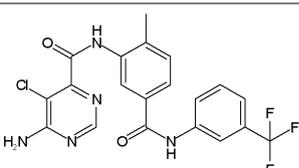
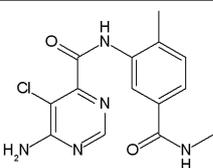
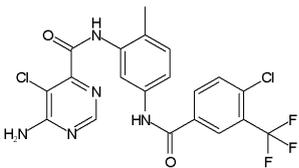
[0748]

#	구조	특징 데이터
4qJJ		¹ H-NMR (DMSO-D6, 500 MHz): δ 10.90 (s, 1H), 9.95 (d, <i>J</i> = 10 Hz, 1H), 9.62 (d, <i>J</i> = 10 Hz, 2H), 9.52 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.55 (d, <i>J</i> = 15 Hz, 3H), 8.31 (d, <i>J</i> = 5 Hz, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 5 Hz, 2H), 5.51-5.55 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 1.72 (d, <i>J</i> = 5 Hz, 3H); <i>m/z</i> 563.9 [M+1] ⁺
4bU		¹ H-NMR (DMSO-D6, 500 MHz): δ 10.46 (s, 1H), 9.44-9.38 (m, 3H), 8.76 (d, <i>J</i> = 4Hz, 1H), 8.63 (d, <i>J</i> = 3 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.78-7.75 (m, 2H), 7.62-7.59 (m, 3H), 7.22 (s, 1H), 5.40-5.37 (m, 1H), 1.54 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 3H); <i>m/z</i> 470.7 [M+1] ⁺
4eU		¹ H-NMR (DMSO-D6, 500 MHz): δ 12.32 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 9.34 (d, <i>J</i> = 9 Hz, 1H), 9.27 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.70- 8.68 (m, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 9 Hz, 2H), 7.71 (d, <i>J</i> = 5 Hz, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 9 Hz, 2H), 6.47 (t, <i>J</i> = 13.5Hz, 1H), 5.36-5.33 (m, 1H), 1.62 (d, <i>J</i> = 10 Hz, 3H); <i>m/z</i> 486.9 [M+1] ⁺
6gU		¹ H-NMR (DMSO-D6, 500 MHz): δ 10.54 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 9.16 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.34 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.78-7.75 (m, 4H), 7.64-7.61 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.34-5.31 (m, 1H), 1.61 (d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 3H); <i>m/z</i> 486 [M+1] ⁺
5dKK		¹ H-NMR (CD ₃ OD, 500 MHz): δ 8.62 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.58- 5.52 (m, 1H), 3.84- 3.75 (m, 8H), 1.77 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H), 1.38 (s, 9H); <i>m/z</i> 485.9 [M+1] ⁺
10KK		¹ H-NMR (CD ₃ OD, 500 MHz): δ 8.45 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.50- 5.48 (m, 1H), 1.73 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H), 1.38 (s, 9H); <i>m/z</i> 449.8 [M+1] ⁺
5dU		¹ H-NMR (DMSO-D6, 500 MHz): δ 10.44 (s, 1H), 9.08 (d, <i>J</i> = 7.0, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.58 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 5.23- 5.22 (m, 1H), 3.65- 3.60 (m, 8H), 1.65 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H); <i>m/z</i> 479 [M+1] ⁺

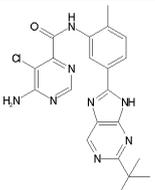
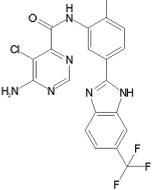
[0749]

#	구조	특징 데이터
5vvU		¹ H-NMR (DMSO-D6, 500 MHz): δ 10.45 (s, 1H), 8.98 (d, <i>J</i> = 7.0, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.04 (bs, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.59 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.43 (bs, 1H), 7.15 (s, 2H), 7.07 (s, 1H), 5.24- 5.22 (m, 1H), 3.89 (s, 2H), 1.56 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H); <i>m/z</i> 465.7 [M+1] ⁺
5vKK		¹ H-NMR (CD ₃ OD, 500 MHz): δ 8.55 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.52- 5.49 (m, 1H), 4.26- 4.18 (m, 2H), 3.98- 3.87 (m, 1H), 3.41- 3.36 (m, 2H), 1.95- 1.93 (m, 2H), 1.74 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H), 1.52- 1.50 (m, 2H), 1.36 (s, 9H); <i>m/z</i> 499.8 [M+1] ⁺
26cU		¹ H-NMR (DMSO-D6, 500 MHz): δ 10.46 (s, 1H), 9.07 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 9 Hz, 2H), 7.61 (d, <i>J</i> = 9 Hz, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.31- 5.28 (m, 1H), 4.66 (t, <i>J</i> = 11.5 Hz, 1H), 4.12 (d, <i>J</i> = 6 Hz, 2H), 3.78- 3.65 (m, 4H), 3.60- 3.50 (m, 2H), 3.48- 3.40 (m, 2H), 1.59 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 3H); <i>m/z</i> = 536 [M+1] ⁺
5ccU		¹ H-NMR (DMSO-D6, 500 MHz): δ 10.44 (s, 1H), 8.95 (d, <i>J</i> = 7.0, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.58 (d, <i>J</i> = 8 Hz ⁺ , 2H), 7.14 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 5.25- 5.11 (m, 1H), 3.40- 3.38 (m, 6H), 1.72- 1.64 (m, 2H), 1.54 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H), 1.04 (t, <i>J</i> = 7 Hz, 3H); <i>m/z</i> 495.1 [M+1] ⁺
43		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ = 8.25 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 6.22 (q, 1H), 2.56 (s, 3H), 1.88 (d, 3H)-
34a		¹ H NMR (DMSO-D6, 500 MHz) δ 10.6 (s, 1H, D2O exchangeable), 10.3 (s, 1H, D2O exchangeable), 8.4 (2s, 2H), 8.15 (m, 2H), 7.8 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.5 (m, 1H), 2.3 (s, 3H); MS: <i>m/z</i> 484.26 [M+1] ⁺ .
34b		¹ H-NMR (ACETONE-D6, 500 MHz): δ 9.95 (bs, 1H), 9.60 (bs, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.72 (d, 1NH), 7.38- 7.28 (m, 3H), 7.07- 7.044 (m, 2H), 2.39 (s, 3H); <i>m/z</i> 381.9 [M+1] ⁺ .

