



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2016년02월29일

(11) 등록번호 10-1598397

(24) 등록일자 2016년02월23일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 401/14 (2006.01) *A61K 31/4709* (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01) *C07D 413/14* (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2010-7026043
- (22) 출원일자(국제) 2009년04월21일
 심사청구일자 2014년04월14일
- (85) 번역문제출일자 2010년11월19일
- (65) 공개번호 10-2011-0010732
- (43) 공개일자 2011년02월07일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2009/041249
- (87) 국제공개번호 WO 2009/132000
 국제공개일자 2009년10월29일
- (30) 우선권주장
 08154909.9 2008년04월22일
 유럽특허청(EPO)(EP)
- (56) 선행기술조사문헌
 US20060293337 A1
 US20060217448 A1
 WO2006080884 A1
 WO2006110516 A1

- (73) 특허권자
 안센 파마슈티카 엔.브이.
 벨기에왕국 베-2340-비어세 투른호우트세베크 30
- (72) 발명자
 러브 크리스토퍼 존
 영국 햄프셔 알지27 0큐큐 에버슬리 크로스 그랜
 셀 클로즈 30
 레나에르츠 조셉 엘리사베트
 벨기에 베-2340 비어세 투른호우트세베크 30 안센
 파마슈티카엔브이
 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인
 최규팔, 이은선

전체 청구항 수 : 총 14 항

심사관 : 박수진

(54) 발명의 명칭 **퀴놀린 또는 이소퀴놀린 치환된 피2엑스7 안타고니스트**

(57) 요약

본 발명은 P2X7 안타고니스트 특성을 가지는 화학식 (I)로 표시되는 신규한 화합물, 상기 화합물을 포함하는 약학 조성물, 상기한 화합물의 화학적 제조방법 및 동물, 특히 사람에게 있어서 P2X7 수용체 활성화와 연관된 질병의 치료 또는 예방을 위한 상기 화합물의 용도에 관한 것이다.

(72) 발명자

쿠이만스 루드빅 파울

벨기에 베-2340 비어세 투른호우트세베크 30 안센
파마슈티카엔브이

렘색 알렉 도날드

미국 캘리포니아주 92129 샌디에고 씨에라 메사 코
트 13141

브렌스테터 브라이언 제임스

미국 캘리포니아주 92056 오션사이드 파세오 데 로
스 아메리카노스 #67 3504

래치 제이슨 크리스토퍼

미국 캘리포니아주 92121 샌디에고 워터리지 씨클
유닛 243 10284

글리슨 엘리자베스 앤

미국 캘리포니아주 92104 샌디에고 파모 에비뉴
2463

베너블 제니퍼 다이앤

미국 캘리포니아주 92075 솔라나 비치 글렌크레스
트 플레이스 609

위너 다니엘

미국 캘리포니아주 92037 라 올라 플라야 텔 서 #2
357

스미스 데보라 마가렛

미국 캘리포니아주 92103 샌디에고 8번 에비뉴
#204 4045

브레이튼부커 제임스 가이

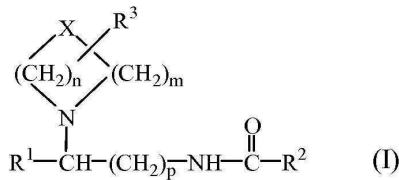
미국 캘리포니아주 92026 에스콘디도 노쓰 서밋 서
클 글렌 2433

명세서

청구범위

청구항 1

다음 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 입체화학적 이성질체, 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 산 부가염, 또는 그의 용매화물.



상기 식에서,

n은 1, 2 또는 3의 정수이고;

m은 1, 2 또는 3의 정수이고;

p는 1 또는 2의 정수이고;

R³는 수소, 할로, C₁₋₄알킬 또는 C₁₋₄알킬옥시 기이고;

X는 O, S, SO₂, CR⁴R⁵ 또는 NR⁶이며; 여기에서 R⁴와 R⁵는 수소, 할로, 히드록시, C₁₋₄알킬 또는 C₁₋₄알킬옥시, 또는 아릴 기로부터 각각 독립적으로 선택되고; R⁶는 수소, 페닐, -CO-R⁷, 또는 -CO-O-R⁷ 기이며, 여기에서 R⁷은 C₁₋₆알킬 또는 아미노 기이고;

R¹은 피리디닐 또는 피리미디닐에서 선택되는 이종고리이고, 상기 이종고리는 수소, 할로, 히드록시, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알킬옥시, 폴리할로C₁₋₄알킬, 페닐, C₃₋₆시클로알킬, C₃₋₆시클로알킬옥시, C₃₋₆시클로알킬C₁₋₄알킬옥시 또는 NR⁸R⁹로부터 각각 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환체로 치환되며; 여기에서 R⁸과 R⁹은 수소, C₁₋₆알킬, 히드록시 C₁₋₆알킬, C₃₋₆시클로알킬에서 각각 독립적으로 선택되고, 여기에서 R⁸과 R⁹은 질소 원자와 함께 결합할 수 있고, 이들이 질소 원자에 결합하여 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐 또는 모르피닐 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 C₁₋₄알킬, C₁₋₄알킬옥시, 할로, 히드록시 또는 C₁₋₄알킬카르보닐 기로부터 각각 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환체로 치환 또는 비치환되며;

R²는 퀴놀리닐 또는 이소퀴놀리닐에서 선택되는 이종고리이고, 상기 이종 고리는 수소, 할로, 히드록시, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알킬옥시, C₃₋₆시클로알킬, C₃₋₆시클로알킬옥시, 폴리할로C₁₋₄알킬, NR¹⁰R¹¹, 및 OR¹²로부터 각각 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환체로 치환되며, 여기에서 R¹⁰과 R¹¹은 수소, C₁₋₆알킬, C₃₋₆시클로알킬, 폴리할로 C₁₋₄알킬, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 피페리디닐, N-(1,5-디옥사-9-아자-스피로[5.5]운데크-9-일), N-(1,7-디아자-스피로[4.4]논-7-일), N-(2,6-디아자-스피로[4.5]헥-2-일), 및 히드록시, 할로, 아릴¹, C₁₋₄알킬 옥시, C₃₋₆시클로알킬, 히드록시카르보닐, C₁₋₄알킬설포닐아미노, C₃₋₆시클로알킬설포닐아미노, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 피롤리디닐, 피리디닐, 모르폴리닐, 아미노, 모노- 또는 디(C₁₋₆알킬)아미노, 히드록시로 치환된 C₁₋₄알킬로 치환된 아미노기로부터 선택된 1 또는 2의 치환체로 치환된 C₁₋₆알킬 기로부터 각각 독립적으로 선택되며; 여기에서 R¹⁰과 R¹¹은 질소 원자와 함께 결합할 수 있고, 이들이 질소 원자에 결합하여 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 아제파닐, N-[1,4]-옥사제파닐, 모르폴리닐,

N -(2,6-디아자-스피로[3.3]헵트-2-일), 6-아세틸-2,6-디아자-비시클로[2.2.2]옥탄-2-일, 2-(테트라히드로-퓨로[3,4-c]피롤-5-일), 2-(2-옥사-5-아자-비시클로[2.2.1]헵트-5-일), 1,1-디옥소-티오모르폴린-4-일, 2-(2,6-디아자-비시클로[2.2.1]헵트-2-일), 1-(1-아미노-3-아자-비시클로[3.1.0]헥스-3-일), N -(3-아세틸아미노-8-아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일), N -[1,4]-디아제파닐, 2-(헥사히드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일), 2-(헥사히드로-피롤로[3,4-b]피롤-1-일), 2-(헥사히드로-피롤로[3,4-b]피롤-5-일), 2-(옥타히드로-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일), 또는 2-(3,6-디아자-비시클로[3.2.0]헵트-3-일), 1-아미노-3-아자-비시클로[3.1.0]헥스-3-일 고리를 형성할 수 있으며, 상기 고리는 할로, 히드록시, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬옥시, C_{1-4} 알킬옥시 C_{1-4} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, C_{1-4} 알킬카르보닐, C_{1-4} 알킬옥시카르보닐, C_{1-4} 알킬옥시카르보닐아미노, 히드록시, 트리플루오로메틸, 아미노, 모노- 또는 디(C_{1-4} 알킬)아미노로 치환된 C_{1-6} 알킬, 아미노, 모노- 또는 디(C_{1-4} 알킬)아미노, 트리플루오로메틸, N -(2-옥소-피롤리딘-1-일), 2,4-디히드로-[1,2,4]트리아졸론-5-일, C_{1-4} 알킬카르보닐아미노, 2,4-디히드로-[1,2,4]트리아졸론-4-일, (C_{1-4} 알킬카르보닐)(C_{1-4} 알킬)아미노, 트리플루오로메틸카르보닐아미노, 히드록시카르보닐, 메틸설포닐아미노, 아미노카르보닐 기로부터 각각 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환체로 치환 또는 비치환되며; R^{12} 는 아미노, C_{3-6} 시클로알킬, 트리플루오로메틸, 트리플루오로에틸, 테트라히드로푸라닐, N -(1-메틸피롤리딘닐), N -(5-옥소-피롤리딘-2-일) 또는 피리디닐로 치환된 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 또는 C_{1-6} 알킬 기이며;

아릴은 페닐, 또는 할로, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬옥시 또는 히드록시로부터 선택된 하나의 치환체로 치환된 페닐이고;

아릴¹은 페닐, 또는 할로, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬옥시 또는 히드록시로부터 선택된 하나의 치환체로 치환된 페닐이다.

청구항 2

제1항에 있어서,

n 이 1, 2 또는 3의 정수이고;

m 이 1, 2 또는 3의 정수이고;

p 가 1 또는 2의 정수이고;

R^3 가 수소, 할로, C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 알킬옥시 기이고;

X 는 O, S, SO_2 , CR^4R^5 또는 NR^6 이며; 여기에서 R^4 와 R^5 는 수소, 할로, 히드록시, C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 알킬옥시, 또는 아릴 기로부터 각각 독립적으로 선택되고; R^6 는 수소, 페닐, $-CO-R^7$, 또는 $-CO-O-R^7$ 기이며, 여기에서 R^7 은 C_{1-6} 알킬 또는 아미노 기이고;

R^1 은 피리디닐 또는 피리미디닐에서 선택되는 이종고리이고, 상기 이종고리는 수소, 할로, 히드록시, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬옥시, 폴리할로 C_{1-4} 알킬, 페닐, C_{3-6} 시클로알킬, C_{3-6} 시클로알킬옥시, C_{3-6} 시클로알킬 C_{1-4} 알킬옥시 또는 NR^8R^9 로부터 각각 독립적으로 선택된 1 또는 2의 치환체로 치환되며; 여기에서 R^8 과 R^9 은 수소, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬로부터 각각 독립적으로 선택되고, 여기에서 R^8 과 R^9 은 질소 원자와 함께 결합할 수 있고, 이들이 질소 원자에 결합하여 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐 또는 모르폴리닐 고리를 형성하며, 상기 고리는 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬옥시, 할로, 히드록시 또는 C_{1-4} 알킬카르보닐 기로부터 각각 독립적으로 선택된 1 또는 2의 치환체로 치환 또는 비치환되며;

R^2 는 퀴놀리닐 또는 이소퀴놀리닐에서 선택되는 이종고리이고, 상기 이종 고리는 수소, 할로, 히드록시, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬옥시, C_{3-6} 시클로알킬, C_{3-6} 시클로알킬옥시, 폴리할로 C_{1-4} 알킬 및 $NR^{10}R^{11}$ 으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 또는 2의 치환체로 치환되며, 여기에서 R^{10} 과 R^{11} 은 수소, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 폴리할로 C_{1-4} 알킬, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 또는 히드록시, 할로, 페닐, C_{1-4} 알킬옥시, C_{3-6} 시클로알킬, 테트라히

드로피라닐, 테트라히드로피라닐, 또는 모르폴리닐로 치환된 C₁₋₆알킬로부터 각각 독립적으로 선택되며; 여기에서 R¹⁰과 R¹¹은 질소 원자와 함께 결합할 수 있고, 이들이 질소 원자에 결합하여 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 아제파닐, N-[1,4]-옥사제파닐 또는 모르피닐 고리를 형성하며, 상기 고리는 할로, 히드록시, C₁₋₄알킬, C₁₋₄알킬옥시, C₁₋₄알킬옥시C₁₋₄알킬, C₃₋₆시클로알킬, C₁₋₄알킬카르보닐, C₁₋₄알킬옥시카르보닐, C₁₋₄알킬옥시카르보닐아미노, 또는 히드록시로 치환된 C₁₋₆알킬로부터 각각 독립적으로 선택된 1 또는 2의 치환체로 치환 또는 비치환되며;

아릴은 페닐 또는 할로, C₁₋₄알킬, C₁₋₄알킬옥시 또는 히드록시로부터 선택된 하나의 치환체로 치환된 페닐인 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 입체화학적 이성질체, 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 산 부가염, 또는 그의 용매화물.

청구항 3

제1항에 있어서, R¹이 피리디닐 또는 피리미디닐로부터 선택되는 이종고리이고, 상기 이종고리는 수소, 할로, 히드록시, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알킬옥시, 폴리할로C₁₋₄알킬 또는 페닐로부터 선택된 하나의 치환체로 치환되는 것인 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 입체화학적 이성질체, 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 산 부가염, 또는 그의 용매화물.

청구항 4

제1항에 있어서, R²가 퀴놀리닐 또는 이소퀴놀리닐로부터 선택되는 이종고리이고, 상기 이종고리는 수소, 할로, 히드록시, C₁₋₆알킬 또는 C₁₋₆알킬옥시로부터 각각 독립적으로 선택된 1 또는 2의 치환체로 치환되는 것인 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 입체화학적 이성질체, 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 산 부가염, 또는 그의 용매화물.

청구항 5

제1항에 있어서, R²가 퀴놀리닐 또는 이소퀴놀리닐로부터 선택되는 이종고리이고, 상기 이종고리는 NR¹⁰R¹¹으로 치환되며, 여기에서 R¹⁰과 R¹¹은 수소, C₁₋₆알킬, C₃₋₆시클로알킬, 폴리할로C₁₋₄알킬, 테트로히드로피라닐, 테트라히드로피라닐 또는 모르폴리닐로 치환된 C₁₋₆알킬로부터 각각 독립적으로 선택되는 것인 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 입체화학적 이성질체, 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 산 부가염, 또는 그의 용매화물.

청구항 6

제1항에 있어서, R²가 퀴놀리닐 또는 이소퀴놀리닐에서 선택되는 이종고리이고, 상기 이종 고리는 NR¹⁰R¹¹으로 치환되며, 여기에서 R¹⁰과 R¹¹은 질소 원자와 함께 결합할 수 있고, 이들이 질소 원자에 결합하여 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 아제파닐, N-[1,4]-옥사제파닐 또는 모르폴리닐 고리를 형성하며, 상기 고리는 할로, 히드록시, C₁₋₄알킬, C₁₋₄알킬옥시, C₁₋₄알킬옥시C₁₋₄알킬, C₃₋₆시클로알킬, C₁₋₄알킬카르보닐, C₁₋₄알킬옥시카르보닐, C₁₋₄알킬옥시카르보닐아미노, 또는 히드록시로 치환된 C₁₋₆알킬로부터 각각 독립적으로 선택된 1 또는 2의 치환체로 치환 또는 비치환되는 것인 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 입체화학적 이성질체, 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 산 부가염, 또는 그의 용매화물.

청구항 7

제1항에 있어서, R³가 수소이고, n은 정수 2이며, m은 정수 3이고, X가 0으로 표시되는 것인 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 입체화학적 이성질체, 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 산 부가염, 또는 그의 용매화물.

청구항 8

제1항에 있어서, n이 정수 2이고, m은 정수 2이며, X가 CR⁴R⁵로 표시되고, 여기에서 R⁴ 및 R⁵가 각각 불소인 것인 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 입체화학적 이성질체, 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 산 부가염, 또는 그의 용매화물.

청구항 9

제1항에 있어서, n이 정수 1이고, m은 정수 3이며, X가 CR⁴R⁵로 표시되고, 여기에서 R⁴ 및 R⁵가 각각 불소인 것인 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 입체화학적 이성질체, 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 산 부가염, 또는 그의 용매화물.

청구항 10

제1항에 있어서, R¹이 2-트리플루오로-메틸피리딘-5-일 또는 R¹이 2-트리플루오로메틸피리미딘-5-일인 것인 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 입체화학적 이성질체, 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 산 부가염, 또는 그의 용매화물.

청구항 11

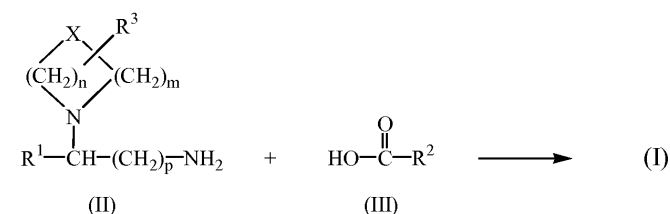
약학적으로 허용가능한 담체와 치료학적으로 활성인 양의 제1항 내지 제10항 중 어느 하나의 항에 따른 화합물을 포함하는, 류마티스 관절염, 골관절염, 건선, 알러지성 피부염, 천식, 기도 과민증, 만성 폐쇄성 질환(COPD), 기관지염, 폐혈성 쇼크, 사구체신염, 과민성 대장 질환, 크론병, 궤양성 대장염, 죽상 경화증, 악성 세포의 성장 및 전이, 근아세포 백혈병, 당뇨병, 신경퇴화질환, 알츠하이머병, 다발성 경화증, 뇌수막염, 골다공증, 화상, 허혈성 심장질환, 뇌졸중, 말초혈관병, 하지정맥증, 녹내장, 조울증, 신경성 동통, 당뇨병성 신경통, 헤르페스후 신경장애, 허리 통증, 화학요법으로 유발된 신경성 동통, 섬유 근육통 및 척추 손상 통증에서 선택되는 P2X7 수용체 매개 질환 치료용 약학 조성물.

청구항 12

치료학적으로 활성인 양의 제1항 내지 제10항 중 어느 하나의 항에 따른 화합물을 약학적으로 허용가능한 담체와 완전히 혼합하여서 되는, 약학적으로 허용가능한 담체와 치료학적으로 활성인 양의 제1항 내지 제10항 중 어느 하나의 항에 따른 화합물을 포함하는, 류마티스 관절염, 골관절염, 건선, 알러지성 피부염, 천식, 기도 과민증, 만성 폐쇄성 질환(COPD), 기관지염, 폐혈성 쇼크, 사구체신염, 과민성 대장 질환, 크론병, 궤양성 대장염, 죽상 경화증, 악성 세포의 성장 및 전이, 근아세포 백혈병, 당뇨병, 신경퇴화질환, 알츠하이머병, 다발성 경화증, 뇌수막염, 골다공증, 화상, 허혈성 심장질환, 뇌졸중, 말초혈관병, 하지정맥증, 녹내장, 조울증, 신경성 동통, 당뇨병성 신경통, 헤르페스후 신경장애, 허리 통증, 화학요법으로 유발된 신경성 동통, 섬유 근육통 및 척추 손상 통증에서 선택되는 P2X7 수용체 매개 질환 치료용 약학 조성물의 제조방법.

청구항 13

화학식 (II)의 중간체를 화학식 (III)의 중간체와, 하나 이상의 반응-비활성 용매 중에서 반응시키는 것을 포함하는, 제1항에 따른 화학식 (I)의 화합물의 제조방법:

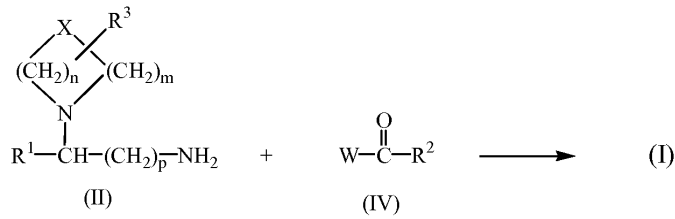


상기 식에서, R¹, R², R³, X, n, m 및 p는 제1항에 정의된 바와 같다.

청구항 14

화학식 (II)의 중간체를 화학식 (IV)의 중간체와, 반응-비활성 용매 중에서 반응시키는 것을 포함하는, 제1항에

따른 화학식 (I)의 화합물의 제조방법:



상기 식에서, R¹, R², R³, X, n, m 및 p는 제1항에 정의된 바와 같고, W는 할로 및 설포닐옥시에서 선택되는 이 탈기이다.

청구항 15

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001]

본 발명은 P2X7 안타고니스트 특성을 가지는 화학식 (I)로 표시되는 신규한 화합물, 상기 화합물을 포함하는 약 학 조성물, 상기한 화합물의 화학적 제조방법 및 동물, 특히 사람에게 있어서 P2X7 수용체 활성화와 연관된 질병의 치료 또는 예방을 위한 상기 화합물의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0002]

P2X7 수용체(receptor)는 리간드 게이트(ligand-gated) 이온 채널이며, 다양한 세포 종류, 염증/면역 과정에 연 관된 것으로 알려진 대부분의 세포 종류, 특히 대식세포, 비만세포 및 림프구(T와 B)에 존재한다. 세포외 뉴클 레오티드, 특히 아데노신 트리포스페이트에 의한 P2X7 수용체의 활성화는 인터루킨-1(IL-1 P)의 방출 및 거대세 포 형성(대식세포/소교세포(microglial cell)), 탈과립(비만세포) 및 L-셀렉틴(selectin) 웨딩(림프구)을 유발 한다. P2X7 수용체는 또한 항원 존재 세포(APC), 각질세포, 타액 선포 세포(이하선 세포), 간세포, 적혈구, 적 백혈병 세포(erythroleukaemic cell), 단핵백혈구, 섬유아세포, 골수세포, 뉴런, 및 신장 혈관간세포 (mesangial cell)에 위치한다.

[0003]

또한, P2X7 수용체는 신경계에서 통증의 센서로 알려져 있다. P2X7 결핍 마우스를 이용한 실험에서 상기한 마우 스들이 보조제로 유발된 염증성 통증과 부분적 신경 결찰로 유발된 신경성 통증 발달에 모두 보호되어 있는 것 으로부터 P2X7의 통증 발달에 있어서의 역할이 입증되었다.

발명의 내용

해결하려는 과제

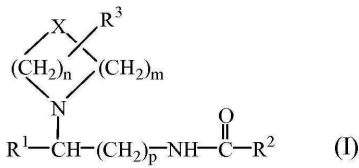
[0004]

P2X7의 임상학적 중요성을 고려할 때, P2X7 수용체 작용을 조절하는 화합물의 동정은 새로운 치료제 개발에 대 한 매력적인 방안을 제공한다. 본 발명에서는 이러한 화합물을 제공한다.

과제의 해결 수단

[0005]

본 발명은 다음 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체화학적 이성질체, 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 산 부 가염, 또는 그의 용매화물에 관한 것이다.



[0006]

상기 식에서,

[0007]

n은 1, 2 또는 3의 정수이고;

[0008]

m은 1, 2 또는 3의 정수이고;

[0009]

p는 1 또는 2의 정수이고;

[0010]

R³는 수소, 할로, C₁₋₄알킬 또는 C₁₋₄알킬옥시 기이고;

[0011]

X는 O, S, SO₂, CR⁴R⁵ 또는 NR⁶이며; 여기에서 R⁴와 R⁵는 수소, 할로, 히드록시, C₁₋₄알킬 또는 C₁₋₄알킬옥시, 또는 아릴 기로부터 각각 독립적으로 선택되고; R⁶는 수소, 페닐, -CO-R⁷, 또는 -CO-O-R⁷ 기이며, 여기에서 R⁷은 C₁₋₆알킬 또는 아미노 기이고;

[0012]

R¹은 피리디닐 또는 피리미디닐에서 선택되는 이종고리이고, 상기 이종고리는 수소, 할로, 히드록시, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알킬옥시, 폴리할로C₁₋₄알킬, 페닐, C₃₋₆시클로알킬, C₃₋₆시클로알킬옥시, C₃₋₆시클로알킬C₁₋₄알킬옥시 또는 NR⁸R⁹로부터 각각 독립적으로 선택된 1 또는 2의 치환체로 치환되며; 여기에서 R⁸과 R⁹은 수소, C₁₋₆알킬, 히드록시C₁₋₆알킬, C₃₋₆시클로알킬에서 각각 독립적으로 선택되고, 여기에서 R⁸과 R⁹은 질소 원자와 함께 결합할 수 있고, 이들이 질소 원자에 결합하여 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐 또는 모르폴리닐 고리를 형성하며, 상기 고리는 C₁₋₄알킬, C₁₋₄알킬옥시, 할로, 히드록시 또는 C₁₋₄알킬카르보닐 기로부터 각각 독립적으로 선택된 1 또는 2의 치환체로 임의로 치환될 수 있으며;

[0013]

R²는 퀴놀리닐 또는 이소퀴놀리닐에서 선택되는 이종고리이고, 상기 이종 고리는 수소, 할로, 히드록시, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알킬옥시, C₃₋₆시클로알킬, C₃₋₆시클로알킬옥시, 폴리할로C₁₋₄알킬, NR¹⁰R¹¹, 및 OR¹²로부터 각각 독립적으로 선택된 1 또는 2의 치환체로 치환되며, 여기에서 R¹⁰과 R¹¹은 수소, C₁₋₆알킬, C₃₋₆시클로알킬, 폴리할로C₁₋₄알킬, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 피페리디닐, N-(1,5-디옥사-9-아자-스피로[5.5]운데크-9-일), N-(1,7-디아자-스피로[4.4]논-7-일), N-(2,6-디아자-스피로[4.5]헵트-2-일), 및 히드록시, 할로, 아릴¹, C₁₋₄알킬옥시, C₃₋₆시클로알킬, 히드록시카르보닐, C₁₋₄알킬설포닐아미노, C₃₋₆시클로알킬설포닐아미노, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 피롤리디닐, 피리디닐, 모르폴리닐, 아미노, 모노- 또는 디(C₁₋₆알킬)아미노, 히드록시로 치환된 C₁₋₄알킬로 치환된 아미노기로부터 선택된 1 또는 2의 치환체로 치환된 C₁₋₆알킬 기로부터 각각 독립적으로 선택되며; 여기에서 R¹⁰과 R¹¹은 질소 원자와 함께 결합할 수 있고, 이들이 질소 원자에 결합하여 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 아제파닐, N-[1,4]-옥사제파닐, 모르폴리닐, N-(2,6-디아자-스피로[3.3]헵트-2-일), 6-아세틸-2,6-디아자-비시클로[2.2.2]옥탄-2-일, 2-(테트라히드로-푸로[3,4-c]피롤-5-일), 2-(2-옥사-5-아자-비시클로[2.2.1]헵트-5-일), 1,1-디옥소-티오모르폴린-4-일, 2-(2,6-디아자-비시클로[2.2.1]헵트-2-일), 1-(1-아미노-3-아자-비시클로[3.1.0]헥스-3-일), N-(3-아세틸아미노-8-아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일), N-[1,4]-디아제파닐, 2-(헥사히드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일), 2-(헥사히드로-피롤로[3,4-b]피롤-1-일), 2-(헥사히드로-피롤로[3,4-b]피롤-5-일), 2-(옥타히드로-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일), 또는 2-(3,6-디아자-비시클로[3.2.0]헵트-3-일), 1-아미노-3-아자-비시클로[3.1.0]헥스-3-일 고리를 형성하며, 상기 고리는 할로, 히드록시, C₁₋₄알킬, C₁₋₄알킬옥시, C₁₋₄알킬옥시C₁₋₄알킬, C₃₋₆시클로알킬, C₁₋₄알킬카르보닐, C₁₋₄알킬옥시카르보닐, C₁₋₄알킬옥시카르보닐아미노, 히드록시, 트리플루오로메틸, 아미노, 모노- 또는 디(C₁₋₄알킬)아미노로 치환된 C₁₋₆알

[0014]

킬, 아미노, 모노- 또는 디(C₁₋₄알킬)아미노, 트리플루오로메틸, N-(2-옥소-피롤리딘-1-일), 2,4-디히드로-[1,2,4]트리아졸론-5-일, C₁₋₄알킬카르보닐아미노, 2,4-디히드로-[1,2,4]트리아졸론-4-일, (C₁₋₄알킬카르보닐)(C₁₋₄알킬)아미노, 트리플루오로메틸카르보닐아미노, 히드록시카르보닐, 메틸설포닐아미노, 아미노카르보닐 기로부터 각각 독립적으로 선택된 1 또는 2의 치환체로 임의로 치환될 수 있으며; R¹²는 아미노, C₃₋₆시클로알킬, 트리플루오로메틸, 트리플루오로에틸, 테트라히드로푸라닐, N-(1-메틸피롤리딘), N-(5-옥소-피롤리딘-2-일) 또는 피리디닐로 치환된 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 또는 C₁₋₆알킬 기이며;

[0015] 아틸은 페닐, 또는 할로, C₁₋₄알킬, C₁₋₄알킬옥시 또는 히드록시로부터 선택된 하나의 치환체로 치환된 페닐이고;

[0016] 아틸¹은 페닐, 또는 할로, C₁₋₄알킬, C₁₋₄알킬옥시 또는 히드록시로부터 선택된 하나의 치환체로 치환된 페닐이다.

[0017] 상기한 정의에서 사용된 바와 같이:

[0018] - 할로(halo)는 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오드의 총칭이고;

[0019] - C₁₋₄알킬은 1 내지 4의 탄소원자를 가지는 직쇄 및 측쇄 포화 탄화수소 래디칼로 정의되며, 예를 들면 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 1-메틸-에틸, 2-메틸프로필 등이고;

[0020] - C₁₋₆알킬은 C₁₋₄알킬과 5 또는 6의 탄소원자를 가지는 이들의 고급 동족체, 예를 들면 2-메틸부틸, 펜틸, 헥실 등을 포함하는 것을 의미하며;

[0021] - 폴리할로C₁₋₄알킬은 폴리할로치환된 C₁₋₄알킬, 특히 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 트리플루오로에틸 등과 같은 2 내지 6의 할로 원자로 치환된 C₁₋₄알킬(상기에서 정의된 바와 같은)로 정의되며;

[0022] - 폴리할로C₁₋₆알킬은 폴리할로치환된 C₁₋₆알킬, 특히 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 트리플루오로에틸 등과 같은 2 내지 6의 할로 원자로 치환된 C₁₋₆알킬(상기에서 정의된 바와 같은)로 정의되고;

[0023] - C₃₋₆시클로알킬은 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 및 시클로헥실의 총칭이다.

[0024] 본 발명에서 사용된 "입체화학적 이성질체"는 상기 화학식 (I)의 화합물이 가질 수 있는 모든 가능한 이성질체로 정의된다. 다른 언급이나 표시가 없다면 화합물의 화학적 표시는 모든 가능한 입체화학적 이성질체의 혼합물을 의미하고, 상기 혼합물은 기본 분자 구조의 모든 부분입체이성질체(diastereomer)와 광학이성질체(enantiomer)를 포함한다. 보다 구체적으로는, 입체중심은 R- 또는 S-구조를 가질 수 있고; 이가의 시클릭(부분적으로) 포화 래디칼 상의 치환체들은 시스(cis)- 또는 트랜스(trans)-구조를 가질 수 있다. 화학식 (I) 화합물의 입체화학적 이성질체는 본 발명이 범위 내에 포함되는 것이 분명하다.

[0025] 상기 화학식 (I)의 화합물과 그의 제조에서 사용되는 중간체의 절대적 입체화학적 구조는 당업자들이 X-선 회절 등과 같은 공지의 방법을 이용하여 용이하게 결정할 수 있다.

[0026] 또한, 화학식 (I)의 화합물 일부와 그의 제조에 사용되는 중간체중 일부는 다형성을 나타낼 수 있다. 본 발명은 앞서 언급한 상태의 치료에 유용한 특성을 포함하는 어떠한 다형성 형태도 포함한다.

[0027] 상기한 약학적으로 허용가능한 산 부가염은 화학식 (I)의 화합물이 형성할 수 있는 치료학적으로 활성인 비독성 산부가염 형태를 포함하는 것을 의미한다. 이러한 약학적으로 허용가능한 산 부가염은 그의 염기 형태를 적절한 산으로 처리하여 용이하게 얻어질 수 있다. 적절한 산은, 예를 들면 염산 또는 브롬산과 같은 할로화수소산, 황산, 질산, 인산 등의 무기산, 아세트산, 프로판산, 히드록시아세트산, 락트산, 피루브산, 옥살릭산(즉, 에탄디옥시산), 말론산, 숙신산(즉 부탄디옥시산), 말레산, 푸마르산, 말리산, 타르타르산, 시트르산, 메탄설포산, 에탄설포산, 벤젠설포산, *p*-톨루엔설포산, 시클람산, 살리실산, *p*-아미노살리실산, 파모산 등의 유기산을 포함한다.

[0028] 역으로 상기한 염 형태는 적절한 염기로 처리하여 자유 염기 형태로 전환될 수 있다.

[0029] 상기 화학식 (I)의 화합물은 용매화되지 않은 형태와 용매화된 형태 모두 존재할 수 있다. 본 발명에 있어서, '용매화물'이란 본 발명의 화합물과, 하나 이상의 물 또는 에탄올 등의 약학적으로 허용가능한 용매 분자를 포함하는 분자 회합(molecular association)을 의미하는 것으로 사용된다. '수화물'이란 용어는 상기 용매가 물일

때 사용된다.

- [0030] 일 구현예에서, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물인 것이고, 여기에서 n은 1, 2 또는 3의 정수이고; m이 1, 2 또는 3의 정수이고; p가 1 또는 2의 정수이고;
- [0031] R^3 가 수소, 할로, C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 알킬옥시 기이고;
- [0032] X는 O, S, SO_2 , CR^4R^5 또는 NR^6 이며; 여기에서 R^4 와 R^5 는 수소, 할로, 히드록시, C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 알킬옥시, 또는 아릴 기로부터 각각 독립적으로 선택되고; R^6 는 수소, 페닐, $-CO-R^7$, 또는 $-CO-O-R^7$ 기이며, 여기에서 R^7 은 C_{1-6} 알킬 또는 아미노 기이고;
- [0033] R^1 은 피리디닐 또는 피리미디닐에서 선택되는 이종고리이고, 상기 이종고리는 수소, 할로, 히드록시, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬옥시, 폴리할로 C_{1-4} 알킬, 페닐, C_{3-6} 시클로알킬, C_{3-6} 시클로알킬옥시, C_{3-6} 시클로알킬 C_{1-4} 알킬옥시 또는 NR^8R^9 로부터 각각 독립적으로 선택된 1 또는 2의 치환체로 치환되며; 여기에서 R^8 과 R^9 은 수소, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬로부터 각각 독립적으로 선택되고, 여기에서 R^8 과 R^9 은 질소 원자와 함께 결합할 수 있고, 이들이 질소 원자에 결합하여 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐 또는 모르폴리닐 고리를 형성하며, 상기 고리는 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬옥시, 할로, 히드록시 또는 C_{1-4} 알킬카르보닐 기로부터 각각 독립적으로 선택된 1 또는 2의 치환체로 임의로 치환될 수 있으며;
- [0034] R^2 는 퀴놀리닐 또는 이소퀴놀리닐에서 선택되는 이종고리이고, 상기 이종 고리는 수소, 할로, 히드록시, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬옥시, C_{3-6} 시클로알킬, C_{3-6} 시클로알킬옥시, 폴리할로 C_{1-4} 알킬 및 $NR^{10}R^{11}$ 으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 또는 2의 치환체로 치환되며, 여기에서 R^{10} 과 R^{11} 은 수소, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 폴리할로 C_{1-4} 알킬, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 또는 히드록시, 할로, 페닐, C_{1-4} 알킬옥시, C_{3-6} 시클로알킬, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 또는 모르폴리닐로 치환된 C_{1-6} 알킬로부터 각각 독립적으로 선택되며; 여기에서 R^{10} 과 R^{11} 은 질소 원자와 함께 결합할 수 있고, 이들이 질소 원자에 결합하여 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 아제파닐, N-[1,4]-옥사제파닐 또는 모르폴리닐 고리를 형성하며, 상기 고리는 할로, 히드록시, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬옥시, C_{1-4} 알킬옥시 C_{1-4} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, C_{1-4} 알킬카르보닐, C_{1-4} 알킬옥시카르보닐, C_{1-4} 알킬옥시카르보닐아미노, 또는 히드록시로 치환된 C_{1-6} 알킬로부터 각각 독립적으로 선택된 1 또는 2의 치환체로 임의로 치환될 수 있으며;
- [0035] 아릴은 페닐, 또는 할로, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬옥시 또는 히드록시로부터 선택된 하나의 치환체로 치환된 페닐이다.
- [0036] 화학식 (I)의 주목되는 화합물은 하기한 제한들이 하나 이상 적용되는 화학식 (I)의 화합물들이다:
- [0037] a) R^1 은 피리디닐 또는 피리미디닐에서 선택되는 이종고리이고, 상기 이종고리는 수소, 할로, 히드록시, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬옥시, 폴리할로 C_{1-4} 알킬 또는 페닐에서 선택되는 하나의 치환체로 치환되거나; 또는
- [0038] b) R^1 은 피리딘-3-일 또는 피리미딘-5-일에서 선택되는 이종고리이고, 상기 이종고리는 수소, 할로, 히드록시, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬옥시 또는 폴리할로 C_{1-4} 알킬 에서 선택되는 하나의 치환체로 치환되거나; 또는
- [0039] c) R^1 은 피리딘-3-일 또는 피리미딘-5-일에서 선택되는 이종고리이고, 상기 이종고리는 수소, 할로, 히드록시, 메틸, 메톡시 또는 트리플루오로메틸에서 선택되는 하나의 치환체로 치환되거나; 또는
- [0040] d) R^2 는 퀴놀리닐 또는 이소퀴놀리닐에서 선택되는 이종고리이고, 상기 이종 고리는 수소, 할로, 히드록시, C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 알킬옥시에서 각각 독립적으로 선택되는 1 또는 2의 치환체로 치환되거나; 또는
- [0041] e) R^2 는 퀴놀리닐 또는 이소퀴놀리닐에서 선택되는 이종고리이고, 상기 이종 고리는 $NR^{10}R^{11}$ 으로 치환되며, 여기

에서 R^{10} 과 R^{11} 은 각각 수소, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 폴리할로 C_{1-4} 알킬, 테트라히드로피라닐, 테트라히드로피라닐, 또는 히드록시, 할로, 페닐, C_{1-4} 알킬옥시, C_{3-6} 시클로알킬, 테트라히드로피라닐, 테트라히드로피라닐, 또는 모르폴리닐로 치환된 C_{1-6} 알킬로부터 각각 독립적으로 선택되거나; 또는

[0042] f) R^2 는 퀴놀리닐 또는 이소퀴놀리닐에서 선택되는 이중고리이고, 상기 이중 고리는 $NR^{10}R^{11}$ 으로 치환되며, 여기에서 R^{10} 과 R^{11} 은 질소 원자와 함께 결합할 수 있고, 이들이 질소 원자에 결합하여 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 아제파닐, *N*-[1,4]-옥사제파닐 또는 모르폴리닐 고리를 형성하며, 상기 고리는 할로, 히드록시, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬옥시로부터 각각 독립적으로 선택된 1 또는 2의 치환체로 임의로 치환될 수 있으며;

[0043] g) p 는 정수 1이거나; 또는

[0044] h) R^3 는 수소이고, n 은 정수 2이며, m 은 정수 2이고, X 는 0를 나타내거나; 또는

[0045] i) R^3 는 수소이고, n 은 정수 2이며, m 은 정수 2이고, X 는 CR^4R^5 를 나타내고, 여기에서 R^4 와 R^5 는 수소 또는 할로로부터 각각 독립적으로 선택되거나; 또는

[0046] j) R^3 는 수소이고, n 은 정수 2이며, m 은 정수 2이고, X 는 NR^6 를 나타내고, 상기 식에서 R^6 는 수소, 페닐 또는 $-CO-O-R^7$ 이고 여기에서 R^7 은 C_{1-6} 알킬이거나; 또는

[0047] k) R^1 은 2-트리플루오로메틸피리딘-5-일이거나; 또는

[0048] l) R^1 은 2-트리플루오로메틸피리미딘-5-일이거나; 또는

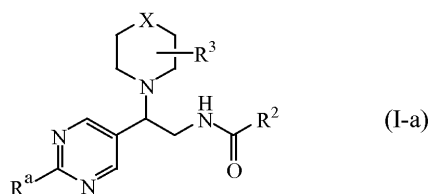
[0049] m) n 은 정수 2이고, m 은 정수 2이며, X 는 CR^4R^5 를 나타내고, 상기 식에서 R^4 와 R^5 는 각각 불소이거나; 또는

[0050] n) n 은 정수 1이고, m 은 정수 3이며, X 는 CR^4R^5 를 나타내고, 상기 식에서 R^4 와 R^5 는 각각 불소이거나; 또는

[0051] o) R^3 는 수소이고, n 은 정수 2이며, m 은 정수 3이고, X 는 0를 나타내거나; 또는

[0052] p) R^2 는 6번 위치에 Cl, F, OCH_3 , CH_3 , CF_3 가 치환되거나 치환되지 않은, 2번 위치에 추가의 치환체를 가지거나 가지지 않는 퀴놀린-5-일이다.

[0053] 일 구현예에서, 본 발명은 하기 화학식 (I-a)의 화합물로 정의되는 화학식 (I)의 화합물들의 일부와 그의 입체화학적 이성질체, 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 산 부가염 또는 그의 용매화물에 관한 것이다.



[0054] 상기 식에서,
[0055]

[0056] R^a 는 수소, 할로, 히드록시, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬옥시, 폴리할로 C_{1-4} 알킬, 페닐, C_{3-6} 시클로알킬, C_{3-6} 시클로알킬옥시, C_{3-6} 시클로알킬 C_{1-4} 알킬옥시 또는 NR^8R^9 이고; 상기 식에서 R^8 과 R^9 은 수소, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 시클로알킬로부터 각각 독립적으로 선택되고, 여기에서 R^8 과 R^9 은 질소 원자와 함께 결합할 수 있고, 이들이 질소 원자에 결합하여 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐 또는 모르폴리닐 고리를 형성하며, 상기 고리는 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬옥시, 할로, 히드록시 또는 C_{1-4} 알킬카르보닐 기로부터 각각 독립적으로 선택된 1 또는 2의 치환체로 임의로 치환될 수 있으며;

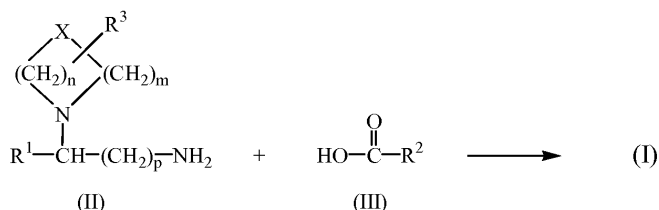
[0057] R²는 퀴놀리닐 또는 이소퀴놀리닐로부터 선택되는 이종고리이고, 상기 이종 고리는 수소, 할로, 히드록시, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알킬옥시, C₃₋₆시클로알킬, C₃₋₆시클로알킬옥시, 폴리할로C₁₋₄알킬 및 NR¹⁰R¹¹으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 또는 2의 치환체로 치환되며, 상기 식에서 R¹⁰과 R¹¹은 수소, C₁₋₆알킬, C₃₋₆시클로알킬, 폴리할로C₁₋₄알킬, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 또는 히드록시, 할로, 페닐, C₁₋₄알킬옥시, C₃₋₆시클로알킬, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 또는 모르폴리닐로 치환된 C₁₋₆알킬로부터 각각 독립적으로 선택되며; 상기 식에서 R¹⁰과 R¹¹은 질소 원자와 함께 결합할 수 있고, 이들이 질소 원자에 결합하여 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 아제파닐, N-[1,4]-옥사제파닐 또는 모르폴리닐 고리를 형성하며, 상기 고리는 할로, 히드록시, C₁₋₄알킬, C₁₋₄알킬옥시, C₁₋₄알킬옥시C₁₋₄알킬, C₃₋₆시클로알킬, C₁₋₄알킬카르보닐, C₁₋₄알킬옥시카르보닐, C₁₋₄알킬옥시카르보닐아미노, 또는 히드록시로 치환된 C₁₋₆알킬로부터 각각 독립적으로 선택된 1 또는 2의 치환체로 임의로 치환될 수 있으며;

[0058] R³는 수소, 할로, C₁₋₄알킬 또는 C₁₋₄알킬옥시이고;

[0059] X는 O 또는 CR⁴R⁵를 나타내고, 상기 식에서 R⁴와 R⁵는 수소, 할로, 히드록시, C₁₋₄알킬, C₁₋₄알킬옥시, 또는 아릴로부터 각각 독립적으로 선택되며;

[0060] 아릴은 페닐 또는 할로, C₁₋₄알킬, C₁₋₄알킬옥시 또는 히드록시로부터 선택된 하나의 치환체로 치환된 페닐이다.