[0750]

#	구조	특징 데이터
34c		¹ H-NMR (DMSO-D6, 500 MHz): δ 10.77 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 8.40-8.38 (m, 2H), 8.18-8.15 (m, 2H), 7.87-7.82 (m, 2H), 7.40 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.17-7.15 (m, 1H), 2.33 (s, 3H); m/z 382.9 [M+ 1] ⁺ .
34d		¹ H-NMR (DMSO-D6, 500 MHz): δ 10.48 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.21-8.12 (m, 2H), 7.84 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.48-7.41 (m, 3H), 2.36 (s, 3H); m/z 382.8 [M+ 1] ⁺ .
34e		¹ H-NMR (DMSO-D6, 500 MHz): δ 10.40 (s, 1H), 10.30 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.44-7.36 (m, 3H), 7.16 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H); m/z 415.7 [M+ 1] ⁺ .
34f		¹ H-NMR (DMSO-D6, 500 MHz): δ 10.37 (s, 1H), 10.30 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.82-7.77 (m, 3H), 7.44-7.39 (m, 3H), 2.33 (s, 3H); m/z 415.8 [M+ 1] ⁺ .
34g		¹ H-NMR (DMSO-D6, 500 MHz): δ 10.55 (s, 1H), 10.31 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.10-8.05 (m, 2H), 7.82 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.61-7.58 (m, 1H), 7.45 (d, J = 8.5 Hz, 3H), 2.34 (s, 3H); m/z 449.8 [M+ 1] ⁺ .
34h		¹ H-NMR (DMSO-D6, 500 MHz): δ 10.22 (bs, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.28 (s, 3H); m/z 319.9 [M+ 1] ⁺ .
34i		¹ H NMR (DMSO-D6, 500 MHz) δ 10.6 (s, 1H, D2O exchangeable), 10.1 (s, 1H, D2O exchangeable), 8.4 (s, 2H), 8.2-8.25 (d, 1H), 7.9-8.0 (d, 2H), 7.6-7.7 (d, 1H), 7.2-7.3 (d, 1H), 2.3 (s, 3H); MS: m/z 483.7 [M+1] ⁺ .

[0751]

#	구조	특징 데이터
34j		¹ H-NMR (CD3OD, 500 MHz): δ 8.83 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.89 (bs, 1H), 7.43 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.38 (s, 9H); m/z 436.8 [M+1] ⁺ .
34k		¹ H-NMR (CD3OD, 500 MHz): δ 8.32 (s, 2H), 7.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H); m/z 446.8 [M+1] ⁺ .

[0752]

[0753] 본 발명의 추가 화합물들은 일반 반응식 ZZ 에 따라 제조될 수 있다. 이러한 화합물들은 아래 표 4에 개시된다.

표 4. 화학식 I의 예시적 화합물들

추가 화합물들	
1aA	1aB
1aC	1aDa
1aDb	1aE

[0754]

추가 화합물들			
1aEa		1aEb	
1aF		1aG	
1aH		1aI	
1aJ		1aK	
1aL		1aMa	
1aMb		1aNa	

[0755]

추가 화합물들			
1aNb		1aO	
1aQ		1aRa	
1aRb		2aA	
2aB		2aC	
2aDa		2aDb	
2aE		2aEa	

[0756]

추가 화합물들			
2aEb		2aF	
2aG		2aH	
2aI		2aJ	
2aK		2aL	
2aMa		2aMb	
2aNa		2aNb	
2aO		2aP	

[0757]

추가 화합물들			
2aQ		2aRa	
2aRb		3aA	
3aB		3aC	
3aD		3aDa	
3aDb		3aE	
3aEa		3aEb	
3aF		3aG	

[0758]

추가 화합물들			
3aH		3aI	
3aJ		3aK	
3aL		3aMa	
3aMb		3aNa	
3aNb		3aO	
3aP		3aQ	

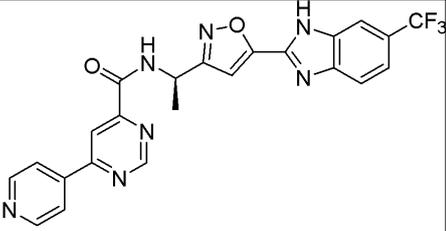
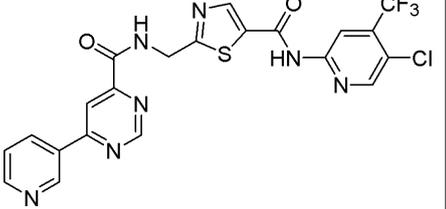
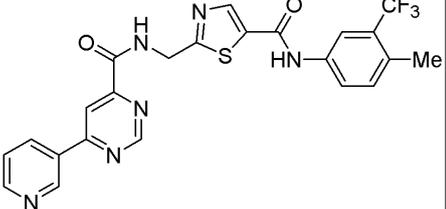
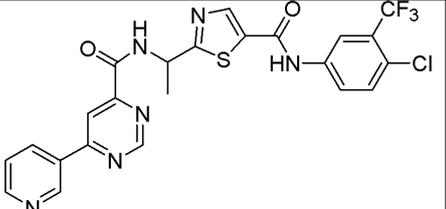
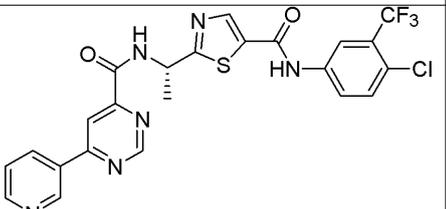
[0759]

추가 화합물들			
3aRa		3aRb	
4aA		4aB	
4aC		4aDb	
4aE		4aEa	
4aEb		4aF	
4aG		4aH	

[0760]

추가 화합물들	
4aI	
4aJ	
4aK	
4aL	
4aMa	
4aMb	
4aNb	
4aO	
4aP	
4aQ	

[0761]

추가 화합물들		
4aRa		4aRb
4ba		4bB
4bC		4bDb
4bE		4bEa
4bEb		4bF

[0762]

추가 화합물들			
4bG		4bH	
4bI		4bJ	
4bK		4bL	
4bMa		4bMb	
4bNa		4bNb	

[0763]

추가 화합물들			
4bP		4bQ	
4bRa		4bRb	
4cA		4cB	
4cC		4cDb	
4cE		4cEa	

[0764]

추가 화합물들			
4eEb		4eF	
4eG		4eH	
4eI		4eJ	
4eK		4eL	
4eMa		4eMb	

[0765]

추가 화합물들			
4eNa		4eNb	
4eO		4eP	
4eQ		4eRa	
4eRb		7aA	
7aB		7aC	

[0766]

추가 화합물들			
7aDa		7aDb	
7aE		7aEa	
7aEb		7aF	
7aG		7aH	
7aI		7aJ	
7aK		7aL	
7aMa		7aMb	

[0767]

추가 화합물들	
7aNa	7aNb
7aO	7aP
7aQ	7aRa
7aRb	8bA
8bB	8bC
8bDa	8bDb

[0768]

추가 화합물들			
8bE		8bEa	
8bEb		8bF	
8bG		8bH	
8bI		8bJ	
8bK		8bL	
8bMa		8bMb	

[0769]

추가 화합물들		
8bNa		8bNb
8bO		8bP
8bQ		8bRa
8bRb		9B
9C		9Da
9Db		9E

[0770]

추가 화합물들			
9Ea		9Eb	
9F		9G	
9H		9I	
9J		9K	
9L		9Ma	
9Mb		9Na	

[0771]

추가 화합물들			
9Nb		9O	
9P		9Q	
9Ra		9Rb	
10B		10C	
10Ea		10Eb	
10G		10H	

[0772]

추가 화합물들			
10I		10J	
10K		10L	
10Ma		10Mb	
10Na		10Nb	
10O		10Q	
10Ra		10Rb	

[0773]

추가 화합물들			
11A		11B	
11C		11Db	
11E		11Ea	
11Eb		11F	
11G		11H	
11I		11J	
11K		11L	

[0774]

추가 화합물들			
11Ma		11Mb	
11Na		11Nb	
11O		11P	
11Q		11Ra	
11Rb		12aA	
12aB		12aC	

[0775]

추가 화합물들			
12aNa		12aNb	
12aO		12aP	
12aQ		12aRa	
12aRb		12bA	
12bB		12bC	
12bD		12bDb	

[0777]

추가 화합물들			
12bE		12bEa	
12bEb		12bF	
12bG		12bH	
12bI		12bJ	
12bK		12bL	
12bMa		12bMb	
12bNa		12bNb	

[0778]

추가 화합물들			
12bO		12bP	
12bQ		12bRa	
12bRb		5dA	
5dC		5dDa	
5dDb		5dE	
5dEa		5dEb	

[0779]

추가 화합물들			
5dF		5dG	
5dH		5dI	
5dJ		5dK	
5dL		5dMa	
5dMb		5dNa	

[0780]

추가 화합물들			
5dNb		5dO	
5dP		5dQ	
5dRa		5dRb	
15aA		15aB	
15aC		15aD	
15aDb		15aE	

[0781]

추가 화합물들			
15aEa		15aEb	
15aF		15aG	
15aH		15aI	
15aJ		15aK	
15aL		15aMa	
15aMb		15aNa	
15aNb		15aO	

[0782]

추가 화합물들			
15aP		15aQ	
15aRa		15aRb	
15bA		15bB	
15bC		15bD	
15bDb		15bE	
15bEa		15bEb	
15bF		15bG	

[0783]

추가 화합물들			
15bRa		15bRb	
15cA		15cB	
15cC		15cD	
15cDb		15cE	
15cEa		15cEb	
15cF		15cG	
15cH		15cI	

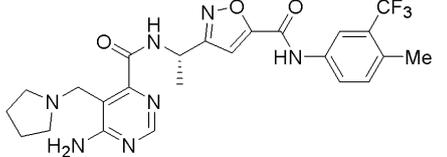
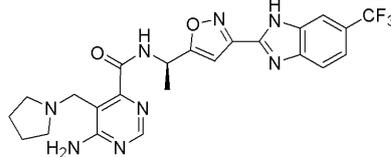
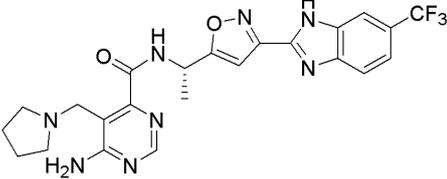
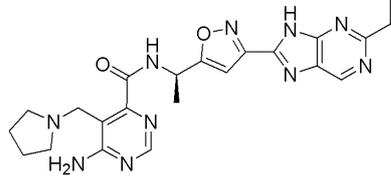
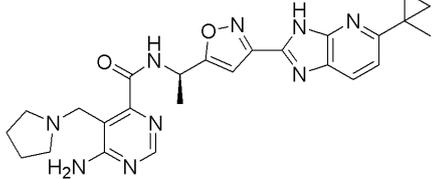
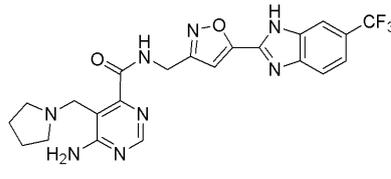
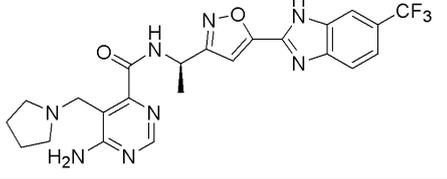
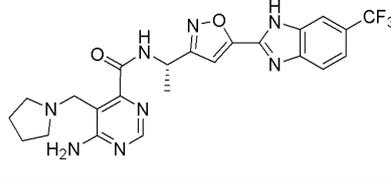
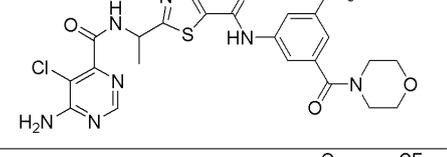
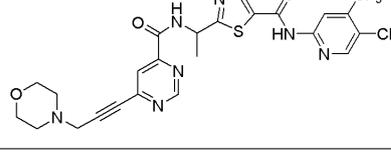
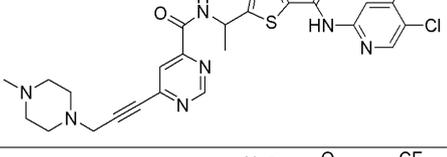
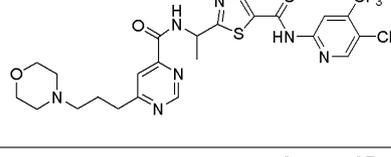
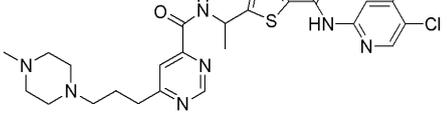
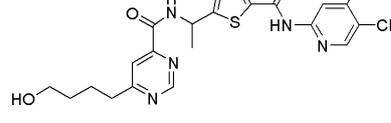
[0785]