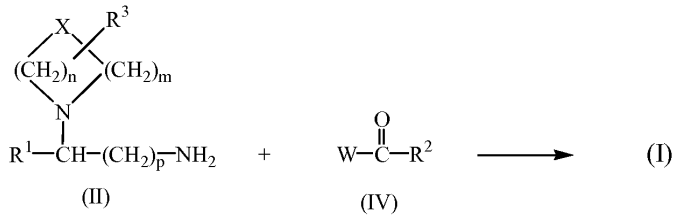
[0061] 화학식 (I)의 화합물은 일반적으로 화학식 (II)의 중간체를 화학식 (III)의 중간체와, 하나 이상의 반응-비활성 용매 중에서 임의로 하나 이상의 적합한 커플링제 및/또는 적합한 염기 존재 하에서 반응시켜서 제조될 수 있으며, 상기 방법은 임의로 화학식 (I)의 화합물을 그의 산 부가염으로 전환하고, 및/또는 그의 입체화학적 이성질체를 제조하는 것을 추가로 포함한다.



[0062]

[0063] 유효량의 반응 촉진제를 첨가하여 화학식 (III)의 카르복실산을 활성화하는 것이 편리할 수 있다. 상기한 반응 촉진제의 비제한적 실시예로는 카르보닐디이미다졸, N,N'-디시클로헥실-카르보디이미드 또는 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드, 히드록시벤조트리아졸, 벤조트리아졸릴-옥시트리스(디메틸아미노)-포스포늄 헥사플루오로포스페이트, 테트라피롤리디노-포스포늄 헥사플루오로포스페이트, 브로모트리피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트 또는 D. Hudson, *J.Org.Chem.* (1988), 53:617에 기술되어 있는 것과 같은 이들의 작용 유도체가 있다.

[0064] 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (II)의 중간체를 화학식 (IV)의 중간체와 N-아실레이션하여 제조될 수 있으며, 상기 식에서 W는, 예를들면, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도 등의 할로과 같은 적절한 이탈기이며, 일부 예에 있어서 W는 또한 메탄설폰닐옥시, 트리플루오로메탄설폰닐옥시, 벤젠설폰닐옥시 및 유사한 반응 이탈기 등의 설폰닐옥시 그룹일 수 있다. 상기 반응은, 예를 들면 아세트니트릴, 디메틸아세트아미드, N-메틸-피롤리돈 또는 DMF와 같은 반응에 비활성인 용매 중에서, 임의로 적당한 염기, 예를 들면 탄산나트륨, 탄산칼륨 또는 트리에틸아민 등의 존재 하에서 수행될 수 있다. 교반은 반응의 속도를 증가시킬 수 있다. 상기 반응은 실온 내지 반응 혼합물의 환류 온도 범위의 온도에서 편리하게 수행될 수 있다.



[0065]

[0066]

화학식 (I)의 화합물은 또한 이 분야에서 알려진 작용기 변환 반응에 따라 화학식 (I)의 화합물을 각각으로 전환하여 제조될 수 있다.

[0067]

예를 들면,

[0068]

- 공지의 N-알킬화방법을 사용하여 이중고리 R²가 할로으로 치환된 화학식 (I)의 화합물을 H-NR^{10,11}으로 N-알킬레이트화시켜서 이중고리 R²가 NR^{10,11}으로 치환된 화학식 (I)의 화합물을 얻거나,

[0069]

- 이중고리 R²가 할로으로 치환된 화학식 (I)의 화합물을 강염기와 알코올로 처리하여 상기 할로이 C₁₋₆알킬옥시 또는 C₃₋₆시클로알킬옥시로 대체된 상응하는 화학식 (I)의 화합물로 전환하거나, 또는

[0070]

- 이중고리 R²가 C₁₋₄알킬옥시카르보닐 그룹을 가지는 NR^{10,11} 치환체로 치환된 화학식 (I)의 화합물을 산 조건 하에서 가수분해하여 C₁₋₄알킬옥시카르보닐 그룹이 제거된 이들의 상응하는 화학식 (I)의 화합물로 전환할 수 있다.

[0071]

화학식 (I)의 화합물을 화학식 (I)의 다른 화합물로 전환하는 공지의 작용기 변환 반응의 예로는, 카르복실 에스테르를 상응하는 카르복실산 또는 알코올로 가수분해하는 방법; 아마이드를 상응하는 카르복실산 또는 아민으로 가수분해하는 방법이 있으며; 알코올은 에스테르와 에테르로 전환될 수 있고; 1차 아민은 2차 또는 3차 아민으로 전환될 수 있으며; 이중 결합은 상응하는 단일 결합으로 수소화될 수 있다.

[0072]

출발물질과 중간체의 일부는 공지 화합물이며 상업적으로 구입하거나 또는 이 분야에서 일반적으로 알려진 종래의 반응방법에 따라 제조될 수 있다.

[0073]

상기에서 기술된 방법으로 제조되는 화학식 (I)의 화합물은 공지의 분해 방법에 따라 각각으로 분리될 수 있는 광학이성질체의 라세믹 혼합물 형태로 합성될 수 있다. 라세믹 형태로 얻어지는 화학식 (I)의 상기한 화합물들은 적당한 키랄산과의 반응으로 상응하는 부분입체이성질체 염 형태로 전환될 수 있다. 상기한 부분입체이성질체 염 형태는, 예를 들면 선택적 또는 분획 결정화방법으로 이어서 분리되며 광학이성질체들은 알칼리에 의해 분리된다. 화학식 (I)의 화합물의 광학이성질체 형태를 분리하는 선택적인 방법으로는 키랄 정지상을 사용하는 액체 크로마토그래피가 있다. 상기한 순수 입체화학적 이성질체 형태는 반응이 입체특이적으로 일어난다면 적절한 출발물질의 상응하는 순수한 입체화학적 이성질체 형태로부터 전환될 수 있다. 바람직하기로는 특이적 입체이성질체가 필요하다면 상기 화합물은 입체특이적 제조방법으로 합성될 것이다. 상기한 방법들은 광학이성질체적으로 순수한 출발물질을 유리하게 사용한다.

[0074]

화학식 (I)의 화합물, 그의 약학적으로 허용가능한 염 및 입체이성질체는 약리학 실시예 D.1에 나타낸 바와 같이 P2X7 수용체 안타고니스트 특성을 가진다.

[0075]

그러므로, 본 발명의 화학식 (I)의 화합물은 P2X7 수용체에 의해 매개되는 상태 또는 질병의 치료 약제, 특히 P2X7 수용체 안타고니스트 활성 약제로서 유용하다. 또한 본 발명의 화합물은 P2X7 수용체 활성에 의해 매개되는 상태 또는 질병의 치료를 위한 약제, 특히 P2X7 수용체 안타고니스 활성을 위한 약제의 제조에 사용될 수 있다.

[0076]

본 발명은 또한 P2X7 수용체와 매개된 상태 또는 질병으로부터 선택된 상태 또는 질병의 치료를 위한 약제 제조에 있어서 화학식 (I)의 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염의 용도를 제공한다.

[0077]

일 구현예에서, 본 발명은 P2X7 수용체 매개 상태 또는 질병으로부터 선택된 상태 또는 질병의 치료에 사용하기 위한, 또는 그 약제로서의 화학식 (I)의 화합물의 용도를 제공한다.

- [0078] 또한 본 발명은, 화학식 (I)의 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염의 치료학적으로 유효한 양을 P2X7 수용체 활성화에 의해 매개되는 상태의 치료를 필요로 하는 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 포유동물에서 P2X7 수용체 활성화에 의해 매개되는 상태의 치료방법을 제공한다.
- [0079] P2X7 수용체 매개 상태 또는 질환은, 예를 들면 류마티스 관절염, 골관절염, 건선, 알러지성 피부염, 천식, 기도 과민증, 만성 폐쇄성 질환(COPD), 기관지염, 폐혈성 쇼크, 사구체신염, 과민성 대장 질환, 크론병, 궤양성 대장염, 죽상 경화증, 악성 세포의 성장 및 전이, 근아세포 백혈병, 당뇨병, 신경퇴화질환, 알츠하이머병, 다발성 경화증, 뇌수막염, 골다공증, 화상, 허혈성 심장질환, 뇌졸중, 말초혈관병, 하지정맥증, 녹내장, 조울증 및, 당뇨병 신경통, 헤르페스후 신경장애, 허리 통증, 화학요법으로 유발된 신경성 동통, 섬유 근육통 및 척추 손상 통증과 같은 신경성 동통 상태 등이 있다.
- [0080] 본 발명에서 사용되는 "치료하는" 및 "치료"란 용어는 상기한 용어가 적용되는 질병, 질환 또는 상태, 또는 상기한 질병, 질환 또는 상태의 하나 이상의 증상을 억제, 경감, 진행의 억제, 또는 방지 등을 포함하는 치유 요법, 일시 요법 및 예방 요법을 지칭한다.
- [0081] 또한, 본 발명은 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체 및 화학식 (I)의 화합물의 치료학적 유효량을 포함하는 약학 조성물을 제공한다.
- [0082] 본 발명의 약학 조성물을 제조하기 위해서는, 활성 성분으로서 염기 또는 산 부가염 형태로 특정한 화합물의 유효량을 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체와 완전히 혼합하는데, 여기서 담체는 투여를 위한 제조 형태에 따라 다양해질 수 있다. 상기한 약학 조성물은 바람직하게는 경구 투여, 직장 투여, 경피 투여 또는 비경구적 투여에 적당한 단일 복약 형태가 바람직하다.
- [0083] 예를 들면, 경구 복약 형태의 조성물을 제조하는데 있어서는, 현탁제, 시럽제, 엘릭서제 및 용액제와 같은 경구용 액체 제제의 경우에는 물, 글리콜, 오일, 알코올 등의 통상의 액체 약학 담체가 모두 사용될 수 있으며; 산제, 필(pill)제, 캡슐제 및 정제의 경우에는 진분, 당, 카올린, 운활제, 결합제, 붕해제 등의 고체 약학 담체가 적용될 수 있다. 용이한 투여방법으로 인하여 정제와 캡슐제가 가장 유리한 경구 복약 단위 형태이며, 이 경우에 고체 약학 담체가 적용되는 것은 자명하다. 비경구 주사제 조성물의 경우에, 활성 성분의 용해도를 개선하기 위해 다른 성분을 포함시킬 수는 있으나, 약학 담체로는 주로 멸균수를 포함한다. 주사 용액은 예를 들면 염류 용액, 글루코스 용액 또는 이들의 혼합물을 포함하는 약학 담체를 사용하여 제조될 수 있다. 주사 현탁액은 또한 적절한 액체 담체, 현탁제 등을 사용하여 제조될 수 있다. 비경구 투여에 적당한 조성물에 있어서, 상기 약학 담체는 임의로 피부에 심각한 유해성을 유발하지 않는 미량의 적당한 첨가제와 함께, 침투 증진제 및/또는 적당한 습윤제를 임의로 포함할 수 있다. 상기한 첨가제는 피부에 활성 성분의 투여를 촉진하기 위해서 및/또는 목적하는 조성물을 제조하기 위해 선택될 수 있다. 이러한 국소 조성물은, 예를 들면 경피성 패치제, 스팟온(spot-on)제 또는 연고제 등의 다양한 방법으로 투여될 수 있다. 화학식 (I)의 화합물의 부가염은, 상응하는 염기 형태에 대하여 이들의 증가된 용해도로 인하여 수성 조성물의 제조에 보다 더 적합하다.
- [0084] 투여의 용이성과 복약의 균일성을 위한 복약 단위 형태(dosage unit form)로 본 발명의 약학 조성물을 제형화하는 것이 특히 유리하다. 본 발명에서 사용되는 "복약 단위 형태"란 단일 복약으로서 적당한 물리적 개별 단위를 지칭하는 것으로, 각각의 단위는 필요한 약학 담체와 함께 목적하는 치료 효과를 창출하도록 계산된 활성 성분의 미리 결정된 양을 함유한다. 이러한 복약 단위 형태의 예로는 정제(할선 정제 또는 코팅 정제), 캡슐제, 필제, 파우더 패킷제, 웨이퍼스제, 주사액제 또는 현탁제, 티스푼제, 테이블스푼제 등과 이들의 분리된 복합제 등이 있다.
- [0085] 경구 투여에 있어서, 본 발명의 약학 조성물은, 결합제(전호화분 옥수수 전분, 폴리비닐피롤리돈, 히드록시프로필메틸셀룰로스 등), 충전제(락토스, 미세결정성 셀룰로스, 인산칼슘 등), 운활제(스테아린산 마그네슘, 탈크, 실리카 등), 붕해제(감자 전분, 소듐 스타치 글리콜레이트 등), 습윤제(소듐 라우릴설페이트 등) 등과 같은 약학적으로 허용가능한 첨가제 및 담체로 종래의 방법에 의해 제조되는, 예를 들면 정제(삼키거나 씹어먹는 형태), 캡슐제 또는 겔캡제 등의 고체 투여 형태를 이룰 수 있다. 상기한 정제는 또한 이 분야의 공지된 방법에 의해 코팅될 수 있다.
- [0086] 경구 투여를 위한 액체 제제는, 예를 들면 액제, 시럽제 또는 현탁액제의 형태를 가질 수 있으며, 또는 이들은 사용하기 전에 물 및/또는 다른 적당한 액체 담체와 혼합하기 위한 건조 제품으로 제형화될 수 있다. 상기한 액체 제제는, 임의로 현탁화제(소르비톨 시럽, 메틸셀룰로스, 히드록시프로필메틸셀룰로스 또는 경화된 식용가능한 지방 등), 에멀전화제(레신틴 또는 아카시아 등), 비수성 담체(아몬드 오일, 오일성 에스테르 또는 에틸 알

코올 등), 감미료, 풍미제, 마스킹제 및 방부제(메틸 또는 프로필 p-히드록시벤조에이트 또는 소르브산 등) 등의 약학적으로 허용가능한 첨가제와 함께 종래의 방법으로 제조될 수 있다.

[0087] 본 발명의 약학 조성물에 유용한 약학적으로 허용가능한 감미제는, 바람직하게는 아스파탐, 아세실팜 포타슘, 소듐 시클라메이트, 알리탐, 디히드로칼콘 감미제, 모넨린, 스테비오사이드 슈크라로스(4,1',6'-트리클로로-4,1',6'-트리데옥시갈락토슈크로스) 또는 바람직하게는 사카린, 소듐 또는 칼슘 사카린 등의 강화 감미제 하나 이상, 및 임의로 소르비톨, 만니톨, 프럭토스, 슈크로스, 말토스, 이소말트, 글루코스, 경화된 글루코스 시럽, 자일리톨, 카라멜 또는 꿀 등의 벌크 감미제 하나 이상을 포함한다. 강화 감미제는 저농도로 편리하게 사용된다. 예를 들면, 소듐 사카린의 경우에, 상기 농도는 최종 제형의 약 0.04 % 내지 0.1 % (중량/부피) 범위 일 수 있다. 벌크 감미제는 약 10% 내지 약 35% 범위, 바람직하게는 약 10% 내지 약 15% 범위 (중량/부피)의 더 높은 농도로 효과적으로 사용될 수 있다.

[0088] 저용량 제형에 있어서 쓴맛 성분을 은폐할 수 있는 약학적으로 허용가능한 풍미제는 바람직하게는 체리, 라스베리, 블랙베리 또는 딸기향과 같은 과일 풍미제이다. 두 가지 풍미제의 조합은 매우 좋은 결과를 얻을 수 있다. 고용량 제형의 경우, 카라멜 초콜릿, 민트 쿨, 판타지 등과 같은 더 강한 약학적으로 허용가능한 풍미제가 요구될 수 있다. 각각의 풍미제는 약 0.05% 내지 1% 범위 (중량/부피)의 농도로 최종 조성물에 존재할 수 있다. 상기한 강한 풍미제의 조합은 유리하게 사용된다. 바람직하기로는 풍미제는 그 제형의 환경 하에서 맛 및/또는 색상이 변화되거나 손실되지 않도록 사용된다.

[0089] 상기 화학식 (I)의 화합물은, 예를 들면 일회(bolus) 주사 또는 연속 정맥내 주사에 의해 편리하게 정맥, 근육 또는 피하 주사하는, 주사에 의한 비경구적 투여용으로 제형화될 수 있다. 주사용 제형은 단일 복약 형태, 예를 들면 추가 방부제를 포함하는 앰플 또는 다회용 용기로 제공될 수 있다. 이들은 유성 또는 수성 비히클(vehicle)의 현탁액제, 용액제 또는 에멀전제와 같은 형태를 가질 수 있으며, 등장화제, 현탁제, 안정제 및/또는 분산제 등의 제형화제를 함유할 수 있다. 선택적으로, 상기 활성 성분은, 예를 들면 발열물질이 없는 멸균수와 같은 적합한 비히클과 사용하기 전에 혼합하기 위한 분말 형태로 제공될 수 있다.

[0090] 상기 화학식 (I)의 화합물은 또한 코코아 버터 및/또는 다른 글리세리드와 같은 일반적인 좌제 기제를 함유하는 좌약제 또는 정제 관장제 등의 직장 조성물로 제형화될 수 있다.

[0091] 카나비노이드(cannabinoid) 수용체의 매개와 연관된 질병의 치료에 숙련된 사람들은 하기에 제공된 시험 결과로부터 화학식 (I)의 화합물의 치료학적 유효량을 용이하게 결정할 수 있다. 일반적으로 치료학적 유효량은 처치되는 환자 체중 1 kg 당 약 0.001 mg 내지 약 50 mg, 더욱 바람직하게는 0.01 mg 내지 약 10 mg 범위로 고려된다. 치료학적 유효량은 하루 중 적절한 간격으로 2회 이상의 하위 용량(sub-dose)으로 투여되는 것이 적절할 수 있다. 상기한 하위 용량은 단위 복약 형태로 제형화될 수 있으며, 예를 들면 각각은 단위 복약 형태당 활성 성분을 약 0.1 mg 내지 약 1000 mg, 더욱 바람직하게는 약 1 내지 약 500 mg을 함유한다.

[0092] 본 발명에 있어서, 화합물의 "치료학적 유효량"이란 개인 또는 동물에게 투여되었을 때 인식가능한 P2X7 수용체 안타고니스트 반응을 유발하는 개인 또는 동물의 해당 화합물의 충분히 높은 농도를 나타내는 화합물의 양이다.

[0093] 투약의 정확한 양과 빈도는, 당업자에게는 잘 알려진 바와 같이 환자가 취할 수 있는 다른 약물뿐만 아니라 사용된 화학식 (I)의 특정한 화합물, 처치되고 있는 특정한 상태, 처치되는 상태의 심각성, 특정 환자의 연령, 체중 및 일반적 조건 등에 따라 다르다. 또한, 상기 "치료학적 유효량"은 처치되는 환자의 반응에 따라 및/또는 본 발명의 화합물을 처방하는 의사의 평가에 따라 증감될 수 있다. 그러므로 상기에서 언급한 유효한 일일 복용량 범위는 가이드라인일 뿐이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0094] 실시예

[0095] 이하에 기술된 방법에 있어서, 다음과 같은 약어들이 사용되었다: 'MeOH'는 메탄올, 'DCM'은 디클로로메탄, 'CH₃CN'은 아세토니트릴, 'DIPE'는 디이소프로필 에테르, 'DIPEA'는 디이소프로필에틸아민, 'MgSO₄'는 마그네슘 설페이트, 'Na₂SO₄'는 황산나트륨, 'Na₂CO₃'는 탄산나트륨, 'THF'는 테트라히드로퓨란, 'EtOH'는 에탄올, 'DMF'는 N,N-디메틸포름아미드, 'CF₃COOH'는 트리플루오로아세트산, 'H₂SO₄'는 황산, 'KOAc'는 포타슘 아세테이트, 'NH₃'는 암모니아, 'NaBH₄'는 소듐 보로하이드라이드, 'NH₄Cl'은 암모늄 클로라이드, 'NaOH'는 수산화나트륨, 그리고 'NaHCO₃'는 탄산수소나트륨염(1:1)을 의미한다.

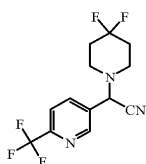
[0096] 일부 화합물들은 키랄 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 2개의 광학이성질체 혼합물을 그 광학이성질체 각각으로 분해하는 방법으로 분리하고, 분리된 각각의 광학이성질체 중 하나를 R* (또는 S*)로 표시하고 그의 거울상 이미지를 S* (또는 R*)로 표시하였다. R* 또는 S*로 표시된 상기한 화합물들은 절대구조가 알려지지 않은 단일 광학이성질체이다.

[0097] 일부 화합물의 절대적 입체화학 구조는 진동 원형 이색성(vibrational circular dichroism (VCD))을 이용하여 결정되었다. 절대 구조 결정을 위해 VCD를 사용하는 방법은 Dyatkin A.B. et. al, *Chirality*, 14:215-219 (2002)에 기술되어 있다.

[0098] A. 중간체의 합성

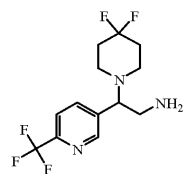
[0099] 실시예 A.1

[0100] a) 중간체 (1)의 제조



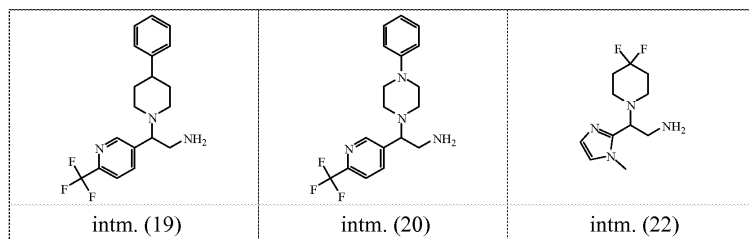
[0101] [0102] 4,4-디플루오로피페리딘 염산염(0.0286 mol)을 물(35 ml)에 용해하고 물(10 ml)에 용해된 NaHCO₃(2.4 g, 0.0286 mol) 용액으로 처리하여 그의 자유 염기로 전환하였다. 상기 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. THF(23 ml)를 실온에서 첨가하였다. 6-(트리플루오로메틸)-3-피리딘카르복시알데히드(0.0286 mol)와 4-메틸벤젠-설폰산(0.030 mol)을 첨가하고, 상기 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 물(15 ml)에 시안화나트륨(0.0286 mol)을 용해하고 이 용액을 서서히 적가하였다. 상기 반응 혼합물을 70 °C로 가열한 다음, 70 °C에서 하룻밤 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 실온으로 냉각한 후, 10% K₂CO₃ 수용액(150 ml)에 첨가하였다. 상기 혼합물을 DCM (2 x 100 ml)로 추출하였다. 유기층을 합하여 10% NaHCO₃ 수용액으로 세척(3 x 100 ml)하여 건조(Na₂SO₄) 및 여과하고 용매를 증류하여 중간체 (1) 5.9 g을 얻었다.

[0103] b) 중간체 (2)의 제조



[0104] [0105] NH₃/CH₃OH와 중간체 (1)(0.045 mol)의 혼합물을 14 °C에서 라니(Raney) 니켈을 촉매로 하여 티오펜 용액(1 ml; 4 % in DIPE)의 존재 하에 수소화시켰다. 수소 첨가(2 당량) 후에 촉매를 여과하여 버리고, 여액을 증발시켰다. 잔류물을 DCM에 용해하였다. 유기 용액을 1% Na₂CO₃ 수용액으로 세척하였다. 유기층을 건조(MgSO₄)하고 여과한 다음, 용매를 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔 튜브에서 정제하였다. 불순물을 DCM/MeOH(98/2)로 용출시키고 생성물은 DCM/(MeOH/NH₃)(90/10)로 용출시켰다. 생성물 분획을 수집하여 용매를 증발시켜서 중간체 (2) 12.2 g을 얻었다.

[0106] 상기 단계 a)와 b)에 기술된 것과 유사한 방법을 사용하여, 중간체 (19)를 6-(트리플루오로메틸)-3-피리딘카르복시알데히드 및 4-페닐-피페리딘을 출발물질로 하여 제조하였고, 중간체 (20)을 6-(트리플루오로메틸)-3-피리딘카르복시알데히드 및 4-페닐-피페라진을 출발물질로 하여 제조하였으며, 중간체 (22)를 1-메틸-1H-이미다졸-2-카르복시알데히드 및 4,4-디플루오로피페리딘 염산염을 출발물질로 하여 제조하였다.



[0107]

[0108]

intm. = 중간체

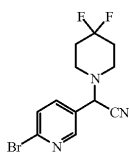
[0109]

실시예 A.2

[0110]

a) 중간체 (3a)의 제조,

[0111]



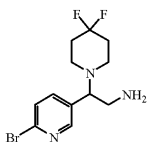
[0112]

물(10 ml)과 염산(1N, 2 방울)을 에탄올(15 ml) 중의 4,4-디플루오로피페리딘 염산염(0.025 mol)에 첨가하였다. 6-브로모-3-피리딘카르복시알데히드(0.025 mol)를 일정량씩 나누어 첨가하고, 이 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 이 후, 상기 혼합물을 빙냉조에서 냉각하였다. 물(5 ml)에 용해된 시안화나트륨(0.025 mol)을 적가하고 상기 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 하룻밤 동안 50 °C에서 교반하였다. 상기 혼합물을 빙냉조에서 냉각하면서 교반하였다. 침전물을 여과하고 물로 세척하였다. 상기 침전물을 컬럼 크로마토그래피(용출액: DCM/MeOH 99/1)하여 정제하였다. 얻어진 생성물 분획들을 수집하여 DIPE에서 결정화하였다. 침전물을 여과하고 건조하여 중간체 (3a) 2.8 g을 얻었다.

[0113]

b) 중간체 (3b)의 제조,

[0114]

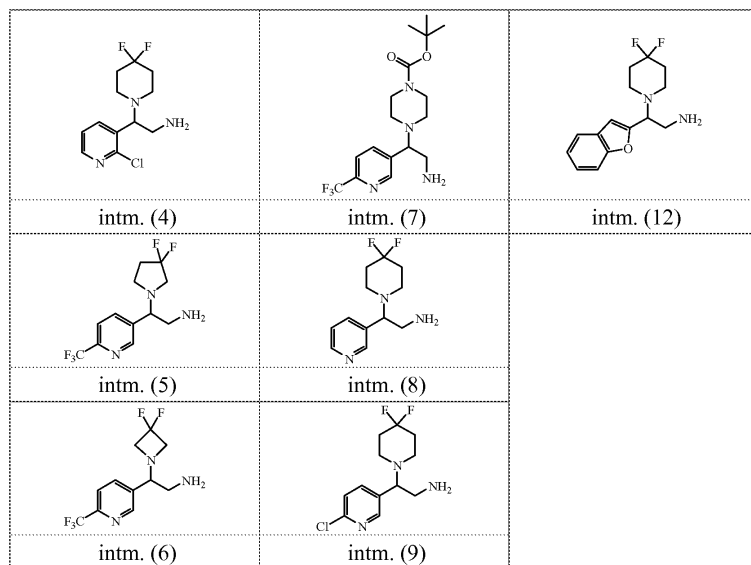


[0115]

NH₃/CH₃OH(150 ml) 용액과 중간체 (3a)(0.009 mol)의 혼합물을 14 °C에서 라니(Raney) 니켈(1 g)을 촉매로 하여 티오펜 용액(1 ml)의 존재 하에 수소화시켰다. 수소 첨가(2 당량) 후에 촉매를 여과하여 버리고, 여액을 증발시켰다. 잔류물을 DCM에 용해하고 1% Na₂CO₃ 용액으로 세척하였다. 유기층을 분리하여 건조하고 용매를 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피(용출액: DCM/MeOH 80/20)하여 정제하였다. 생성물 분획을 수집하여 용매를 증발시켜서 중간체 (3b) 0.320 g을 얻었다.

[0116]

상기 단계 a)와 b)에 기술된 것과 유사한 방법을 사용하여, 중간체 (4)를 2-클로로-3-피리딘카르복시알데히드를 출발물질로 하여 제조하였고, 중간체 (5)를 3,3-디플루오로피롤리딘 염산염과 6-(트리플루오로메틸)-피리딘-3-카르복시알데히드를 출발물질로 하여 제조하였으며, 중간체 (6)을 3,3-디플루오로아제티딘 염산염과 6-(트리플루오로메틸)-피리딘-3-카르복시알데히드를 출발물질로 하여 제조하였고, 중간체 (7)을 1-(tert-부틸옥시카르보닐)피페라진과 6-(트리플루오로메틸)-피리딘-3-카르복시알데히드를 출발물질로 하여 제조하였고, 중간체 (8)을 3-피리딘카르복시알데히드를 출발물질로 하여 제조하였으며, 중간체 (9)를 6-클로로-3-피리딘카르복시알데히드와 4,4-디플루오로피페리딘 염산염을 출발물질로 하여 제조하였고, 중간체 (12)를 2-벤조-퓨란카르복시알데히드와 4,4-디플루오로피페리딘 염산염을 출발물질로 하여 제조하였다.



[0117]

[0118]

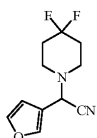
intm. = 중간체

[0119]

실시예 A.3

[0120]

a) 중간체 (10)의 제조



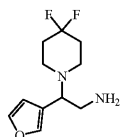
[0121]

[0122]

NaHCO₃(0.006 mol) 수용액을 4,4-디플루오로피페리딘 염산염(0.006 mol)과 물(5 ml)의 혼합물에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 이 후, THF(6 ml) 중의 3-푸란카르복시알데히드(0.006 mol)와 4-메틸벤젠 설펜산(0.006 mol)을 첨가하고 상기 반응 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 물(3 ml)에 용해된 시안화나트륨(0.0072 mol)을 서서히 첨가하고 상기 반응 혼합물을 70 °C에서 16시간 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 냉각하고 10% NaHCO₃ 용액에 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 유기층을 분리하여 물로 세척하고 MgSO₄로 건조하여 여과한 다음, 용매를 증발시켜서 중간체 (10) 1 g을 얻었다.

[0123]

b) 중간체 (11)의 제조



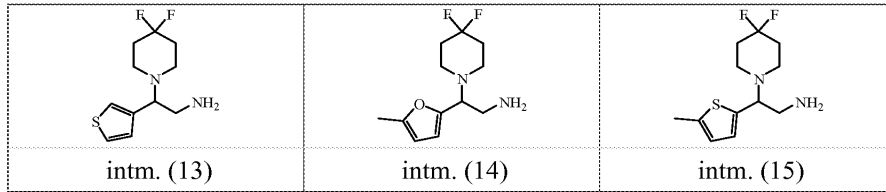
[0124]

[0125]

리튬 알루미늄 테트라하이드라이드(0.012 mol)을 0 °C에서 THF(10 ml)와 중간체 (10)(0.0044 mol)의 혼합물에 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 5 °C 이하에서 3 시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하여 반응을 종료하였다. 침전물을 여과하고 여액을 DCM으로 추출하였다. 유기층을 분리하고, Na₂SO₄로 건조하고 여과한 후, 용매를 증발시켜 중간체 (11) 0.56 g을 얻었다.

[0126]

상기 단계 a)와 b)에 기술된 것과 유사한 방법을 사용하여, 중간체 (13)을 3-티오펜카르복시알데히드와 4,4-디플루오로피페리딘 염산염을 출발물질로 하여 제조하였고, 중간체 (14)를 5-메틸-2-푸란카르복시알데히드와 4,4-디플루오로피페리딘 염산염을 출발물질로 하여 제조하였으며, 중간체 (15)를 5-메틸-2-티오펜-카르복시알데히드와 4,4-디플루오로피페리딘 염산염을 출발물질로 하여 제조하였다.



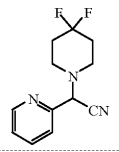
[0127]

[0128]

실시예 A.4

[0129]

a) 중간체 (16)의 제조



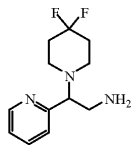
[0130]

[0131]

트리메틸실란카보니트릴(0.006 mol)을 아세트산(6 ml)에 용해된 4,4-디플루오로-피페리딘 염산염(0.006 mol)과 2-피리딘카르복시알데히드(0.006 mol)의 혼합물에 서서히 첨가하였고, 이 때 반응 온도는 10 °C 이하로 유지하였다. 상기 반응 혼합물을 하룻밤 동안 교반하고, 암모니아 수용액(3 M)을 pH가 10이 될 때까지 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 유기층을 분리하여, 건조 및 여과하고 용매를 증발시켜 중간체 (16) 1.2 g을 얻었다.

[0132]

b) 중간체 (17)의 제조



[0133]

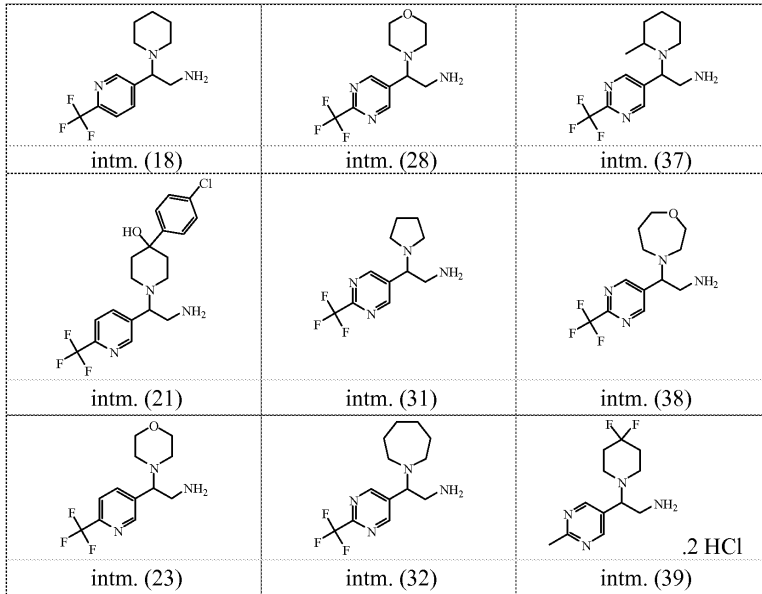
[0134]

빙냉조에서의 교반 하에, DIPE(0.06 ml)에 용해된 4% 티오펜 용액을 중간체 (16)(0.00166 mol)과 NH₃/MeOH(12 ml)의 혼합물에 첨가하였다. 라니 니켈(0.5 g)을 0 °C에서 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 수소 기류 하에 16시간 동안 교반하였다. 촉매를 여과하여 버리고 여액을 증류하여 건조시켜서 중간체 (17) 0.250 g을 얻었다.

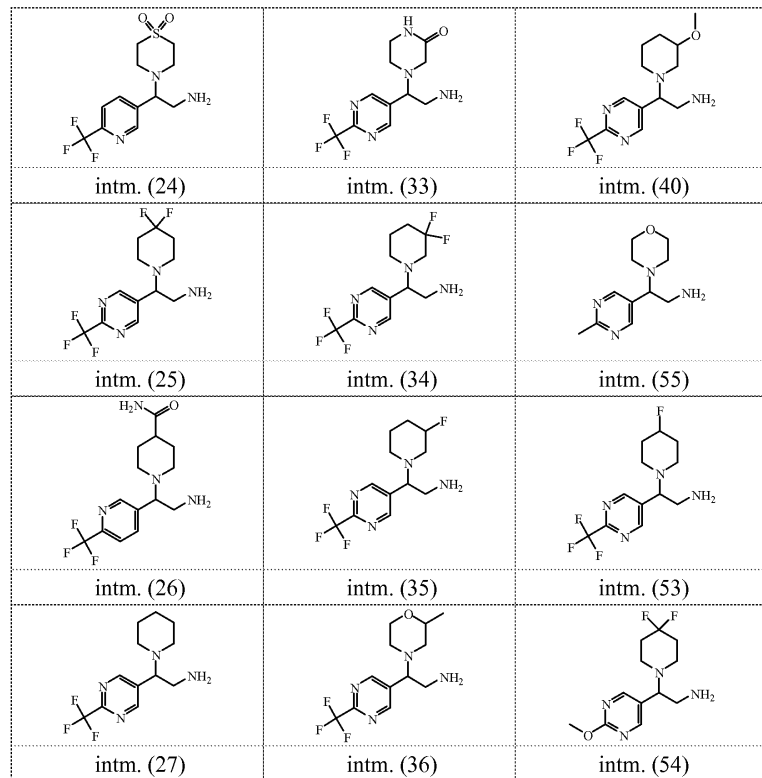
[0135]

상기 단계 a)와 b)에 기술된 것과 유사한 방법을 사용하여, 중간체 (18)을 6-(트리플루오로메틸)-3-피리딘카르복시알데히드와 피페리딘 염산염을 출발물질로 하여 제조하였고, 중간체 (21)을 6-(트리플루오로메틸)-3-피리딘카르복시알데히드와 4-(4-클로로페닐)-4-피페리딘올로부터 제조하였고, 중간체 (23)을 6-(트리플루오로메틸)-3-피리딘카르복시알데히드와 모르폴린으로부터 제조하였고, 중간체 (24)를 6-(트리플루오로메틸)-3-피리딘-카르복시알데히드와 1,1-디옥소-1-티오-모르폴린으로부터 제조하였으며, 중간체 (25)를 2-(트리플루오로메틸)-5-피리미딘카르복시알데히드와 4,4-디플루오로-피페리딘 염산염으로부터 제조하였고, 중간체 (26)을 6-(트리플루오로메틸)-3-피리딘카르복시알데히드와 4-(아미노카르보닐)피페리딘으로부터 제조하였고, 중간체 (27)을 2-(트리플루오로메틸)-5-피리미딘카르복시알데히드와 피페리딘으로부터 제조하였고, 중간체 (28)을 2-(트리플루오로메틸)-5-피리미딘-카르복시알데히드와 모르폴린으로부터 제조하였고, 중간체 (31)을 2-(트리플루오로메틸)-5-피리미딘카르복시알데히드와 피롤리딘으로부터 제조하였고, 중간체 (32)를 2-(트리플루오로메틸)-5-피리미딘카르복시알데히드와 호모피페리딘으로부터 제조하였으며, 중간체 (33)을 2-(트리플루오로메틸)-5-피리미딘카르복시알데히드와 2-피페라지논으로부터 제조하였고, 중간체 (34)를 2-(트리플루오로메틸)-5-피리미딘카르복시알데히드와 3,3-디플루오로피페리딘 염산염으로부터 제조하였으며, 중간체 (35)를 2-(트리플루오로메틸)-5-피리미딘카르복시알데히드와 3-플루오로피페리딘 염산염으로부터 제조하였으며, 중간체 (36)을 2-(트리플루오로메틸)-5-피리미딘카르복시알데히드와 2-메틸모르폴린으로부터 제조하였고, 중간체 (37)을 2-(트리플루오로메틸)-5-피리미딘카르복시알데히드와 2-메틸피페리딘으로부터 제조하였고, 중간체 (38)을 2-(트리플루오로메틸)-5-피리미딘카르복시알데히드와 1,4-옥사존 염산염으로부터 제조하였고, 중간체 (39)를 2-메틸-5-피리미딘-카르복시알데히드와 4,4-디플루오로피페리딘 염산염으로부터 제조하였으며, 중간체 (40)을 2-(트리플루오로메틸)-5-피리미딘카르복시알데히드와 3-메톡시피페리딘 염산염으로부터 제조하였으며, 중간체 (55)를 2-메틸-5-피리미딘카르복시알데히드

드와 모르폴린으로부터 제조하였으며, 중간체 (53)을 2-(트리플루오로메틸)-5-피리미딘카르복시알데히드와 4-플루오로피페리딘 염산염으로부터 제조하였고, 중간체 (54)를 2-메톡시-5-피리미딘-카르복시알데히드와 4,4-디플루오로피페리딘 염산염으로부터 제조하였다.



[0136]

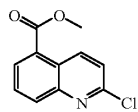


[0137]

[0138]

실시예 A.5

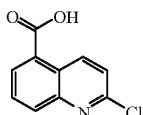
[0139] a) 중간체 (29)의 제조



[0140]

[0141] 염화포스포릴(10 ml)을 2-옥시-퀴놀린-5-카르복실산 메틸 에스테르(0.03 mol)와 1,2-디클로로에탄(10 ml)의 혼합액에 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 80 °C에서 하룻밤 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 물로 급냉시킨 다음, DCM으로 추출하였다. 유기층을 분리하여 Na₂SO₄로 건조하고, 여과한 후, 용매를 증발시켜서 중간체 (29) 6 g을 얻었다.

[0142] b) 중간체 (30)의 제조

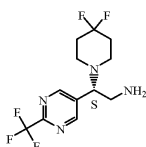


[0143]

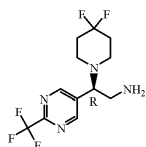
[0144] 수산화리튬(100 ml)을 중간체 (29) (0.027 mol)와 MeOH (50 ml)의 혼합액에 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에서 증발시키고, HCl 수용액(2M)을 상기 잔류물에 적가하였다. 침전물을 여과하여 버리고 잔류액을 조제용 HPLC(high-performance liquid chromatography)로 정제하였다. 생성물 분획을 수집하고 용매를 증발시켜서 중간체 (30)을 얻었다

[0145] 실시예 A.6

[0146] 중간체 (41) 및 (42)의 제조



(41)



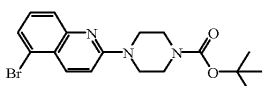
(42)

[0147]

[0148] 중간체 (25)(2 g)를 조제용 SFC 정제를 이용하여 그의 광학이성질체로 분리하였다. SFC는 Chiralpak AD-H 컬럼 (30 x 250 mm) (Daicel Chemical Industries Ltd)에서 실시하였고: 용출액 CO₂/(0.2 % 2-프로필아민을 함유하는 메탄올) 75/25를 10분 동안 홀드(hold); 유속 50 ml/min; 컬럼 히터 온도 40 °C; 노즐 압력 100 bar; 로딩 55 mg/1.5 ml. 2개의 피크를 얻어서 수집하였다. 제1 피크를 건조상태까지 농축하고 오븐에서 진공 하에 건조하여 고화하여 중간체 (41) 0.8 g을 얻었다. 제2 피크를 건조상태까지 농축하고 오븐에서 진공 하에 건조하여 고화하여 중간체 (42) 0.8 g을 얻었다.