추가 화합물들			
15cJ		15cK	
15cL		15cMa	
15cMb		15cNa	
15cNb		15cO	
15cP		15cQ	
15cRa		15cRb	
15dA		15dB	

[0786]

추가 화합물들			
15dC		15dD	
15dDb		15dE	
15dEa		15dEb	
15dF		15dG	
15dH		15dI	
15dJ		15dK	
15dL		15dM a	

[0787]

추가 화합물들			
15dMb		15dNa	
15dNb		15dO	
15dP		15dQ	
15dRa		15dRb	
10WW		8fD	
I-1		5fD	
I-2		I-3	

[0788]

추가 화합물들			
I-4		5cD	
I-5		I-6	
5ecD		I-7	
I-8		5ggD	
5fdD		5ccD	
5ddD		I-9	
I-10		I-11	

[0789]

추가 화합물들			
I-12		I-13	
I-14		5ttD	
5iiD		5vvD	
5hhD		I-15	
6mD		6oD	
6nD		33bD	
I-16		20aD	

[0790]

추가 화합물들			
I-17		I-18	
10S		10T	

[0791]

[0792]

소정 예들에서, 본 발명은 아래 표 5에 개시된 것들로부터 선택된 화합물을 제공하며, 여기에서 각 화합물 #는 상기 표 3 또는 표 4에서 언급된 번호에 해당한다.

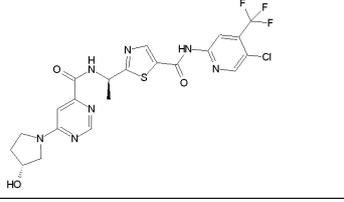
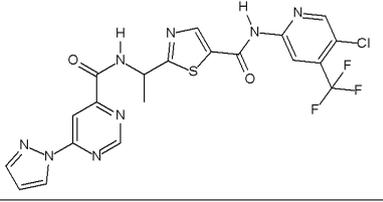
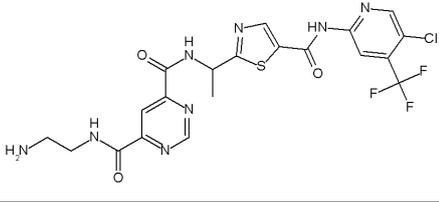
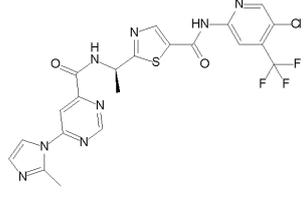
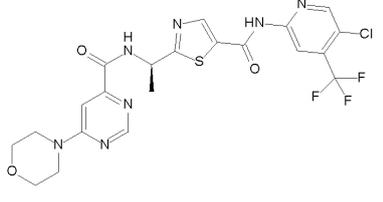
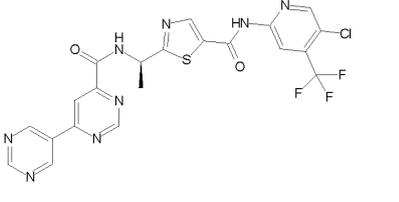
표 5. 화학식 I의 선택된 화합물들

#	구조	화학명
33bDa		(R)-N-(5-클로로-4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-2-(1-(6-(4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)피리미딘-4-카복사미도)에틸)티아졸-5-카복사미드
26cD		N-(5-클로로-4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-2-(1-(6-(4-(2-하이드록시아세틸)피페라진-1-일)피리미딘-4-카복사미도)에틸)티아졸-5-카복사미드
5vvd		2-(1-(6-(2-아미노-2-옥소에틸아미노)피리미딘-4-카복사미도)에틸)-N-(5-클로로-4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)티아졸-5-카복사미드

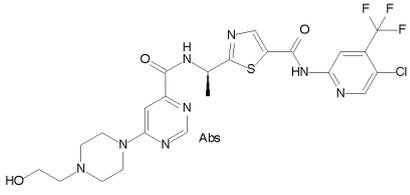
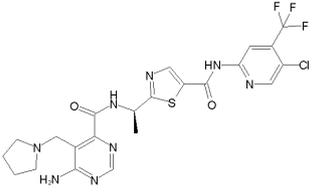
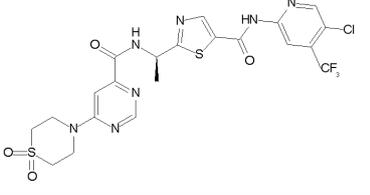
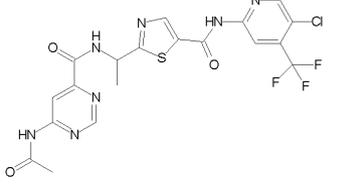
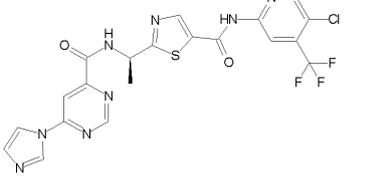
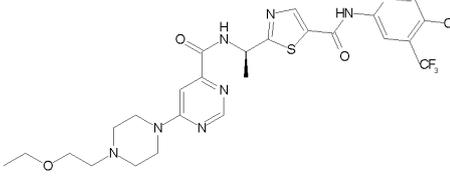
[0793]