[0149] 실시예 A.7

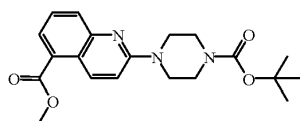
[0150] a) 중간체 (43)의 제조



[0151]

[0152] 1-메틸-2-피롤리딘(10 ml)에 용해된 5-브로모-2-클로로-퀴놀린(0.02 mol)과 1-(tert-부틸옥시카르보닐)피페라진(0.06 mol)을 2시간 동안 100 °C에서 교반하였다. 이 반응 혼합물을 150 ml의 물에 부어서, 고체를 형성하고, 여과한 후, 세척하여 건조하였다. 이 후, 상기 고체를 뜨거운 디이소프로필에테르 중에 첨가하여 냉각하고 여과시킨 다음, 세척하고 건조하여 중간체 (43) 4.6 g을 얻었다.

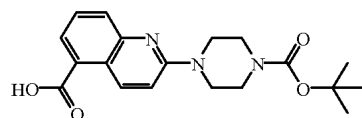
[0153] b) 중간체 (43a)의 제조



[0154]

[0155] 중간체 (43) (0.0117 mol), Pd(OAc)₂ (0.02 g), 1,3-비스(디페닐-포스피노)-프로판 (0.08 g), 트리에틸아민 (5 ml) 및 THF/MeOH (3:1) (80 ml)의 혼합물을 50 기압의 CO 가스 압력 하에서 125 °C로 16 시간 동안 오토클레이브에서 반응시켰다. 반응 혼합물을 냉각하고 용매를 증발시켰다. 잔류물을 DCM에 첨가하여 소금물로 세척하였다. 유기층을 건조(MgSO₄)하고, 여과하여 증발시켰다. 잔류물을 뜨거운 디이소프로필에테르에 현탁하여 여과하고 세척 및 건조하여 중간체(43a) 3.45g을 얻었다.

[0156] c) 중간체 (44)의 제조

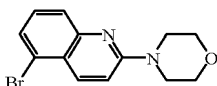


[0157]

[0158] 중간체 (43a) (0.0011 mol)를 THF/MeOH(2:1)(3 ml)과 물(2 ml) 중에서 교반하였다. 수산화리튬(0.0022 mol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 유기 용매를 증발시켜 제거하였다. 물(5 ml)을 첨가하고 용액의 pH가 3 내지 4가 될 때까지 HCl(1N)을 첨가하였다. 침전물을 형성하였다. 상기 침전물을 여과하고 세척 및 건조하여 밝은 갈색 고체의 중간체 (44) 0.28 g을 얻었다.

[0159] 실시예 A.8

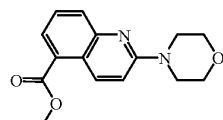
[0160] a) 중간체 (45)의 제조



[0161]

[0162] 5-브로모-2-클로로-퀴놀린(0.0220 mol)과 모르폴린(0.1 mol)을 밀폐 튜브 중에서 100 °C에서 2시간 동안 진탕하였다. 상기 반응 혼합물을 물에 부어서 고체를 형성하고 여과한 후 세척 및 건조하여 중간체 (45) 5.9 g을 얻었다.

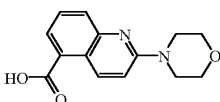
[0163] b) 중간체 (45a)의 제조



[0164]

[0165] 중간체 (45) (0.02 mol), Pd(OAc)₂ (0.02 g), 1,3-비스(디페닐-포스피노)-프로판 (0.08 g), 트리에틸아민 (5 ml) 및 THF/MeOH (3:1) (80 ml)의 혼합물을 50 기압의 CO 가스 압력 하에서 125 °C로 16 시간 동안 오토클레이브에서 반응시켰다. 반응 혼합물을 냉각하고 용매를 증발시켰다. 잔류물을 DCM에 첨가하여 소금물로 세척하였다. 유기층을 건조(MgSO₄)하고, 여과하여 증발시켰다. 잔류물을 뜨거운 디이소프로필에테르에 현탁하여 여과하고 세척 및 건조하여 중간체 (45a) 4.45 g을 얻었다.

[0166] c) 중간체 (46)의 제조



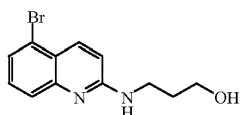
[0167]

[0168] 중간체 (45a) (0.016 mol)를 THF/MeOH(2:1)(100 ml)과 물(50 ml) 중에서 교반하였다. 수산화리튬(0.032 mol)을

실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 유기 용매를 증발시켜 제거하였다. 물 (50 ml)을 첨가하고 불순물을 DCM으로 추출하였다. 용액의 pH가 3 내지 4가 될 때까지 HCl(1N)을 첨가 하여 상기 물층을 산성화하였다. 침전물을 형성하였다. 상기 침전물을 여과하고 세척 및 건조하여 중간체 (46) 3.12 g 을 얻었다.

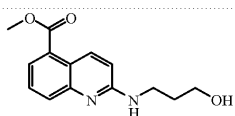
[0169] 실시예 A.9

[0170] a) 중간체 (47)의 제조



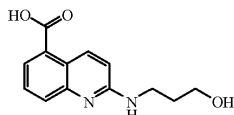
[0171] 5-브로모-2-클로로-퀴놀린(0.02 mol)과 3-아미노-1-프로판올(20 ml)을 4 시간 동안 80 °C에서 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 물로 희석하고 DCM으로 2회 추출하였다. 합쳐진 유기층을 물로 1회 세척하고, MgSO₄로 건조하여 여과 후 증발시켰다. 상기 잔류물을 2% 아세트니트릴을 함유하는 이소프로필에테르 중에서 결정화하였다. 상기 결정을 수집하여 진공으로 건조하여 중간체 (47) 2.97 g을 얻었다.

[0173] b) 중간체 (48)의 제조



[0174] 중간체 (47)(2.9 g), Pd(OAc)₂(0.02 g), 1,3-비스(디페닐포스피노)-프로판(0.08 g), 트리에틸아민(5 ml), THF(40 ml) 및 메탄올(10 ml)의 혼합물을 50 기압의 CO 가스 압력 하에서 125 °C로 16 시간 동안 오토클레이브에서 반응시켰다. 반응 후, 상기 용매를 증발시키고 잔류물을 물로 희석하여 에틸아세테이트(3회)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 물로 세척(2회)하고, MgSO₄로 건조하여 여과 후 용매를 증발시켰다. 잔류물을 이소프로필에테르 중에서 결정화하였다. 얻어진 침전을 여과하고 진공 하에서 건조하여 중간체 (48) 1.25 g을 얻었다.

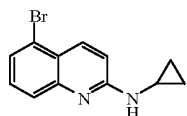
[0176] c) 중간체 (49)의 제조



[0177] 중간체 (48)(0.002 mol)과 디옥산(16 ml)을 실온에서 교반하였다. 수산화리튬 수화물(0.0025 mol)과 물(4 ml)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 50 °C에서 4시간 동안 교반하였고 연속하여 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 증발시킨 다음, 물에 재용해하고 1N HCl로 중화하였다. 얻어진 침전물을 여과하고 진공으로 건조하여 중간체 (49) 0.45 g을 얻었다.

[0179] 실시예 A.10

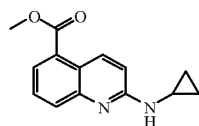
[0180] a) 중간체 (50)의 제조



[0181] 5-브로모-2-클로로퀴놀린과 시클로프로판아민을 밀폐 용기 중에서 5일 동안 60 °C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 증발시키고, 잔류물을 CH₃CN에서 결정화하였다. 침전물을 여과하여 진공에서 건조하여 중간체 (50) 9.3 g 을 얻었다.

(88%)을 얻었다.

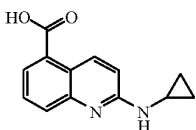
[0183] b) 중간체 (51)의 제조



[0184]

[0185] 중간체 (50)(36.5 mmol), 메탄올, 팔라듐 디아세테이트(0.2 mmol), 1,3-비스-(디페닐포스피노)프로판 (0.4 mmol), 트리에틸아민(10 ml)의 THF 용액을 50 기압의 CO 가스 하에서 125 °C로 16시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 디칼라이트(dicalite)로 여과하고 여액을 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔(DCM/MeOH 100/0 내지 98/2)로 정제하였다. 상응하는 분획을 증발시켰다. 제1 잔류물을 이소프로필에테르에서 분해하고, 침전물을 여과하고 진공에서 건조하여 중간체 (51) 1.95 g을 얻었다.

[0186] c) 중간체 (52)의 제조

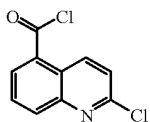


[0187]

[0188] 중간체 (51)(8 mmol)과 디옥산 (40 ml)을 실온에서 교반하는 한편, 수산화리튬 수화물(16.1 mmol)을 탈염수(20 ml)에 용해하여 적가하였다. 하룻밤 동안 실온에서 교반하고, 반응물을 증발시킨 다음, 50 ml의 물에 다시 용해하였다. 이 용액을 교반하면서 1N HCl로 중화시켰다. 4시간 동안 교반한 후, 침전물을 여과하고 진공에서 건조하여 중간체 (52) 1580 mg을 얻었다.

[0189] 실시예 A.11

[0190] a) 중간체 (56)의 제조

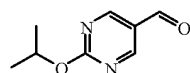


[0191]

[0192] 중간체 (30)(3.0 g, 0.013 mol)을 DCM(100 ml; 무수물)에 현탁하였다. 먼저 에탄디오일 디클로라이드(9.0 g, 0.072 mol)를 첨가하고 나서 DMF(3 방울)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 상기 용매를 감압 하에서 증발시켜서 중간체 (56) 3.1 g을 얻었다.

[0193] 실시예 A.12

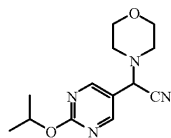
[0194] a) 중간체 (57)의 제조



[0195]

[0196] 질소 분위기 하에서의 반응. 나트륨(0.00026 mol)을 에탄올(300 ml)에 0 °C에서 첨가하였다. 고체가 완전히 녹을 때까지 상기 혼합물을 주위 온도에서 교반하였다. 교반하면서 중간체 (83)(0.0929 mol)을 첨가하고 혼합물의 온도를 주위 온도로 낮추었다. 교반하면서 이소프로필 이미도카바메이트의 트리플루오로-메탄설포네이트염(0.0872 mol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도에서 하룻밤 동안 교반하고 용매를 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 물(300 ml)에 분산시켰다. 상기 혼합물을 DCM (2 x 200 ml)으로 추출하였다. 유기층을 모아서 포화 NaCl 수용액(200 ml)으로 세척하였다. 분리된 유기 분획을 Na₂SO₄에서 건조하고 여과한 후, 용매를 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출액: 석유에테르/에틸아세테이트 10/1, v/v)에서 정제하였다. 생성물 분획을 수집하고 용매를 증발시켰다. 상기 잔류물을 진공에서 건조하여 중간체 (57) 6.5 g을 얻었다.

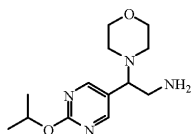
[0197] b) 중간체 (58)의 제조



[0198]

[0199] 중간체(57)(0.0120 mol), 트리메틸에틸닐실란(0.0240 mol), 모르폴린(0.0144 mol) 및 아세트산(30 ml)에 용해된 소듐 아세테이트(0.0180 mol)의 혼합물을 주위 온도에서 하룻밤 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 진공에서 농축하였다. 용매를 진공에서 증발시켰다. 물(50 ml)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 고체 NaOH로 pH 10으로 알칼리화하였다. 얻어진 침전물을 여과하여 수집하고 물로 세척(3 x 50 ml)하였다. 침전물을 여과하고 진공에서 건조하여 중간체 (58) 2.5 g을 얻었다.

[0200] c) 중간체 (59)의 제조

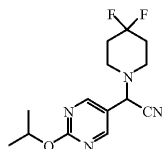


[0201]

[0202] 암모니아(7N, 20 ml)와 THF (100 ml)로 포화된 메탄올의 혼합물에 용해시킨 정제되지 않은 중간체 (58) (0.0095 mol)을 주위 온도에서 수소 분위기 하에서 라니 니켈(4 g)을 촉매로 하여 수소 존재 하에 하룻밤 동안 수소화시켰다. 수소 첨가 (2 당량) 후에, 촉매를 여과하였다. 여액을 증발시켜서 중간체 (59) 2.3 g을 얻었다.

[0203] 실시예 A.13

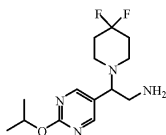
[0204] a) 중간체 (60)의 제조



[0205]

[0206] 중간체 (57)(0.0120 mol), 트리메틸실릴 시안화물(0.0240 mol), 4,4-디플루오로피페리딘 염산염(0.0144 mol) 및 아세트산(30 ml)에 용해된 소듐 아세테이트(0.0180 mol)의 혼합물을 주위 온도에서 하룻밤 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 진공에서 농축하였다. 용매를 진공에서 증발시켰다. 물(50 ml)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 고체 NaOH로 pH 10으로 염기화하였다. 얻어진 침전물을 여과하여 수집하고 물로 세척(3 x 50 ml)하였다. 침전물을 모으고 진공에서 건조하여 중간체 (60) 3.7 g을 얻었다.

[0207] b) 중간체 (61)의 제조

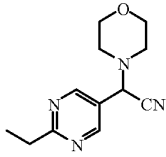


[0208]

[0209] 암모니아(7N, 20 ml)와 THF (100 ml)로 포화된 메탄올의 혼합물에 용해시킨 중간체 (60) (0.0125 mol)을 주위 온도에서 수소 분위기 하에서 라니 니켈(6 g)을 촉매로 하여 수소 존재 하에 하룻밤 동안 수소화시켰다. 수소 첨가 (2 당량) 후에, 촉매를 여과하였다. 여액을 증발시켜서 중간체 (61) 3.5 g을 얻었다.

[0210] 실시예 A.14

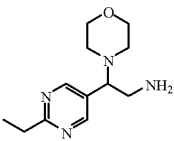
[0211] a) 중간체 (62)의 제조



[0212]

[0213] 2-에틸-5-피리미딘카르복시알데히드(0.0235 mol), 모르폴린(0.0282 mol), 트리메틸실릴 시안화물(0.047 mol), 및 아세트산(50 ml)에 용해된 소듐 아세테이트(0.0294 mol)의 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 여과하고 용매를 증발시켰다. 잔류물을 물에 용해시키고 NaHCO₃로 pH 8로 알칼리화하여 에틸아세테이트로 2회 추출하였다. 유기층을 모아서 건조하고 여과하여 여액의 용매를 증발시켜서 중간체 (62) 4.8 g을 얻었다.

[0214] b) 중간체 (63)의 제조

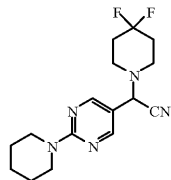


[0215]

[0216] 중간체 (62) (0.0207 mol), 라니 니켈(9.6g) 및 암모니아(7N, 10 ml)의 메탄올(60 ml) 용액으로 포화된 메탄올의 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 수소화시켰다. 수소 첨가 (2 당량) 후에, 촉매를 여과하고 여액을 증발시켰다. 얻어진 정제되지 않은 잔류물을 C18의 HPLC(용출액: CH₃CN/물 25/75 내지 55/45 with 0.1% NH₃)로 정제하였다. 순수 분획을 수집하고 용매를 증발시켜서 중간체 (63) 2.7 g을 얻었다.

[0217] 실시예 A.15

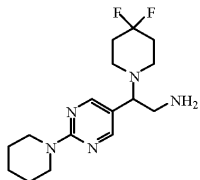
[0218] a) 중간체 (64)의 제조



[0219]

[0220] 2-(1-피페리딘)-5-피리미딘카르복시알데히드(0.00314 mol), 트리메틸실릴 시안화물(0.00628 mol), 4,4-디플루오로피페리딘 염산염(0.00377 mol) 및 소듐 아세테이트(0.00408 mol)의 아세트산(15 ml)의 혼합물을 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 증발시켰다. 잔류물을 물(20 ml) 중에서 교반하였다. 수성층을 pH 8이 될 때까지 NaHCO₃로 처리하였다. 상기 혼합물을 DCM으로 추출(3 x 30 ml)하였다. 분리된 유기층을 건조(Na₂SO₄)하고 여과하여 용매를 증발시켜서 중간체 (64) 1.0 g을 얻었다.

[0221] b) 중간체 (65)의 제조



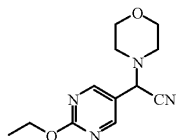
[0222]

[0223] 중간체 (64) (0.00311 mol), 라니 니켈(2.0g) 촉매 및 암모니아(7N, 5 ml)의 에탄올(30 ml) 용액으로 포화된 메탄올의 혼합물을 실온에서 수소화시켰다(대기압). 수소 첨가 (2 당량) 후에, 촉매를 여과하고 여액을 증발시켰다. 잔류물을 YMC의 조제용 HPLC(150 x 30 mm; C18; 용출액: CH₃CN/물 16/84 내지 46/54 with 0.1% CF₃COOH)로 정제하였다. 목적하는 분획을 수집하고 용매를 증발시켰다. 잔류물을 메탄올에 용해하고 HCl/1,4-디옥산(40

ml)을 사용하여 염산염으로 전환하였다. 침전물을 여과하고 남아있는 용매를 증발시켜 건조하여 중간체 (65) 0.45 g을 얻었다.

[0224] 실시예 A.16

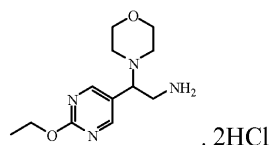
[0225] a) 중간체 (66)의 제조



[0226]

[0227] 2-에톡시-5-피리미딘카르복시알데히드(0.01314 mol), 트리메틸실릴 시안화물(0.02628 mol), 모르폴린(0.01445 mol) 및 소듐 아세테이트(0.01577 mol)의 아세트산(20 ml)의 혼합물을 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 증발시켰다. 얻어진 잔류물에 물(30 ml)을 첨가하였다. 수성층을 NaHCO₃로 pH 8까지 염기화하고, DCM으로 추출(3 x 40 ml)하였다. 분리된 유기층을 건조(Na₂SO₄)하고 여과하여 증발시켜서 중간체 (66) 3.5 g을 얻었다.

[0228] b) 중간체 (67)의 제조

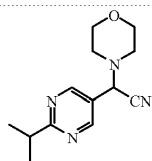


[0229]

[0230] 중간체 (66)(0.01410 mol), 라니 니켈(6 g) 촉매 및 암모니아(7N, 10 ml)의 THF(60 ml) 용액으로 포화된 메탄올의 혼합물을 실온에서 수소화시켰다(대기압). 수소 첨가 (2 당량) 후에, 촉매를 여과하였다. 잔류물을 증발시켜서 3.4 g의 정제되지 않은 생성물을 얻었다. 상기 생성물을 YMC의 조제용 HPLC(150 x 30 mm; C 18; 용출액: CH₃CN/물 5/95 내지 20/80 with 0.1% CF₃COOH)로 정제하였다. 목적하는 분획을 수집하고 증발시켰다. 잔류물을 메탄올에 용해하고 HCl/1,4-디옥산(40 ml)을 사용하여 염산염으로 전환하였다. 잔류물을 증발시켜 중간체 (67) 2.0 g을 얻었다.

[0231] 실시예 A.17

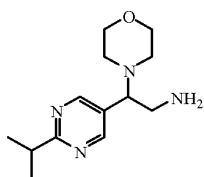
[0232] a) 중간체 (68)의 제조



[0233]

[0234] 2-(1-메틸에틸)-5-피리미딘카르복시알데히드(0.01332 mol), 트리메틸실릴 시안화물(0.02664 mol), 모르폴린(0.01465 mol) 및 소듐 아세테이트(0.01598 mol)의 아세트산(20 ml)의 혼합물을 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 증발시켰다. 얻어진 잔류물에 물(30 ml)을 첨가하였다. 수성층을 NaHCO₃로 pH 8까지 염기화하고, DCM으로 추출(3 x 40 ml)하였다. 분리된 유기층을 건조(Na₂SO₄)하고 여과하여 증발시켜서 중간체 (68) 3.3 g을 얻었다.

[0235] b) 중간체 (69)의 제조



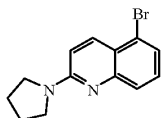
.2 HCl

[0236]

[0237] 중간체 (68) (0.01340 mol), 라니 니켈(6 g) 촉매 및 암모니아(7N)의 THF(60 ml) 용액으로 포화된 메탄올의 혼합물을 실온에서 수소화시켰다(대기압). 수소 첨가 (2 당량) 후에, 촉매를 여과하였다. 잔류물을 증발시켜서 3.3 g의 정제되지 않은 생성물을 얻었다. 상기 생성물을 YMC의 조제용 HPLC(150 x 30 mm; C18; 용출액: CH₃CN/물 15/85 내지 30/70 with 0.1% CF₃COOH)로 정제하였다. 목적하는 분획을 수집하고 증발시켰다. 잔류물을 메탄올에 용해하고 디옥산 HCl(40 ml)을 사용하여 염산염으로 전환하였다. 잔류물을 증발시켜 최종 생성물인 중간체 (69) 2.9 g을 얻었다.

[0238] 실시예 A.18

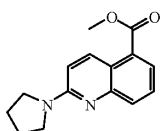
[0239] a) 중간체 (70)의 제조



[0240]

[0241] 피롤리딘(0.041237 mol)을 클로로퀴놀린(0.041237 mol)에 첨가하였다. 격렬한 발열이 상기 용액을 끓는점까지 가온하였다. 환류 응축기를 부착하고, 상기 용액을 16시간 동안 20 °C에서 교반하였다. 피롤리딘을 회전식 증발로 제거하고 잔류물을 Na₂CO₃(50% 수성)/DCM에 첨가하였다. 층들을 분리하고, 유기층을 NaCl (50% 포화된)로 세척하였다. 상기 유기층을 건조(Na₂SO₄)하여 용매를 제거하였다. 페닐메틸과 공비시켜서 중간체 (70) 12 g을 얻었다.

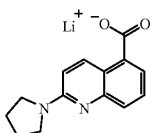
[0242] b) 중간체 (71)의 제조



[0243]

[0244] 75 ml의 스테인레스 스틸 오토클레이브를 질소 분위기 하에서 MeOH/THF 1/1 (40 ml)에 용해된 중간체 (70)(0.043296 mol), 팔라듐 아세테이트(0.00433 mol), 1,3-비스(디페닐포스피노)프로판(0.0866 mol) 및 포타슘 아세테이트(0.86593 mol)로 충전하였다. 상기 오토클레이브를 밀폐하고 50 bar의 CO로 가압하여 16시간 동안 100 °C에서 반응시켜서, 중간체 (71)을 얻었다.

[0245] c) 중간체 (72)의 제조

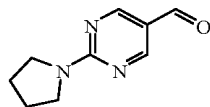


[0246]

[0247] 중간체 (71)을 실시예 A.5의 방법에 따라 중간체 (72)로 전환시켰다.

[0248] 실시예 A.19

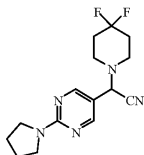
[0249] a) 중간체 (73)의 제조



[0250]

[0251] 2-(메틸티오)피리미딘-5-카르복시알데히드(0.01193 mol)와 피롤리딘(0.02983 mol)을 에탄올에 용해시켰다. 상기 혼합물을 스틸 튜브에서 90 °C로 하룻밤 동안 반응시켰다. 상기 반응 혼합물을 감압 하에서 증발시켰다. 잔류물을 컬럼(실리카겔, 용출액: 석유에테르/에틸아세테이트=20:1)으로 정제하였다. 순수한 분획을 수집하여 용매를 증발시켜서 중간체 (73) 1.56 g을 얻었다.

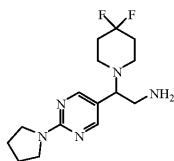
[0252] b) 중간체 (74)의 제조



[0253]

[0254] 중간체 (73)(0.0088 mol), 트리메틸실릴 시안화물(0.1760 mol), 4,4-디플루오로피페리딘 염산염(0.1056 mol) 및 소듐 아세테이트(0.1144 mol)의 아세트산(20 ml) 혼합물을 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 증발시켰다. 얻어진 잔류물에 물(20 ml)을 첨가하였다. 수성층을 NaHCO₃로 pH 8까지 염기화하고, DCM으로 추출 (3 x 30 ml)하였다. 분리된 유기층을 건조(Na₂SO₄)하고 여과하여 증발시켜서 중간체 (74) 2.4 g을 얻었다.

[0255] c) 중간체 (75)의 제조

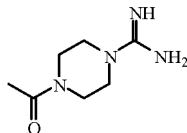


[0256]

[0257] 중간체 (74) (0.0078 mol), 라니 니켈(6 g) 촉매 및 암모니아 용액(7N, 17 ml)으로 포화된 메탄올의 혼합물을 실온에서 수소화시켰다(대기압). 수소 첨가 (2 당량) 후에, 촉매를 여과하고 여액을 증발시켰다. 잔류물을 YMC의 조제용 HPLC(250 x 20 mm)(C18; 용출액: CH₃CN/물 2/98 내지 32/68 with 0.1% CF₃COOH)로 정제하였다. 목적하는 분획을 수집하고 증발시켰다. 잔류물을 HCl/디옥산을 사용하여 pH 5로 산성화하였다. 잔류물을 증발시켜서 중간체 (75) 2.4 g을 얻었다.

[0258] 실시예 A.20

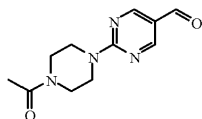
[0259] a) 중간체 (76)의 제조



[0260]

[0261] 카르바미미도티오산, 메틸 에스테르, 설페이트(2:1)(0.118 mol), 1-아세틸-피페라진(0.094 mol) 및 물(100 ml)에 용해된 NaOH(6 g)의 혼합물을 80 °C에서 5시간 동안 교반하였다. 냉각하면서 충분한 양의 에탄올(400 ml)을 첨가하였다. 침전물을 여과하여 버렸다. 여액을 모으고 감압 하에서 증발시켜서 중간체 (76) 15 g을 얻었다.

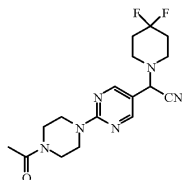
[0262] b) 중간체 (77)의 제조



[0263]

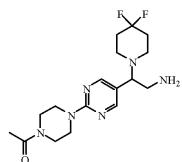
[0264] 나트륨(6 g)을 에탄올(200 ml)에 분산하였다. 나트륨을 완전히 용해한 후, 중간체 (76)과 중간체 (83)을 첨가하였다. 이 혼합물을 주위 온도에서 하룻밤 동안 교반하였다. 고체를 여과하여 버리고, 여액을 수집하여 감압 하에서 증발시켰다. 이 후, 잔류물을 DCM(200 ml)에 첨가하고 물(200 ml, 4회)로 세척하였다. 얻어진 유기층을 Na₂SO₄에서 건조하고 증발시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카겔, 용출액: MeOH/DCM=1/30 v/v)로 정제하였다. 순수한 분획을 수집하여 용매를 증발시켜서 중간체 (77) 2 g을 얻었다.

[0265] c) 중간체 (78)의 제조



[0266] [0267] 중간체 (77)(0.0085 mol), 4,4-디플루오로피페리딘 염산염(0.01 mol), 트리메틸실릴 시안화물(0.017 mol) 및 소듐 아세테이트(0.011 mol)의 아세트산(20 ml) 혼합물을 주위 온도에서 하룻밤 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에서 제거하였다. 얻어진 잔류물에 물(50 ml)을 첨가하고 NaHCO₃로 pH 8까지 염기화하였다. DCM을 첨가하여 추출(3 x 50 ml)하였다. 유기층을 모아서 감압 하에 증발시켜서, 중간체 (78) 3 g을 얻어 다음 반응에 직접 사용하였다.

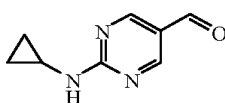
[0268] d) 중간체 (79)의 제조



[0269] [0270] 중간체 (78) (0.0082 mol), 라니 니켈(6g) 촉매 및 암모니아(7N, 15 ml)의 THF(100 ml) 용액으로 포화된 메탄올의 혼합물을 주위 온도에서 하룻밤 동안 수소화시켰다(대기압). 수소 첨가 (2 당량) 후에, 촉매를 여과하고 여액을 모아서 감압 하에 증발시켰다. 상기 잔류물을 HPLC(용출액: 물/CH₃CN 45/55 v/v 중의 0.5% CF₃COOH)로 정제하였다. 목적하는 분획을 수집하고 감압 하에서 증발시켰다. 잔류물을 DCM(50 ml)에 용해하고 HCl/디옥산을 사용하여 그의 염산염(1:2)으로 전환하였다. 용매를 감압 하에서 제거하고, 중간체 (79) 2 g을 얻었다.

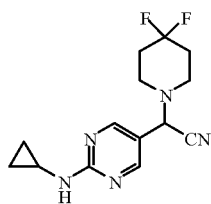
[0271] 실시예 A.21

[0272] a) 중간체 (80)의 제조



[0273] [0274] 나트륨(2.3 g)을 에탄올(150 ml)에 용해하였다. N-시클로프로필-구아니딘, 설페이트(2:1)(0.0337 mol) 및 중간체 (83)(0.0674 mol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 감압 하에서 증발시켰다. 잔류물을 물(50 ml)에 용해하고 DCM(50 ml, 3회)으로 추출하였다. 상기 유기층을 모아서 감압 하에서 증발시켰다. 정제되지 않은 생성물을 컬럼(실리카겔, 용출액: 석유에테르/에틸 아세테이트 3/1)으로 정제하였다. 순수한 분획을 모아서 용매를 증발시켜 중간체 (80) 3.6 g을 얻었다.

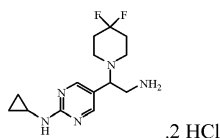
[0275] b) 중간체 (81)의 제조



[0276]

[0277] 중간체 (80)(0.01599 mol), 트리메틸실릴 시안화물(0.03198 mol), 4,4-디플루오로피페리딘 염산염(0.01759 mol) 및 소듐 아세테이트(0.01919 mol)의 아세트산(100 ml) 혼합물을 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 증발시켰다. 얻어진 잔류물에 물(60 ml)을 첨가하였다. 수성층을 NaHCO₃로 pH 8까지 염기화하고, DCM을 첨가하여 추출(3 x 50 ml)한 후, 분리된 유기층을 건조(Na₂SO₄)하여 여과하고 증발시켜서, 중간체 (81) 4.4 g을 얻었다.

[0278] c) 중간체 (82)의 제조

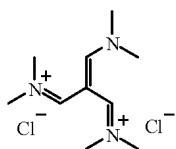


[0279]

[0280] 중간체 (81) (0.015 mol), 라니 니켈(8 g) 촉매 및 암모니아(7N, 25 ml)의 THF(150 ml) 용액으로 포화된 메탄올의 혼합물을 실온에서 수소화시켰다(대기압). 수소 첨가(2 당량) 후에, 촉매를 여과하고 여액을 증발시켰다. 상기 잔류물을 YMC 상의 조제용 HPLC(150*30 mm)(C18, 용출액: CH₃CN/물 16/84 내지 46/54 with 0.1 % CF₃COOH)로 정제하였다. 목적하는 분획을 수집하고 증발시켰다. 잔류물을 메탄올에 용해하여 1,4-디옥산 HCl(40 ml)을 사용하여 그의 염산염으로 전환하였다. 잔류물을 증발시켜서, 중간체 (82) 2 g(40 %)을 얻었다.

[0281] 실시예 A.22

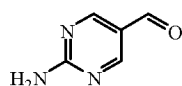
[0282] a) 중간체 (83)의 제조



[0283]

[0284] 인산 삼염화물(2.1 mol)을 DMF(850 ml)에 0 °C에서 서서히 첨가하고 초기 온도를 5 내지 10 °C로 유지하였다. 상기 혼합물을 2 시간 동안 교반하였다. 2-브로모-아세트산(0.72 mol)을 첨가하고 상기 혼합물을 하룻밤 동안 90 °C로 가열하였다. 이 용액을 실온으로 냉각하였다. 이 슬러리를 0 °C에서 교반하면서 이소프로판올(400 ml)에 첨가하였다. 물(30 ml)을 0 °C에서 적가하였다. 상기 슬러리를 이소프로판올(300 ml)로 희석하고 교반하면서 이소프로판올 아세테이트(300 ml)를 적가하였다. 침전물을 여과에 의해 모아서 CH₃CN(300 ml)으로 세척하였다. 잔류물을 감압 하에서 건조하여 중간체 (83) 170 g을 얻었다.

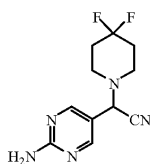
[0285] b) 중간체 (84)의 제조



[0286]

[0287] 중간체 (83)(0.1115 mol), 카본산, 구아니딘 함유 화합물(1:2) (0.0555 mol) 및 Na₂CO₃(18 g)의 에탄올(200 ml) 용액의 혼합물을 80 °C에서 하룻밤 동안 환류하였다. 상기 반응 혼합물을 여과하고 건조(Na₂SO₄)한 후, 증발시켜서 정제되지 않은 중간체 (84) 12.2 g을 얻었다.

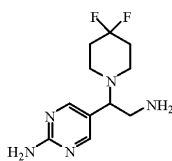
[0288] c) 중간체 (85)의 제조



[0289]

[0290] 중간체 (84)(0.02437 mol), 트리메틸실릴 시안화물 (0.04873 mol), 4,4-디플루오로피페리딘 염산염(0.02681 mol) 및 소듐 아세테이트(0.02924 mol)의 아세트산(80 ml) 용액의 혼합물을 실온에서 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 감압 하에서 증발시켰다. 물(30 ml)을 생성된 잔류물에 첨가하였다. 수성층을 NaHCO₃로 pH를 8로 염기화하고, DCM(40ml, 3 회)으로 추출하여, 분리된 유기층을 건조(Na₂SO₄)한 후, 여과하고 증발시켜서 중간체 (85) 1.86 g을 얻었다.

[0291] d) 중간체 (86)의 제조

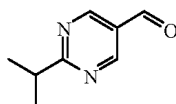


[0292]

[0293] 중간체 (85)(0.00395 mol), 라니 니켈(2 g) 촉매 및 암모니아(7N, 5 ml)의 에탄올(30 ml) 용액으로 포화된 메탄올의 혼합물을 실온에서 수소화시켰다(대기압). 수소 첨가(2 당량) 후에, 촉매를 여과하고 여액을 증발시켰다. 상기 잔류물을 YMC 상의 조제용 HPLC(250*20 mm)(C18, 용출액: CH₃CN/물 8/92 내지 18/82 with 0.1 % CF₃COOH)로 정제하였다. 목적하는 분획을 수집하고 증발시켰다. 잔류물을 HCl/디옥산으로 pH 5로 산성화하였다. 잔류물을 증발시켜서, 중간체 (86) 0.9 g을 얻었다.

[0294] 실시예 A.23

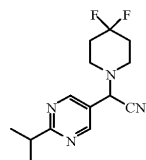
[0295] a) 중간체 (87)의 제조



[0296]

[0297] 나트륨(2.8 g)을 에탄올(300 ml)에 용해하였다. 2-메틸프로피온아미딘 염산염(0.08157 mol) 및 중간체 (83)(0.08157 mol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 감압 하에서 증발시켰다. 잔류물을 물(50 ml)에 용해하고 DCM(50 ml, 3회)으로 추출하였다. 상기 유기층을 모아서 감압 하에서 증발시켰다. 정제되지 않은 생성물을 컬럼(실리카겔, 용출액: 석유에테르/에틸 아세테이트 10/1 v/v)으로 정제하였다. 순수한 분획을 모아서 용매를 증발시켜 중간체 (87) 6.0 g을 얻었다.

[0298] b) 중간체 (88)의 제조

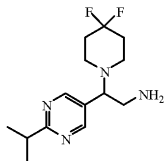


[0299]

[0300] 중간체 (87)(0.01998 mol), 트리메틸실릴 시안화물 (0.03996 mol), 4,4-디플루오로피페리딘 염산염(0.02198 mol) 및 소듐 아세테이트(0.02398 mol)의 아세트산(30 ml) 용액의 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 감압 하에서 증발시켰다. 물(50 ml)을 생성된 잔류물에 첨가하였다. 수성층을 NaHCO₃로 pH를 8로 염기화하고, DCM(40ml, 3 회)으로 추출하여, 분리된 유기층을 건조(Na₂SO₄)한 후, 여과하고 증발시켜서

중간체 (88) 5.2 g을 얻었다.

[0301] c) 중간체 (89)의 제조

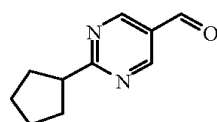


[0302]

[0303] 중간체 (88)(0.01855 mol), 라니 니켈(10 g) 촉매 및 암모니아(7N, 10 ml)의 THF(60 ml) 용액으로 포화된 메탄올의 혼합물을 실온에서 수소화시켰다(대기압). 수소 첨가(2 당량) 후에, 촉매를 여과하였다. 잔류물을 증발시켜서 최종 생성물로서 중간체 (89) 4.9 g을 얻었다.

[0304] 실시예 A.24

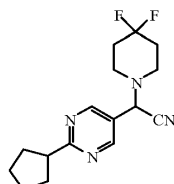
[0305] a) 중간체 (90)의 제조



[0306]

[0307] 나트륨(5.8 g)을 에탄올(300 ml)에 용해하였다. 시클로펜탄카르복시이미다미드 일염산염(0.16819 mol) 및 중간체 (83)(0.16819 mol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 감압 하에서 증발시켰다. 잔류물을 물(50 ml)에 용해하고 DCM(50 ml, 3회)으로 추출하였다. 상기 유기층을 모아서 감압 하에서 증발시켰다. 정제되지 않은 생성물을 컬럼(실리카겔, 용출액: 석유에테르/에틸 아세테이트 10/1 v/v)으로 정제하였다. 순수한 분획을 모아서 감압 하에서 증발시켜 중간체 (90) 6.0 g을 얻었다.

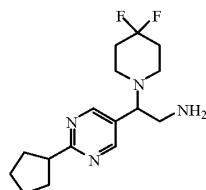
[0308] b) 중간체 (91)의 제조



[0309]

[0310] 중간체 (90)(0.01702 mol), 트리메틸실릴 시안화물 (0.03404 mol), 4,4-디플루오로피페리딘 염산염(0.01872 mol) 및 소듐 아세테이트(0.02042 mol)의 아세트산(30 ml) 용액의 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 감압 하에서 증발시켰다. 물(30 ml)을 생성된 잔류물에 첨가하였다. 수성층을 NaHCO₃로 pH를 8로 염기화하고, DCM(40ml, 3 회)으로 추출하여, 분리된 유기층을 건조(Na₂SO₄)한 후, 여과하고 증발시켜서 중간체 (91) 3.86 g을 얻었다.

[0311] c) 중간체 (92)의 제조

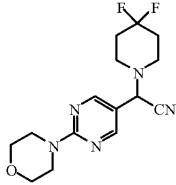


[0312]

[0313] 중간체 (91)(0.0126 mol), 라니 니켈(7 g) 촉매 및 암모니아(7N, 6 ml)의 THF(40 ml) 용액으로 포화된 메탄올의 혼합물을 실온에서 수소화시켰다(대기압). 수소 첨가(2 당량) 후에, 촉매를 여과하였다. 용매를 증발시켜서 정제되지 않은 중간체 (92) 4.1 g을 얻었다.

[0314] 실시예 A.25

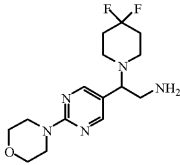
[0315] a) 중간체 (93)의 제조



[0316]

[0317] 2-(4-모르폴리닐)-5-피리미딘카르복시알데히드(6.6 g), 4,4-디플루오로피페리딘 염산염(0.0213 mol), 트리메틸실릴 시안화물(0.0647 mol) 및 소듐 아세테이트(2.6 g)의 아세트산(120 ml) 혼합물을 주위 온도에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축하였다. 잔류물을 물(100 ml)에 용해하였다. 수성 용액을 NaHCO₃로 pH 10까지 염기화하였다. 수성층을 DCM(200 ml, 3회)으로 추출하였다. 분리된 유기층을 건조(Na₂SO₄)하고 여과하였다. 여액을 진공에서 농축하여 중간체 (93) 4.8 g을 얻었다.

[0318] b) 중간체 (94)의 제조



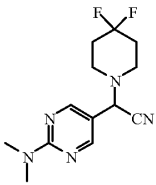
[0319]

. 2 HCl

[0320] 중간체 (93)(4.8 g)과 암모니아(7N, 40 ml)의 에탄올 용액(350 ml)으로 포화된 메탄올의 혼합물을 주위 온도에서 수소 분위기 하에 라니 니켈(10 g) 촉매로 수소 존재 하에서 하룻밤 동안 수소화하였다. 수소 첨가(2 당량) 후에, 촉매를 여과하였다. 여액을 진공에서 증발시켜서 정제되지 않은 생성물을 얻었다. 상기 정제되지 않은 생성물을 HPLC(C18, 용출액: CH₃CN/물 10/90 내지 40/60 with 0.1% CF₃COOH)로 정제하였다. 분획물을 진공에서 농축하였다. 잔류물을 메탄올에 용해하고 1,4-디옥산/염산(150 ml)을 사용하여 그의 염산염으로 전환하여 중간체 (94) 2.5 g을 얻었다.

[0321] 실시예 A.26

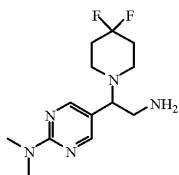
[0322] a) 중간체 (95)의 제조



[0323]

[0324] 2-(디메틸아미노)-5-피리미딘카르복시알데히드(0.0331 mol), 트리메틸실릴 시안화물(0.0662 mol), 4,4-디플루오로피페리딘 염산염(0.0397 mol) 및 소듐 아세테이트(0.0496 mol)의 아세트산(50 ml) 혼합물을 주위 온도에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축하였다. 잔류물을 물(300 ml)에 용해하였다. 수성 용액을 NaHCO₃로 pH 10까지 염기화하였다. 수성층을 DCM(300 ml, 3회)으로 추출하였다. 분리된 유기층을 건조(Na₂SO₄)하고 여과하였다. 여액을 진공에서 농축하여 중간체 (95) 7.5 g을 얻었다.

[0325] b) 중간체 (96)의 제조



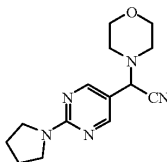
.2 HCl

[0326]

[0327] 중간체 (95)(7.5 g)과 암모니아(7N, 50 ml)의 THF 용액(300 ml)으로 포화된 메탄올의 혼합물을 주위 온도에서 수소 분위기 하에 라니 니켈(10 g) 촉매로 수소 존재 하에서 하룻밤 동안 수소화하였다. 수소 첨가(2 당량) 후에, 촉매를 여과하였다. 여액을 진공에서 증발시켜서 정제되지 않은 생성물을 얻었다. 상기 정제되지 않은 생성물을 HPLC(C18, 용출액: CH₃CN/물 10/90 내지 40/60 with 0.1% CF₃COOH)로 정제하였다. 분획물을 진공에서 농축하였다. 잔류물을 메탄올에 용해하고 1,4-디옥산/HCl(150 ml)을 사용하여 그의 염산염으로 전환하여서, 중간체 (96) 3.5 g을 얻었다.

[0328] 실시예 A.27

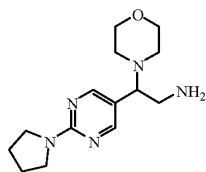
[0329] a) 중간체 (97)의 제조



[0330]

[0331] 2-(1-피롤리디닐)-5-피리미딘카복시알데히드 (0.0169 mol), 모르폴린 (0.0203 mol), 트리메틸실릴 시안화물 (0.0508 mol) 및 소듐 아세테이트 (0.15 g)의 아세트산(45 ml) 혼합물을 주위 온도에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축하였다. 잔류물을 물(100 ml)에 용해하였다. 수성 용액을 NaHCO₃로 pH 10까지 염기화하였다. 수성층을 DCM(200 ml, 3회)으로 추출하였다. 분리된 유기층을 건조(Na₂SO₄)하고 여과하였다. 여액을 진공에서 농축하여 정제되지 않은 중간체 (97) 3.5 g을 얻었다.

[0332] b) 중간체 (98)의 제조



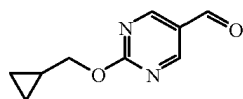
.2 HCl

[0333]

[0334] 중간체 (97)(3.5 g)과 암모니아(50 ml)의 THF(100 ml) 용액으로 포화된 메탄올 및 메탄올(200 ml)의 혼합물을 주위 온도에서 수소 분위기 하에 라니 니켈(9 g) 촉매로 수소 존재 하에서 하룻밤 동안 수소화하였다. 수소 첨가(2 당량) 후에, 촉매를 여과하였다. 여액을 진공에서 증발시켜서 정제되지 않은 생성물을 얻었다. 상기 정제되지 않은 생성물을 HPLC(C18, 용출액: CH₃CN/물 10/90 내지 40/60 with 0.1% CF₃COOH)로 정제하였다. 분획물을 진공에서 농축하였다. 잔류물을 메탄올에 용해하고 1,4-디옥산/염산(150 ml)을 사용하여 그의 염산염으로 전환하여 중간체 (98) 3 g을 얻었다.

[0335] 실시예 A.28

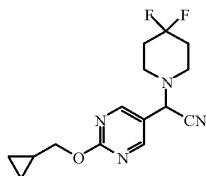
[0336] a) 중간체 (99)의 제조



[0337]

[0338] 나트륨(8 g)을 0 °C, 질소 분위기 하에서 에탄올(300 ml)에 용해하였다. 상기 혼합물을 고체가 완전히 녹을 때까지 주위 온도에서 교반하였다. 중간체 (83)(0.1432 mol)을 첨가하고 혼합물의 온도가 주위 온도로 냉각될 때까지 교반하였다. 카바미드산(carbamimidic acid), 시클로프로필메틸 에스테르, 1,1,1-트리플루오로-메탄설포네이트(0.0946 mol)을 교반하면서 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도에서 하룻밤 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 물(300 ml)에 분산시켰다. 상기 혼합물을 DCM(300 ml, 2회)으로 추출하였다. 모아진 유기 분획물을 포화된 염화나트륨 수용액(200 ml)으로 세척하였다. 분리된 유기 분획물을 Na₂SO₄에서 건조하고, 용매를 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카겔, 용출액: 석유에테르/에틸 아세테이트 10/1 v/v)로 정제하였다. 순수한 분획을 모아서 용매를 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 진공에서 건조하여, 중간체 (99) 15.0 g을 얻었다.

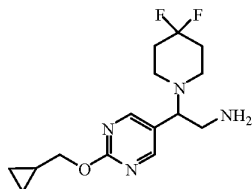
[0339] b) 중간체 (100)의 제조



[0340]

[0341] 중간체 (99)(0.0112 mol), 4,4-디플루오로피페리딘 염산염(0.0135 mol), 트리메틸실릴 시안화물(0.0224 mol) 및 소듐 아세테이트(0.0169 mol)의 아세트산(30 ml) 용액의 혼합물을 주위 온도에서 하룻밤 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 진공에서 농축하였다. 상기 용매를 진공에서 증발시켰다. 물(50 ml)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 고체 NaOH를 첨가하여 pH를 10으로 염기화하였다. 생성된 침전물을 여과하여 모으고 물(50 ml, 3 회)로 세척하였다. 얻어진 침전물을 수집하여 진공에서 건조시켜서 중간체 (100) 3.2 g을 얻었다.

[0342] c) 중간체 (101)의 제조

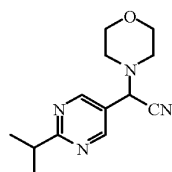


[0343]

[0344] 중간체 (100)(3.2 g)과 암모니아(7N, 20 ml)의 THF(100 ml) 용액으로 포화된 메탄올의 혼합물을 주위 온도에서 수소 분위기 하에 라니 니켈(6 g) 촉매로 수소의 존재 하에 하룻밤 동안 수소화시켰다. 수소 첨가(2 당량) 후에, 촉매를 여과하였다. 여액을 진공에서 증발시켜서 정제되지 않은 중간체 (101) 3.0 g을 얻었다.

[0345] 실시예 A.29

[0346] a) 중간체 (102)의 제조

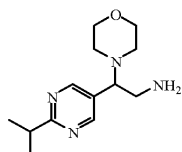


[0347]

[0348] 중간체 (87) (0.01323 mol), 트리메틸실릴 시안화물 (0.02646 mol), 모르폴린(0.01455 mol) 및 소듐 아세테이트 (0.01588 mol)의 아세트산(20 ml) 혼합물을 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하였다. 잔

류물에 물(30 ml)을 첨가하였다. 수성층을 NaHCO₃로 pH 8까지 염기화하고 DCM(40 ml, 3회)으로 추출하였다. 분리된 유기층을 건조(Na₂SO₄)하고 여과 및 증발시켜서 중간체 (102) 3.3 g을 얻었다.

[0349] b) 중간체 (103)의 제조

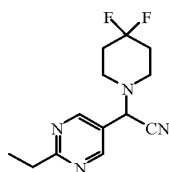


[0350] . 2HCl

[0351] 중간체 (102)(0.01334 mol), 라니 니켈(6 g) 촉매 및 암모니아(7N, 10 ml)의 THF(60 ml) 용액으로 포화된 메탄올의 혼합물을 실온에서 수소화시켰다(대기압). 수소 첨가(2 당량) 후에, 촉매를 여과하였다. 잔류물을 증발시켜서 정제되지 않은 생성물 3.0 g을 얻었다. 상기 정제되지 않은 생성물을 YMC 상의 조제용 HPLC (150*30 mm) (C18, 용출액: CH₃CN/물 15/85 내지 25/75 with 0.1 % CF₃COOH)로 정제하였다. 목적하는 분획을 수집하고 증발시켰다. 잔류물을 메탄올에 용해하고 1,4-디옥산 HCl(40 ml)을 이용하여 염산염으로 전환하였다. 잔류물을 증발시켜서, 최종 생성물로서 중간체 (103) 1.8 g을 얻었다.

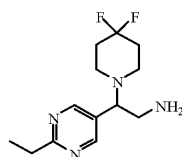
[0352] 실시예 A.30

[0353] a) 중간체 (104)의 제조



[0354] 2-에틸-5-피리미딘카르복시알데히드 (0.0235 mol), 4,4-디플루오로피페리딘 염산염 (0.0282 mol), 트리메틸실릴 시안화물 (0.047 mol) 및 소듐 아세테이트 (0.0294 mol)의 아세트산(50 ml) 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 여과하고 용매를 증발시켰다. 잔류물을 물에 용해하고 NaHCO₃로 pH를 8까지 염기화하여 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 모아진 유기층을 건조하여 여과하고 농축하여 목적 화합물인 중간체 (104) 5.0 g을 얻었다.

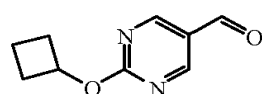
[0355] b) 중간체 (105)의 제조



[0356] 중간체 (104)(0.0188 mol), 라니 니켈(10 g)과 암모니아(7N, 10 ml)의 메탄올(60 ml) 용액으로 포화된 메탄올의 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 수소화시켰다. 수소 첨가(2 당량) 후에, 촉매를 여과하고, 여액을 증발시켜서 중간체 (105) 4.4 g을 얻었다.

[0357] 실시예 A.31

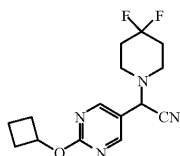
[0358] a) 중간체 (106)의 제조



[0359] 나트륨(8.2 g)을 0 °C, 질소 분위기 하에서 에탄올(500 ml)에 첨가하였다. 상기 혼합물을 고체가 완전히 녹을

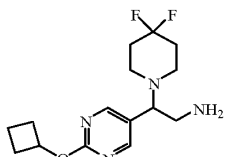
때까지 주위 온도에서 교반하였다. 중간체 (83)(0.2378 mol)을 첨가하고 혼합물의 온도가 주위 온도로 냉각될 때까지 교반하였다. 시클로부틸 이미도카바메이트의 트리플루오로-메탄설포네이트(0.1189 mol)을 교반하면서 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도에서 하룻밤 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 물(500 ml)에 분산시켰다. 상기 혼합물을 DCM(200 ml, 3회)으로 추출하였다. 모아진 유기 분획물을 포화된 염화나트륨 수용액(200 ml)으로 세척하였다. 분리된 유기 분획물을 Na₂SO₄에서 건조하고, 용매를 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카겔, 용출액: 석유에테르/에틸 아세테이트 10/1 v/v)로 정제하였다. 순수한 분획을 모아서 용매를 진공에서 증발시켰다. 생성물을 진공에서 건조하여, 백색 고체의 상응하는 생성물, 중간체 (106) 16.6 g을 얻었다.

[0363] b) 중간체 (107)의 제조



[0364] 중간체 (106)(0.0112 mol), 4,4-디플루오로피페리딘 염산염(0.0127 mol), 트리메틸실릴 시안화물(0.0224 mol) 및 소듐 아세테이트(0.0146 mol)의 아세트산(30 ml) 용액의 혼합물을 주위 온도에서 하룻밤 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 진공에서 농축하였다. 상기 용매를 진공에서 증발시켰다. 물(50 ml)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 고체 NaOH를 첨가하여 pH를 10으로 염기화하였다. 생성된 침전물을 여과하여 모으고 물(50 ml, 3 회)로 세척하였다. 얻어진 침전물을 수집하여 진공에서 건조시켜서 정제되지 않은 생성물, 중간체 (107) 3.0 g을 얻었다.

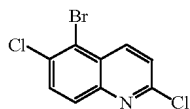
[0365] c) 중간체 (108)의 제조



[0366] 중간체 (107)(3 g crude)과 암모니아(7N, 20 ml)의 THF(100 ml) 용액으로 포화된 메탄올의 혼합물을 주위 온도에서 수소 분위기 하에 라니 니켈(10 g) 촉매로 수소의 존재 하에 하룻밤 동안 수소화시켰다. 수소 첨가(2 당량) 후에, 촉매를 여과하였다. 여액을 진공에서 증발시켜서 정제되지 않은 중간체 (108) 3.0 g을 얻었다.

[0367] 실시예 A.32

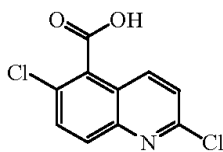
[0368] a) 중간체 (200)의 제조



[0370] 브롬(5.2 mL, 101 mmol)을 30분 동안 2,6-디클로로퀴놀린(20 g, 101 mmol)과 염화알루미늄(40 g, 303 mmol)에 120 °C에서 적가하였다. 얻어진 혼합물을 120 °C에서 1시간 동안 교반하고 실온으로 냉각하여 메탄올/물(1 : 1 v:v, 150 mL)을 서서히 첨가하였다. 감압 하에서 메탄올을 제거하고 얻어진 슬러리를 DCM으로 추출하였다. 상기 유기층을 모아서 포화된 중탄산나트륨 수용액으로 세척하고 Na₂SO₄로 건조하여 여과하고 농축한 다음 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(30-100% DCM의 헥산 용액)로 정제하여 목적 화합물(23 g, 83%)을 얻었다.

[0371] ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.51 (dd, J= 8.9, 0.7, 1H), 7.92 (dd, J= 9.0, 0.7, 1H), 7.76 (dd, J= 8.9, 4.2, 1H), 7.49 (d, J= 8.6, 1H)

[0374] a) 중간체 (201)의 제조

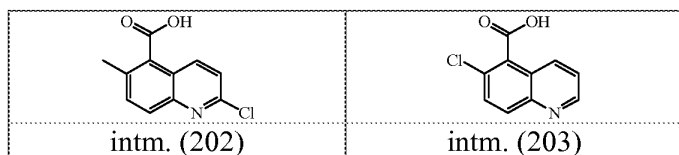


[0375]

[0376] 중간체 (200) (20.0 g, 72.3 mmol)의 THF(200 mL) 용액에 0 °C에서 2M 이소프로필마그네슘 클로라이드의 THF(36.5, 72.9 mmol) 용액을 적가하였다. 상기 반응 혼합물을 30분 동안 교반하고 무수 CO₂를 반응 혼합물 중에 완만하게 폭기시키고 0 °C에서 60분 동안 지속하였다. 상기 반응 혼합물을 물에 첨가하여 EtOAc로 추출하였다. 상기 유기층을 모아서 Na₂SO₄로 건조하여 여과하고 농축하여 목적 생성물(13 g, 74%)을 얻었다.

[0377] ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 14.40 (s, 1H), 8.29 (dd, J= 8.9, 0.7, 1H), 8.07 (dd, J= 9.0, 0.7, 1H), 7.94 (d, J= 9.0, 1H), 7.74 (d, J= 8.9, 1H).

[0378] 단계 a)와 b)에 기술된 바와 유사한 방법을 사용하여 중간체 (202)를 6-메틸-2-클로로퀴놀린으로부터 제조하였고, 중간체 (203)을 6-클로로퀴놀린으로부터 제조하였다.



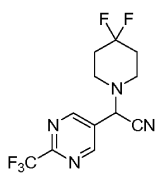
[0379]

[0380] 중간체 (202): ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 13.84 (s, 1H), 8.59 (d, J= 8.9, OH), 8.33 (d, J= 8.9, 1H), 7.96 (d, J= 8.7, 1H), 7.75 (d, J= 8.7, 1H), 7.64 (d, J= 8.9, 1H).

[0381] 중간체 (203): ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 14.24 (s, 1H), 9.01 (dd, J= 4.2, 1.5, 1H), 8.24 (dd, J= 7.9, 0.7, 1H), 8.13 (d, J= 9.0, 1H), 7.87 (d, J= 9.0, 1H), 7.69 (dd, J= 8.6, 4.2, 1H).

[0382] 실시예 A.33

[0383] a) 중간체 (204)의 제조



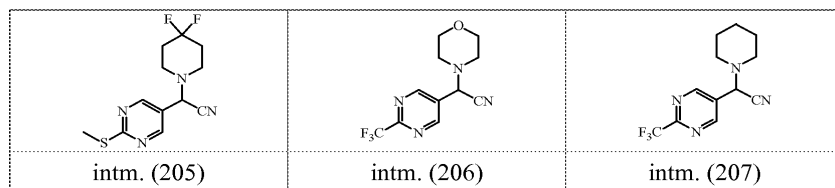
[0384]

[0385] 2-트리플루오로메틸-피리미딘-5-카르바알데히드(8.8 g, 0.049 mol), 4,4-디플루오로피페리딘 염산염(8.3 g, 0.052 mol), 및 소듐 아세테이트 (6.1 g, 0.075 mol)의 아세트산(35 mL) 용액의 혼합물에 트리메틸실릴 시안화물(13.6 mL, 0.099 mol)을 첨가하였다. 얻어진 용액을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 농축한 다음, 수성 중탄산나트륨 포화용액으로 pH를 7 내지 8로 중화하고 H₂O (100 mL)와 CH₂Cl₂ (75 mL)로 분할하였다. 각 층을 분리하고 수성층을 CH₂Cl₂ (2 x 75 mL)로 추출하였다. 모아진 유기층을 Na₂SO₄로 건조하여 여과하고 농축하였다. 얻어진 오렌지색 고체를 정제 없이 사용하였다(6.9 g, 45%).

[0386] MS (ESI): mass calcd. for C₁₂H₁₁F₅N₄, 306.1; m/z found, 305.1 [M-H]. ¹H NMR (CDCl₃) δ 9.09 (d, J= 7.5, 2H), 5.03 (s, 1H), 2.86 - 2.63 (m, 4H), 2.21 - 1.97 (m, 4H).

[0387] 단계 a)에 기술된 바와 유사한 방법을 사용하여 중간체 (205) 내지 (207)을 2-트리플루오로메틸-피리미딘-5-카

르바알데히드 또는 2-메틸설파닐-피리미딘-5-카르바알데히드 및 4,4-디플루오로피페리딘 염산염 또는 모르폴린, 또는 피페리딘 각각으로부터 제조하였다.



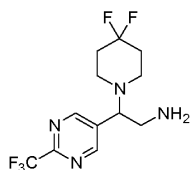
[0388]

[0389]

실시예 A.34

[0390]

a) 중간체 (208)의 제조



[0391]

[0392]

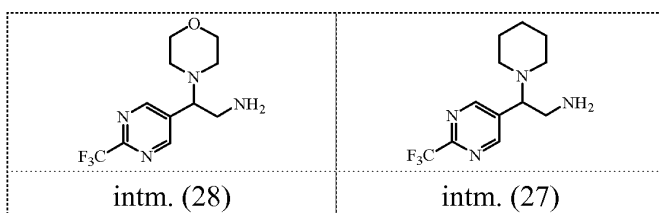
(4,4-디플루오로-피페리딘-1-일)-(2-트리플루오로메틸-피리미딘-5-일)-아세트니트릴(6.0 g, 0.019 mol)과 7N 암모니아의 메탄올(6 mL) 용액의 메탄올(60 mL) 혼합물을 라니 니켈 촉매로 실온에서 수소화시켰다. 수소 첨가(2 당량) 후에 상기 촉매를 여과하고 여액을 증발시켰다. 얻어진 오일을 정제 없이 사용하였다(5.9 g, 98%).

[0393]

MS (ESI): mass calcd. for $C_{12}H_{15}F_5N_4$, 310.1; m/z found, 311.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD) δ 8.94 (d, J= 9.3, 2H), 3.78 (t, J= 6.7, 1H), 3.22 (dd, J= 13.3, 7.2, 1H), 2.99 (dd, J= 13.3, 6.3, 1H), 2.67 - 2.48 (m, 4H), 2.07 - 1.94 (m, 4H).

[0394]

상기 단계 a)에 기술된 바와 유사한 방법을 사용하여 중간체 (27) 및 (28)을 제조하였다.



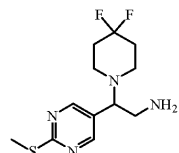
[0395]

[0396]

실시예 A.35

[0397]

a) 중간체 (209)의 제조



[0398]

[0399]

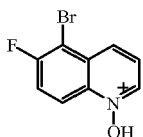
(4,4-디플루오로-피페리딘-1-일)-(2-메틸설파닐-피리미딘-5-일)-아세트니트릴(2.6 g, 9.0 mmol)과 CH₂Cl₂ (100 mL)의 용액에 디이소부틸알루미늄 하이드라이드(18 mL, 1M in CH₂Cl₂)를 -60 °C에서 적가하였다. 1시간 후에, 얻어진 용액을 3시간 동안 0 °C까지 온도를 올리고 30% 수성 Rochelle염(50 mL)으로 쿨링하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 1시간 동안 급속으로 교반하였다. 그런 다음, 유기층을 분리하고 수성층을 추출(CH₂Cl₂ x 50 mL)하

였다. 모아진 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고 여과하여 농축하였다. 얻어진 잔류물을 CH₂Cl₂-MeOH (10% NH₃ 용액)을 사용하는 실리카겔로 정제하여 오렌지색 오일을 얻었다(1.2 g, 46 %).

[0400] MS (ESI): mass calcd. for C₁₂H₁₈F₂N₄S, 288.1; m/z found, 289.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD) δ 8.50 (s, 2H), 3.66 (dd, J= 8.4, 6.0, 1H), 3.24 (dd, J= 13.1, 8.4, 1H), 2.93 - 2.84 (m, 2H), 2.64 - 2.53 (m, 5H), 2.49 - 2.38 (m, 2H), 2.05 - 1.84 (m, 5H).

[0401] 실시예 A.36

[0402] 중간체 (210)의 제조

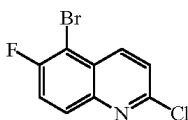


[0403]

[0404] a) 5-브로모-6-플루오로-1-히드록시-퀴놀리늄. 5-브로모-6-플루오로-퀴놀린 (1.1 g, 4.87 mmol)의 DCM (25 mL)의 교반된 용액에 3-클로로퍼옥시-벤조산(1.00 g, 5.839 mmol)을 일정량 씩 첨가하였다. 상기 혼합물을 45 °C의 오일조에서 16시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각하고 소듐 티오셀페이트를 첨가(10 mL)한 다음, 포화된 탄산수소나트륨(30 mL)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 DCM(3 X 50 mL)으로 추출하고, 유기층을 모아서 Na₂SO₄로 건조하고, 진공에서 증발시켜서 백색의 고체(986 mg, 84%)를 얻었으며, 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0405] MS (electrospray): mass calculated for C₉H₆BrFNO, 241.96; m/z found 243.2, [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.79 (dd, J= 9.6, 5.1, 1H), 8.52 (d, J= 6.1, 1H), 8.06 (dd, J= 8.8, 0.7, 1H), 7.51 (ddd, J= 17.7, 9.7, 6.2, 1H), 7.43 (dd, J= 8.8, 6.1, 1H).

[0406] 중간체 (211)의 제조

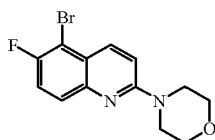


[0407]

[0408] b) 5-브로모-2-클로로-6-플루오로-퀴놀린. 5-브로모-6-플루오로-1-히드록시-퀴놀린(1.1 g, 4.53 mmol)의 DCM (23 mL)의 교반된 용액에 포스포르스 옥시클로라이드(0.82 mL, 9.05 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 45 °C의 오일조에서 4시간 동안 가열하고 실온으로 냉각한 후 진공에서 건조 상태까지 증발시켰다. 잔류물을 DCM (100 mL)과 포화된 탄산수소나트륨(100 mL)으로 분할하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조하여 여과하고 진공에서 증발시킨 후, 실리카겔 크로마토그래피 (EtOAc/헥산)로 정제하여 옅은 핑크색의 고체를 얻었다(815 mg, 69%).

[0409] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.49 (d, J= 8.9, 1H), 8.01 (dd, J= 9.3, 5.0, 1H), 7.60 - 7.45 (m, 2H).

[0410] 중간체 (212)의 제조

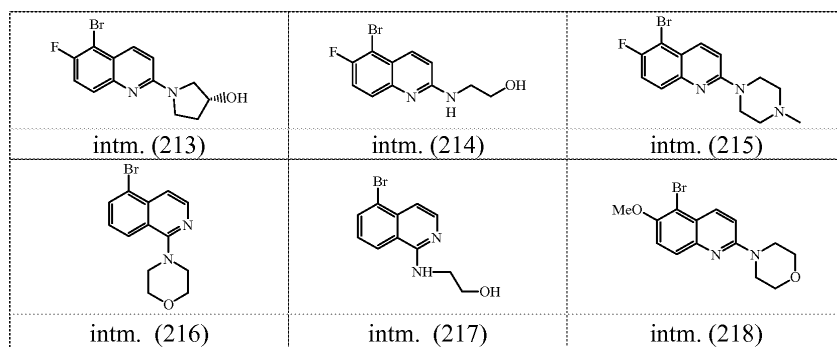


[0411]

[0412] c) 5-브로모-6-플루오로-2-모르폴린-4-일-퀴놀린. 5-브로모-2-클로로-6-플루오로-퀴놀린(0.20 g, 0.77 mmol)과 NMP (0.8 mL)에 용해된 모르폴린(0.27 mg, 3.07 mmol)의 용액을 밀봉된 마이크로웨이브 바이알에서 16시간 동안 120 °C의 히팅 블럭에서 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각하여 DCM (20 mL)과 10% 수성 NH₄Cl (10 mL)로 분할하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조하여 여과하고 증발시켜서 노란색 오일의 정제되지 않은 생성물을 얻어서 추가의 정제 없이 사용하였다(200 mg, 83%).

[0413] MS (electrospray): mass calculated for C₁₃H₁₂BrFN₂O, 310.01, m/z found 313.0, [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.25 (dd, J= 9.4, 0.6, 1H), 7.70 - 7.51 (m, 1H), 7.35 (dd, J= 9.1, 8.4, 1H), 7.01 (dd, J= 23.8, 9.3, 1H), 3.85 (dd, J= 6.0, 3.8, 4H), 3.77 - 3.67 (m, 4H).

[0414] 단계 c)에서 기술된 바와 유사한 방법을 사용하여 중간체 (213)을 5-브로모-2-클로로-6-플루오로-퀴놀린과 3(R)-히드록시피롤리딘을 출발물질로 하여 제조하였고, 중간체 (214)는 5-브로모-2-클로로-6-플루오로-퀴놀린과 에탄올아민을 출발물질로 하여 제조하였고, 중간체 (215)를 5-브로모-2-클로로-6-플루오로-퀴놀린과 N-메틸피페라진을 출발물질로 하여 제조하였고, 중간체 (216)을 5-브로모-1-클로로-이소퀴놀린과 모르폴린을 출발물질로 하여 제조하였고, 중간체 (217) 5-브로모-1-클로로-이소퀴놀린과 에탄올아민을 출발물질로 하여 제조하였고, 중간체 (218)을 5-브로모-2-클로로-6-메톡시-퀴놀린 및 모르폴린을 출발물질로 하여 제조하였다.

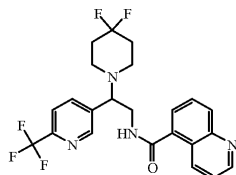


[0415]

[0416] B. 최종 화합물의 제조

[0417] 실시예 B.1

[0418] 화합물 (1)의 제조

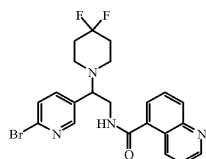


[0419]

[0420] 중간체 (2)(0.0032 mol), 5-퀴놀린카르복실산(0.0064 mol), N-시클로헥실카르보디이미드, N'-메틸 폴리스티렌 (0.013 mol, Novabiochem 제품 번호; 01-64-0211) 및 1-히드록시벤조트리아졸(HOBT)/1-메틸-2-피롤리디논 (NMP)(0.0032 mol; 400 mg HOBT in 6 ml NMP)의 DCM(60 ml) 용액의 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. (폴리스티릴메틸)트리메틸암모늄 비카보네이트(0.032 mol, Novabiochem 제품 번호; 01-64-0419)와 메틸이소시아네이트 폴리스티렌(0.0036 mol, Novabiochem 제품 번호; 01-64-0169)을 상기 반응 혼합물에 첨가하고 다시 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하였다. 여액의 용매를 증발시켰다. 잔류물을 H₂O/CH₃CN로 재결정하였다. 침전물을 여과하고 진공에서 건조하여 화합물 (1) 0.630 g을 얻었다.

[0421] 실시예 B.2

[0422] 화합물 (2)의 제조방법

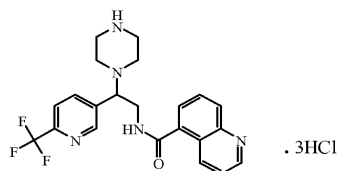


[0423]

[0424] 중간체 (3b)(0.0003 mol), 5-퀴놀린카르보닐 클로라이드 염산염(0.0005 mol) 및 DIPEA(1 ml)의 에틸 아세테이트 용액(5 ml)의 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 1 % Na₂CO₃ 용액(10 ml)으로 세척하였다. 유기층을 분리하고, 건조한 후, 용매를 증발시켰다. 잔류물을 CH₃CN에서 결정화하고 여과하여 건조하여서 화합물 (2) 0.100 g을 얻었다.

[0425] 실시예 B.3

[0426] 화합물 (8)의 제조방법

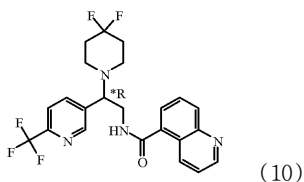


[0427]

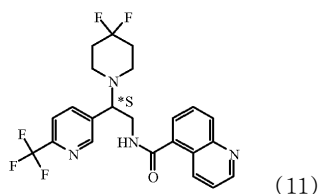
[0428] 6N HCl의 2-프로판올(0.4 mL) 용액을 화합물 (9)(0.0005 mol)의 2-프로판올(9 mL) 용액에 첨가하여 60 °C에서 2시간 동안 교반하였다. 6N HCl의 2-프로판올 용액을 다시 첨가하고 반응 혼합물을 60 °C에서 3시간 동안 교반하였다. 6N HCl의 2-프로판올 용액을 다시 첨가하고 반응 혼합물을 70 °C에서 30분 동안 교반하였다. 용매를 증발시켰다. 잔류물을 2-프로판올에 현탁하였다. 침전을 여과하고 진공으로 건조하여 화합물 (8) 0.1717 g을 얻었다.

[0429] 실시예 B.4

[0430] 화합물 (10)과 (11)의 제조



[0431]

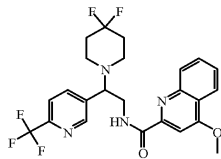


[0432]

[0433] 화합물 (1)(0.0004 mol)을 조제용 SFC 정제에 의해 그의 광학이성질체로 분리하였다. SFC는 Chiralpak AD-H 컬럼 (Daicel Chemical Industries Ltd)에서 수행되었다: 용출액 CO₂/(0.2 % 2-프로필아민을 함유하는 MeOH) 50/50 (등용매); 유속 50 ml/분; 컬럼 히터 온도 40 °C; 노즐 압력 100 bar. 두개의 생성물 분획 그룹을 모으고 그 용매를 증발시켰다. 각각의 잔류물을 물에 현탁하고 생성된 침전물을 여과하여 건조하여서 화합물 (10) (R 또는 S) 0.062 g과 화합물 (11) (R 또는 S) 0.057 g을 얻었다.

[0434] 실시예 B.5

[0435] 화합물 (12)의 제조



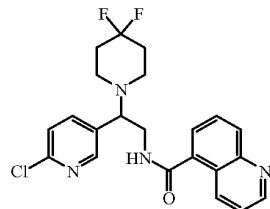
[0436]

[0437] 중간체 (2)(0.0002 mol)을 DMF(3 ml)에 용해시켰다. 1-히드록시-1*H*-벤조트리아졸(0.022 g)을 첨가하였다. 4-메톡시-2-퀴놀린카르복실산(0.0003 mol)의 DMF(1 ml)용액을 첨가하였다. *N*-시클로헥실카르보다이미드, *N*'-메틸폴리스티렌(0.00064 mol, Novabiochem 제품 번호; 01-64-0211)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 진탕하였다. (폴리스티릴메틸)트리메틸암모늄 바이카보네이트(0.0016 mol, Novabiochem 제품 번호; 01-64-0419)와 메틸이소시아네이트 폴리스티렌(0.0002 mol, Novabiochem 제품 번호; 01-64-0169)을 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 스캐빈저와 수지를 여과하여 버리고 여액의 용매를 증발시켰다. 잔류물을 역상 HPLC(Shandon Hyperprep[®] C18 BDS(Base Deactivated Silica) 8 μ m, 250 g, I.D. 5cm)로 정제하였다. 완충용액과 유기 용매로 그래디언트를 적용하였다. 목적하는 분획을 모아서 종료하고 화합물 (12)를 얻었다.

[0438] 4-메톡시-2-퀴놀린카르복실산을 3-퀴놀린카르복실산, 2-퀴놀린카르복실산, 5-이소퀴놀린카르복실산, 2-프로필-4-퀴놀린-카르복실산, 6-퀴놀린카르복실산 및 3-에틸-2-메틸-6-퀴놀린-카르복실산 각각으로 대체한 것을 제외하고 동일한 방법을 사용하여 중간체 (13), (14), (16), (18), (19) 및 (24)를 얻었다.

[0439] 실시예 B.6

[0440] 화합물 (7)의 제조

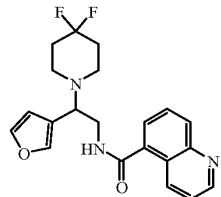


[0441]

[0442] 옥살릴 디클로라이드(0.002 mol)를 5-퀴놀린카르복실산(0.001 mol)의 DCM(10 mL) 현탁액에 첨가하였다. DMF를 첨가(적가)하여 상기 혼합물을 16시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하였다. 잔류물을 DCM(10 mL)에 용해하고 중간체 (9)(0.001 mol)와 트리에틸아민을 연달아 신속하게 0 °C에서 첨가하였다. 4시간 동안 연속해서 교반하고 온도를 20 °C로 상승시켰다. HCl(0.001 M, 10 mL)을 첨가하고 그 층을 분리하였다. 유기층을 (50%의 포화된)Na₂CO₃(aq), 물 및 염수로 세척하였다. 용매를 제거하고 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(DCM/CH₃OH 100-97.5 %)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 모아서 용매를 제거하였다. 잔류물을 DIPE 하에 분쇄하고, 진공 오븐에서 60 °C로 건조하여 화합물 (7) 0.26 g을 얻었다.

[0443] 실시예 B.7

[0444] 화합물 (15)의 제조

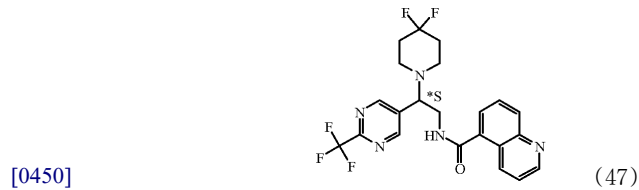
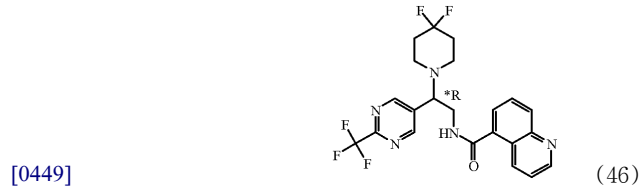


[0445]

[0446] 1-히드록시-1H-벤조트리아졸(0.180 g) 및 *N'*-(에틸카본이미도일)-*N,N*-디메틸-1,3-프로판디아민 일염산염(0.120 g)을 중간체 (11)(0.00087 mol)과 DCM(5 mL) 중의 5-퀴놀린카르복실산(0.00087 mol)의 혼합물에 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 하룻밤 동안 교반하고, 10 % NaOH 수용액으로 세척하고 Na₂SO₄로 건조하였다. 용매를 증발시켜서 화합물 (15) 0.120 g을 얻었다.

[0447] 실시예 B.8

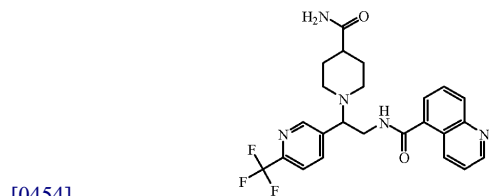
[0448] 화합물 (46), (47)의 제조



[0451] 중간체 (25)(0.0075 mol), 5-퀴놀린카르복실산(0.0075 mol), 1-[비스-(디메틸아미노)메틸렌]-1H-벤조트리아졸 리움헥사플루오로포스페이트(1-)-3-옥사이드(1:1)(0.008 mol), DIPEA(3.3 ml) 및 DMF(75 ml)을 밀폐 용기에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(150 ml)과 아세트니트릴(10 ml)로 희석하고 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 침전물을 여과하고 진공에서 건조하였다. 잔류물(3.383 g, 97%)의 일부(2.85 g)를 조제용 SFC에 의해 그의 광학이성질체로 정제하였다. SFC는 Chiral pak AD-H 컬럼(30 x 250 mm)(Daicel Chemical Industries Ltd): 용출액 CO₂/(0.2 % 2-프로필아민을 함유하는 MeOH); 유속 50 ml/분; 컬럼 히터 온도 40 °C; 노즐 압력 100 bar; 로드: 76 mg/4 ml 하에 실시되었다. 2개의 피크를 얻어서 수집하였다. 1차로 모아진 분획을 증발시키고 그 잔류물을 이소프로필에테르/아세트니트릴 10/1에서 결정화하였다. 침전물을 여과하여 버리고 진공에서 건조하여 화합물 (46) 1.099 g을 얻었다. 2차로 모아진 분획을 증발시키고 그 잔류물을 이소프로필에테르/아세트니트릴 10/1에서 결정화하였다. 침전물을 여과하여 버리고 진공에서 건조하여 화합물 (47) 1.082 g을 얻었다.

[0452] 실시예 B.9

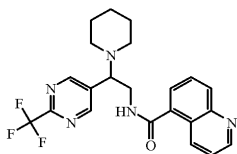
[0453] 화합물 (34)의 제조



[0455] 1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리디늄, 1-[비스-(디메틸아미노)메틸렌]-헥사플루오로포스페이트-(1-),3-옥사이드 (0.001422 mol)를 질소 기류 하에서 0 °C에서 중간체 (26) (0.000948 mol) 및 5-퀴놀린카르복실산 (0.001138 mol) 및 DIPEA (0.001422 mol)의 DMF (10 ml)용액의 혼합물에 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 교반하고 하룻밤 동안 서서히 실온으로 가온하였다. 용매를 진공하에서 증발시켰다. 잔류물을 조제용 HPLC로 정제하였다. 생성물 분획을 수집하여 용매를 증발시켜서 화합물 (34) 0.180 g을 얻었다.

[0456] 실시예 B.10

[0457] 화합물 (35)의 제조

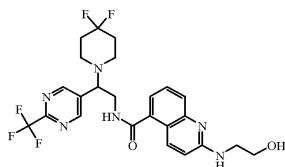


[0458]

[0459] 중간체 (27)(0.0026 mol), 5-퀴놀린카복실산(0.0026 mol), *N'*-(에틸카르보이미도일)-*N,N*-디메틸-1,3-프로판디아민 일염산염 (0.0038 mol), 피리딘 (0.0077 mol) 및 DCM (50 ml)의 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 물과 K₂CO₃(1 g)에 첨가하였다. 유기층을 분리하고 건조(MgSO₄)하여 여과하고 증발시켰다. 잔류물을 Biotage 플래쉬 실리카 컬럼, 용출액:DCM/MeOH, 그라디언트 100/0 내지 95/5로 정제하고 순수 분획을 모아서 증발시켰다. 잔류물을 DIPE에서 결정화하여, 화합물 (35) 0.773 g을 얻었다.

[0460] 실시예 B.11

[0461] 화합물 (39)의 제조

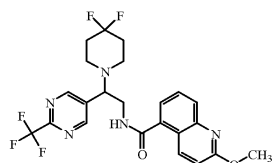


[0462]

[0463] 화합물 (38)(0.0001 mol)과 2-아미노-에탄올(1 ml)을 80 °C에서 하룻밤 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 물로 희석하고 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 모아진 유기층을 증발시켜서 DCM/MeOH 95/5를 사용하는 일회용 정상 플래쉬 컬럼으로 정제하였다. 상응하는 분획을 증발시켜서 잔류물을 진공에서 건조하여 화합물 (39) 0.026 g을 얻었다.

[0464] 실시예 B.12

[0465] 화합물 (41)의 제조

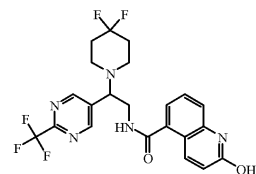


[0466]

[0467] 화합물 (38)(0.0002 mol)과 메탄올(p.a., 2 ml)을 실온에서 교반하고 NaOCH₃ 30%의 메탄올(0.1 ml) 용액을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 60 °C에서 20시간 동안 교반한 후, 증발시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH 98/2를 용출액으로 사용하는 일회용 정상 플래쉬 컬럼으로 정제하였다. 상응하는 분획을 증발시켜서 화합물 (41) 0.081 g을 얻었다.

[0468] 실시예 B.13

[0469] 화합물 (77)의 제조

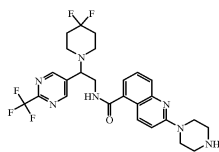


[0470]

[0471] 화합물 (38)(0.0004 mol), HCl(1M, 1 ml) 및 아세트산(1 ml)을 60 °C에서 48시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물과 아세토니트릴로 희석하였다. 침전물을 여과하고 진공에서 건조하여 화합물 (77) 0.144 g을 얻었다.

[0472] 실시예 B.14

[0473] 화합물 (78)의 제조

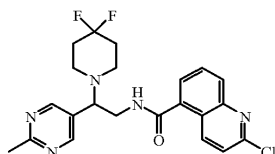


[0474]

[0475] 화합물 (74)(0.0006 mol)와 DCM(6 ml)을 실온에서 교반하였다. CF₃COOH(2 ml)와 DCM(2 ml)의 혼합물을 적가하였다. 상기 반응 혼합물을 16시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 증발시키고 잔류물을 물에 용해하였다. 이 용액을 K₂CO₃로 알칼리화하고 DCM으로 2회 추출하였다. 모아진 유기층을 MgSO₄로 건조하여 여과하고 증발시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH-암모니아 98/2 내지 95/5를 사용하는 일회용 정상 플래쉬 컬럼으로 정제하였다. 상응하는 분획을 증발시키고 이소프로필에테르와 분쇄하였다. 침전물을 여과하고 진공에서 건조하여 화합물 (78) 0.305 g을 얻었다.

[0476] 실시예 B.15

[0477] 화합물 (135)의 제조

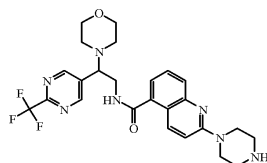


[0478]

[0479] 중간체 (39)(0.0053 mol), 중간체 (30)(0.0053 mol), 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리딘] 헥사플루오로포스페이트(1-)-3-옥사이드 (1:1)(HATU)(0.0053 mol), DIPEA(0.0016 mol) 및 DMF(60 ml)를 밀폐된 용기 중에서 20시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 증발시키고 DCM에 용해시켜서 포화된 탄산나트륨 용액과 물로 세척하였다. 상기 유기층을 MgSO₄로 건조하고 여과하여 증발시켰다. 잔류물을 DIPE 중 에서 20 % 아세토니트릴로 결정화하였다. 여액을 증발시켜서 화합물 (135) 1.5 g을 얻었다.

[0480] 실시예 B.16

[0481] 화합물 (102)의 제조

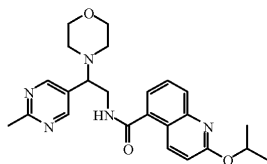


[0482]

[0483] 화합물 (37)(0.001 mol)과 1-메틸-2-피롤리딘(3 ml) 중의 피페라진(0.01 mol)을 115 °C에서 2시간 동안 교반 하였다. 상기 반응 혼합물을 물로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 상기 유기층을 건조(MgSO₄)하고, 여 과하여 용매를 증발시켰다. 잔류물을 디이소프로필에테르와 약간의 2-프로판올로 현탁하고, 고체를 여과하여 세 척하고 진공에서 건조하여 화합물 (102) 0.12 g을 얻었다.