#	구조	화학명
18cDa		(R)-N-(5-클로로-4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-2-(1-(6-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)피리미딘-4-카복사미도)에틸)티아졸-5-카복사미드
25bDa		(R)-N4-(1-(5-(5-클로로-4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)카르바모일)티아졸-2-일)에틸)피리미딘-4,6-디카복사미드
25IDa		(R)-N4-(아제티딘-3-일)-N6-(1-(5-(5-클로로-4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)카르바모일)티아졸-2-일)에틸)피리미딘-4,6-디카복사미드
5vDa		(R)-N-(5-클로로-4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-2-(1-(6-(4-하이드록시피페리딘-1-일)피리미딘-4-카복사미도)에틸)티아졸-5-카복사미드
21		(R)-1-(6-(1-(5-(5-클로로-4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)카르바모일)티아졸-2-일)에틸카르바모일)피리미딘-4-일)피페리딘-4-일 인산염
19mmD		2-(1-(6-((R)-3-(아미노메틸)피롤리딘-1-일)피리미딘-4-카복사미도)에틸)-N-(5-클로로-4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)티아졸-5-카복사미드

[0794]

#	구조	화학명
5wDa		N-(5-클로로-4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-2-((R)-1-(6-((R)-3-하이드록시프로필)피리딘-1-일)피리미딘-4-카복사미도)에틸티아졸-5-카복사미드
18fD		2-(1-(6-(1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-카복사미도)에틸)-N-(5-클로로-4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)티아졸-5-카복사미드
25fD		N4-(2-아미노에틸)-N6-(1-(5-(5-클로로-4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)카르바모일)티아졸-2-일)에틸)피리미딘-4,6-디카복사미드
18dDa		(R)-N-(5-클로로-4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-2-(1-(6-(2-메틸-1H-이미다졸-1-일)피리미딘-4-카복사미도)에틸)티아졸-5-카복사미드
5dDa		(R)-N-(5-클로로-4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-2-(1-(6-몰폴리노피리미딘-4-카복사미도)에틸)티아졸-5-카복사미드
4qDa		(R)-2-(1-(4,5'-비피리미딘-6-카복사미도)에틸)-N-(5-클로로-4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)티아졸-5-카복사미드

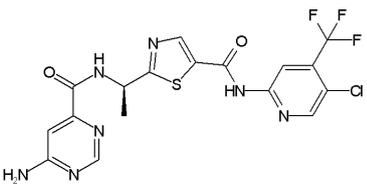
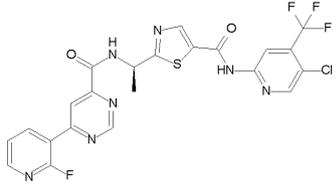
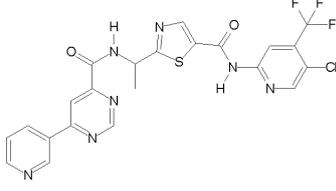
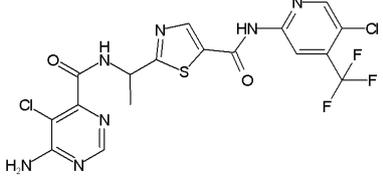
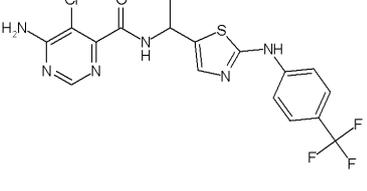
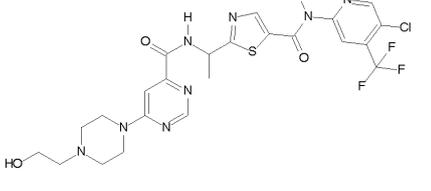
[0795]

#	구조	화학명
5aDa		(R)-N-(5-클로로-4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-2-(1-(6-(4-(2-하이드록시에틸)피페라진-1-일)피리미딘-4-카복사미도)에틸)티아졸-5-카복사미드
15dDa		(R)-2-(1-(6-아미노-5-(피롤리딘-1-yl)메틸)피리미딘-4-카복사미도)에틸)-N-(5-클로로-4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)티아졸-5-카복사미드
5zDa		(R)-N-(5-클로로-4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-2-(1-(6-(4,4-디옥소티오펜폴린-1-일)피리미딘-4-카복사미도)에틸)티아졸-5-카복사미드
35		2-(1-(6-아세트아미도피리미딘-4-카복사미도)에틸)-N-(5-클로로-4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)티아졸-5-카복사미드
18aDa		(R)-2-(1-(6-(1H-이미다졸-1-일)피리미딘-4-카복사미도)에틸)-N-(5-클로로-4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)티아졸-5-카복사미드
5yDa		(R)-N-(5-클로로-4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-2-(1-(6-(4-(2-에톡시에틸)피페라진-1-일)피리미딘-4-카복사미도)에틸)티아졸-5-카복사미드

[0796]

#	구조	화학명
10E		2-(1-(6-아미노-5-클로로피리미딘-4-카복사미도)에틸)-N-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)티아졸-5-카복사미드
10Da		(R)-2-(1-(6-아미노-5-클로로피리미딘-4-카복사미도)에틸)-N-(5-클로로-4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)티아졸-5-카복사미드
10Db		(S)-2-(1-(6-아미노-5-클로로피리미딘-4-카복사미도)에틸)-N-(5-클로로-4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)티아졸-5-카복사미드
1jDa		(R)-N-(5-클로로-4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-2-(1-(5-클로로-6-(메틸아미노)피리미딘-4-카복사미도)에틸)티아졸-5-카복사미드
5jDa		(R)-N-(5-클로로-4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-2-(1-(6-(메틸아미노)피리미딘-4-카복사미도)에틸)티아졸-5-카복사미드
17D		(R)-2-(1-(6-아미노-5-시아노피리미딘-4-카복사미도)에틸)-N-(5-클로로-4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)티아졸-5-카복사미드