[0484] 실시예 B.17

[0485] 화합물 (117)의 제조

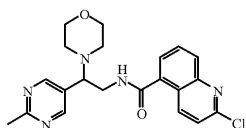


[0486]

[0487] 소듐 하이드라이드(0.0146 mol)과 2-프로판올(10 ml)의 혼합물을 15분 동안 교반하였다. 그런 다음 2-프로판올(5 ml)에 용해된 화합물 (156)(0.00146 mol)의 혼합물을 첨가하고, 이 혼합물을 교반하여 140 °C에서 30분 동안 마이크로웨이브 오븐에서 환류하였다. 침전물을 여과하여 버리고 여액을 증발시켰다. 잔류물을 HPLC(용출액: CH₃CN/H₂O 75/25 내지 CH₃CN/H₂O 55/45 with 0.1 % CF₃COOH)로 정제하였다. 생성물 분획을 모아서 용매를 증발시켜 화합물 (117) 0.17 g을 얻었다.

[0488] 실시예 B.18

[0489] 화합물 (156)의 제조

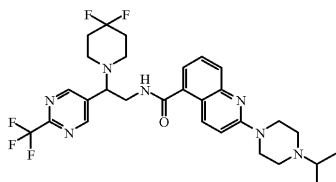


[0490]

[0491] 중간체 (56)(0.014 mol)을 DCM(최대량, 무수물)에 현탁하였다. 중간체 (55)(0.011 mol)과 트리에틸아민(0.023 mol)의 DCM 용액을 상기 현탁액에 첨가하고 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에서 증발시켰다. 잔류물을 조제용 HPLC(용출액: CH₃CN/H₂O 25/75 내지 55/45 + 0.1 % CF₃COOH)로 정제하였다. 생성물 분획을 모아서 동결건조시켜서 화합물 (156) 4.0 g(88 %)을 얻었다.

[0492] 실시예 B.19

[0493] 화합물 (134)의 제조

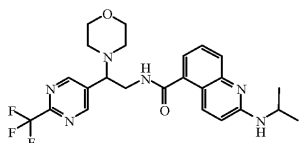


[0494]

[0495] 화합물 (164)(0.5 mmol), 이소프로필페퍼라진(1 mmol) 및 디메틸설폭시드(1 ml)를 100 °C에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 10 ml의 물로 희석하고 환류 하에서 메탄올(약 5 ml)을 첨가하여 용해하였다. 상기 용액을 하룻밤 동안 교반하고, 침전물을 여과한 후, 진공에서 건조하여 화합물 (134) 218 mg을 얻었다.

[0496] 실시예 B.20

[0497] 화합물 (168)의 제조



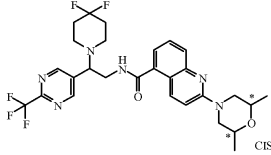
[0498]

[0499] 화합물 (37)(0.644 mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0.022 mmol), 2,2'-비스(디페닐포스포노)-1,1'-비나프틸(0.033 mmol) 및 2-프로판아민(5 ml)에 용해된 소듐 *tert*-부톡시드(2.0812 mmol)의 혼합물을 80

℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 여과하고 농축하여 정제되지 않은 생성물을 얻었다. 상기 정제되지 않은 생성물을 HPLC(C18, 용출액: CH₃CN/물 22/78 내지 42/58 with 0.1 % CF₃COOH))로 정제하였다. 순수한 분획을 모아서 유기 용매를 증발시켰다. 동결건조하여 화합물 (168) 0.08 g(88 %)을 얻었다.

[0500] 실시예 B.21

[0501] 화합물 (140)의 제조

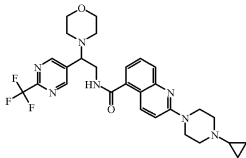


[0502]

[0503] 화합물 (164)(0.5 mmol), cis-2,6-디메틸모르폴린 (2 mmol) 및 2-메톡시-에탄올(2 ml)을 80 ℃에서 16시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 증발시키고, 잔류물 300 mg을 역상 HPLC(Shandon Hyperprep[®] C18 BDS (Base Deactivated Silica) 8 μm, 250 g, I.D. 5 cm)로 정제하였다. 2개의 이동상으로 그라디언트를 적용하였다: Phase A: 0.25 % NH₄HCO₃ 수용액; Phase B: CH₃CN. 상응하는 분획을 수집하여 증발시켰다. 잔류물을 5% CH₃CN을 함유하는 이소프로필에테르로 결정화하였다. 상기 결정을 여과하여 모으고 진공에서 건조하여 화합물 (140) 120 mg을 얻었다.

[0504] 실시예 B.22

[0505] 화합물 (173)의 제조

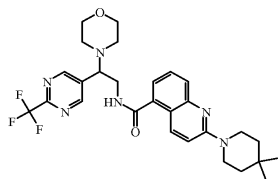


[0506]

[0507] 화합물 (37), 1-시클로프로필-피페라진(0.0027 mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0.054 mmol), 1,1'-[1,1'-비나프탈렌]-2,2'-디일비스[1,1-디페닐-포스핀(0.081 mmol) 및 THF(5 ml)에 용해된 2-메틸-프로판올, 나트륨염(1:1)(0.00162 mol)의 혼합물을 80 ℃에서 40분 동안 마이크로웨이브 하에서 교반하였다. 상기 혼합물을 여과하고 농축하여 정제되지 않은 생성물을 얻었다. 상기 정제되지 않은 생성물을 HPLC(C18, 용출액: CH₃CN/물 8/92 내지 38/62 with 0.1 % CF₃COOH))로 정제하였다. 순수한 분획을 모아서 유기 용매를 증발시켰다. 수성 혼합물을 고체 NaHCO₃를 사용하여 pH 8로 염기화하였다. 수성 혼합물을 DCM(40 ml)으로 2회 추출하였다. 모아진 유기층을 탈이온수(20 ml)로 세척하였다. 분리된 유기 분획을 황산나트륨으로 건조하고 고체를 여과한 후, 용매를 증발시켰다. 동결건조하여 화합물 (173) 0.04 g을 얻었다.

[0508] 실시예 B.23

[0509] 화합물 (273)의 제조



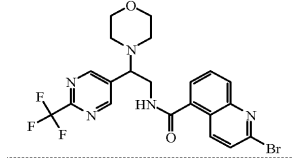
[0510]

[0511] 화합물 (316)(0.19 mmol) 및 4,4-디메틸-피페리딘(0.98 mmol)의 혼합물을 60 ℃에서 3일 동안 교반하였다. 상

기 반응 혼합물을 진공에서 농축하였다. 잔류물을 HPLC(역상 컬럼, 용출액: CH₃CN/물 10/90 내지 40/60 with 0.1 % CF₃COOH)로 정제하였다. 순수한 분획을 모아서 동결건조하여 화합물 (273) 25.77 mg을 얻었다.

[0512] 실시예 B.24

[0513] 화합물 (316)의 제조

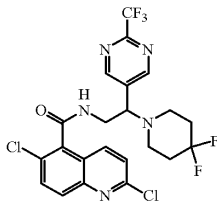


[0514]

[0515] 화합물 (37)(0.0043 mol) 및 포스포릭 트리브로마이드(0.0209 mol)의 혼합물을 100 °C에서 5시간 동안 교반하였다. 열음물을 상기 반응 혼합물에 교반하면서 첨가하였다. 수성 용액을 NaHCO₃를 사용하여 pH 10으로 염기화하였다. 수성 용액을 DCM(300 ml, 3회)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 Na₂SO₄에서 건조하여 여과하였다. 용매를 진공에서 농축하여 화합물 (316) 2 g을 얻었다.

[0516] 실시예 B.30

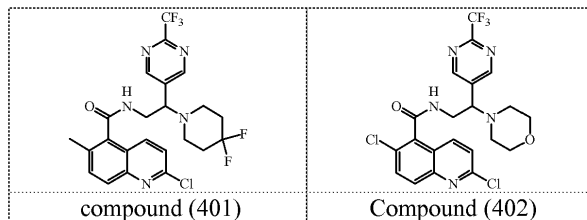
[0517] 화합물 (400)의 제조



[0518]

[0519] 중간체 (201)(2.4 g, 9.9 mmol)과 DCM(15 ml) 중의 (벤조트리아졸-1-일옥시)트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트(4.4 g, 9.9 mmol)에 트리에틸아민(5.5 mL, 39 mmol)을 0 °C에서 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 20분 동안 교반하였다. 중간체 (25)(3.1 g, 9.9 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 서서히 실온으로 가온하여 12 시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고 반응 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 유기층을 모아서 Na₂SO₄로 건조하고 여과한 후, 농축하여 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(헥산 중의 0 내지 100 % EtOAc)로 정제하여 목적 화합물 (4.5 g, 85%)을 얻었다.

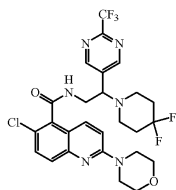
[0520] 실시예 B.30에서 기술한 바와 유사한 방법을 사용하여 화합물 (401)을 중간체 (202)를 출발물질로 하여 제조하였고, 화합물 (402)를 중간체 (201)과 중간체 (23)을 출발물질로 하여 제조하였다. 또한 당업자라면 화합물 (400)과 유사한 화합물을 시판되는 퀴놀린 또는 이소퀴놀린 카르복실레이트를 실시예 A1 - A43에 열거된 적절한 아민 중간체와 결합시켜 제조하고 화학식 (I)의 최종 생성물을 얻을 수 있음을 이해하여야 한다.



[0521]

[0522] 실시예 B.31

[0523] a) 화합물 (403)의 제조

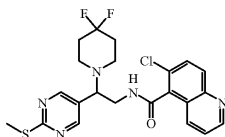


[0524]

[0525] 화합물 (402)(75 mg, 0.14 mmol)와 아세트니트릴(2 mL)에 용해된 트리에틸아민(0.10 mL, 0.56 mmol)에 모르폴린(25 mg, 0.28 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 용기를 밀봉하고 120 °C에서 14시간 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 HPLC(C18, 용출액: CH₃CN/물 10/90 내지 100/0 with 0.1 % CF₃COOH)로 정제하여 목적 화합물(70 mg, 71 %)을 얻었다. 당업자라면 아민 친핵체가 추가의 친핵성 작용기를 포함하는 임의의 실시예가 Boc 그룹과 같은 보호기를 사용해야 한다는 것을 알 수 있다. 상기한 경우에 탈보호 단계는 최종 화합물을 얻는데 필요할 수 있다.

[0526] 실시예 B.32

[0527] a) 화합물 (582)의 제조

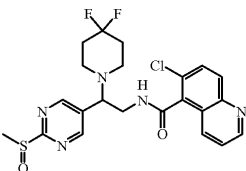


[0528]

[0529] 화합물 (582), 6-클로로-퀴놀린-5-카르복실산[2-(4,4-디플루오로-피페리딘-1-일)-2-(2-메틸설파닐-피리미딘-5-일)-에틸]아미드를 실시예 B.30과 유사한 방법으로 6-클로로-퀴놀린-5-카르복실산과 2-(4,4-디플루오로-피페리딘-1-일)-2-(2-메틸설파닐-피리미딘-5-일)-에틸아민을 결합하여 제조하였다.

[0530] 실시예 B.33

[0531] a) 화합물 (583)의 제조



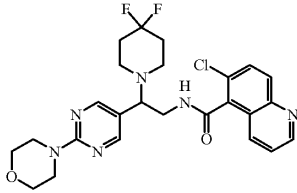
[0532]

[0533] CH₂Cl₂(5 mL)와 DMF(2 mL)에 용해된 6-클로로-퀴놀린-5-카르복실산[2-(4,4-디플루오로-피페리딘-1-일)-2-(2-메틸설파닐-피리미딘-5-일)-에틸]아미드(400 mg, 0.8 mmol)에 실온에서 CH₂Cl₂(1.6 mL, 1.6 mmol)에 용해된 1 M 메탄설폰산 용액을 첨가하였다. 얻어진 용액을 -20 °C로 냉각하고 3-클로로피옥시벤조산(물 중에서 최대 77%)(192 mg, 1.1 mmol)을 한번에 첨가하였다. 1시간 후에, 상기 용액을 실온으로 3시간 동안 가온하였다. 반응 혼합물을 포화된 중탄산나트륨 수용액(10 mL) 중에 첨가하였다. 수성층을 CH₂Cl₂(2 x 10 mL)로 추출하였다. 모아진 유기층을 건조(MgSO₄)하고, 여과하여 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 CH₂Cl₂-MeOH로 직접 정제하여 백색의 고체(150 mg, 36%)를 얻었다.

[0534] MS (ESI): mass calcd. for C₂₂H₂₂ClF₂N₅O₂S, 493.1; m/z found, 494.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD) δ 9.08 (s, 2H), 9.01 (dd, J = 4.6, 1.6, 1H), 8.42 - 8.31 (m, 1H), 8.12 (dd, J = 9.1, 0.7, 1H), 7.88 (d, J = 9.1, 1H), 7.77 (dd, J = 8.6, 4.6, 1H), 4.35 (t, J = 7.0, 1H), 4.22 (dd, J = 13.8, 6.4, 1H), 4.11 (dd, J = 13.6, 8.0, 1H), 2.99 (s, J = 1.4, 3H), 2.94 - 2.78 (m, 4H), 2.09 (ddd, J = 20.9, 13.2, 6.7, 4H).

[0535] 실시예 B.34

[0536] 화합물 (584)의 제조



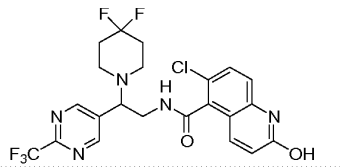
[0537]

[0538] 6-클로로-퀴놀린-5-카르복실산[2-(4,4-디플루오로-피페리딘-1-일)-2-(2-메탄설펜일-피리미딘-5-일)-에틸]-아미드(20 mg, 0.04 mmol)와 CH₃CN(1 mL)의 용액에 트리에틸아민(0.01 mL, 0.08 mmol)을 첨가하고 밀봉된 튜브에 모르폴린(7 mg, 0.08 mmol)을 첨가하였다. 반응 용기를 90 °C로 가열하였다. 12시간 후에, 얻어진 용액을 냉각하고 조제용 역상 HPLC로 정제하여 백색 고체(17 mg, 66 %)를 얻었다.

[0539] MS (ESI): mass calcd. for C₂₅H₂₇ClF₂N₆O₂, 516.1; m/z found, 517.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD) δ 8.97 (dd, J = 4.5, 1.6, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.13 - 8.07 (m, 2H), 7.83 (d, J = 9.1, 1H), 7.65 (dd, J = 8.6, 4.5, 1H), 4.70 (dd, J = 10.4, 5.4, 1H), 4.36 - 4.26 (m, 2H), 3.89 - 3.84 (m, 4H), 3.76 - 3.72 (m, 4H), 3.56 - 3.40 (m, 4H), 2.44 - 2.34 (m, 4H).

[0540] 실시예 B.35

[0541] 화합물 (593)의 제조



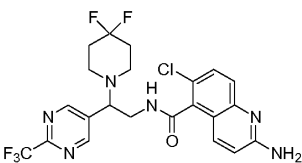
[0542]

[0543] 2,6-디클로로-퀴놀린-5-카르복실산[2-(4,4-디플루오로-피페리딘-1-일)-2-(2-트리플루오로메틸-피리미딘-5-일)-에틸]-아미드(100 mg, 0.2 mmol)와 디옥산(3 mL)중의 4N HCl의 용액에 물(7 uL)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 90 °C로 가열하였다. 12시간 후에 생성된 혼합물을 농축하고 조제용 역상 HPLC로 정제하여 무색 고체의 표제 화합물(56 mg, 58 %)을 얻었다.

[0544] MS (ESI): mass calcd. for C₂₂H₁₉ClF₅N₅O₂, 515.1; m/z found, 516.2 [M+H]⁺. ¹H NMR ((CD₃)₂SO) δ 11.96 (s, 1H), 9.13 (s, 2H), 8.79 (t, J = 5.8, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.31 (d, J = 8.9, 1H), 6.53 (d, J = 9.8, 1H), 4.25 - 4.22 (m, 1H), 3.94 - 3.82 (m, 2H), 2.75 - 2.54 (m, 4H), 2.06 - 1.93 (m, 4H).

[0545] 실시예 B.36

[0546] 화합물 (596)의 제조



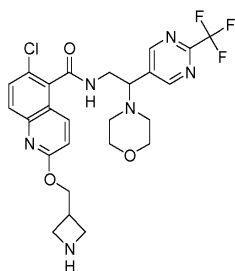
[0547]

[0548] 2,6-디클로로-퀴놀린-5-카르복실산[2-(4,4-디플루오로-피페리딘-1-일)-2-(2-트리플루오로메틸-피리미딘-5-일)-에틸]-아미드(100 mg, 0.2 mmol)과 7N 암모니아의 메탄올 용액을 100 °C로 가열하였다. 60시간 후에 생성된 혼합물을 냉각하여 농축하고 조제용 역상 HPLC로 직접 정제하여 무색 고체의 표제 화합물(13 mg, 13 %)을 얻었다.

[0549] MS (ESI): mass calcd. for C₂₂H₂₀ClF₅N₆O, 514.1; m/z found, 516.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.90 (s, 2H), 7.95 (d, J = 9.3, 1H), 7.89 (d, J = 9.2, 1H), 7.68 (d, J = 9.0, 1H), 6.82 (d, J = 9.5, 1H), 6.55 - 6.47 (m, 1H), 4.08 (d, J = 3.7, 3H), 2.70 (d, J = 23.7, 4H), 2.07 (d, J = 2.3, 4H).

[0550] 실시예 B.37

[0551] 화합물 (598)의 제조

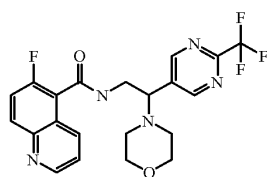


[0552]

[0553] 소듐 하이드라이드(0.88 mmol)와 THF(0.8 mL)의 혼합물에 *t*-부틸 3-(히드록시메틸)아제티딘-1-카르복실레이트(0.8 mmol)를 첨가하고 상기 반응 혼합물을 15분 동안 교반한 후, 화합물 (402)(0.8 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 밀봉하여 히팅 블록에서 12시간 동안 120 °C로 가열하였다. 출발물질을 완전히 소비하면, 반응 혼합물을 염수(100 mL)에 첨가하여 DCM(75 mL)으로 3회 추출하였다. 모아진 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고, 여과한 후, 진공에서 증발시켰다. 얻어진 잔류물을 포름산(1 mL)에 용해하고 4M HCl의 디옥산(1 mL)으로 처리하였다. 상기 혼합물을 Boc의 완전한 제거가 관찰될 때까지 3시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 진공에서 농축하고 HPLC(용출액: CH₃CN/H₂O 10/95 내지 CH₃CN/H₂O 95/5 + 0.1 % CF₃COOH)로 정제하였다. 생성물 분획을 수집하고 용매를 동결건조에 의해 제거하여 트리플루오로아세테이트 염 형태의 화합물 0.009 g을 얻었다. 다음 실시예에서는 일부 알코올은 Boc 보호를 필요로 하는 아민 작용기를 가지지 않는다. 상기한 경우에 산성 Boc 탈보호 단계는 생략된다.

[0554] 실시예 B.38

[0555] 화합물 (609)의 제조



[0556]

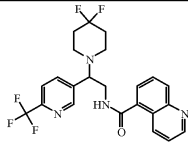
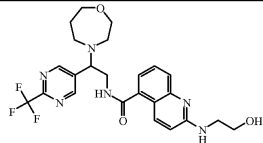
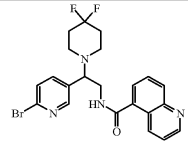
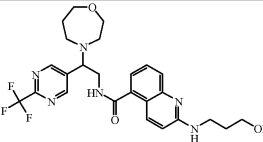
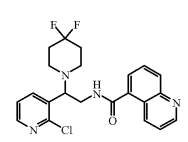
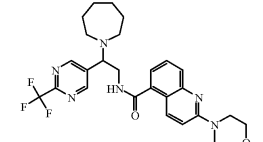
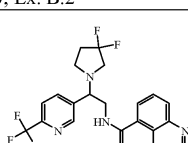
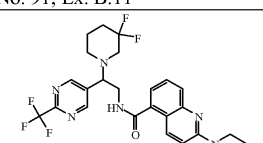
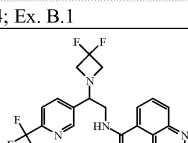
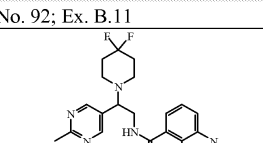
[0557] 6-플루오로-퀴놀린-5-카르복실산[2-모르폴린-4-일-2-(2-트리플루오로메틸-피리미딘-5-일)-에틸]-아미드

[0558] 중간체 (28)(0.17 g, 0.62 mmol)의 THF(0.9 mL) 용액에, 마그네틱 스테어링바를 포함하는 5 mL의 마이크로웨이브 바이알 중에서 5-브로모-6-플루오로-퀴놀린(0.10 g, 0.44 mmol), 1,8-디아자비시클로(5.4.0)undec-7-엔(0.05 g, 0.30 mmol), *trans*-디-*u*-아세트비스[2-(*o*-톨릴-포스핀)-벤질]디-팔라듐 (II)(0.005 g, 0.005 mmol), 트리-*tert*-부틸포스포늄 테트라플루오로보레이트(0.004 g, 0.02 mmol) 및 몰리브데늄 헥사카르보닐(0.12 mg, 0.44 mmol)을 연속적으로 첨가하였다. 상기 바이알을 밀봉하고 마이크로웨이브 반응기 중에서 150 °C로 가열하였다. 얻어진 혼합물을 DCM으로 희석하고 물로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고 셀라이트로 여과한 후, 진공에서 증발시키고 HPLC(용출액: CH₃CN/H₂O 10/95 내지 CH₃CN/H₂O 95/5 + 0.1 % CF₃COOH)로 정제하였다. 상기 생성물 분획을 수집하고 동결건조로 용매를 제거하여 트리플루오로아세테이트 염 형태의 표제 화합물(0.05 mg, 25 %)을 얻었다.

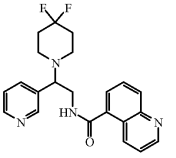
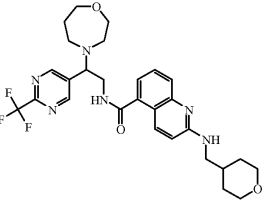
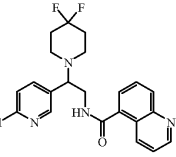
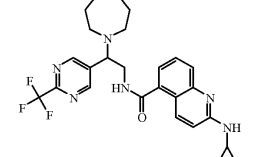
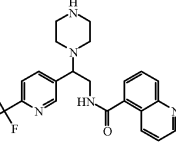
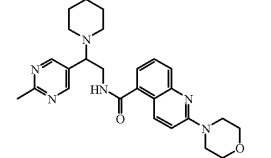
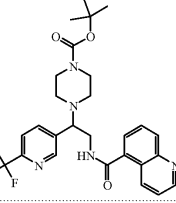
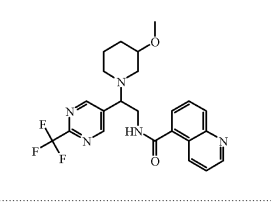
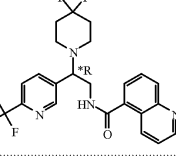
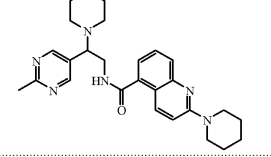
[0559] 표 F-1, F-2, F-3 및 F-4에는 상기한 실시예 중 하나에 따라 제조된 화합물들을 열거하였다.

[0560]

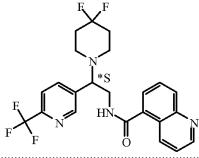
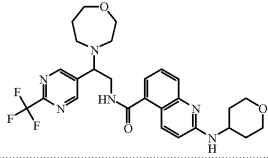
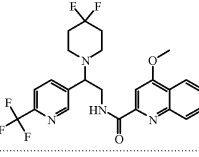
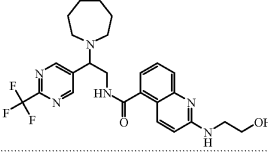
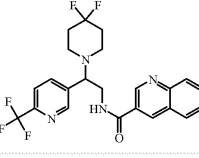
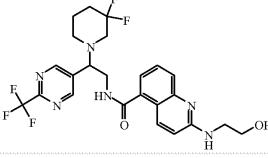
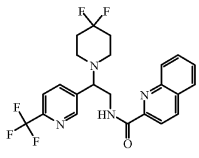
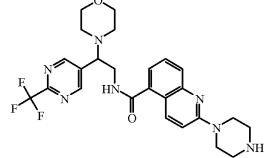
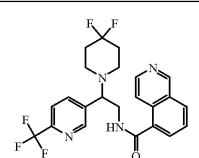
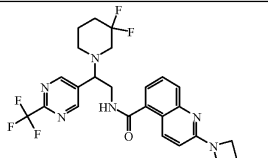
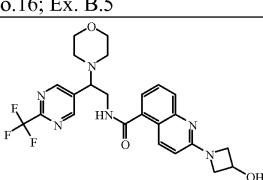
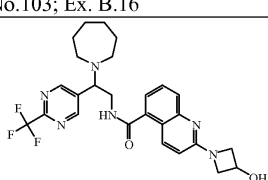
표 F-1

	
<p>Co.No. 1; Ex. B.1</p>	<p>Co.No. 89; Ex. B.11</p>
	
<p>Co.No. 2; Ex. B.2</p>	<p>Co.No. 90; Ex. B.11</p>
	
<p>Co.No. 3; Ex. B.2</p>	<p>Co.No. 91; Ex. B.11</p>
	
<p>Co.No. 4; Ex. B.1</p>	<p>Co.No. 92; Ex. B.11</p>
	
<p>Co.No. 5; Ex. B.2</p>	<p>Co.No. 93; Ex. B.9</p>

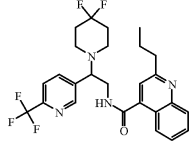
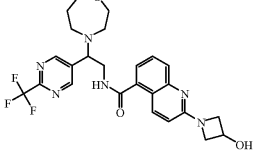
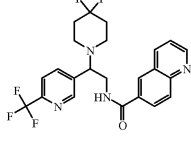
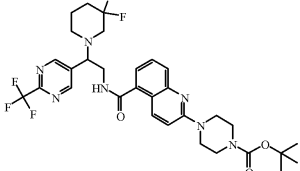
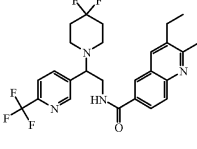
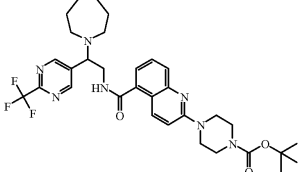
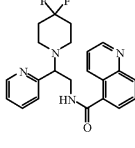
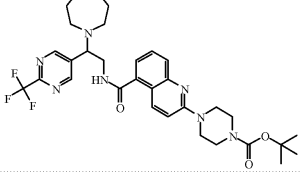
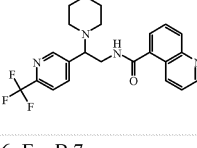
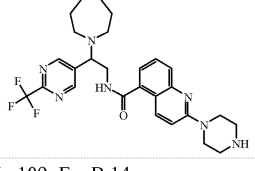
[0561]

	
<p>Co.No. 6; Ex. B.2</p>	<p>Co.No. 94; Ex. B.11</p>
	
<p>Co.No. 7; Ex. B.6</p>	<p>Co.No. 95; Ex. B.11</p>
	
<p>Co.No. 8 ; Ex. B.3; .3HCl</p>	<p>Co.No. 96; Ex. B.11</p>
	
<p>Co.No. 9; Ex. B.1</p>	<p>Co.No. 97; Ex. B.2</p>
	
<p>Co.No. 10; Ex. B.4</p>	<p>Co.No. 98; Ex. B.11</p>

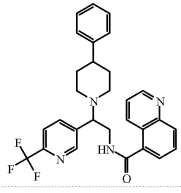
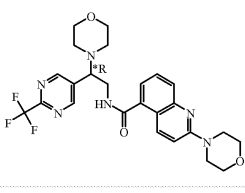
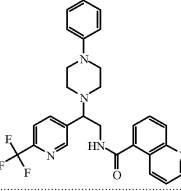
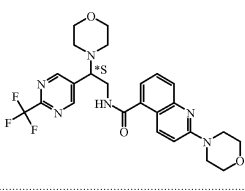
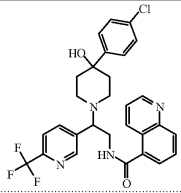
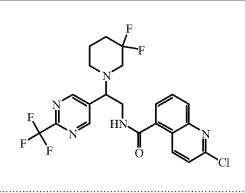
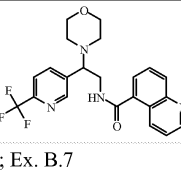
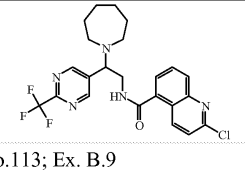
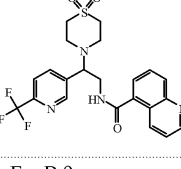
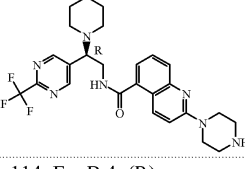
[0562]

	
<p>Co.No. 11; Ex. B.4</p>	<p>Co.No. 99; Ex. B.11</p>
	
<p>Co.No. 12; Ex. B.5</p>	<p>Co.No.100; Ex. B.11</p>
	
<p>Co.No.13; Ex. B.5</p>	<p>Co.No.101; Ex. B.11</p>
	
<p>Co.No. 14; Ex. B.5</p>	<p>Co.No.102; Ex. B.16</p>
	
<p>Co.No.16; Ex. B.5</p>	<p>Co.No.103; Ex. B.16</p>
	
<p>Co.No.17; Ex. B.16</p>	<p>Co.No.104; Ex. B.16</p>

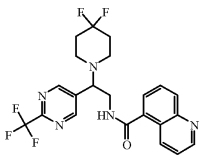
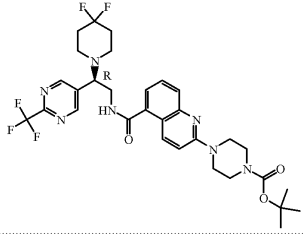
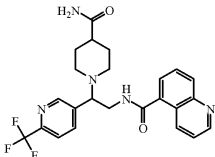
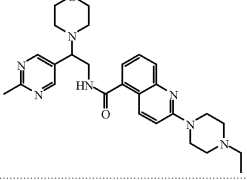
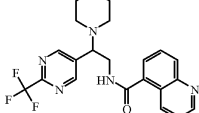
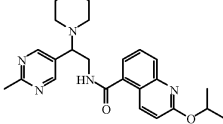
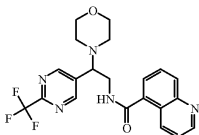
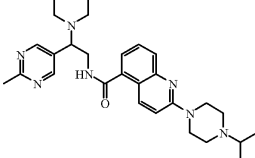
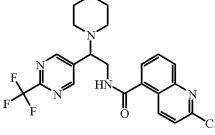
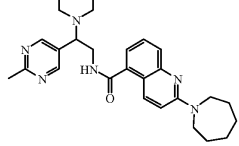
[0563]

	
<p>Co.No.18; Ex. B.5</p>	<p>Co.No.105; Ex. B.16</p>
	
<p>Co.No.19; Ex. B.5</p>	<p>Co.No.106; Ex. B.16</p>
	
<p>Co.No.24; Ex. B.5</p>	<p>Co.No.107; Ex. B.16</p>
	
<p>Co.No.25; Ex. B.7</p>	<p>Co.No.108; Ex. B.16</p>
	
<p>Co.No.26; Ex. B.7</p>	<p>Co.No.109; Ex. B.14</p>

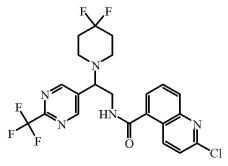
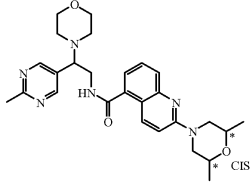
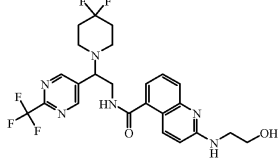
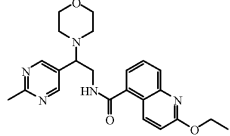
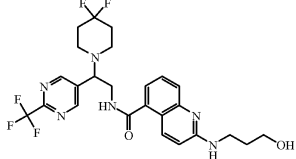
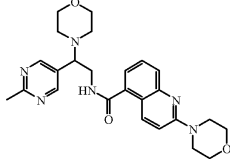
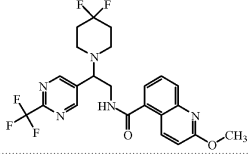
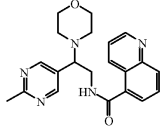
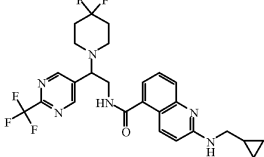
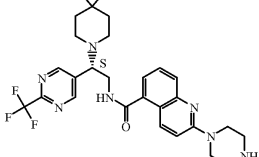
[0564]

	
<p>Co.No.27; Ex. B.7</p>	<p>Co.No.110; Ex. B.4</p>
	
<p>Co.No.28; Ex. B.7</p>	<p>Co.No.111; Ex. B.4</p>
	
<p>Co.No.29; Ex. B.7</p>	<p>Co.No.112; Ex. B.9</p>
	
<p>Co.No.31; Ex. B.7</p>	<p>Co.No.113; Ex. B.9</p>
	
<p>Co.No.32; Ex. B.9</p>	<p>Co.No.114; Ex. B.4; (R)</p>

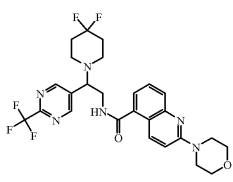
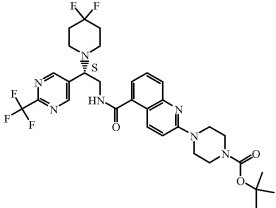
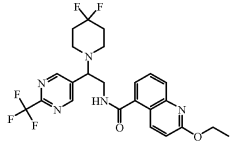
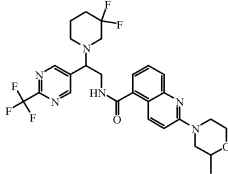
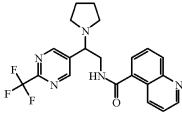
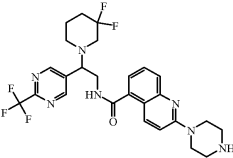
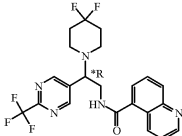
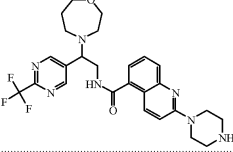
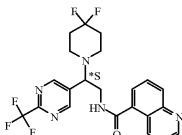
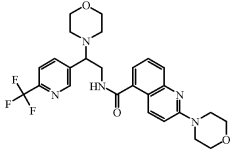
[0565]

	
<p>Co.No.33; Ex. B.10</p>	<p>Co.No.115; Ex. B.9; (R)</p>
	
<p>Co.No.34; Ex. B.9</p>	<p>Co.No.116; Ex. B.11</p>
	
<p>Co.No.35; Ex. B.10</p>	<p>Co.No.117; Ex. B.17</p>
	
<p>Co.No.36; Ex. B.10</p>	<p>Co.No.118; Ex. B.11</p>
	
<p>Co.No.37; Ex. B.10</p>	<p>Co.No.119; Ex. B.11</p>

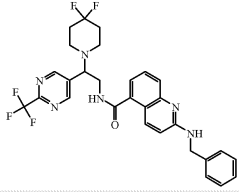
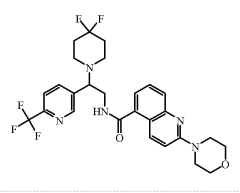
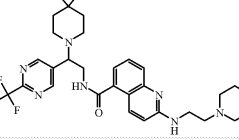
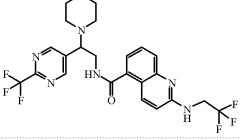
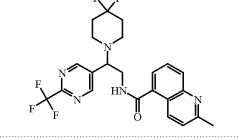
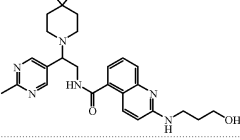
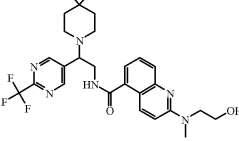
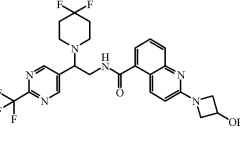
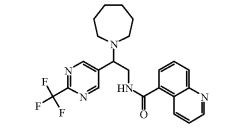
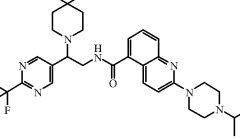
[0566]

	
<p>Co.No.38; Ex. B.9</p>	<p>Co.No.120; Ex. B.11</p>
	
<p>Co.No.39; Ex. B.11</p>	<p>Co.No.121; Ex. B.17</p>
	
<p>Co.No.40; Ex. B.11</p>	<p>Co.No.122; Ex. B.11</p>
	
<p>Co.No.41; Ex. B.12</p>	<p>Co.No.123; Ex. B.18</p>
	
<p>Co.No.42; Ex. B.11</p>	<p>Co.No.124; Ex. B.4; .HCl; (S)</p>

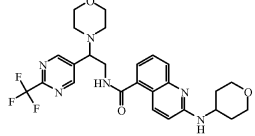
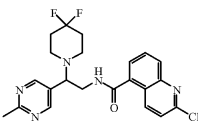
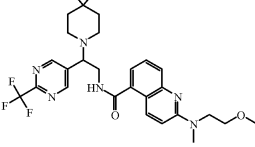
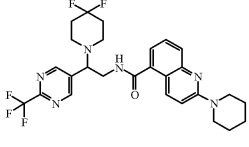
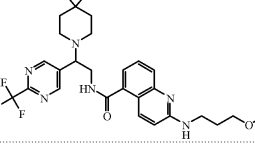
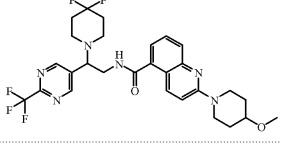
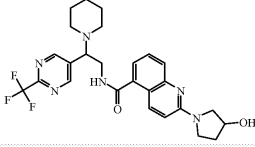
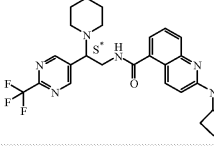
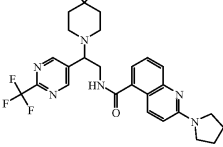
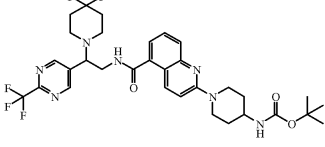
[0567]

	
<p>Co.No.43; Ex. B.11</p>	<p>Co.No.125; Ex. B.9; (S)</p>
	
<p>Co.No.44; Ex. B.12</p>	<p>Co.No.126; Ex. B.16</p>
	
<p>Co.No.45; Ex. B.9</p>	<p>Co.No.127; Ex. B.14</p>
	
<p>Co.No.46; Ex. B.8</p>	<p>Co.No.128; Ex. B.14</p>
	
<p>Co.No.47; Ex. B.8</p>	<p>Co.No.129; Ex. B.9</p>

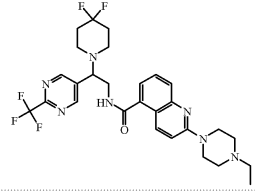
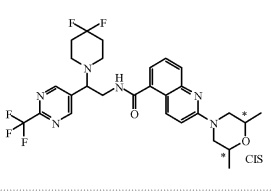
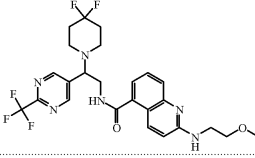
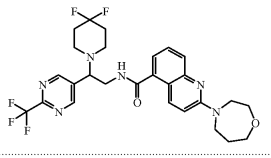
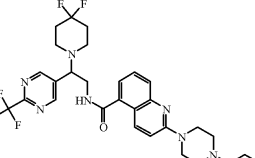
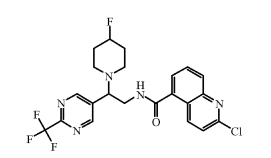
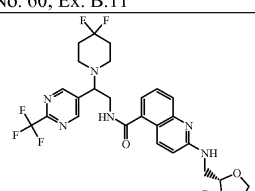
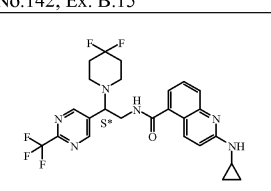
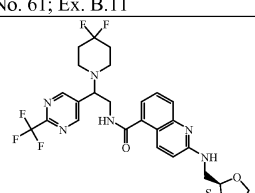
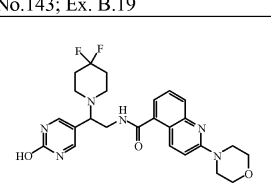
[0568]

	
Co.No.48; Ex. B.11	Co.No.130; Ex. B.9
	
Co.No. 49; Ex. B.11	Co.No.131; Ex. B.11
	
Co.No.50; Ex. B.9	Co.No.132; Ex. B.9
	
Co.No.51; Ex. B.11	Co.No.133; Ex. B.21
	
Co.No.52; Ex. B.9	Co.No.134; Ex. B.19

[0569]

	
<p>Co.No.53; Ex. B.11</p>	<p>Co.No.135; Ex. B.15</p>
	
<p>Co.No.54; Ex. B.11</p>	<p>Co.No.136; Ex. B.19</p>
	
<p>Co.No.55; Ex. B.11</p>	<p>Co.No.137; Ex. B.19</p>
	
<p>Co.No. 56; Ex. B.11</p>	<p>Co.No.138; Ex. B.16</p>
	
<p>Co.No. 57; Ex. B.11</p>	<p>Co.No.139; Ex. B.19</p>

[0570]

	
<p>Co.No. 58; Ex. B.11</p>	<p>Co.No.140; Ex. B.21</p>
	
<p>Co.No. 59; Ex. B.11</p>	<p>Co.No.141; Ex. B.21</p>
	
<p>Co.No. 60; Ex. B.11</p>	<p>Co.No.142; Ex. B.15</p>
	
<p>Co.No. 61; Ex. B.11</p>	<p>Co.No.143; Ex. B.19</p>
	
<p>Co.No. 62; Ex. B.11</p>	<p>Co.No.144; Ex. B.11</p>

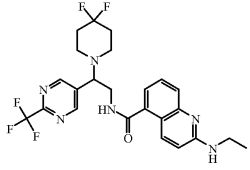
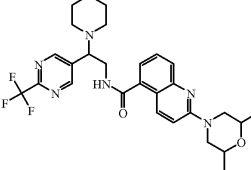
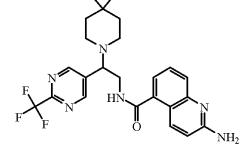
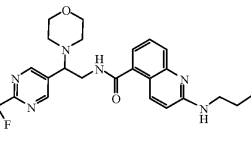
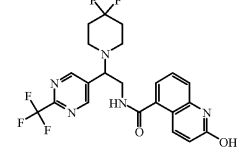
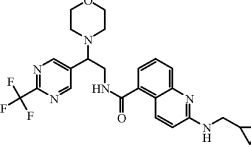
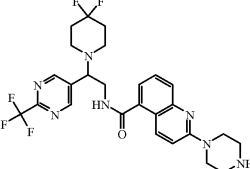
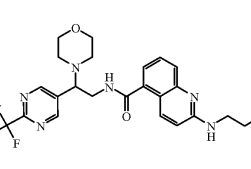
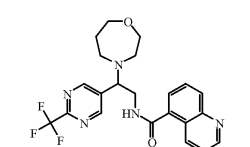
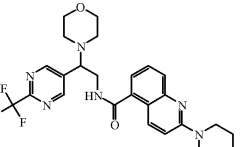
[0571]