[0797]

#	구조	화학명
11Da		(R)-2-(1-(6-아미노-피리미딘-4-카복사미도)에틸)-N-(5-클로로-4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)티아졸-5-카복사미드
4eDa		(R)-N-(5-클로로-4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-2-(1-(6-(2-플루오로피리딘-3-일)피리미딘-4-카복사미도)에틸)티아졸-5-카복사미드
4bD		N-(5-클로로-4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-2-(1-(6-(피리딘-3-일)피리미딘-4-카복사미도)에틸)티아졸-5-카복사미드
10D		2-(1-(6-아미노-5-클로로피리미딘-4-카복사미도)에틸)-N-(5-클로로-4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)티아졸-5-카복사미드
10U		6-아미노-5-클로로-N-(1-(2-(4-(트리플루오로메틸)페닐아미노)티아졸-5-일)에틸)피리미딘-4-카복사미드
5aD		N-(5-클로로-4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-2-(1-(6-(4-하이드록시피리딘-1-일)피리미딘-4-카복사미도)에틸)티아졸-5-카복사미드

[0798]

[0799] **생물학적 검증**

[0800] **(1) 생화학적 FRET 측정**

[0801] 분자들의 WT (wild-type, 야생형)-B-Raf 효소활성 억제력을 정량적으로 측정하기 위한 방법으로 야생형 (WT) B-Raf에 의한 MEK 인산화 측정방법이 활용되었다.

[0802] 하기 측정방법에서, 다음과 같이 용어가 정의된다:

[0803] "HEPES"는 4-(2-하이드록시에틸)-1-피페라진에탄술포산;

[0804] "MEK"는 미토젠 활성화 세포의 신호=관련 키나아제;

[0805] "DTT"는 디티오프레이틀;

[0806] "APC"는 알로피코시아닌;

- [0807] "TR-FRET"는 시분할 형광에너지전이;
- [0808] "PBS"는 인산완충식염수;
- [0809] "PMSF"는 페닐 메틸 설펜아미드; 및
- [0810] "BSA"는 소혈청알부민.

표 6. 시약

화학명	단위/함량	구입처	제품번호	보관
비오틴-MEK1 (15:1)	DB021505 767 µg/mL (10.8 µM)	Biogen Idec.	In house	-80 °C
ATP	10mM, 500µl	Gibco BRL	8330-019	-20 °C
B-Raf (WT)	12µg/480µl 54% Pure (2.1µM)	Upstate	14-530M	-80 °C
DMSO	100%	Fisher	D128-500	RT
스트랩타비오틴 알로피코시아닌 (SA-APC)	14.8uM SA (2.20 mg/ml)	Prozyme	PJ25S	4 °C, 암중
폴리클론항체 항포스포 MEK1/2(Ser 217/221)	265µg/ml (1.8uM)	Cell Signaling Technologies Inc.	9121	-20 °C
Lance Eu- W1024 항 래빗 IgG	880µg/ml (5.5µM)	Perkin Elmer	AD083	4 °C
LANCE 10X	N/A	Perkin Elmer	CR97-100	4 °C

[0811]

화학명	단위/함량	구입처	제품번호	보관
검출버퍼				
TBS 중의 슈퍼블록	N/A	Pierce	37535	4 °C

표 7. 버퍼

마스터 버퍼	보관
50 mM HEPES, 60 mM NaCl, 3 mM MgCl ₂	4 °C
1M 디티오프레이톨(DTT)	-20 °C, 150µl 분주액에서
1M MnCl ₂	4 °C
20% BSA, 0.002% 소듐 아지드	4 °C
20% 트윈-20	실온 (~25 °C)
dH ₂ O 에 녹인 1M EDTA	실온 (~25 °C)

[0812]

[0813] 장비 및 재료: Analyst AD, LJI BioSystems, ID1615; 96 웰 1/2 영역 검정 폴리스틸렌 플레이트. Costar 3694.

표 8. 시약

키나아제 반응용 시약:

50 μ M ATP
 0.125 nM B-Raf (WT)
 12.5 nM 비오틴-MEK (15:1)
 1% DMSO
 50 mM HEPES, 60 mM NaCl, 3 mM MgCl₂, 2mM DTT, 0.25 mM MnCl₂, 0.01%BSA,
 0.01% 트윈-20
 검출 반응용 시약

20nM SA-APC
 2.5nM 폴리클론항체 항 p-MEK1/2 (Ser217/221)
 2.5nM Eu-항 래빗 IgG
 1X Lance 검출버퍼
 TBS 중의 10% 슈퍼블록

[0814]

[0815]

WT Raf

[0816]

억제제는 100% DMSO 중에 4-배 희석되어 최종 농도가 10 mM 내지 40 pM로써 12.5 nM 비오틴-MEK, 50 mM HEPES, pH 7.4, 60 mM NaCl, 3 mM MgCl₂ 중의 0.125 nM WT Raf, 2 mM DTT, 0.25 mM MnCl₂, 0.01% BSA, 및 0.01% 트윈-20이 함유된 용액에 첨가되어 2 시간 실온에서 배양되었다. 키나아제 반응은 50 mM ATP이 최종 부피 45 ml 로 첨가됨으로써 개시되어 60 분 진행되었다. 반응은 15 mM EDTA 및 20 nM 스트렙타비딘-APC을 첨가하여 정지되었고, 2.5 nM 폴리클론항체 항 p-MEK1/2 (Ser217/221), 2.5 nM Eu-표지 항-래빗 IgG이 최종 부피 100 ml에 대하여 Lance 검출버퍼 및 PBS 중의 5% 슈퍼블록에 첨가되었다. 검출반응은 실온에서 90 분 진행되었고 Analyst 플레이트 판독기를 Eu 및 APC에 대하여 맞춘 표준 TR-FRET (시분할 형광공명에너지전이)을 이용하여 판독하였다.