<p>Co.No. 63; Ex. B.11</p>	<p>Co.No.145; Ex. B.11</p>
<p>Co.No. 64; Ex. B.11</p>	<p>Co.No.146; Ex. B.19</p>
<p>Co.No. 65; Ex. B.11</p>	<p>Co.No.147; Ex. B.11</p>
<p>Co.No. 66; Ex. B.9</p>	<p>Co.No.148; Ex. B.19</p>
<p>Co.No. 67; Ex. B.4</p>	<p>Co.No.149; Ex. B.15</p>
<p>Co.No. 68; Ex. B.4</p>	<p>Co.No.150; Ex. B.19</p>

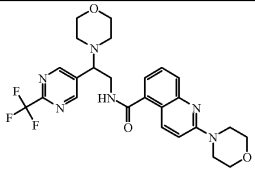
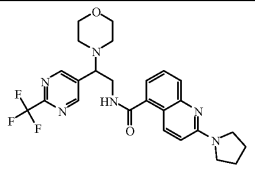
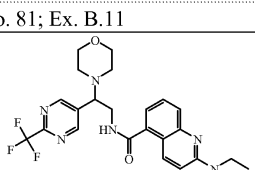
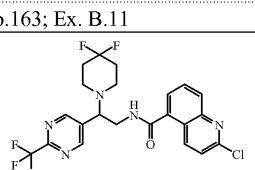
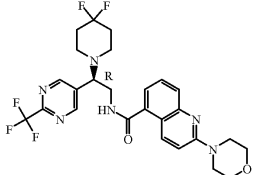
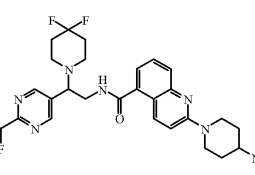
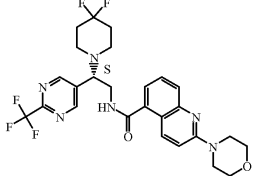
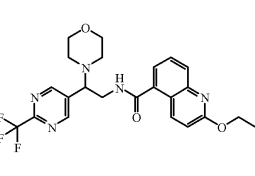


[0572]

<p>Co.No. 69; Ex. B.4</p>	<p>Co.No.151; Ex. B.9</p>
<p>Co.No. 70; Ex. B.4</p>	<p>Co.No.152; Ex. B.19</p>
<p>Co.No. 71; Ex. B.9</p>	<p>Co.No.153; Ex. B.19</p>
<p>Co.No. 72; Ex. B.9</p>	<p>Co.No.154; Ex. B.11</p>
<p>Co.No. 73; Ex. B.9</p>	<p>Co.No.155; Ex. B.16</p>
<p>Co.No. 74; Ex. B.11</p>	<p>Co.No.156; Ex. B.18</p>

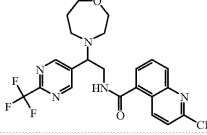
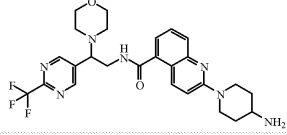
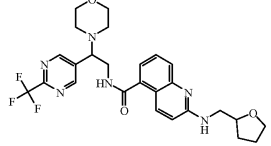
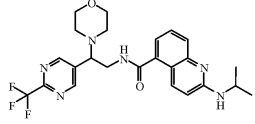
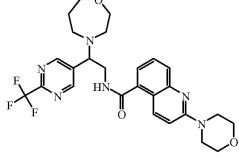
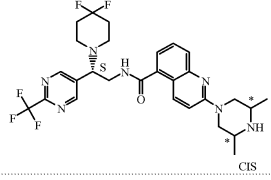
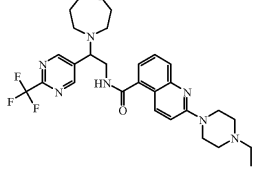
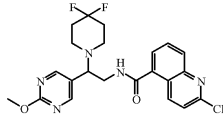
[0573]

	
<p>Co.No. 75; Ex. B.11</p>	<p>Co.No.157; Ex. B.11</p>
	
<p>Co.No. 76; Ex. B.11</p>	<p>Co.No.158; Ex. B.11</p>
	
<p>Co.No. 77; Ex. B.13</p>	<p>Co.No.159; Ex. B.11</p>
	
<p>Co.No. 78; Ex. B.14</p>	<p>Co.No.160; Ex. B.11</p>
	
<p>Co.No. 79; Ex. B.9</p>	<p>Co.No.161; Ex. B.11</p>

[0574]

	
<p>Co.No. 80; Ex. B.11</p>	<p>Co.No.162; Ex. B.11</p>
	
<p>Co.No. 81; Ex. B.11</p>	<p>Co.No.163; Ex. B.11</p>
	
<p>Co.No. 82; Ex. B.11</p>	<p>Co.No.164; Ex. B.15</p>
	
<p>Co.No. 83; Ex. B.4; (R)</p>	<p>Co.No.165; Ex. B.14</p>
	
<p>Co.No. 84; Ex. B.4; (S)</p>	<p>Co.No.166; Ex. B.17</p>

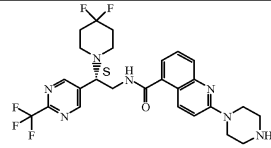
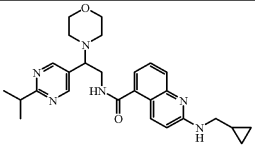
[0575]

	
Co.No. 85; Ex. B.9	Co.No.167; Ex. B.14
	
Co.No. 86; Ex. B.11	.3 C ₂ HF ₃ O ₂ ; Co.No.168; Ex. B.20
	
Co.No. 87; Ex. B.11	Co.No.169; Ex. B.21; [(S),(CIS)]
	
Co.No. 88; Ex. B.11	Co.No.170; Ex. B.5

[0576]

[0577]

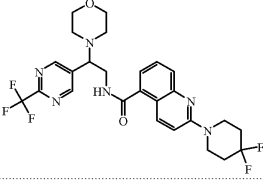
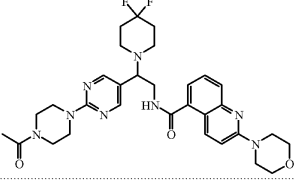
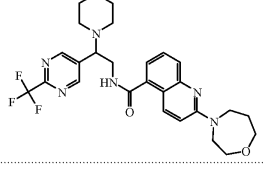
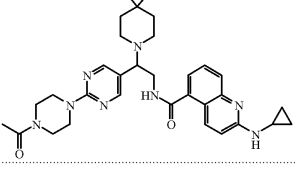
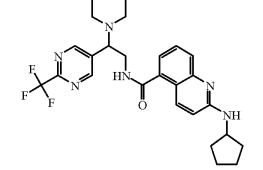
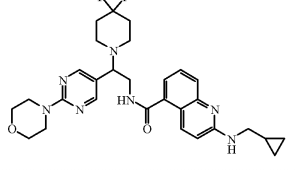
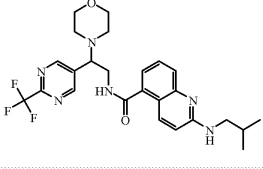
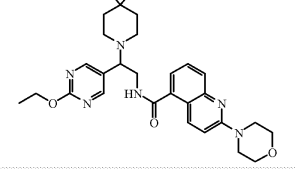
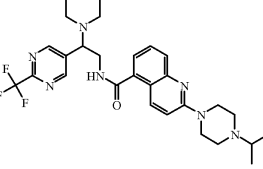
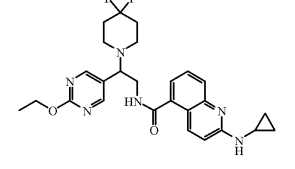
㉞ F-2

	
Co.No. 171; Ex. B.4; (S)	Co.No. 244; Ex. B.7

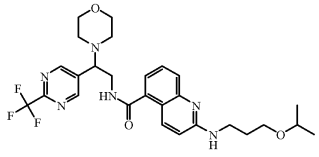
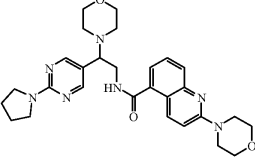
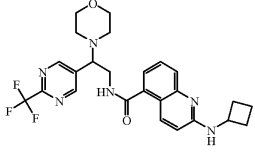
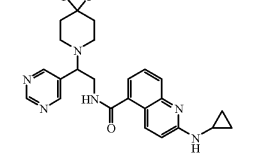
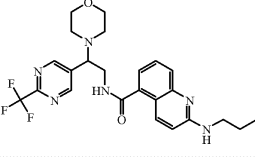
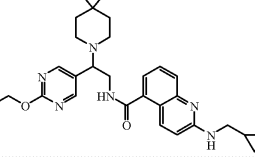
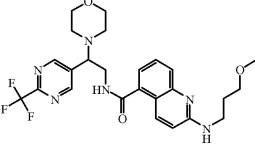
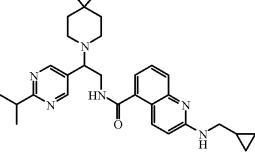
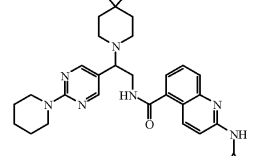
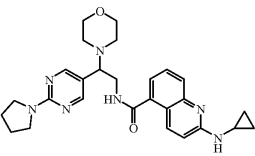
[0578]

<p>Co.No. 172; Ex. B.21</p>	<p>Co.No. 245; Ex. B.7</p>
<p>Co.No. 173; Ex. B.22</p>	<p>Co.No. 246; Ex. B.7</p>
<p>Co.No. 174; Ex. B.9; (S*)</p>	<p>Co.No. 247; Ex. B.7</p>
<p>Co.No. 175; Ex. B.9; (R)</p>	<p>Co.No. 248; Ex. B.7</p>
<p>Co.No. 176; Ex. B.11</p>	<p>Co.No. 249; Ex. B.7</p>

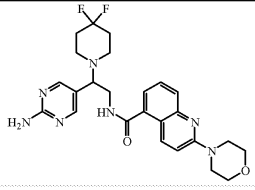
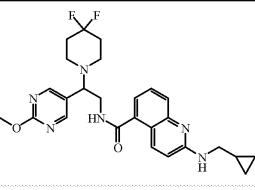
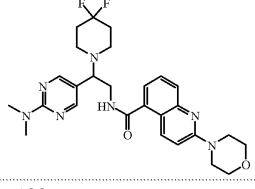
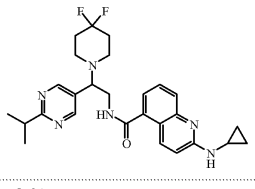
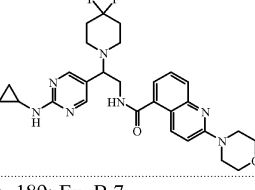
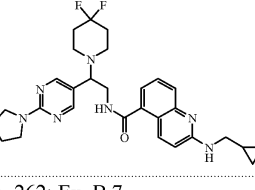
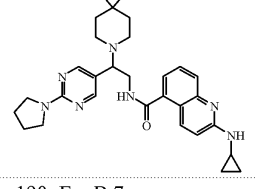
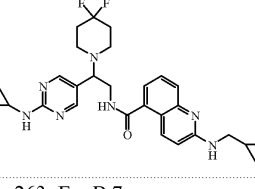
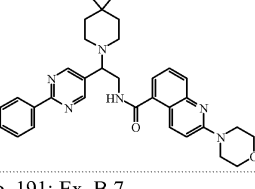
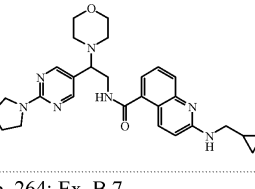
[0579]

	
<p>Co.No. 177; Ex. B.21</p>	<p>Co.No. 250; Ex. B.7</p>
	
<p>Co.No. 178; Ex. B.21</p>	<p>Co.No. 251; Ex. B.7</p>
	
<p>Co.No. 179; Ex. B.11; .C₂HF₃O₂</p>	<p>Co.No. 252; Ex. B.7</p>
	
<p>Co.No. 180; Ex. B.11; .C₂HF₃O₂</p>	<p>Co.No. 253; Ex. B.7</p>
	
<p>Co.No. 181; Ex. B.11</p>	<p>Co.No. 254; Ex. B.7</p>

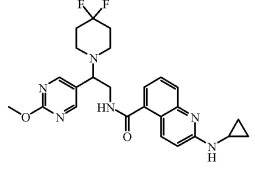
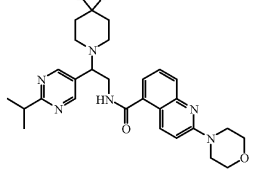
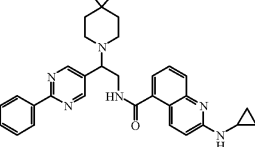
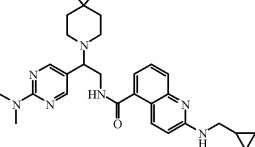
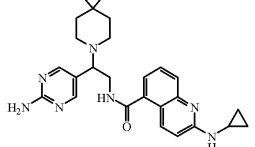
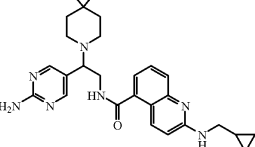
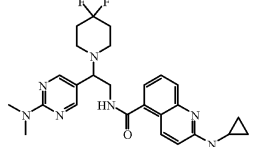
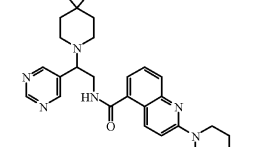
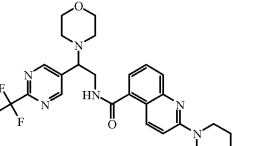
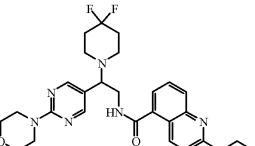
[0580]

	
<p>Co.No. 182; Ex. B.11</p>	<p>Co.No. 255; Ex. B.7</p>
	
<p>Co.No. 183; Ex. B.11</p>	<p>Co.No. 256; Ex. B.7</p>
	
<p>Co.No. 184; Ex. B.11; .C₂HF₃O₂</p>	<p>Co.No. 257; Ex. B.7</p>
	
<p>Co.No. 185; Ex. B.11</p>	<p>Co.No. 258; Ex. B.7</p>
	
<p>Co.No. 186; Ex. B.7</p>	<p>Co.No. 259; Ex. B.7</p>

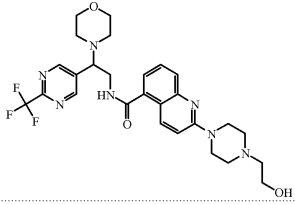
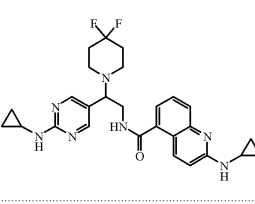
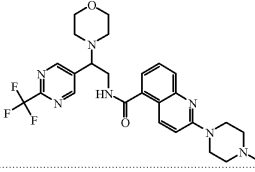
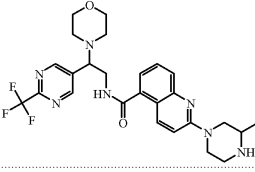
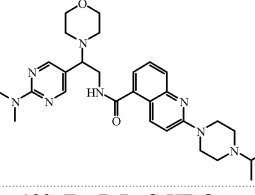
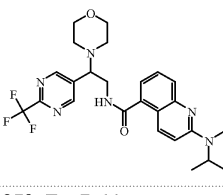
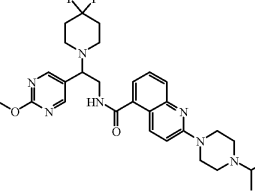
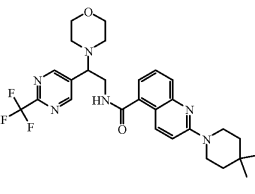
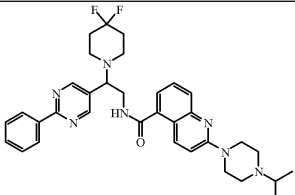
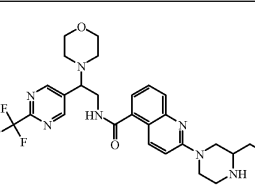
[0581]

	
<p>Co.No. 187; Ex. B.7</p>	<p>Co.No. 260; Ex. B.7</p>
	
<p>Co.No. 188; Ex. B.7</p>	<p>Co.No. 261; Ex. B.7</p>
	
<p>Co.No. 189; Ex. B.7</p>	<p>Co.No. 262; Ex. B.7</p>
	
<p>Co.No. 190; Ex. B.7</p>	<p>Co.No. 263; Ex. B.7</p>
	
<p>Co.No. 191; Ex. B.7</p>	<p>Co.No. 264; Ex. B.7</p>

[0582]

	
<p>Co.No. 192; Ex. B.7; $C_2HF_3O_2$</p>	<p>Co.No. 265; Ex. B.7</p>
	
<p>Co.No. 193; Ex. B.7</p>	<p>Co.No. 266; Ex. B.7</p>
	
<p>Co.No. 194; Ex. B.7</p>	<p>Co.No. 267; Ex. B.7</p>
	
<p>Co.No. 195; Ex. B.7</p>	<p>Co.No. 268; Ex. B.7</p>
	
<p>Co.No. 196; Ex. B.11; $C_2HF_3O_2$</p>	<p>Co.No. 269; Ex. B.7</p>

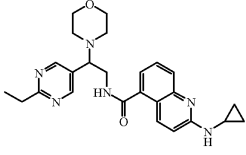
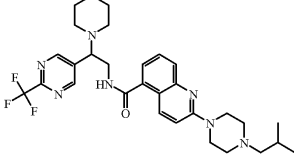
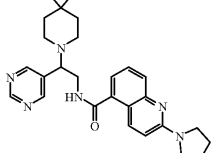
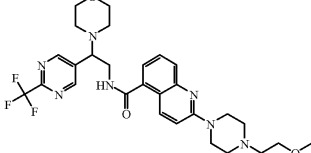
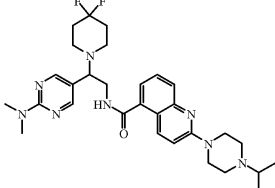
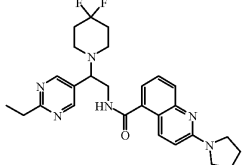
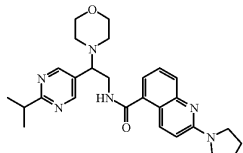
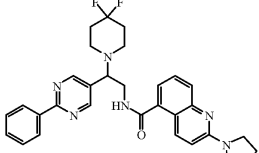
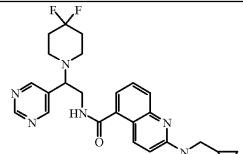
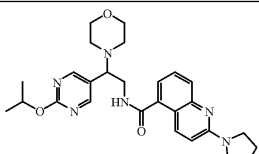
[0583]

	
<p>Co.No. 197; Ex. B.11</p>	<p>Co.No. 270; Ex. B.7</p>
	
<p>Co.No. 198; Ex. B.11; .C₂HF₃O₂</p>	<p>Co.No. 271; Ex. B.14</p>
	
<p>Co.No. 199; Ex. B.7; .C₂HF₃O₂</p>	<p>Co.No. 272; Ex. B.11</p>
	
<p>Co.No. 200; Ex. B.7; .C₂HF₃O₂</p>	<p>Co.No. 273; Ex. B.23</p>
	
<p>Co.No. 201; Ex. B.7; .C₂HF₃O₂</p>	<p>Co.No. 274; Ex. B.14</p>

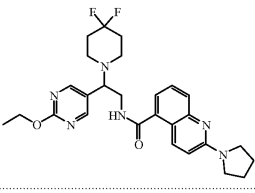
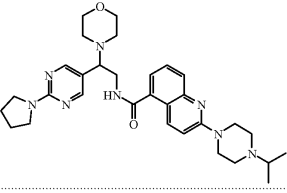
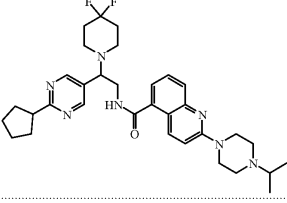
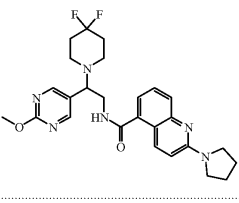
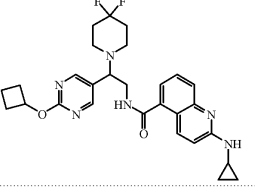
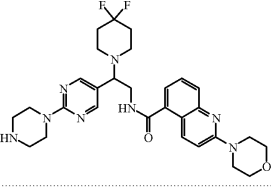
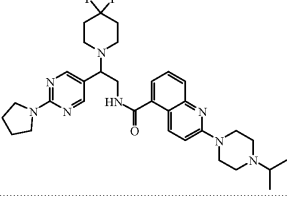
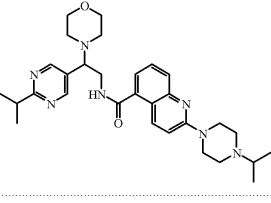
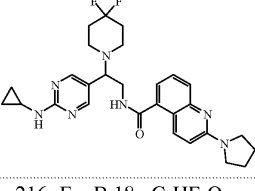
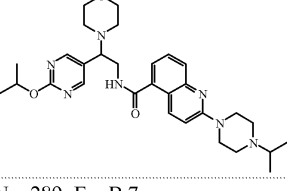
[0584]

<p>Co.No. 202; Ex. B.14; .C₂HF₃O₂</p>	<p>Co.No. 275; Ex. B.23</p>
<p>Co.No. 203; Ex. B.7; .C₂HF₃O₂</p>	<p>Co.No. 276; Ex. B.23</p>
<p>Co.No. 204; Ex. B.18; .C₂HF₃O₂</p>	<p>Co.No. 277; Ex. B.23</p>
<p>Co.No. 205; Ex. B.7; .C₂HF₃O₂</p>	<p>Co.No. 278; Ex. B.11</p>
<p>Co.No. 206; Ex. B.18; .C₂HF₃O₂</p>	<p>Co.No. 279; Ex. B.11</p>

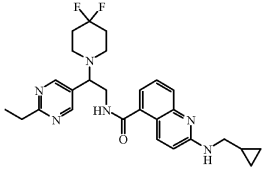
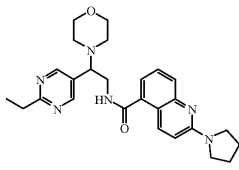
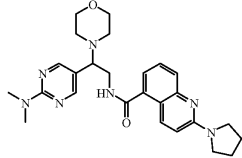
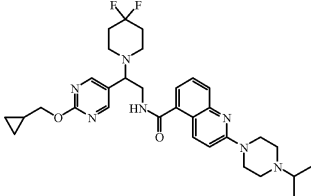
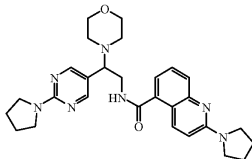
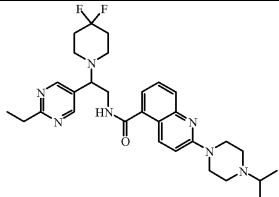
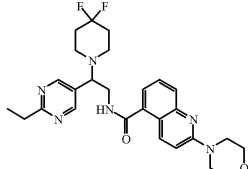
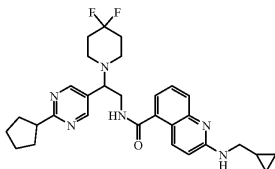
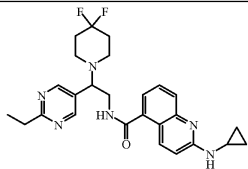
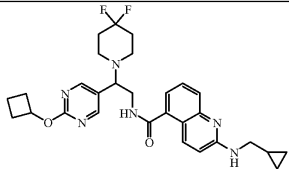
[0585]

	
<p>Co.No. 207; Ex. B.7; .C₂HF₃O₂</p>	<p>Co.No. 280; Ex. B.11</p>
	
<p>Co.No. 208; Ex. B.18; .C₂HF₃O₂</p>	<p>Co.No. 281; Ex. B.11</p>
	
<p>Co.No. 209; Ex. B.7; .C₂HF₃O₂</p>	<p>Co.No. 282; Ex. B.18; .C₂HF₃O₂</p>
	
<p>Co.No. 210; Ex. B.18; .C₂HF₃O₂</p>	<p>Co.No. 283; Ex. B.18; .C₂HF₃O₂</p>
	
<p>Co.No. 211; Ex. B.7</p>	<p>Co.No. 284; Ex. B.18; .C₂HF₃O₂</p>

[0586]

	
<p>Co.No. 212; Ex. B.18; .C₂HF₃O₂</p>	<p>Co.No. 285; Ex. B.9; .C₂HF₃O₂</p>
	
<p>Co.No. 213; Ex. B.7; .C₂HF₃O₂</p>	<p>Co.No. 286; Ex. B.18; .C₂HF₃O₂</p>
	
<p>Co.No. 214; Ex. B.7</p>	<p>Co.No. 287; Ex. B.14</p>
	
<p>Co.No. 215; Ex. B.7; .C₂HF₃O₂</p>	<p>Co.No. 288; Ex. B.7</p>
	
<p>Co.No. 216; Ex. B.18; .C₂HF₃O₂</p>	<p>Co.No. 289; Ex. B.7</p>

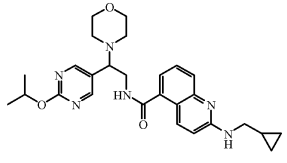
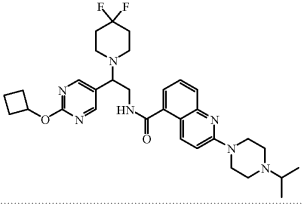
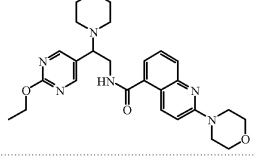
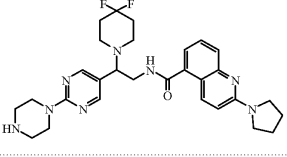
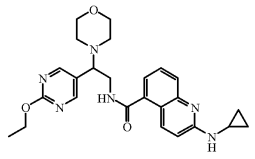
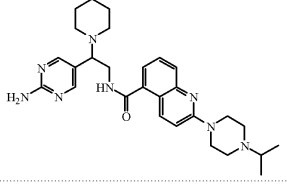
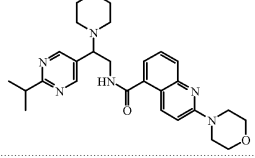
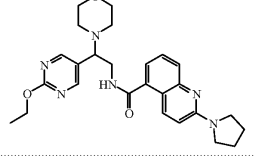
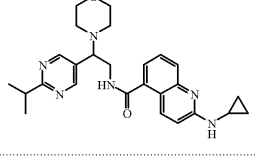
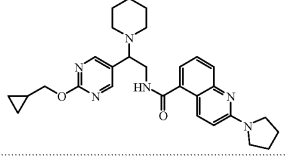
[0587]

	
<p>Co.No. 217; Ex. B.7; .C₂HF₃O₂</p>	<p>Co.No. 290; Ex. B.18; .C₂HF₃O₂</p>
	
<p>Co.No. 218; Ex. B.18; .C₂HF₃O₂</p>	<p>Co.No. 291; Ex. B.7</p>
	
<p>Co.No. 219; Ex. B.18; .C₂HF₃O₂</p>	<p>Co.No. 292; Ex. B.7</p>
	
<p>Co.No. 220; Ex. B.7; .C₂HF₃O₂</p>	<p>Co.No. 293; Ex. B.9</p>
	
<p>Co.No. 221; Ex. B.7; .C₂HF₃O₂</p>	<p>Co.No. 294; Ex. B.9</p>

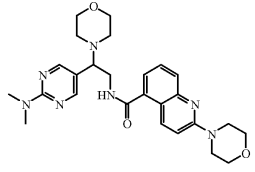
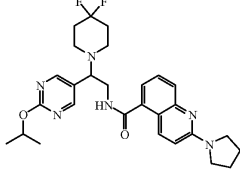
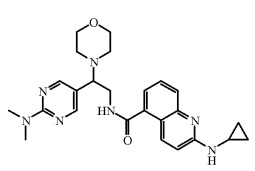
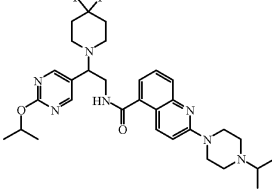
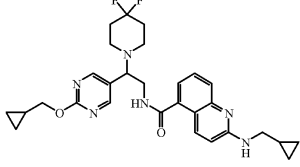
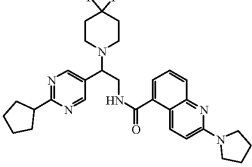
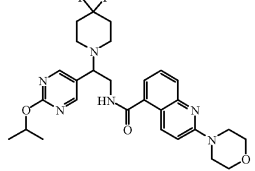
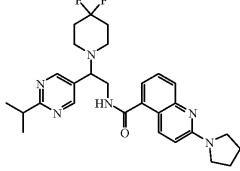
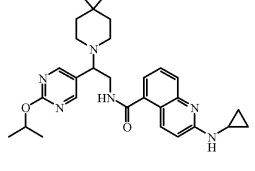
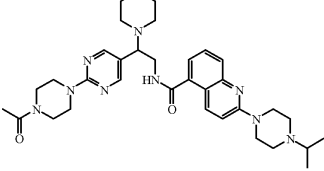
[0588]

<p>Co.No. 222; Ex. B.18; .C₂HF₃O₂</p>	<p>Co.No. 295; Ex. B.7</p>
<p>Co.No. 223; Ex. B.14</p>	<p>Co.No. 296; Ex. B.9; .C₂HF₃O₂</p>
<p>Co.No. 224; Ex. B.18; .C₂HF₃O₂</p>	<p>Co.No. 297; Ex. B.7</p>
<p>Co.No. 225; Ex. B.18; .C₂HF₃O₂</p>	<p>Co.No. 298; Ex. B.7</p>
<p>Co.No. 226; Ex. B.18; .C₂HF₃O₂</p>	<p>Co.No. 299; Ex. B.7</p>

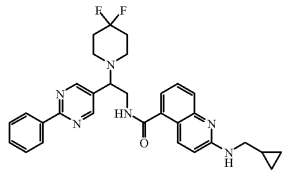
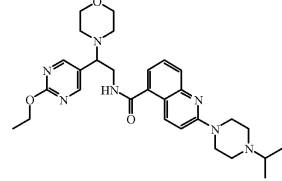
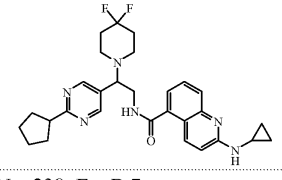
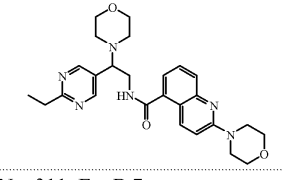
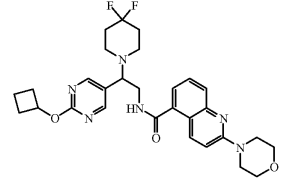
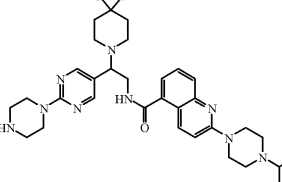
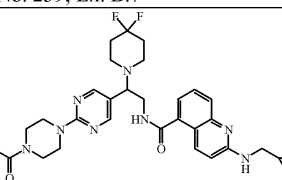
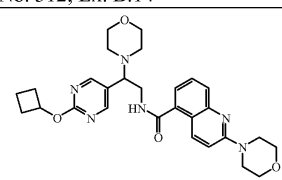
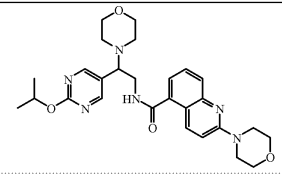
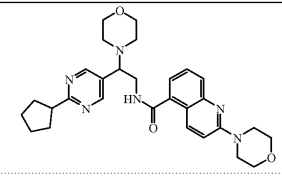
[0589]

	
<p>Co.No. 227; Ex. B.7</p>	<p>Co.No. 300; Ex. B.7</p>
	
<p>Co.No. 228; Ex. B.7</p>	<p>Co.No. 301; Ex. B.14; .C₂HF₃O₂</p>
	
<p>Co.No. 229; Ex. B.7</p>	<p>Co.No. 302; Ex. B.7; .C₂HF₃O₂</p>
	
<p>Co.No. 230; Ex. B.7</p>	<p>Co.No. 303; Ex. B.18</p>
	
<p>Co.No. 231; Ex. B.7</p>	<p>Co.No. 304; Ex. B.18</p>

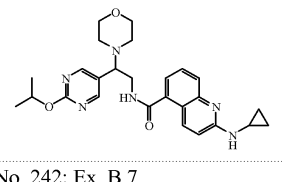
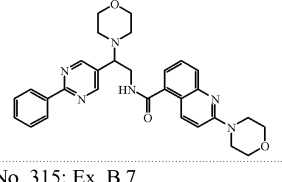
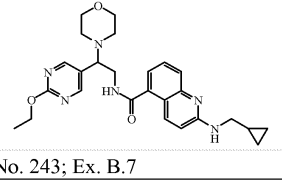
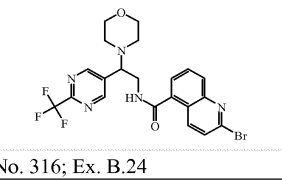
[0590]

	
<p>Co.No. 232; Ex. B.7</p>	<p>Co.No. 305; Ex. B.18</p>
	
<p>Co.No. 233; Ex. B.7</p>	<p>Co.No. 306; Ex. B.7</p>
	
<p>Co.No. 234; Ex. B.7</p>	<p>Co.No. 307; Ex. B.18</p>
	
<p>Co.No. 235; Ex. B.7</p>	<p>Co.No. 308; Ex. B.18</p>
	
<p>Co.No. 236; Ex. B.7</p>	<p>Co.No. 309; Ex. B.7</p>

[0591]

	
Co.No. 237; Ex. B.7	Co.No. 310; Ex. B.7
	
Co.No. 238; Ex. B.7	Co.No. 311; Ex. B.7
	
Co.No. 239; Ex. B.7	Co.No. 312; Ex. B.14
	
Co.No. 240; Ex. B.7	Co.No. 313; Ex. B.7
	
Co.No. 241; Ex. B.7	Co.No. 314; Ex. B.7

[0592]

	
Co.No. 242; Ex. B.7	Co.No. 315; Ex. B.7
	
Co.No. 243; Ex. B.7	Co.No. 316; Ex. B.24

[0593]

[0594]

C₂HF₃O₂: 트리플루오로아세트산 나트륨을 나타냄.

[0595]

표 F-3

<p>Co.No. 404; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>	<p>Co.No. 485; B.31; CF₃CO₂H</p>
<p>Co.No. 405; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>	<p>Co.No. 486; B.31; CF₃CO₂H</p>
<p>Co.No. 406; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>	<p>Co.No. 487; B.31; CF₃CO₂H</p>

[0596]

<p>Co.No. 407; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>	<p>Co.No. 488; B.31; CF₃CO₂H</p>
<p>Co.No. 408; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>	<p>Co.No. 489; B.31; CF₃CO₂H</p>
<p>Co.No. 409; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>	<p>Co.No. 490; B.31; CF₃CO₂H</p>
<p>Co.No. 410; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>	<p>Co.No. 491; B.31; CF₃CO₂H</p>
<p>Co.No. 411; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>	<p>Co.No. 492; B.31; CF₃CO₂H</p>

[0597]

<p>Co.No. 412; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>	<p>Co.No. 493; B.31</p>
<p>Co.No. 413; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>	<p>Co.No. 494; B.31; CF₃CO₂H</p>
<p>Co.No. 414; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>	<p>Co.No.495; B.31</p>
<p>Co.No.415; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>	<p>Co.No.496; B.31; CF₃CO₂H</p>
<p>Co.No. 416; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>	<p>Co.No.497; B.31; CF₃CO₂H</p>

[0598]

<p>Co.No.417; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>	<p>Co.No.498; B.31</p>
<p>Co.No.418; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>	<p>Co.No.499; B.31</p>
<p>Co.No.419; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>	<p>Co.No.500; B.31; CF₃CO₂H</p>
<p>Co.No.420; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>	<p>Co.No.501; B.31; CF₃CO₂H</p>
<p>Co.No.421; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>	<p>Co.No.502; B.31</p>

[0599]

<p>Co.No.422; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>	<p>Co.No.503; B.31; CF₃CO₂H</p>
<p>Co.No.423; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>	<p>Co.No.504; B.31; CF₃CO₂H</p>
<p>Co.No.424; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>	<p>Co.No.505; B.31; CF₃CO₂H</p>
<p>Co.No.425; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>	<p>Co.No.506; B.31; CF₃CO₂H</p>
<p>Co.No.426; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>	<p>Co.No.507; B.31; CF₃CO₂H</p>

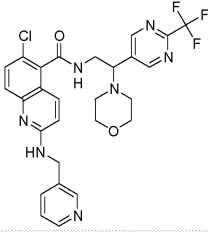
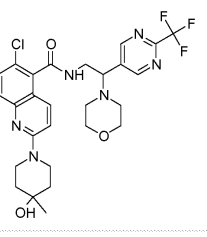
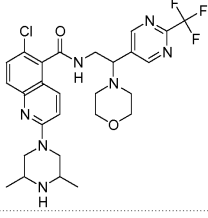
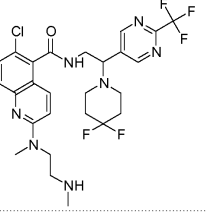
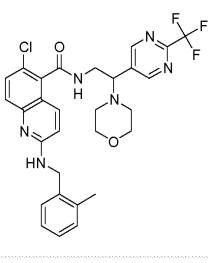
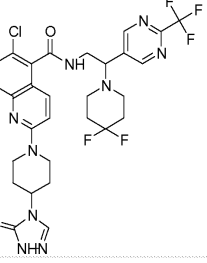
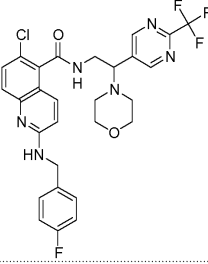
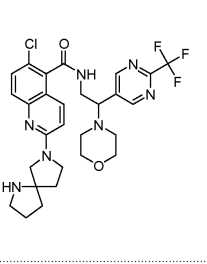
[0600]

<p>Co.No.427; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>	<p>Co.No.508; B.31; CF₃CO₂H</p>
<p>Co.No.428; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>	<p>Co.No.509; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>
<p>Co.No.429; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>	<p>Co.No.510; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>
<p>Co.No.430; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>	<p>Co.No.511; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>

[0601]

<p>Co.No.431; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>	<p>Co.No.512; Ex. B.31</p>
<p>Co.No.432; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>	<p>Co.No.513; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>
<p>Co.No.433; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>	<p>Co.No.514; Ex. B.31</p>
<p>Co.No.434; Ex. B.31</p>	<p>Co.No.515; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>

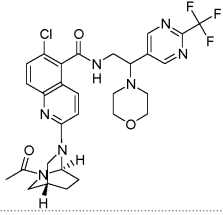
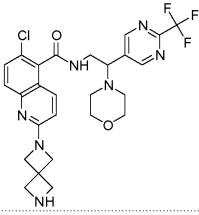
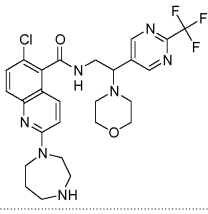
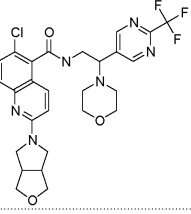
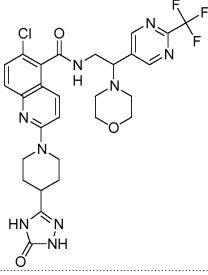
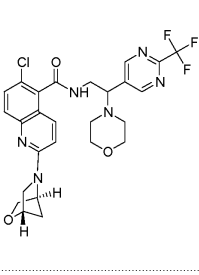
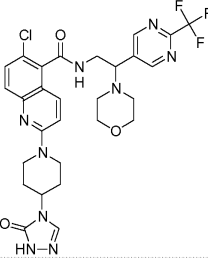
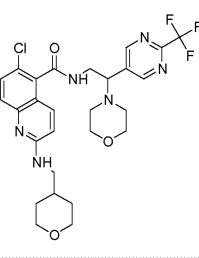
[0602]

	
<p>Co.No.435; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>	<p>Co.No.516; Ex. B.31</p>
	
<p>Co.No.436; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>	<p>Co.No.517; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>
	
<p>Co.No.437; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>	<p>Co.No.518; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>
	
<p>Co.No.438; Ex. B.31</p>	<p>Co.No.519; Ex. B.31</p>

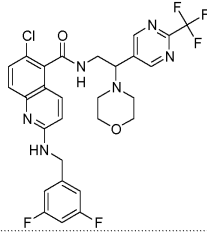
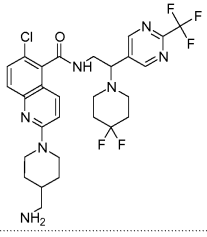
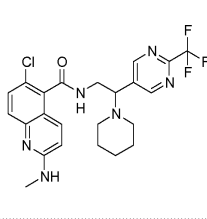
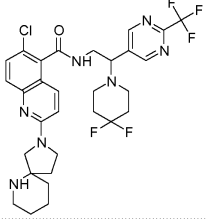
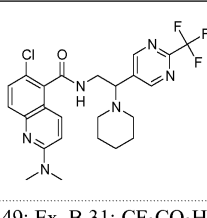
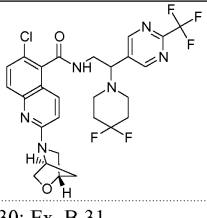
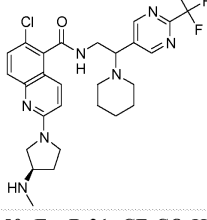
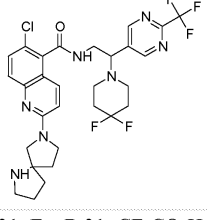
[0603]

<p>Co.No.439; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>	<p>Co.No.520; Ex. B.31</p>
<p>Co.No.440; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>	<p>Co.No.521; Ex. B.31</p>
<p>Co.No.441; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>	<p>Co.No.522; Ex. B.31</p>
<p>Co.No.442; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>	<p>Co.No.523; Ex. B.31</p>

[0604]

	
<p>Co.No.443; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>	<p>Co.No.524; Ex. B.31</p>
	
<p>Co.No.444; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>	<p>Co.No.525; Ex. B.31</p>
	
<p>Co.No. 445; Ex. B.31</p>	<p>Co.No.526; Ex. B.31</p>
	
<p>Co.No.446; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>	<p>Co.No.527; Ex. B.31</p>

[0605]

	
<p>Co.No.447; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>	<p>Co.No.528; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>
	
<p>Co.No.448; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>	<p>Co.No.529; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>
	
<p>Co.No.449; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>	<p>Co.No.530; Ex. B.31</p>
	
<p>Co.No.450; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>	<p>Co.No.531; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>

[0606]

<p>Co.No.451; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>	<p>Co.No.532; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>
<p>Co.No.452; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>	<p>Co.No.533; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>
<p>Co.No.453; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>	<p>Co.No.534; Ex. B.31</p>
<p>Co.No.454; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>	<p>Co.No.535; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>

[0607]

<p>Co.No. 455; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>	<p>Co.No.536; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>
<p>Co.No. 456; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>	<p>Co.No.537; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>
<p>Co.No. 457; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>	<p>Co.No.538; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>
<p>Co.No. 458; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>	<p>Co.No.539; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>
<p>Co.No. 459; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>	<p>Co.No.540; Ex. B.31</p>

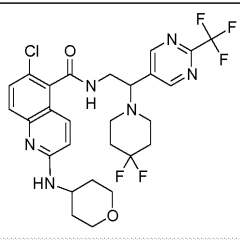
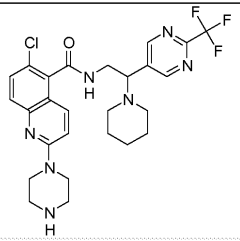
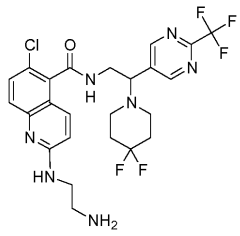
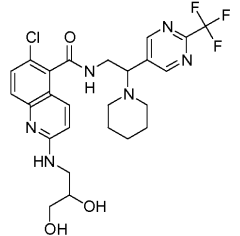
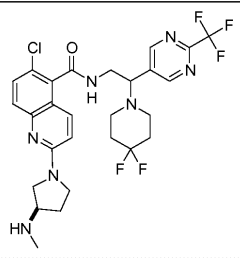
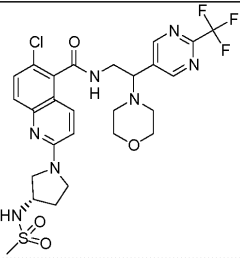
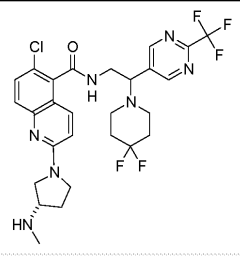
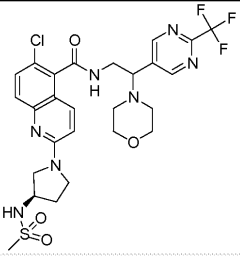
[0608]

<p>Co.No. 460; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>	<p>Co.No.541; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>
<p>Co.No. 461; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>	<p>Co.No.542; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>
<p>Co.No. 462; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>	<p>Co.No.543; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>
<p>Co.No. 463; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>	<p>Co.No.544; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>

[0609]

<p>Co.No. 464; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>	<p>Co.No.545; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>
<p>Co.No. 465; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>	<p>Co.No.546; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>
<p>Co.No. 466; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>	<p>Co.No.547; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>
<p>Co.No. 467; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>	<p>Co.No.548; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>

[0610]

	
<p>Co.No. 468; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>	<p>Co.No.549; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>
	
<p>Co.No. 469; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>	<p>Co.No.550; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>
	
<p>Co.No. 470; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>	<p>Co.No.551; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>
	
<p>Co.No. 471; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>	<p>Co.No.552; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>

[0611]

<p>Co.No. 472; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>	<p>Co.No.553; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>
<p>Co.No. 473; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>	<p>Co.No.554; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>
<p>Co.No. 474; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>	<p>Co.No.555; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>
<p>Co.No. 475; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>	<p>Co.No.556; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>

[0612]

<p>Co.No. 476; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>	<p>Co.No.557; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>
<p>Co.No. 477; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>	<p>Co.No.558; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>
<p>Co.No. 478; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>	<p>Co.No.559; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>
<p>Co.No. 479; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>	<p>Co.No.560; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>

[0613]

<p>Co.No. 480; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>	<p>Co.No.561; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>
<p>Co.No. 481; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>	<p>Co.No.562; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>
<p>Co.No. 482; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>	<p>Co.No.563; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>
<p>Co.No. 483; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>	<p>Co.No.564; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>

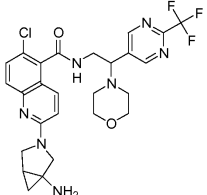
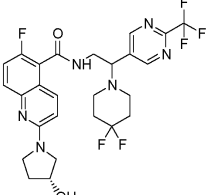
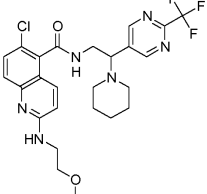
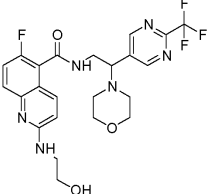
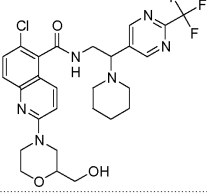
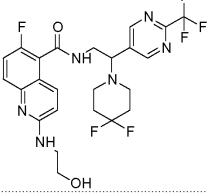
[0614]

<p>Co.No. 484; Ex. B.31</p>	<p>Co.No.565; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>

[0615]

[0616]

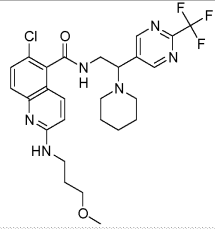
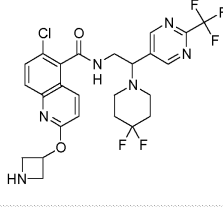
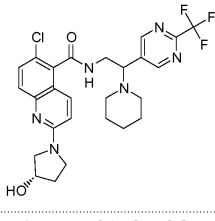
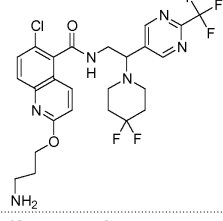
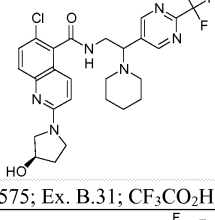
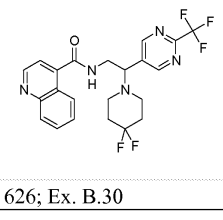
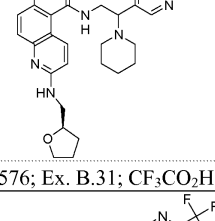
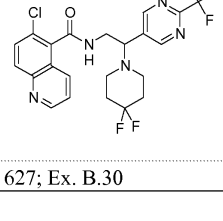
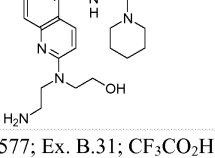
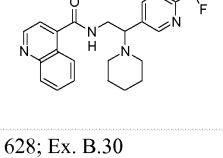
표 F-4:

	
<p>Co.No. 566; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>	<p>Co.No. 617; Ex. B.38; CF₃CO₂H</p>
	
<p>Co.No. 567; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>	<p>Co.No. 618; Ex. B.38; CF₃CO₂H</p>
	
<p>Co.No. 568; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>	<p>Co.No. 619; Ex. B.38; CF₃CO₂H</p>

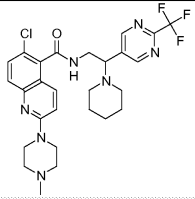
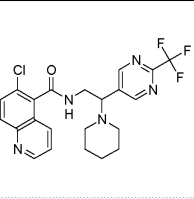
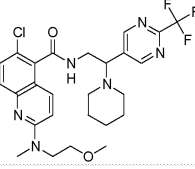
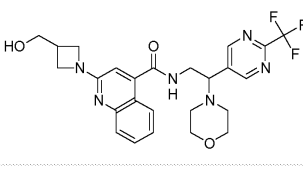
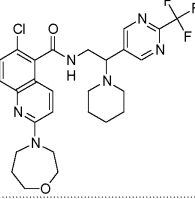
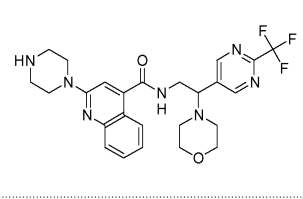
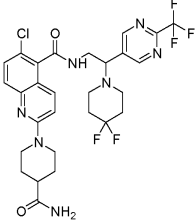
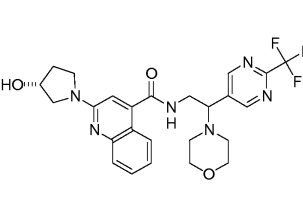
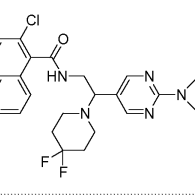
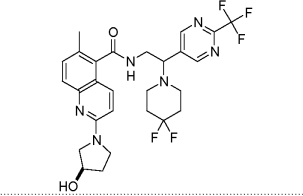
[0617]

<p>Co.No. 569; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>	<p>Co.No. 620; Ex. B.38; CF₃CO₂H</p>
<p>Co.No. 570; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>	<p>Co.No. 621; Ex. B.38; CF₃CO₂H</p>
<p>Co.No. 571; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>	<p>Co.No. 622; Ex. 37</p>
<p>Co.No. 572; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>	<p>Co.No. 623; Ex. 37</p>

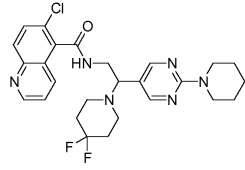
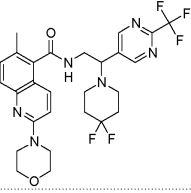
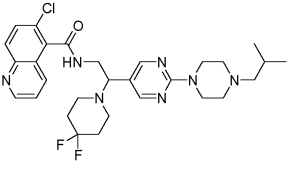
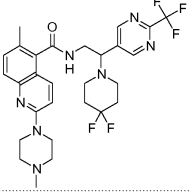
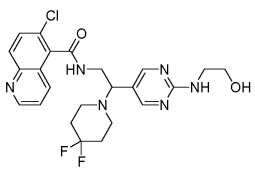
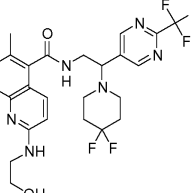
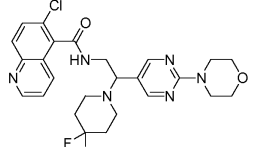
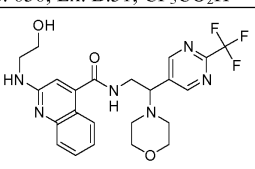
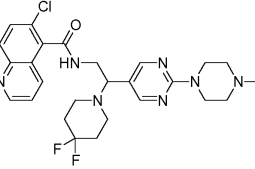
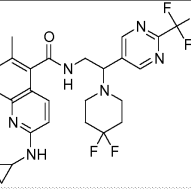
[0618]

	
<p>Co.No. 573; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>	<p>Co.No. 624; Ex. B.37; CF₃CO₂H</p>
	
<p>Co.No. 574; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>	<p>Co.No. 625; Ex. B.37</p>
	
<p>Co.No. 575; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>	<p>Co.No. 626; Ex. B.30</p>
	
<p>Co.No. 576; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>	<p>Co.No. 627; Ex. B.30</p>
	
<p>Co.No. 577; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>	<p>Co.No. 628; Ex. B.30</p>

[0619]

	
<p>Co.No. 578; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>	<p>Co.No. 629; Ex. B.30</p>
	
<p>Co.No. 579; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>	<p>Co.No. 630; Ex. B.31</p>
	
<p>Co.No. 580; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>	<p>Co.No. 631; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>
	
<p>Co.No. 581; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>	<p>Co.No. 632; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>
	
<p>Co.No. 585; Ex. B.34; CF₃CO₂H</p>	<p>Co.No. 633; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>

[0620]

	
<p>Co.No. 586; Ex. B.34; CF₃CO₂H</p>	<p>Co.No. 634; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>
	
<p>Co.No. 587; Ex. B.34; CF₃CO₂H</p>	<p>Co.No. 635; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>
	
<p>Co.No. 588; Ex. B.34; CF₃CO₂H</p>	<p>Co.No. 636; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>
	
<p>Co.No. 589; Ex. B.34; CF₃CO₂H</p>	<p>Co.No. 637; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>
	
<p>Co.No. 590; Ex. B.34; CF₃CO₂H</p>	<p>Co.No. 638; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>

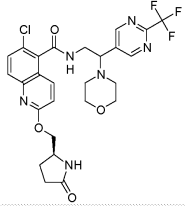
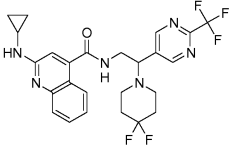
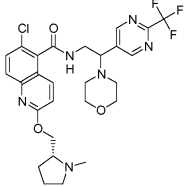
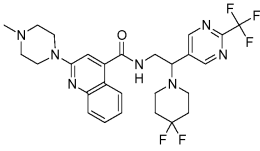
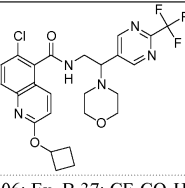
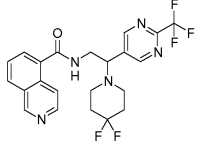
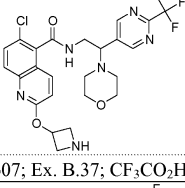
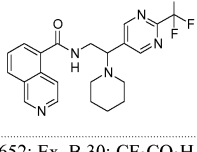
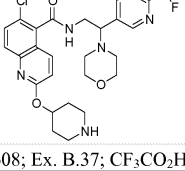
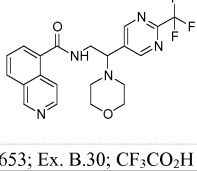
[0621]

<p>Co.No. 591; Ex. B.34; CF₃CO₂H</p>	<p>Co.No. 639; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>
<p>Co.No. 592; Ex. B.34; CF₃CO₂H</p>	<p>Co.No. 640; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>
<p>Co.No. 594; Ex. B.35; CF₃CO₂H</p>	<p>Co.No. 641; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>
<p>Co.No. 595; Ex. B.35; CF₃CO₂H</p>	<p>Co.No.642; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>
<p>Co.No. 597; Ex. B.36; CF₃CO₂H</p>	<p>Co.No. 643; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>
<p>Co.No. 599; Ex. B.37; CF₃CO₂H</p>	<p>Co.No. 644; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>

[0622]

<p>Co.No. 600; Ex. B.37; CF₃CO₂H</p>	<p>Co.No. 645; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>
<p>Co.No. 601; Ex. B.37; CF₃CO₂H</p>	<p>Co.No. 646; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>
<p>Co.No. 602; Ex. B.37; CF₃CO₂H</p>	<p>Co.No. 647; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>
<p>Co.No. 603; Ex. B.37; CF₃CO₂H</p>	<p>Co.No. 648; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>

[0623]

	
<p>Co.No. 604; Ex. B.37; CF₃CO₂H</p>	<p>Co.No. 649; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>
	
<p>Co.No. 605; Ex. B.37; CF₃CO₂H</p>	<p>Co.No. 650; Ex. B.31; CF₃CO₂H</p>
	
<p>Co.No. 606; Ex. B.37; CF₃CO₂H</p>	<p>Co.No. 651; Ex. B.30; CF₃CO₂H</p>
	
<p>Co.No. 607; Ex. B.37; CF₃CO₂H</p>	<p>Co.No. 652; Ex. B.30; CF₃CO₂H</p>
	
<p>Co.No. 608; Ex. B.37; CF₃CO₂H</p>	<p>Co.No. 653; Ex. B.30; CF₃CO₂H</p>

[0624]

Co.No. 610; Ex. B.38;	Co.No. 654; Ex. B.38; CF ₃ CO ₂ H
Co.No. 611; Ex. B.38;	Co.No. 655; Ex. B.38; CF ₃ CO ₂ H
Co.No. 612; Ex. B.38	Co.No. 656; Ex. B.38; CF ₃ CO ₂ H
Co.No. 613; Ex. B.38	Co.No. 657; Ex. B.38; CF ₃ CO ₂ H
Co.No. 614; Ex. B.38	Co.No. 658; Ex. B.38; CF ₃ CO ₂ H

[0625]

Co.No. 615; Ex. B.38	Co.No. 659; Ex. B.38; CF ₃ CO ₂ H
Co.No. 616; Ex. B.38; CF ₃ CO ₂ H	

[0626]

[0627]

[0628]

[0629]

[0630]

[0631]

C. 분석 부분

C.1 용점

(a) 몇몇 화합물에 대해, DSC823e(Mettler-Toledo)로 용점(m.p.)을 측정하였다. 용점은 30 °C/분의 온도 구배로 측정되었다. 보고된 값은 피크값이다.

(b) 몇몇 화합물에 대해서는, 상하이 프리시전 엔드 사이언티픽 인스트루먼트사(Shanghai Precision and Scientific Instrument Co. Ltd.)에서 구입한 WRS-2A 용점 장치로 용점(m.p.)을 측정하였다. 용점은 0.2-5.0 °C/분의 선형 승온 속도로 측정되었다. 보고된 값은 용점 범위이다. 최대 온도는 300 °C였다.

(c) 몇몇 화합물에 대해서는, 선형 온도 구배 가열관, 슬라이딩 포인터 및 섭씨 온도 스케일을 갖춘 코플러(Kofler) 핫 벤치를 이용하여 용점을 얻었다.

[0632] 이러한 분석 방법에 통상 관계되는 실험 불확실성으로 값이 얻어졌다.

[0633] 표 F-5: 용점

Co. No.	m.p. (°C)	Co. No.	m.p. (°C)	Co. No.	m.p. (°C)
1	199.1 (a)	4	179 (c)	5	176 (c)
6	173 (c)	62	177.9 (a)	104	225.2 (a)
7	187.3 (a)	63	190.4 (a)	105	207.6 (a)
8	198 (c)	64	154.3 (a)	106	159.7 (a)
10	208.9 (a)	65	219.6 (a)	108	163.1 (a)
11	208.7 (a)	67	171.2 (a)	110	213.2 (a)
26	175.8-176.2 (b)	68	173.8 (a)	111	215.9 (a)
28	165.3-165.7 (b)	69	160.6 (a)	114	239.3 (a)
29	155.0-162.2 (b)	70	160.9 (a)	123	126.1-127.0 (b)
32	191.0-195.4 (b)	74	218.2 (a)	129	200.4 (a)
33	219.2 (a)	75	169.4 (a)	130	192.4 (a)
34	253.7-254.3 (b)	76	214.6 (a)	133	217.4 (a)
35	183.6 (a)	77	206.9 (a)	134	236.3 (a)
36	206.6 (a)	78	202.9 (a)	136	193.6 (a)
37	211.9 (a)	79	186.2 (a)	137	189.0 (a)
38	116.8 (a)	80	210.8 (a)	138	136.4 (a)
39	125.3 (a)	81	212.8 (a)	139	225.0 (a)
43	208.3 (a)	82	212.9 (a)	140	191.5 (a)
44	180.9 (a)	83	247.1 (a)	141	204.6 (a)
46	217.7 (a)	84	246.3 (a)	143	222.9 (a)
47	217.7 (a)	86	177.0 (a)	145	193.6-196.0 (b)
48	181.0 (a)	88	231.2 (a)	148	214.5 (a)
49	159.8 (a)	91	200.7 (a)	150	128.3 (a)
50	120.2 (a)	92	167.2 (a)	151	196.4 (a)
51	199.6 (a)	93	218.1 (a)	152	187.1 (a)
54	162.9 (a)	96	160.0 (a)	153	158.1 (a)
55	151.0 (a)	97	125.3 (a)	157	122.7-126.5 (b)
57	202.9 (a)	99	190.3 (a)	158	158.2-161.0 (b)
58	231.6 (a)	100	143.2 (a)	159	120.8-124.0 (b)
59	156.6 (a)	101	165.0 (a)	160	186.6-187.3 (b)
60	228.3 (a)	102	234.3 (a)	165	214.4 (a)
61	184.6 (a)	103	141.3 (a)	315	2461-253.9 (b)

[0634]

C.2 LCMS

[0635]

LCMS 일반 방법 A

[0636]

[0637]

하기 각 방법에 특정된 컬럼, 다이오드 어레이 검출기(DAD), 컬럼 오븐(달리 언급이 없으면 40 °C로 설정), 오토샘플러 및 탈기 장치를 갖춘 쿼터너리 (quaternary) 펌프를 구비한 Alliance HT 2790(Waters) 시스템을 이용하여 HPLC 측정을 수행하였다. 컬럼으로부터의 유량을 MS 분광계에 분배하였다. MS 검출기에 전기 분무 이온화 공급원을 설치하였다. 질량 스펙트럼은 0.1 초의 체류 시간을 이용하여, 1 초에 100 내지 1000회 스캔하여 얻었다. 캐필러리 니들(capillary needle) 전압은 3 kV였고, 공급원 온도는 140 °C로 유지하였다. 질소를 네블라이저 가스(nebulizer gas)로 사용하였다. Waters-Micromass MassLynx-Openlynx 데이터 시스템을 이용하여 데이터를 수집하였다.

[0638]

LCMS 일반 방법 B

[0639]

하기 각 방법에 특정된 컬럼, 다이오드 어레이 검출기(DAD), 컬럼 히터(55 °C로 설정), 샘플 오거나이저 (organizer) 및 바이너리 펌프를 구비한 Acquity UPLC(Waters) 시스템을 이용하여 LC 측정을 수행하였다. 컬럼으로부터의 유량을 MS 분광계에 분배하였다. MS 검출기에 전기 분무 이온화 공급원을 설치하였다. 0.02 초의 체류 시간을 이용하여, 0.18 초에 100 내지 1000회 스캔하여 질량 스펙트럼을 얻었다. 캐필러리 니들 전압은 3.5 kV이었고, 공급원 온도는 140 °C로 유지하였다. 질소를 네블라이저 가스로 사용하였다. Waters-Micromass MassLynx-Openlynx 데이터 시스템을 이용하여 데이터를 수집하였다.

- [0640] LCMS 일반 방법 C
- [0641] 하기 각 방법에 특정된 컬럼, 컬럼 히터, 다이오드 어레이 검출기(DAD) (220 nm의 파장 사용) 및 펌프를 구비한 Agilent 1100 모듈을 이용하여 HPLC 측정을 수행하였다. 컬럼으로부터의 유량을 Agilent MSD Series G1946C 및 G1956A에 분배하였다. MS 검출기에 API-ES(대기압 전기분무 이온화)을 설치하였다. 100 내지 1000회 스캔 하여 질량 스펙트럼을 얻었다. 캐필러리 니들 전압은 양 이온화 모드의 경우 2500V이고, 음 이온화 모드의 경우에는 3000V이었다. 프래그멘테이션(fragmentation) 전압은 50V이었다. 건조 가스 온도는 10 l/분의 흐름으로 350 °C로 유지하였다.
- [0642] LCMS - 방법 1
- [0643] 일반 방법 A 외에, 역상 HPLC를 Xterra MS C18 컬럼(3.5 μm, 4.6 × 100 mm) 상에서 1.6 ml/분의 유속으로 행하였다. 3개의 이동상(이동상 A: 95% 25 mM 암모늄아세테이트 + 5% 아세트오니트릴; 이동상 B: 아세트오니트릴; 이동상 C: 메탄올)을 사용하여, 100% A - 1% A, 49% B 및 50% C로 6.5 분에서 1% A 및 99% B로 1 분의 구배 조건을 행하고, 이 조건을 1 분간 유지한 후, 100% A로 1.5 분간 평형화시켰다. 10 μl의 주입량을 사용하였다. 콘 전압은 양 이온화 모드에 대해서는 10 V이고, 음 이온화 모드에 대해서는 20 V이었다.
- [0644] LCMS - 방법 2
- [0645] 일반 방법 A 외에, 역상 HPLC를 Atlantis C18 컬럼(3.5 μm, 4.6 × 100 mm) 상에서 1.6 ml/분의 유속으로 행하였다. 2개의 이동상(이동상 A: 70% 메탄올+30% H₂O; 이동상 B: H₂O 중의 0.1% 포름산/메탄올 95/5)을 사용하여, 100% B - 5% B + 95% A로 12 분의 구배 조건을 행하였다. 10 μl의 주입량을 사용하였다. 콘 전압은 양 이온화 모드에 대해서는 10 V이고, 음 이온화 모드에 대해서는 20 V이었다.
- [0646] LCMS - 방법 3
- [0647] 일반 방법 A 외에, 컬럼 히터를 60 °C로 설정하였다. 역상 HPLC를 Xterra MS C18 컬럼(3.5 μm, 4.6 × 100 mm) 상에서 1.6 ml/분의 유속으로 행하였다. 3개의 이동상(이동상 A: 95% 25 mM 암모늄 아세테이트 + 5% 아세트오니트릴; 이동상 B: 아세트오니트릴; 이동상 C: 메탄올)을 사용하여, 100% A - 50% B 및 50% C로 6.5 분에서 100% B로 0.5 분의 구배 조건을 행하고, 이 조건을 1 분간 유지한 후, 100% A로 1.5 분간 평형화시켰다. 10 μl의 주입량을 사용하였다. 콘 전압은 양 이온화 모드에 대해서는 10 V이고, 음 이온화 모드에 대해서는 20 V이었다.
- [0648] LCMS - 방법 4
- [0649] 일반 방법 C 외에, YMC-Pack ODS-AQ(50×2.0 mm, 5 μm) 컬럼 상에서 0.8 ml/분의 유속으로 행하였다. 2개의 이동상(이동상 A: 물+0.1% TFA; 이동상 B: 아세트오니트릴+0.05% TFA)을 사용하였다. 먼저, 90% A 및 10% B를 0.8 분동안 유지하였다. 이어서, 20% A 및 80% B로 3.7 분의 구배를 적용하고 3 분간 유지하였다. 전형적인 2 μl의 주입량을 사용하였다. 오븐 온도는 50 °C이었다. (MS 극성: 양성).
- [0650] LCMS - 방법 5
- [0651] 일반 방법 B 외에, 역상 UPLC(초고성능 액체 크로마토그래피)를 브릿지 에틸실록산/실리카 하이브리드(BEH) C18 컬럼(1.7 μm, 2.1 × 50 mm; Waters Acquity) 상에서 0.8 ml/분의 유속으로 행하였다. 2개의 이동상(이동상 A: H₂O중 0.1% 포름산/메탄올 95/5; 이동상 B: 메탄올)을 사용하여, 95% A 및 5% B - 5% A 및 95% B로 1.3 분의 구배 조건을 행하고, 0.2 분간 유지하였다. 0.5 μl의 주입량을 사용하였다. 콘 전압은 양 이온화 모드에 대해서는 10 V이고, 음 이온화 모드에 대해서는 20 V이었다.
- [0652] LCMS - 방법 6
- [0653] 일반 방법 C 외에, YMC-Pack ODS-AQ(50×2.0 mm, 5 μm) 컬럼 상에서 0.8 ml/분의 유속으로 행하였다. 2개의 이동상(이동상 A: 물+0.1% TFA; 이동상 B: 아세트오니트릴+0.05% TFA)을 사용하였다. 먼저, 100% A를 1 분동안 유지하였다. 이어서, 70% A 및 30% B로 4.5 분의 구배를 적용하고 2 분간 유지하였다. 전형적인 2 μl의 주입량을 사용하였다. 오븐 온도는 50 °C이었다. (MS 극성: 양성).
- [0654] LCMS - 방법 7
- [0655] 일반 방법 C 외에, YMC-Pack ODS-AQ(50×2.0 mm, 5 μm) 컬럼 상에서 0.8 ml/분의 유속으로 행하였다. 2개의 이동상(이동상 A: 물+0.1% TFA; 이동상 B: 아세트오니트릴+0.05% TFA)을 사용하였다. 먼저, 100% A를 1 분동안

유지하였다. 이어서, 40% A 및 60% B로 4 분의 구배를 적용하고 2.5 분간 유지하였다. 전형적인 2 μ l의 주입량을 사용하였다. 오븐 온도는 50 $^{\circ}$ C이었다. (MS 극성: 양성).

[0656] LCMS - 방법 8

[0657] 일반 방법 A 외에, Ultimate XB-C18(50 \times 2.1 mm, 5 μ m) 컬럼 상에서 0.8 ml/분의 유속으로 행하였다. 2개의 이동상(이동상 C: 10 mmol/L NH_4HCO_3 ; 이동상 D: 아세토니트릴)을 사용하였다. 먼저, 100% C를 1 분동안 유지하였다. 이어서, 40% C 및 60% D로 4 분의 구배를 적용하고 2.5 분간 유지하였다. 전형적인 2 μ l의 주입량을 사용하였다. 오븐 온도는 50 $^{\circ}$ C이었다. (MS 극성: 양성).

[0658] 표 F-6: 체류 시간(R_t , 분), $[\text{M}+\text{H}]^+$ 피크, LCMS 방법

Co. No.	R_t	$[\text{M}+\text{H}]^+$	LCMS Procedure	Co. No.	R_t	$[\text{M}+\text{H}]^+$	LCMS Procedure
3	4.56	431	3	218	4.74	476	8
12	1.44	495	5	219	4.85	502	8
5	1.28	465	5	220	5.27	511	8

[0659]

Co. No.	R_t	$[\text{M}+\text{H}]^+$	LCMS Procedure	Co. No.	R_t	$[\text{M}+\text{H}]^+$	LCMS Procedure
14	1.39	465	5	221	5.22	481	8
15	3.30	386	7	222	5.21	593	8
16	1.11	465	5	223	5.17	551	8
18	1.34	507	5	224	5.54	552	8
19	1.22	465	5	225	5.61	536	8
24	1.25	507	5	226	4.88	482	8
25	3.45	397	7	227	5.29	491	8
27	3.36	505	4	228	4.74	493	8
29	3.29	555	4	229	4.67	463	8
31	4.40	431	1	230	4.79	491	8
41	8.00	496	2	231	4.76	461	8
42	6.46	535	2	232	4.66	492	8
45	4.86	416	1	233	4.6	462	8
52	5.00	444	2	234	6.05	537	8
66	5.18	466	1	235	5.72	541	8
71	5.06	448	1	236	5.66	511	8
72	4.62	446	1	237	6.37	543	8
73	5.82	444	1	238	5.86	521	8
87	5.06	531	2	239	5.87	553	8
89	4.37	505	2	240	5.41	593	8
90	4.63	519	2	241	4.97	507	8
94	5.31	559	2	242	4.91	477	8
95	5.10	501	2	243	5.04	477	8
96	5.14	497	2	244	5.12	475	8
98	3.58	461	7	245	4.97	476	8
106	7.52	650	2	246	5.8	553	8
107	6.83	628	2	247	5.74	523	8
109	5.22	528	3	248	5.98	525	8
113	6.35	478	2	249	5.93	551	8
116	3.21	490	7	250	5.13	609	8
117	4.46	436	7	251	5.07	579	8
118	3.29	504	7	252	5.7	552	8
119	3.71	475	7	253	5.52	527	8
120	3.60	491	7	254	5.46	497	8
121	4.17	422	7	255	4.81	518	8
122	3.34	463	7	256	4.92	453	8
124	0.91	550	5	257	5.8	511	8
127	5.61	550	2	258	5.87	509	8

[0660]

Co. No.	R _t	[M+H] ⁺	LCMS Procedure	Co. No.	R _t	[M+H] ⁺	LCMS Procedure
128	4.13	530	2	259	4.74	488	8
132	4.05	485	1	260	5.56	497	8
135	4.71	446	3	261	5.53	495	8
142	7.77	482	2	262	5.86	536	8
144	3.29	499	7	263	5.49	522	8
146	6.33	579	2	264	5.1	502	8
155	4.61	519	3	265	5.6	525	8
161	4.07	545	7	266	5.76	510	8
162	4.13	501	7	267	5.06	482	8
163	3.12	515	4	268	4.97	483	8
164	8.39	500	2	269	5.47	568	8
166	5.15	476	7	270	5.14	508	8
167	4.57	530	6	271	3.47	530	7
168	4.09	489	7	272	3.98	503	7
175	5.57	521	1	273	3.31	543	4
176	3.9	552	7	274	3.58	544	7
177	4.53	551	7	275	5.89	529	8
178	4.03	531	7	276	3.66	571	4
179	3.3	515	4	277	4.28	573	7
180	3.27	503	4	278	3.89	519	7
181	5.15	558	6	279	3.99	503	7
182	4.46	547	7	280	6.41	572	8
183	5.91	501	6	281	3.68	574	7
184	5.52	489	8	282	5.38	495	8
185	4.09	519	7	283	6.23	543	8
186	6.13	536	8	284	5.07	491	8
187	4.8	498	8	285	4.96	559	8
188	5.51	526	8	286	5.38	497	8
189	5.21	538	8	287	4.95	567	8
190	5.52	522	8	288	4.99	532	8
191	3.41	559	4	289	5.15	548	8
192	3.69	483	7	290	3.37	461	7
193	3.49	529	4	291	5.93	594	8
194	4.7	468	8	292	5.42	552	8
195	3.8	496	7	293	5.98	535	8
196	3.64	557	4	294	5.96	537	8
197	4.8	560	8	295	4.74	518	8
198	3.58	530	7	296	4.68	461	8

[0661]

Co. No.	R _t	[M+H] ⁺	LCMS Procedure	Co. No.	R _t	[M+H] ⁺	LCMS Procedure
199	4.83	533	8	297	5.14	524	8
200	5.4	554	8	298	5.64	568	8
201	6.19	600	8	299	5.69	566	8
202	4.86	537	8	300	5.98	594	8
203	5.57	609	8	301	3.28	551	7
204	6.19	537	8	302	4.97	539	8
205	5.39	538	8	303	4.85	477	8
206	5.53	510	8	304	5.92	537	8
207	4.31	447	8	305	5.83	525	8
208	5.09	467	8	306	5.85	582	8
209	5.56	567	8	307	5.99	535	8
210	4.9	475	8	308	5.66	509	8
211	5.27	467	8	309	5.28	650	8
212	5.57	511	8	310	4.94	534	8
213	5.97	592	8	311	4.38	477	8
214	5.82	523	8	312	5.33	608	8
215	5.63	593	8	313	3.67	519	7
216	5.27	522	8	314	3.78	517	7
217	5.56	495	8				

[0662]

[0663]

표 F-7: 체류 시간(R_t, 분), [M+H]⁻ 피크, LCMS 방법

Co. No.	R _t	[M-H] ⁻	LCMS Procedure
56	4.83	549	3
112	5.53	498	3
154	5.66	531	2
40	4.72	537	3

[0664]

[0665]

C.3 선광도

[0666]

Perkin Elmer 341 편광계를 사용하여 선광도를 측정하였다. $[\alpha]_D^{20}$ 은 20 °C의 온도에서 나트륨 D-라인(589 nm)의 파장 광으로 측정된 선광도를 가리킨다*. 셀 경로길이는 10 cm이다. 실제 값 외에, 선광도를 측정하기 위하여 사용되는 용액의 농도 및 용매가 언급된다.

[0667]

* 화합물 (10)의 선광도는 23 °C에서 측정되었다(온도 조절 장치없이 측정).

[0668]

표 F-8 선광도

Co. No.	$[\alpha]_D^{20}$	concentration	solvent
10	+7.70°	0.4418 w/v %	DMF (23°C)
46	+8.07°	0.2726 w/v %	MeOH
47	-9.13°	0.4052 w/v %	MeOH
67	+9.09°	0.3850 w/v %	MeOH
68	-11.25°	0.4444 w/v %	MeOH
69	+8.31°	0.4212 w/v %	MeOH
70	-11.28°	0.3636 w/v %	MeOH
83	+9.77°	0.5934 w/v %	MeOH
84	-10.70°	0.3926 w/v %	MeOH
114	+9.56°	0.3662 w/v %	MeOH
124	-8.08°	0.3838 w/v %	MeOH
169	-9.35°	0.3744 w/v %	MeOH
174	-10.88°	0.3954 w/v %	MeOH
175	+9.98°	0.4310 w/v %	MeOH

[0669]

[0670]

C.4 SFC-MS

[0671]

일부 화합물에 대하여 초임계 유체 크로마토그래피-질량 분석법(SFC-MS, supercritical fluid chromatography-mass spectrometry)을 이산화탄소(CO₂) 전달을 위한 듀얼 펌프 제어 모듈(FCM-1200)과 제어기, 1 내지 150 °C 범위에서 온도를 조절하는 컬럼 히팅을 위한 열제어 모듈(TCM-1200) 및 6개의 상이한 컬럼에 대한 컬럼 선택 밸브(Valco, VICI, Houston, TX, 미국)를 포함하는 SFC 분석시스템(Berger Instruments사 제품, Newark, DE, 미국)으로 측정하였다. 광 다이오드 어레이 검출기(Agilent 1100, Waldbronn, 독일)를 고압(400 bar까지) 유동셀과 함께 구비하였고 CTC LC Mini PAL 오토샘플러(Leap Technologies, Carrboro, NC, 미국)가 장치되었다. 각각의 Z-일렉트로스프레이 계면을 가지는 ZQ 질량 분석기(Waters, Milford, MA, 미국)를 SFC-시스템과 연결하였다. 기기 제어, 데이터 수집 및 처리는 SFC ProNTo 소프트웨어와 Masslynx 소프트웨어로 이루어진 통합 플랫폼으로 수행되었다.

[0672]

화합물 (10)에 대하여 SFC-MS를 Chiralpak AD-H 컬럼 (500 x 4.6 mm) (Daicel Chemical Industries Ltd)에서 3 ml/분의 유속으로 수행하였을 때 100.0 %의 광학이성질체 과량이 검출되었다. 2개의 이동상(이동상 A: CO₂; 이동상 B: 0.2 % 2-프로필아민을 함유하는 메탄올)을 적용하여 1.6 %/분의 비율로 10 % B 내지 40 % B의 그라디언트를 수행하였다. 그런 다음 40 % B 내지 50 % B의 그라디언트를 2분 내에 적용하고 3.6분 동안 유지하였다. 컬럼의 온도를 50 °C로 고정하였다. 이 측정값은 라세믹 혼합물과 비교되었다.

[0673]

화합물 (67)에 대하여 SFC-MS를 Chiralpak AD-H 컬럼 (500 x 4.6 mm) (Daicel Chemical Industries Ltd)에서 3 ml/분의 유속으로 수행하였을 때 100.0 %의 광학이성질체 과량이 검출되었다. 2개의 이동상(이동상 A: CO₂; 이동상 B: 0.2 % 2-프로필아민을 함유하는 메탄올)을 적용하였다. 먼저 30 % B(그리고 70 % A)를 18.5 분 동안 유지하였다. 그런 다음 30 % B 내지 50 % B의 그라디언트를 2분 내에 적용하고 4.1분 동안 유지하였다. 컬럼의 온도를 50 °C로 고정하였다. 이 측정값은 라세믹 혼합물과 비교되었다.

[0674]

화합물 (67)에 대한 동일한 SFC-MS 조건을 화합물 (68), (69), (70)의 SFC-MS 측정에 사용하였다.

[0675]

화합물 (83)에 대하여 SFC-MS를 Chiralpak AD-H 컬럼 (500 x 4.6 mm) (Daicel Chemical Industries Ltd)에서 3 ml/분의 유속으로 수행하였을 때 100.0 %의 광학이성질체 과량이 검출되었다. 2개의 이동상(이동상 A: CO₂; 이동상 B: 0.2 % 2-프로필아민을 함유하는 메탄올)을 적용하였다. 먼저 40 % B(그리고 60 % A)를 19.5 분 동안 유지하였다. 그런 다음 40 % B 내지 50 % B의 그라디언트를 2분 내에 적용하고 4.1분 동안 유지하였다. 컬럼의 온도를 50 °C로 고정하였다. 이 측정값은 라세믹 혼합물과 비교되었다.

[0676]

화합물 (83)에 대한 동일한 SFC-MS 조건을 화합물 (84)의 SFC-MS 측정에 사용하였다.

- [0677] 화합물 (110)에 대하여 SFC-MS를 Chiralpak AD-H 컬럼 (500 x 4.6 mm) (Daicel Chemical Industries Ltd)에서 3 ml/분의 유속으로 수행하였을 때 100.0 %의 광학이성질체 과량이 검출되었다. 2개의 이동상(이동상 A: CO₂; 이동상 B: 0.2 % 2-프로필아민을 함유하는 메탄올)을 적용하였다. 먼저 35 % B(그리고 65 % A)를 19.0 분 동안 유지하였다. 그런 다음 35 % B 내지 50 % B의 그래디언트를 1.5분 내에 적용하고 4.1분 동안 유지하였다. 컬럼의 온도를 50 °C로 고정하였다. 이 측정값은 라세믹 혼합물과 비교되었다.
- [0678] 화합물 (110)에 대한 동일한 SFC-MS 조건을 화합물 (111)의 SFC-MS 측정에 사용하였다.
- [0679] 화합물 (114)에 대하여 SFC-MS를 Chiralpak AD-H 컬럼 (500 x 4.6 mm) (Daicel Chemical Industries Ltd)에서 3 ml/분의 유속으로 수행하였을 때 100.0 %의 광학이성질체 과량이 검출되었다. 2개의 이동상(이동상 A: CO₂; 이동상 B: 0.2 % 2-프로필아민을 함유하는 에탄올)을 적용하였다. 먼저 25 % B(그리고 75 % A)를 18.0 분 동안 유지하였다. 그런 다음 25 % B 내지 50 % B의 그래디언트를 2.5분 내에 적용하고 4.1분 동안 유지하였다. 컬럼의 온도를 50 °C로 고정하였다. 이 측정값은 라세믹 혼합물과 비교되었다.
- [0680] 화합물 (114)에 대한 동일한 SFC-MS 조건을 화합물 (124)의 SFC-MS 측정에 사용하였다.
- [0681] 화합물 (115)에 대하여 SFC-MS를 Chiralpak AD-H 컬럼 (500 x 4.6 mm) (Daicel Chemical Industries Ltd)에서 3 ml/분의 유속으로 수행하였을 때 100.0 %의 광학이성질체 과량이 검출되었다. 2개의 이동상(이동상 A: CO₂; 이동상 B: 0.2 % 2-프로필아민을 함유하는 메탄올)을 적용하였다. 먼저 40 % B(그리고 60 % A)를 19.5 분 동안 유지하였다. 그런 다음 40 % B 내지 50 % B의 그래디언트를 1분 내에 적용하고 4.1분 동안 유지하였다. 컬럼의 온도를 50 °C로 고정하였다. 이 측정값은 라세믹 혼합물과 비교되었다.
- [0682] 화합물 (138)에 대하여 스크리닝(비교할 수 있는 라세믹 혼합물 없음)을 4개의 상이한 컬럼(Chiralcel OJ-H, Chiralpak AD-H, Chiralcel OD-H, Chiralpak AS-H; 500 x 4.6 mm; Daicel Chemical Industries Ltd)과 3개의 상이한 용매(메탄올, 에탄올, 2-프로판올; 상기 용매는 0.2 % 2-프로필아민을 함유한다)로 수행하였을 때 100 %의 광학이성질체 과량이 확인되었다. SFC-MS를 상기한 컬럼 중 하나로 3 ml/분의 유속으로 실시하였다. 2개의 이동상(이동상 A: CO₂; 이동상 B: 0.2 % 2-프로필아민을 함유하는 상기한 용매 중 하나)을 적용하여 10 % B 내지 40 % B의 조건에서 18.75 분 동안 실행하였다. 그런 다음, 그래디언트를 40 % B 내지 50 % B로 2분 내에서 적용하고 3.6분 동안 유지하였다. 컬럼 온도를 50 °C로 고정하였다.
- [0683] *C. 5. NMR*
- [0684] 여러 화합물들에 대하여 ¹H NMR 스펙트럼을 Bruker DPX-360, Bruker DPX-400 또는 Bruker Avance 500 스펙트로미터에서 360 MHz, 400 MHz 및 500 MHz 각각에서 작동하는 표준 펄스 시퀀스로, CHLOROFORM-*d* 또는 DMSO-*d*₆를 용매로 하여 기록하였다. 화학적 이동(δ)은 내부 기준으로 사용되는 테트라메틸실란(TMS)과 관련하여 ppm (parts per million)으로 기록되었다.