[0817]

돌연변이 Raf

[0818]

억제제는 100% DMSO 중에 4-배 희석되어 최종 농도가 10 mM 내지 40 pM로써 100 nM 비오틴-MEK, 50 mM HEPES, pH 7.4, 60 mM NaCl, 3 mM MgCl₂ 중의 0.125 nM V599E Raf, 2 mM DTT, 0.25 mM MnCl₂, 0.01% BSA, 및 0.01% 트윈-20이 함유된 용액에 첨가되어 2 0분 실온에서 배양되었다. 키나아제 반응은 25 mM ATP이 최종 부피 45 ml 로 첨가됨으로써 개시되어 60 분 진행되었다. 반응은 15 mM EDTA 및 20 nM 스트렙타비딘-APC을 첨가하여 정지되었고, 2.5 nM 폴리클론항체 항 p-MEK1/2 (Ser217/221), 2.5 nM Eu-표지 항-래빗 IgG이 최종 부피 100 ml 에 대하여 Lance 검출버퍼 및 PBS 중의 5% 슈퍼블록에 첨가되었다. 검출반응은 실온에서 90 분 진행되었고 Analyst 플레이트 판독기를 Eu 및 APC에 대하여 맞춘 표준 TR-FRET (시분할 형광공명에너지전이)을 이용하여 판독하였다.

[0819]

C-Raf

[0820]

억제제는 100% DMSO 중에 4-배 희석되어 최종 농도가 10 mM 내지 40 pM로써 50 nM 비오틴-MEK, 50 mM HEPES, pH 7.4, 60 mM NaCl, 3 mM MgCl₂ 중의 0.075 nM C-Raf, 2 mM DTT, 0.25 mM MnCl₂, 0.01% BSA, 및 0.01% 트윈-20이 함유된 용액에 첨가되어 20분 실온에서 배양되었다. 키나아제 반응은 10 mM ATP이 최종 부피 45 ml 로 첨가됨으로써 개시되어 60 분 진행되었다. 반응은 15 mM EDTA 및 20 nM 스트렙타비딘-APC을 첨가하여 정지되었고, 2.5 nM 폴리클론항체 항 p-MEK1/2 (Ser217/221), 2.5 nM Eu-표지 항-래빗 IgG이 최종 부피 100 ml 에 대하여 Lance 검출버퍼 및 PBS 중의 5% 슈퍼블록에 첨가되었다. 검출반응은 실온에서 90 분 진행되었고 Analyst 플레이트 판독기를 Eu 및 APC에 대하여 맞춘 표준 TR-FRET (시분할 형광공명에너지전이)을 이용하여 판독하였다.

[0821]

본 발명의 소정의 화합물들은 상기 생화학적 FRET 측정을 통하여 평가되어 Raf 키나아제 억제제로 판명되었다.

[0822]

(2) Raf 키나아제 활성에 대한 역학적 세포 분석

[0823] 여러 키나아제 억제제들로 처리된 세포에서 Raf 키나아제 활성지표로서 흑색종 유래 WM-266-4 세포들 (야생형 BRaf 및 돌연변이 BRaf 각각의 대립유전자 (V600D)에서의 포스포-ERK 량을 정량하기 위하여 다음 방법이 이용되었다.

표 9. 세포 분석

필요한 재료	제품번호
WM-266-4 세포	(ATCC number: CRL-1676)
RPMI 1640 세포배양배지	
우태아혈청 (FBS)	
인산완충식염수 (PBS)	
96-웰 조직배양 플레이트	
조직배양 37°C 배양기	
96-웰 V-바닥 플레이트	
회전식 플레이트 진탕기 (예를들면, BELLCO GLASS Mini Orbital Shaker)	
Bio-Plex 서스펜션 어레이 시스템	
Bio-Plex 세포 용해 키트	(Bio Rad Catalog #171-304011)
페닐 메틸 술폰닐플루오라이드 (PMSF)	
Bio-Plex 포스포-ERK1/2 분석키트	(Bio Rad Catalog #171-V22238)

[0824]

1일: 세포 접종

[0825]

[0826] (1) 0.25% 트립신으로 처리하여 플라스크에 붙어 있던 WM-266-4 세포들을 떨어뜨렸다. 성장배지 (90% RPMI 1640, 10% FBS)에서 재현탁하여 세포밀도를 결정한다.

[0827]

(2) 96-웰 (평탄 바닥) 조직배양 플레이트 ($36,000 \text{ cells/cm}^2$)에 10,000 세포/웰 밀도로 세포를 접종하였다. 성장배지를 최종부피 200 μ L/웰이 되도록 첨가하였고 37°C에서 밤샘 배양하였다.

[0828]

2 일: 세포처리

[0829]

(1) 다음과 같이 화합물 희석액 (DMSO에서 1000x)을 준비하였다. DMSO에 녹인 5mM 화합물 스톡에서 출발하여 총 8 종류의 농도를 위하여 DMSO 중에서 연속적으로 3-배 희석하였다 (5mM, 1.67 mM, 0.556 mM, 0.185 mM, 0.062 mM, 0.021 mM, 0.007 mM, 0.002 mM).

[0830]

(2) 1mL 처리배지 (FBS이 없는 100% RPMI1640)를 1mL 의 화합물 희석액 (단계 3으로부터)에 첨가하여 화합물-함유 배지를 준비하였다.

[0831]

(3) 배양기로부터 플레이트 (단계 2로부터)를 꺼내었다. 배지를 흡인하고 150 mL 의 화합물-함유 배지로 대체하였다. 1-2 hr 동안 37°C에서 배양하였다.

[0832]

(4) 배양기에서 플레이트 (단계 5로부터)를 꺼내어 각각 다음과 같이 처리하였다: 화합물-함유 배지를 흡인하였고 300 mL 얼음-냉각 1xPBS로 대체하고, PBS를 흡인하였고 45 mL 용해버퍼 (Biorad Bio-Plex 용해버퍼는 0.4% v/v 용해버퍼, Factor 1, 0.2% v/v 용해 버퍼, Factor 2, 및 PMSF을 최종 농도 2mM로 함유)로 대체하고, 모든 플레이트가 처리될 때까지 플레이트를 얼음에 두었다.

[0833]

(5) 모든 플레이트가 처리된 후(단계 6), 플레이트를 케도 진탕기에 두고 실온에서 최소한 15분 진탕시켰다.

[0834]

(6) 마지막으로, 진탕기에서 플레이트를 꺼내고, 각각으로부터 40 μ L/웰 용해물을 각각의 새로운 96-웰 V-바닥 플레이트로 옮겼다. 이 시점에서, 샘플은 동결되어 -80°C에서 보관되었다.

- [0835] **2 일:** Bioplex 분석
- [0836] (1) 플레이트 (단계 8로부터)를 (필요하면) 해동시키고, 40 mL 포스포-단백질 분석버퍼를 1:1 희석비로 각각의 40mL 용해물에 첨가하였다.
- [0837] (2) Bioplex 세척버퍼로 1:50 희석시켜 (각 피분석 샘플에 대하여 49 mL 세척버퍼 및 1mL 포스포-ERK1,2 Bioplex 비드를 혼합) 포스포-ERK1,2 Bioplex 비드를 준비하였다. 알루미늄 호일로 감싸서 빛으로부터 보호하고 실온에 보관하였다.
- [0838] (3) 100mL/웰 Bioplex 세척버퍼를 첨가하고 진공 여거하여 필터 플레이트를 준비하였다.
- [0839] (4) 50mL 의 비드 용액 (단계 10으로부터)을 각각의 예비 필터 플레이트 (단계 11)의 각 웰에 넣고 필터를 진공시켰다. 100uL/웰 세척버퍼로 세척/여과시켰다.
- [0840] (5) 각각의 50mL 용해물을 필터 플레이트 (단계 12로부터)의 적당한 웰에 첨가하였다. 본 단계 및 연속 플레이트 배양 단계에서, 플레이트를 역 플레이트 커버(inverted plate cover)에 두었고 (백그라운드를 줄임), 알루미늄 호일로 감싸다 (빛으로부터 보호). 실온에서 밤샘 진행하였다. 양성 (대조 용해물) 및 음성 (용해버퍼) 대조군들을 포함하였다.
- [0841] **3일:** Bioplex 분석 계속
- [0842] (1) 검출 항체버퍼로 1:25 희석하여 (각 피분석 샘플에 대하여 24mL 검출항체희석버퍼 및 1mL 포스포-ERK1,2 Ab를 혼합) 검출항체 (포스포-ERK1,2 Ab)을 준비하였다.
- [0843] (2) 진탕기로부터 플레이트 (단계 13으로부터)를 꺼내어 진공 여과하였다. 플레이트를 100mL/웰 세척버퍼로 3x 세척/여과하였다. 25mL 희석된 항체를 각 웰에 첨가하였다. 진탕기에서 실온 중 30-45 분 배양하였다.
- [0844] (3) Prepared streptavidin-PE by diluting with 세척버퍼로 1:100 희석하여 (각 피분석 샘플에 대하여 49.5 mL 세척버퍼 및 0.5 mL 100x 스트렙타비딘-PE을 혼합) 스트렙타비딘-PE를 준비하였다. 빛으로부터 보호하였다.
- [0845] (4) 진탕기로부터 플레이트 (단계 15로부터)를 꺼내어 진공 여과하였다. 플레이트를 100mL/웰 세척버퍼로 3x 세척/여과하였다. 50mL 희석된 스트렙타비딘-PE 용액 (단계 16으로부터)을 각각의 샘플 웰에 첨가하였다. 진탕기에서 10-20분 배양하였다.
- [0846] (5) 진탕기에서 플레이트를 꺼내어 진공 여과하였다. 100uL/웰 비드 재현탁버퍼로 3x 세척/여과하였다. 마지막 세척 후 비드를 125 mL 비드 재현탁버퍼에 재현탁하였다. 플레이트를 진탕기에 2-3 분 두어 비드가 양호하게 재현탁되도록 하였다.
- [0847] (6) 비드 영역 38 (pERK1,2)을 이용하고 영역당 50 비드를 계수하여 Bio-Plex 플레이트 판독기 (본 단계 전에 개시 및 교정 프로그램이 실행됨)를 판독하여 포스포 -ERK를 정량하였다.
- [0848] 상기 Raf 키나아제 활성에 대한 세포분석을 통하여 본 발명의 소정 화합물들이 평가되었고 Raf 키나아제 억제제로 판명되었다.
- [0849] WM-266-4 세포들은 96-웰 평탄 바닥에서 10% FBS을 함유한 RPMI 1640 세포배양배지에 10,000 세포/웰 밀도로 접종되고 밤샘 37°C로 배양되었다. 억제제는 DMSO에 3-배 희석되어, 무혈청 RPMI 1640 세포배양배지에 최종 농도 범위 5 mM 내지 2 nM로 첨가되었고, 미리 접종된 WM-266-4 세포를 1-2 시간동안 37°C에서 처리하기 위하여 사용되었다. 세포들은 얼음-냉각 PBS로 세척되었고, 45 ml 용해버퍼 (Bio-Rad Bio-Plex 용해버퍼, 제품번호 171-304011, 0.4% v/v 용해버퍼 factor 1, 0.2% v/v 용해 버퍼 Factor 2, 및 2 mM PMSF 함유)로 15 분간 케도 진탕기에서 실온에서 처리되었다. 인산화 ERK는 제조자 지시에 따라 포스포 -ERK Bioplex 키트 (Bio-Rad, Cat # 171-304011)를 사용하여 검출되었고 영역당 50비드를 계수하여 Bio-Plex 플레이트 판독기로 확인되었다.
- [0850] 상기 세포분석을 이용하여 본 발명의 소정 화합물들이 평가되고 Raf 키나아제 억제제로 판명되었다.
- [0851] 본 발명의 다수의 예들이 기술되긴 했지만, 이들 기본적 예는 본 발명의 화합물과 방법을 활용하는 다른 예를 제공하기 위하여 변형될 수 있다. 이런 이유로, 본 발명의 범위는 예시로서 대표되는 특정 예가 아닌 아래에 첨부된 특허청구범위에 의해 정의된다.