Co.No.	Solvent	NMR data
83	CDCl ₃	δ ppm 1.98 - 2.10 (m, 4 H), 2.59 - 2.73 (m, 4 H), 3.73 (t, $J=4.8$ Hz, 4 H), 3.85 (t, $J=4.8$ Hz, 4 H), 3.89 - 4.08 (m, 3 H), 6.26 (t, $J=5.3$ Hz, 1 H), 6.98 (d, $J=9.5$ Hz, 1 H), 7.25 (d, $J=7.1$ Hz, 1 H), 7.51 (t, $J=7.8$ Hz, 1 H), 7.79 (d, $J=8.5$ Hz, 1 H), 8.28 (d, $J=9.5$ Hz, 1 H), 8.88 (s, 2 H)
127	CDCl ₃	δ ppm 1.76 - 1.96 (m, 4 H), 2.46 - 2.53 (m, 1 H), 2.56 - 2.64 (m, 1 H), 2.65 - 2.72 (m, 1 H), 2.82 (q, $J=10.9$ Hz, 1 H), 3.00 - 3.05 (m, 4 H), 3.72 - 3.80 (m, 4 H), 3.95 - 4.01 (m, 2 H), 4.04 - 4.08 (m, 1 H), 6.46 (t, $J=5.4$ Hz, 1 H), 7.01 (d, $J=9.5$ Hz, 1 H), 7.31 (d, $J=7.2$ Hz, 1 H), 7.50 (dd, $J=8.5, 7.1$ Hz, 1 H), 7.79 (d, $J=8.4$ Hz, 1 H), 8.37 (d, $J=9.5$ Hz, 1 H), 8.87 (s, 2 H)
175	CDCl ₃	δ ppm 0.59 - 0.65 (m, 2 H), 0.85 - 0.92 (m, 2 H), 1.97 - 2.11 (m, 4 H), 2.58 - 2.74 (m, 5 H), 3.89 - 4.08 (m, 3 H), 5.37 (br. s., 1 H), 6.32 (t, $J=5.2$ Hz, 1 H), 7.09 (d, $J=9.3$ Hz, 1 H), 7.23 (dd, $J=7.1, 1.1$ Hz, 1 H), 7.49 (dd, $J=8.5, 7.1$ Hz, 1 H), 7.71 (d, $J=8.5$ Hz, 1 H), 8.28 (d, $J=9.3$ Hz, 1 H), 8.88 (s, 1 H)
403	(CD ₃) ₂ SO	9.12 (s, 2H), 8.72 (s, 1H), 7.76 (d, $J=9.4$, 1H), 7.56 (d, $J=9.0$, 1H), 7.51 (d, $J=9.0$, 1H), 7.24 (d, $J=9.5$, 1H), 4.19 (t, $J=7.3$, 1H), 4.06 - 3.95 (m, $J=16.3, 6.6$, 1H), 3.95 - 3.84 (m, 1H), 3.75 - 3.69 (m, $J=5.1$, 4H), 3.68 - 3.62 (m, $J=5.2$, 4H), 2.71 - 2.60 (m, 2H), 2.60 - 2.52 (m, 2H), 2.05 - 1.91 (m, 4H).
404	CD ₃ OD	9.11 (s, 2H), 8.07 - 7.72 (m, 3H), 7.16 (br s, 1H), 4.33 - 4.08 (m, 3H), 3.79 (t, $J=4.6$, 4H), 3.68 (d, $J=7.4$, 2H), 3.58 (dd, $J=11.9, 7.9$, 1H), 3.46 (ddd, $J=8.1, 6.5, 3.3$, 1H), 3.37 - 3.33 (m, 1H), 3.19 - 3.05 (m, 1H), 2.97 - 2.74 (m, 5H), 2.35 (td, $J=12.8, 7.6$, 1H), 1.86 (dq, $J=13.4, 8.4$, 1H).
406	CD ₃ OD	9.09 (s, 2H), 8.05 (d, $J=9.7$, 1H), 7.96 - 7.84 (m, 1H), 7.74 (d, $J=9.1$, 1H), 7.22 (d, $J=9.7$, 1H), 4.37 - 3.97 (m, 7H), 3.89 - 3.71 (m, 5H), 3.03 (s, 6H), 2.90 - 2.64 (m, 5H), 2.53 - 2.37 (m, 1H).
407	CD ₃ OD	9.15 (s, 2H), 8.11 (d, $J=9.8$, 1H), 7.95 (d, $J=9.1$, 1H), 7.77 (d, $J=9.1$, 1H), 7.28 (d, $J=9.8$, 1H), 4.45 (dd, $J=8.9, 5.5$, 1H), 4.38 - 4.03 (m, 6H), 3.93 - 3.77 (m, 5H), 3.10 - 2.96 (m, 7H), 2.96 - 2.81 (m, 2H), 2.80 - 2.64 (m, 1H), 2.56 - 2.41 (m, 1H).
408	CD ₃ OD	9.09 (s, 2H), 7.83 (d, $J=9.4$, 1H), 7.68 (dd, $J=9.1, 0.6$, 1H), 7.54 (d, $J=9.0$, 1H), 7.27 (d, $J=9.4$, 1H), 4.35 - 4.03 (m, 3 H), 3.82 - 3.75 (m, 4H), 3.71 - 3.33 (m, 8H), 3.07 (d, $J=7.3, 2H$), 2.93 - 2.69 (m, 4H), 2.23 (dt, $J=13.6, 6.8$, 1H), 1.09 (d, $J=6.6$, 6H).
409	CD ₃ OD	9.11 (s, 2H), 7.84 (d, $J=9.4$, 1H), 7.70 (d, $J=9.1$, 1H), 7.54 (d, $J=9.0$, 1H), 7.30 (d, $J=9.5$, 1H), 4.34 (dd, $J=8.9, 5.5$, 1H), 4.26 - 3.87 (m, 5H), 3.87 - 3.73 (m, 4H), 3.66 - 3.50 (m, 4H), 3.04 - 2.72 (m, 6H), 1.16 - 0.92 (m, 4H).

[0685]

410	CD3OD	9.12 (s, 2H), 7.83 (d, $J = 9.5$, 1H), 7.69 (d, $J = 9.1$, 1H), 7.54 (d, $J = 9.0$, 1H), 7.28 (d, $J = 9.4$, 1H), 4.35 (dd, $J = 8.9, 5.5$, 1H), 4.18 (ddd, $J = 22.7, 13.7, 7.2$, 2H), 3.87 – 3.75 (m, 4H), 3.73 – 3.37 (m, 9H), 3.04 – 2.75 (m, 4H), 1.41 (d, $J = 6.6$, 6H).
411	CD3OD	9.07 (s, 2H), 7.83 (d, $J = 9.4$, 1H), 7.68 (d, $J = 9.1$, 1H), 7.54 (d, $J = 9.0$, 1H), 7.27 (d, $J = 9.4$, 1H), 4.27 – 4.02 (m, 3H), 3.83 – 3.15 (m, 14H), 2.88 – 2.62 (m, 4H), 1.40 (t, $J = 7.3$, 3H).
412	CD3OD	9.10 (s, 2H), 7.76 (d, $J = 9.2$, 1H), 7.71 (d, $J = 9.0$, 1H), 7.61 (d, $J = 9.0$, 1H), 6.97 (d, $J = 9.3$, 1H), 4.27 (dd, $J = 8.7, 5.5$, 1H), 4.23 – 4.03 (m, 2H), 3.94 – 3.86 (m, 2H), 3.81 – 3.71 (m, 4H), 3.52 – 3.43 (m, 2H), 3.01 (s, 6H), 2.92 – 2.81 (m, 2H), 2.82 – 2.70 (m, 2H).
413	CD3OD	9.14 (s, 2H), 7.89 (d, $J = 9.6$, 1H), 7.77 (d, $J = 9.0$, 1H), 7.60 (d, $J = 9.0$, 1H), 7.35 (d, $J = 9.7$, 1H), 4.51 (d, $J = 13.3$, 1H), 4.46 – 4.36 (m, 1H), 4.26 (dd, $J = 13.7, 5.4$, 1H), 4.18 (dd, $J = 13.6, 9.4$, 1H), 4.05 (d, $J = 13.8$, 1H), 3.88 – 3.75 (m, 4H), 3.66 – 3.39 (m, 3H), 3.09 – 2.96 (m, 2H), 2.95 – 2.81 (m, 2H), 2.25 – 2.11 (m, 1H), 2.04 – 1.88 (m, 1H), 1.86 – 1.67 (m, 2H).
414	CD3OD	9.02 (s, 2H), 7.66 – 7.51 (m, 2H), 7.43 (d, $J = 9.0$, 1H), 7.12 (d, $J = 9.5$, 1H), 4.13 – 3.91 (m, 3H), 3.82 – 3.61 (m, 8H), 2.69 – 2.46 (m, 4H), 1.79 – 1.53 (m, 6H).
415	(CD3)2SO	9.04 (s, $J = 20.3$, 2H), 8.66 (t, $J = 5.5$, 1H), 7.63 (d, $J = 9.3$, 1H), 7.51 (d, $J = 9.0$, 1H), 7.44 (d, $J = 9.0$, 1H), 6.86 (d, $J = 9.3$, 1H), 4.06 – 3.78 (m, 3H), 3.68 – 3.44 (m, 8H), 2.56 – 2.43 (m, 4H), 2.03 – 1.85 (m, 4H).
416	(CD3)2SO	9.06 (s, 2H), 8.65 (t, $J = 5.5$, 1H), 7.66 (d, $J = 9.2$, 1H), 7.53 (d, $J = 9.1$, 1H), 7.46 (d, $J = 9.1$, 1H), 6.68 (d, $J = 9.2$, 1H), 4.09 (app t, $J = 7.5$, 4H), 4.04 – 3.78 (m, 3H), 3.64 – 3.50 (m, 4H), 2.47 – 2.24 (m, 6H).
417	(CD3)2SO	9.12 (s, $J = 10.6$, 2H), 8.81 – 8.75 (m, 1H), 7.81 – 7.73 (m, 1H), 7.69 – 7.54 (m, 2H), 7.41 – 7.30 (m, 1H), 4.27 – 4.20 (m, 1H), 4.06 – 3.98 (m, 1H), 3.95 – 3.88 (m, 1H), 3.79 – 3.71 (m, 4H), 2.72 – 2.64 (m, 2H), 2.63 – 2.56 (m, 2H), 2.04 – 1.95 (m, 4H), 1.71 – 1.65 (m, 2H), 1.64 – 1.58 (m, 4H).
418	(CD3)2SO	9.13 (s, 2H), 8.92 – 8.84 (m, 1H), 8.00 – 7.80 (m, 2H), 7.78 – 7.69 (m, 1H), 7.28 – 7.10 (m, 1H), 4.22 (t, $J = 7.2$, 1H), 4.06 – 4.00 (m, 1H), 3.96 – 3.89 (m, 1H), 3.68 (s, 4H), 2.69 – 2.63 (m, 2H), 2.60 – 2.54 (m, 2H), 2.09 – 2.03 (m, 4H), 2.03 – 1.94 (m, 4H).
419	(CD3)2SO	9.13 (s, 2H), 8.89 (t, $J = 5.7$, 1H), 7.90 (d, $J = 9.4$, 1H), 7.77 – 7.69 (m, 2H), 6.94 (d, $J = 9.3$, 1H), 4.42 – 4.33 (m, 4H), 4.23 (t, $J = 7.3$, 1H), 4.07 – 3.99 (m, 1H), 3.94 – 3.87 (m, 1H), 2.70 – 2.55 (m, 3H), 2.49 – 2.44 (m, 3H), 2.03 – 1.93 (m, 4H).
420	(CD3)2SO	10.01 (s, 1H), 9.13 (s, 2H), 8.78 (t, $J = 5.8$, 1H), 7.77 (d, $J = 9.2$, 1H), 7.61 (d, $J = 9.0$, 1H), 7.56 (d, $J = 9.0$, 1H), 6.98 (d, $J = 9.3$, 1H), 4.24 (t, $J = 7.4$, 1H), 4.07 – 3.97 (m, 3H), 3.96 – 3.89 (m, 1H), 3.86 – 3.79 (m, 1H),

[0686]

		3.56 (dd, $J = 18.5$, 8.2, 1H), 2.89 (s, $J = 4.3$, 6H), 2.72 – 2.54 (m, 4H), 2.29 – 2.19 (m, 1H), 2.04 – 1.96 (m, 4H).
421	(CD3)2SO	10.00 – 9.89 (m, 1H), 9.13 (s, 2H), 8.77 (t, $J = 5.8$, 1H), 7.77 (d, $J = 7.1$, 1H), 7.60 (d, $J = 9.1$, 1H), 7.55 (d, $J = 9.0$, 1H), 6.97 (d, $J = 9.3$, 1H), 4.26 – 4.20 (m, 1H), 4.07 – 3.98 (m, 3H), 3.96 – 3.88 (m, 1H), 3.87 – 3.78 (m, 1H), 3.75 – 3.65 (m, 1H), 3.55 (dd, $J = 18.4$, 8.2, 1H), 2.89 (s, $J = 5.0$, 6H), 2.71 – 2.55 (m, 4H), 2.29 – 2.21 (m, 1H), 2.04 – 1.95 (m, 4H).
422	(CD3)2SO	9.71 – 9.53 (m, 1H), 9.14 (d, $J = 6.1$, 2H), 8.78 (t, $J = 5.8$, 1H), 7.67 (d, $J = 9.3$, 1H), 7.62 – 7.52 (m, 2H), 6.87 (d, $J = 9.3$, 1H), 4.25 (t, $J = 7.1$, 1H), 4.10 – 3.98 (m, 1H), 3.95 – 3.83 (m, 1H), 3.81 – 3.71 (m, 2H), 3.38 – 3.29 (m, 2H), 2.88 (s, 6H), 2.76 – 2.56 (m, 4H), 2.08 – 1.93 (m, 4H).
423	(CD3)2SO	9.14 (s, 2H), 8.77 (t, $J = 5.8$, 1H), 8.03 – 7.96 (m, 2H), 7.77 (d, $J = 9.4$, 1H), 7.60 – 7.51 (m, 2H), 7.27 (d, $J = 9.5$, 1H), 4.55 – 4.43 (m, 1H), 4.31 – 4.20 (m, 1H), 4.10 – 3.98 (m, 2H), 3.97 – 3.86 (m, 1H), 3.30 – 3.18 (m, 3H), 2.77 – 2.56 (m, 4H), 2.08 – 1.94 (m, 5H), 1.90 – 1.79 (m, 1H), 1.70 – 1.49 (m, 2H).
424	(CD3)2SO	9.14 (s, 2H), 8.77 (t, $J = 5.7$, 1H), 8.04 – 7.97 (m, 2H), 7.77 (d, $J = 9.4$, 1H), 7.59 – 7.51 (m, 2H), 7.27 (d, $J = 9.5$, 1H), 4.50 (d, $J = 9.2$, 1H), 4.30 – 4.20 (m, 1H), 4.12 – 3.97 (m, 2H), 3.96 – 3.88 (m, 1H), 3.31 – 3.18 (m, 3H), 2.76 – 2.56 (m, 4H), 2.10 – 1.94 (m, 5H), 1.90 – 1.79 (m, 1H), 1.69 – 1.48 (m, 2H).
425	(CD3)2SO	9.14 (s, 2H), 8.79 (t, $J = 5.8$, 1H), 7.85 (d, $J = 9.5$, 1H), 7.64 – 7.60 (m, 1H), 7.57 (d, $J = 9.0$, 1H), 7.38 (d, $J = 9.5$, 1H), 4.83 – 4.53 (m, 2H), 4.26 (t, $J = 7.1$, 1H), 4.09 – 3.88 (m, 2H), 3.74 – 3.51 (m, 2H), 3.44 – 3.14 (m, 4H), 2.99 – 2.88 (m, 1H), 2.77 – 2.55 (m, 4H), 2.01 (t, $J = 14.0$, 4H), 1.05 – 0.96 (m, 2H), 0.91 – 0.81 (m, 2H).
426	(CD3)2SO	9.41 (s, 1H), 9.14 (s, 2H), 8.78 (t, $J = 5.9$, 1H), 7.84 (d, $J = 9.4$, 1H), 7.61 (d, $J = 9.1$, 1H), 7.57 (d, $J = 9.0$, 1H), 7.35 (d, $J = 9.5$, 1H), 4.59 (d, $J = 14.0$, 2H), 4.24 (t, $J = 7.1$, 1H), 4.08 – 3.87 (m, 2H), 3.62 (d, $J = 11.6$, 2H), 3.44 – 3.33 (m, 2H), 3.17 – 2.97 (m, 4H), 2.74 – 2.55 (m, 4H), 2.18 – 2.07 (m, 1H), 2.05 – 1.94 (m, 4H), 0.99 (d, $J = 6.6$, 6H).
427	(CD3)2SO	9.55 (s, 1H), 9.13 (s, 2H), 8.78 (t, $J = 5.9$, 1H), 7.84 (d, $J = 9.5$, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.36 (d, $J = 9.5$, 1H), 4.70 (d, $J = 13.9$, 2H), 4.23 (t, $J = 7.2$, 1H), 4.08 – 3.86 (m, 2H), 3.62 – 3.49 (m, 3H), 3.33 – 3.19 (m, 2H), 3.18 – 3.04 (m, 2H), 2.75 – 2.53 (m, 4H), 2.05 – 1.94 (m, 4H), 1.29 (d, $J = 6.6$, 6H).
428	(CD3)2SO	9.65 (s, 1H), 9.13 (s, 2H), 8.78 (t, $J = 5.9$, 1H), 7.85 (d, $J = 9.4$, 1H), 7.65 – 7.54 (m, 2H), 7.36 (d, $J = 9.5$, 1H), 4.65 (d, $J = 14.2$, 2H), 4.24 (t, $J = 7.2$, 1H), 4.08 – 3.86 (m, 2H), 3.62 (d, $J = 11.9$, 2H), 3.34 – 3.14 (m, 4H), 3.07 (d, $J = 11.6$, 2H), 2.64 (d, $J = 22.2$, 4H), 2.00 (t, $J = 14.0$, 4H), 1.26 (t, $J = 7.3$, 3H).
429	(CD3)2SO	9.74 – 9.62 (m, 1H), 9.13 (s, 2H), 8.73 (t, $J = 5.1$, 1H), 7.77 (d, $J = 9.4$,

[0687]

		1H), 7.58 (d, $J = 9.0$, 1H), 7.54 (d, $J = 9.0$, 1H), 7.29 (d, $J = 9.5$, 1H), 4.68 (d, $J = 12.7$, 1H), 4.29 – 4.22 (m, 1H), 4.21 – 4.14 (m, 1H), 4.08 – 3.86 (m, 2H), 3.47 – 3.37 (m, 1H), 3.35 – 3.25 (m, 1H), 3.21 – 3.11 (m, 1H), 2.87 (s, 6H), 2.74 – 2.57 (m, 4H), 2.15 – 2.07 (m, 1H), 2.06 – 1.95 (m, 4H), 1.92 – 1.83 (m, 1H), 1.83 – 1.74 (m, 1H), 1.59 – 1.46 (m, 1H).
430	CD3OD	¹ H NMR (600 MHz, MeOD) δ 9.06 (s, 2H), 8.00 – 7.91 (m, 1H), 7.84 – 7.74 (m, 2H), 7.17 (d, $J = 8.5$, 1H), 4.20 – 4.11 (m, 2H), 4.10 – 4.02 (m, 1H), 3.99 – 3.90 (m, 1H), 3.75 (t, $J = 4.7$, 4H), 3.73 – 3.63 (m, 3H), 3.61 – 3.55 (m, 1H), 3.37 – 3.34 (m, 1H), 2.79 – 2.70 (m, 2H), 2.70 – 2.63 (m, 2H).
431	CD3OD	¹ H NMR (600 MHz, MeOD) δ 9.09 (s, 2H), 7.91 (d, $J = 9.3$, 1H), 7.84 (d, $J = 8.5$, 1H), 7.76 (d, $J = 9.0$, 1H), 7.11 (d, $J = 9.4$, 1H), 4.25 – 4.15 (m, 2H), 4.14 – 4.05 (m, 1H), 3.77 (t, $J = 4.6$, 4H), 3.73 (t, $J = 5.9$, 2H), 3.67 (t, $J = 6.9$, 2H), 2.87 – 2.76 (m, 2H), 2.76 – 2.69 (m, 2H), 2.02 – 1.91 (m, 2H).
432	CD3OD	¹ H NMR (600 MHz, MeOD) δ 9.06 (s, 2H), 7.95 (d, $J = 7.5$, 1H), 7.83 (d, $J = 7.5$, 1H), 7.78 (d, $J = 8.9$, 1H), 7.16 (d, $J = 7.5$, 1H), 4.24 – 4.09 (m, 3H), 4.09 – 4.01 (m, 1H), 3.95 – 3.85 (m, 2H), 3.83 – 3.71 (m, 6H), 3.66 – 3.52 (m, 1H), 2.79 – 2.58 (m, 4H), 2.22 – 2.09 (m, 1H), 2.04 – 1.91 (m, 3H), 1.78 – 1.67 (m, 1H).
433	CD3OD	¹ H NMR (600 MHz, MeOD) δ 9.16 (s, 2H), 8.01 (d, $J = 9.8$, 1H), 7.92 (d, $J = 9.1$, 1H), 7.71 (d, $J = 9.1$, 1H), 7.40 (d, $J = 9.9$, 1H), 4.48 – 4.41 (m, 1H), 4.31 – 4.16 (m, 2H), 3.94 – 3.87 (m, 2H), 3.82 (t, $J = 4.7$, 4H), 3.40 (s, 3H), 3.14 – 3.08 (m, 2H), 3.06 – 2.99 (m, 2H), 2.94 – 2.86 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.18 – 2.08 (m, 2H).
434	CD3OD	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.01 (s, 2H), 7.58 (dd, $J = 9.1$, 3.7, 2H), 7.50 – 7.18 (m, 6H), 6.82 (d, $J = 9.2$, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.14 – 3.95 (m, 3H), 3.82 – 3.67 (m, 4H), 2.70 – 2.51 (m, 4H).
435	CD3OD	¹ H NMR (600 MHz, MeOD) δ 9.11 (s, 2H), 8.88 (s, 1H), 8.73 (d, $J = 5.1$, 1H), 8.49 (d, $J = 8.1$, 1H), 7.92 (dd, $J = 8.0$, 5.5, 1H), 7.87 (d, $J = 9.3$, 1H), 7.74 (d, $J = 9.1$, 1H), 7.65 (d, $J = 9.0$, 1H), 7.10 (d, $J = 8.7$, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.32 – 4.26 (m, 1H), 4.23 – 4.10 (m, 2H), 3.78 (t, $J = 4.6$, 4H), 2.93 – 2.84 (m, 2H), 2.82 – 2.74 (m, 2H).
436	CD3OD	¹ H NMR (600 MHz, MeOD) δ 9.12 (s, 2H), 7.85 (d, $J = 9.5$, 1H), 7.69 (dt, $J = 5.8$, 2.9, 1H), 7.53 (d, $J = 9.0$, 1H), 7.33 (d, $J = 9.5$, 1H), 4.80 – 4.73 (m, 2H), 4.39 – 4.31 (m, 1H), 4.25 – 4.19 (m, 1H), 4.19 – 4.11 (m, 1H), 3.80 (t, $J = 4.7$, 4H), 3.49 – 3.40 (m, 2H), 3.04 – 2.91 (m, 4H), 2.87 – 2.78 (m, 2H), 1.42 (d, $J = 6.6$, 6H).
437	CD3OD	¹ H NMR (600 MHz, MeOD) δ 9.06 (s, 2H), 8.01 – 7.94 (m, 1H), 7.91 – 7.85 (m, 1H), 7.79 (d, $J = 9.0$, 1H), 7.38 – 7.22 (m, 6H), 7.16 (d, $J = 9.6$, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.20 – 4.11 (m, 2H), 4.10 – 4.03 (m, 1H), 3.75 (t, $J =$

[0688]

		4.6, 4H), 2.78 – 2.63 (m, 4H), 2.40 (s, 4H), 2.37 – 2.31 (m, 1H). 1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.01 (s, 2H), 7.58 (d, J = 9.3, 2H), 7.49 – 7.35 (m, 3H), 7.07 – 6.98 (m, 2H), 6.81 (d, J = 9.3, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.13 – 3.94 (m, 3H), 3.71 (t, J = 4.5, 4H), 2.69 – 2.51 (m, 4H).
438	CD3OD	
439	CD3OD	1H NMR (600 MHz, MeOD) δ 9.08 (s, 2H), 7.78 (d, J = 9.3, 1H), 7.74 (d, J = 9.1, 1H), 7.62 (d, J = 9.0, 1H), 6.98 (d, J = 9.3, 1H), 4.25 – 4.20 (m, 1H), 4.20 – 4.14 (m, 1H), 4.14 – 4.07 (m, 1H), 3.96 (t, J = 5.9, 2H), 3.94 – 3.92 (m, 4H), 3.77 (t, J = 4.6, 4H), 3.50 (t, J = 5.9, 2H), 3.48 – 3.43 (m, 4H), 2.87 – 2.79 (m, 2H), 2.78 – 2.71 (m, 2H).
440	CD3OD	1H NMR (600 MHz, MeOD) δ 9.10 (s, 2H), 8.06 – 7.91 (m, 1H), 7.91 – 7.82 (m, 1H), 7.78 (d, J = 9.0, 1H), 7.19 – 7.10 (m, 1H), 6.97 – 6.90 (m, 2H), 6.89 – 6.83 (m, 1H), 6.04 – 5.95 (m, 2H), 4.64 (d, J = 21.3, 2H), 4.32 – 4.17 (m, 2H), 4.15 – 4.06 (m, 1H), 3.77 (t, J = 4.6, 4H), 2.89 – 2.80 (m, 2H), 2.80 – 2.68 (m, 2H).
441	CD3OD	1H NMR (600 MHz, MeOD) δ 9.13 (s, 2H), 8.04 (d, J = 9.9, 1H), 7.88 (d, J = 9.1, 1H), 7.74 (d, J = 9.1, 1H), 7.53 (d, J = 10.0, 1H), 4.43 – 4.34 (m, 1H), 4.29 – 4.22 (m, 1H), 4.22 – 4.14 (m, 1H), 4.00 – 3.96 (m, 4H), 3.94 – 3.90 (m, 4H), 3.81 (t, J = 4.6, 4H), 3.03 – 2.92 (m, 2H), 2.89 – 2.82 (m, 2H), 2.16 – 2.11 (m, 4H), 1.82 – 1.70 (m, 2H).
442	CD3OD	1H NMR (600 MHz, MeOD) δ 9.12 (s, 2H), 8.07 (d, J = 10.0, 1H), 7.88 (dd, J = 9.1, 0.6, 1H), 7.75 (d, J = 9.1, 1H), 7.55 (d, J = 10.0, 1H), 4.61 – 4.54 (m, 2H), 4.36 – 4.30 (m, 1H), 4.30 – 4.20 (m, 2H), 4.18 – 4.11 (m, 1H), 3.80 (t, J = 4.7, 4H), 3.51 – 3.39 (m, 4H), 2.96 – 2.87 (m, 2H), 2.86 – 2.78 (m, 2H), 2.40 (t, J = 8.1, 2H), 2.09 – 2.01 (m, 2H), 1.98 – 1.89 (m, 4H).
443	CD3OD	1H NMR (600 MHz, MeOD) δ 9.09 (s, 2H), 8.13 – 8.06 (m, 1H), 7.97 – 7.85 (m, 1H), 7.77 (dd, J = 9.0, 2.6, 1H), 7.67 – 7.23 (m, 1H), 5.02 – 4.87 (m, 2H), 4.29 – 4.17 (m, 2H), 4.16 – 4.04 (m, 2H), 4.01 – 3.84 (m, 3H), 3.78 (t, J = 4.6, 4H), 3.75 – 3.70 (m, 1H), 2.92 – 2.80 (m, 2H), 2.80 – 2.71 (m, 2H), 2.26 – 2.15 (m, 3H), 2.15 – 1.90 (m, 4H).
444	CD3OD	1H NMR (600 MHz, MeOD) δ 9.12 (s, 2H), 7.85 (d, J = 9.6, 1H), 7.74 (d, J = 9.1, 1H), 7.58 (d, J = 9.0, 1H), 7.26 (d, J = 9.6, 1H), 4.36 – 4.29 (m, 1H), 4.25 – 4.11 (m, 4H), 3.94 (t, J = 6.1, 2H), 3.80 (t, J = 4.6, 4H), 3.55 – 3.49 (m, 2H), 3.36 – 3.34 (m, 2H), 2.98 – 2.88 (m, 2H), 2.86 – 2.78 (m, 2H), 2.31 – 2.21 (m, 2H).
445	CD3OD	1H NMR (600 MHz, MeOD) δ 9.02 (s, 2H), 7.68 (d, J = 9.4, 1H), 7.59 (dd, J = 9.0, 0.6, 1H), 7.46 (d, J = 9.0, 1H), 7.18 (d, J = 9.5, 1H), 4.63 – 4.57 (m, 2H), 4.09 – 3.96 (m, 3H), 3.71 (t, J = 4.6, 4H), 3.17 – 3.10 (m, 2H), 2.93 – 2.84 (m, 1H), 2.66 – 2.50 (m, 4H), 2.07 – 2.01 (m, 2H), 1.80 – 1.69 (m, 2H).
446	CD3OD	1H NMR (600 MHz, MeOD) δ 9.10 (s, 2H), 8.07 (d, J = 9.9, 1H), 7.87 (d,

[0689]

		J = 9.1, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.74 (d, J = 9.0, 1H), 7.55 (d, J = 10.0, 1H), 4.64 (d, J = 13.8, 2H), 4.35 - 4.25 (m, 2H), 4.25 - 4.19 (m, 1H), 4.17 - 4.08 (m, 1H), 3.78 (t, J = 4.6, 4H), 3.49 (t, J = 12.3, 2H), 2.94 - 2.83 (m, 2H), 2.83 - 2.74 (m, 2H), 2.28 - 2.19 (m, 2H), 2.18 - 2.06 (m, 2H).
447	CD3OD	¹ H NMR (600 MHz, MeOD) δ 9.05 (s, 2H), 7.98 (d, J = 9.3, 1H), 7.81 (d, J = 9.0, 1H), 7.75 (d, J = 9.0, 1H), 7.15 (d, J = 9.6, 1H), 7.10 - 7.04 (m, 2H), 6.99 - 6.93 (m, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.17 - 4.01 (m, 3H), 3.73 (t, J = 4.6, 4H), 2.72 - 2.66 (m, 2H), 2.66 - 2.59 (m, 2H).
448	CD3OD	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.28 (s, 2H), 7.94 - 7.81 (m, 2H), 7.72 (d, J = 9.0, 1H), 7.09 (d, J = 9.3, 1H), 4.96 - 4.85 (m, 1H), 4.58 - 4.31 (m, 2H), 3.42 - 3.21 (m, 4H), 3.18 (s, 3H), 1.97 - 1.83 (m, 4H), 1.63 (s, 2H).
449	CD3OD	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.30 (s, 2H), 7.99 (d, J = 10.0, 1H), 7.92 (d, J = 9.1, 1H), 7.72 (d, J = 9.1, 1H), 7.39 (d, J = 10.0, 1H), 4.94 (dd, J = 10.3, 4.9, 1H), 4.63 - 4.29 (m, 2H), 3.44 (s, 6H), 3.42 - 3.25 (m, 4H), 1.93 (d, J = 5.0, 4H), 1.65 (s, 2H).
450	CD3OD	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.30 (s, 2H), 7.93 (d, J = 9.6, 1H), 7.84 (d, J = 9.1, 1H), 7.66 (dd, J = 9.1, 1.1, 1H), 7.17 (d, J = 9.6, 1H), 4.95 (dd, J = 10.1, 5.0, 1H), 4.55 - 4.35 (m, 2H), 4.16 - 3.83 (m, 5H), 3.56 - 3.30 (m, 4H), 2.83 (d, J = 1.1, 3H), 2.70 - 2.56 (m, 1H), 2.48 - 2.33 (m, 1H), 2.00 - 1.88 (m, 4H), 1.76 - 1.58 (m, 2H).
451	CD3OD	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.30 (s, 2H), 7.94 (dd, J = 9.6, 1.8, 1H), 7.85 (d, J = 9.1, 1H), 7.66 (d, J = 9.1, 1H), 7.17 (d, J = 9.7, 1H), 4.95 (dd, J = 10.2, 5.2, 1H), 4.60 - 4.35 (m, 2H), 4.21 - 3.82 (m, 6H), 3.59 - 3.30 (m, 4H), 2.83 (s, 3H), 2.72 - 2.57 (m, 1H), 2.49 - 2.33 (m, 1H), 1.99 - 1.84 (m, 4H), 1.73 - 1.55 (m, 2H).
452	CD3OD	9.13 - 8.94 (m, 2H), 8.11 - 7.96 (m, 1H), 7.91 - 7.80 (m, 1H), 7.80 - 7.72 (m, 1H), 7.57 - 7.41 (m, 1H), 4.21 - 3.97 (m, 6H), 3.85 - 3.68 (m, 6H), 2.70 (d, J = 25.6, 4H), 2.06 (s, 2H), 1.81 - 1.67 (m, 2H)
453	CD3OD	9.07 (s, 2H), 8.06 (d, J = 9.9, 1H), 7.79 (dd, J = 52.8, 9.1, 2H), 7.49 (d, J = 9.9, 1H), 4.40 - 4.22 (m, 2H), 4.21 - 4.13 (m, 2H), 4.12 - 4.02 (m, 2H), 3.81 - 3.68 (m, 6H), 3.46 - 3.35 (m, 1H), 3.10 - 3.01 (m, 1H), 2.84 - 2.60 (m, 4H), 1.29 (d, J = 6.2, 3H)
454	CD3OD	9.04 (s, 2H), 8.04 (d, J = 10.0, 1H), 7.81 (dd, J = 42.0, 9.1, 2H), 7.52 (d, J = 10.0, 1H), 4.18 - 3.87 (m, 7H), 3.84 - 3.69 (m, 5H), 2.74 - 2.57 (m, 4H), 2.05 (t, J = 15.4, 2H), 1.79 (d, J = 14.7, 2H)
455	CD3OD	8.98 (s, 2H), 7.74 (d, J = 9.5, 1H), 7.59 (d, J = 9.0, 1H), 7.44 (d, J = 9.0, 1H), 7.18 (d, J = 9.5, 1H), 4.17 - 3.94 (m, 3H), 3.89 - 3.77 (m, 2H), 3.68 (t, J = 4.5, 4H), 3.60 - 3.21 (m, 10H), 2.82 - 2.56 (m, 4H)
456	CD3OD	9.12 - 9.01 (m, 2H), 8.01 - 7.87 (m, 1H), 7.86 - 7.73 (m, 2H), 7.21 - 7.07 (m, 1H), 4.32 - 4.20 (m, 1H), 4.19 - 3.97 (m, 3H), 3.87 - 3.66 (m, 5H), 3.66 - 3.55 (m, 1H), 2.77 - 2.58 (m, 4H), 1.40 - 1.30 (m, 3H)

[0690]

457	CD3OD	9.22 – 8.91 (m, 2H), 8.07 – 7.67 (m, 3H), 7.20 – 6.97 (m, 1H), 4.20 – 3.96 (m, 4H), 3.81 – 3.67 (m, 4H), 2.75 – 2.54 (m, 4H), 1.81 – 1.67 (m, 2H), 1.42 – 1.30 (m, 3H), 1.11 – 0.97 (m, 3H)
458	CD3OD	9.10 – 8.99 (m, 2H), 8.08 – 7.98 (m, 1H), 7.83 – 7.69 (m, 2H), 7.05 – 6.95 (m, 1H), 4.76 – 4.65 (m, 2H), 4.33 – 4.22 (m, 2H), 4.19 – 3.99 (m, 3H), 3.79 – 3.67 (m, 4H), 2.76 – 2.55 (m, 4H)
459	CD3OD	9.06 (s, 2H), 8.05 (d, J = 9.9, 1H), 7.84 (dd, J = 71.9, 9.1, 2H), 7.47 (d, J = 10.0, 1H), 4.19 – 3.93 (m, 9H), 3.86 – 3.79 (m, 2H), 3.74 (t, J = 4.6, 4H), 2.76 – 2.58 (m, 4H), 2.12 – 2.02 (m, 2H)
460	CD3OD	9.10 (s, 2H), 7.96 – 7.87 (m, 1H), 7.70 (dd, J = 51.7, 9.1, 2H), 7.13 (d, J = 9.3, 1H), 5.32 – 5.23 (m, 1H), 4.69 – 4.62 (m, 1H), 4.32 – 4.06 (m, 3H), 3.98 – 3.81 (m, 2H), 3.81 – 3.73 (m, 4H), 3.53 – 3.46 (m, 2H), 2.93 – 2.69 (m, 4H), 2.27 (dd, J = 69.9, 11.2, 2H)
461	CD3OD	9.04 (s, 2H), 8.14 – 8.01 (m, 1H), 7.90 – 7.73 (m, 2H), 5.33 – 5.21 (m, 1H), 5.13 – 5.05 (m, 1H), 4.99 – 4.90 (m, 1H), 4.17 – 3.51 (m, 10H), 2.71 – 2.54 (m, 4H), 2.31 – 2.14 (m, 3H), 2.04 – 1.95 (m, 2H)
462	CD3OD	9.05 (s, 2H), 8.01 (d, J = 10.0, 1H), 7.87 (dd, J = 68.4, 9.1, 2H), 7.38 (d, J = 10.0, 1H), 4.19 – 3.99 (m, 3H), 3.83 (q, J = 7.2, 4H), 3.73 (t, J = 4.6, 4H), 2.62 (dt, J = 11.5, 8.9, 4H), 1.37 (t, J = 7.2, 6H)
463	CD3OD	9.03 (s, 2H), 8.06 – 7.67 (m, 3H), 7.24 – 7.01 (m, 1H), 4.19 – 3.94 (m, 3H), 3.72 (t, J = 4.5, 4H), 3.66 – 3.53 (m, 2H), 2.68 – 2.45 (m, 6H), 2.13 – 1.96 (m, 2H)
464	CD3OD	9.04 (s, 2H), 8.05 (d, J = 9.9, 1H), 7.81 (dd, J = 38.4, 9.1, 2H), 7.52 (d, J = 10.0, 1H), 4.42 – 4.28 (m, 2H), 4.19 – 3.96 (m, 3H), 3.74 (t, J = 4.6, 4H), 3.57 (t, J = 10.9, 2H), 2.91 – 2.75 (m, 1H), 2.75 – 2.55 (m, 4H), 2.27 – 2.11 (m, 2H), 2.00 – 1.81 (m, 2H)
465	CD3OD	9.04 (s, 2H), 8.02 (d, J = 9.7, 1H), 7.77 (dd, J = 19.7, 9.0, 2H), 6.99 (d, J = 9.7, 1H), 4.75 – 4.64 (m, 3H), 4.36 – 3.97 (m, 5H), 2.80 – 2.61 (m, 4H), 2.11 – 1.92 (m, 4H)
466	CD3OD	9.05 (s, 2H), 8.05 (d, J = 10.0, 1H), 7.84 (dd, J = 55.4, 9.1, 2H), 7.46 (d, J = 10.0, 1H), 4.25 – 4.16 (m, 1H), 4.14 – 3.93 (m, 8H), 3.86 – 3.77 (m, 2H), 2.79 – 2.62 (m, 4H), 2.13 – 1.93 (m, 6H)
467	CD3OD	9.04 (s, 2H), 8.01 – 7.71 (m, 3H), 7.18 – 7.00 (m, 1H), 4.27 – 3.95 (m, 4H), 2.81 – 2.59 (m, 4H), 2.13 – 1.93 (m, 4H), 1.82 – 1.66 (m, 2H), 1.36 (d, J = 6.4, 3H), 1.03 (t, J = 7.4, 3H)
468	CD3OD	9.05 (s, 2H), 8.00 – 7.74 (m, 3H), 7.16 – 7.04 (m, 1H), 4.23 – 3.98 (m, 6H), 3.66 – 3.50 (m, 2H), 2.81 – 2.60 (m, 4H), 2.12 – 1.95 (m, 6H), 1.81 – 1.63 (m, 2H)
469	CD3OD	9.05 (s, 2H), 7.81 (d, J = 9.3, 1H), 7.69 (dd, J = 52.3, 9.0, 2H), 6.98 (d, J = 9.4, 1H), 4.26 – 4.16 (m, 1H), 4.15 – 4.00 (m, 2H), 3.82 (t, J = 5.7, 2H), 3.30 – 3.24 (m, 2H), 2.83 – 2.62 (m, 4H), 2.12 – 1.95 (m, 4H)

[0691]

470	CD3OD	9.05 (s, 2H), 7.96 (dd, J = 9.6, 4.0, 1H), 7.76 (dd, J = 55.3, 9.1, 2H), 7.14 (d, J = 9.6, 1H), 4.26 – 3.79 (m, 8H), 2.83 (s, 3H), 2.80 – 2.55 (m, 5H), 2.46 – 2.32 (m, 1H), 2.11 – 1.93 (m, 4H)
471	CD3OD	9.05 (s, 2H), 7.98 (dd, J = 9.6, 3.8, 1H), 7.84 (d, J = 9.1, 1H), 7.70 (d, J = 9.1, 1H), 7.15 (d, J = 9.6, 1H), 4.26 – 3.76 (m, 8H), 2.84 (s, 3H), 2.79 – 2.53 (m, 5H), 2.46 – 2.31 (m, 1H), 2.13 – 1.89 (m, 4H)
472	CD3OD	9.05 (s, 2H), 7.93 (d, J = 9.6, 1H), 7.82 (d, J = 9.1, 1H), 7.68 (d, J = 9.1, 1H), 7.09 (d, J = 9.6, 1H), 4.36 (d, J = 10.7, 1H), 4.22 (t, J = 7.1, 1H), 4.15 – 3.99 (m, 2H), 3.98 – 3.83 (m, 3H), 2.82 – 2.62 (m, 4H), 2.35 – 2.17 (m, 1H), 2.15 – 1.92 (m, 4H), 1.53 – 1.41 (m, 1H), 1.11 – 0.93 (m, 1H)
473	CD3OD	9.05 (s, 2H), 8.07 (d, J = 10.0, 1H), 7.87 (d, J = 9.1, 1H), 7.78 (d, J = 9.1, 1H), 7.53 (d, J = 10.0, 1H), 4.40 – 4.26 (m, 2H), 4.26 – 4.16 (m, 1H), 4.17 – 3.91 (m, 2H), 3.65 – 3.51 (m, 2H), 2.90 – 2.49 (m, 5H), 2.26 – 2.11 (m, 2H), 2.11 – 1.81 (m, 6H)
474	CD3OD	9.28 (s, 2H), 7.72 – 7.47 (m, 3H), 6.89 (d, J = 9.3, 1H), 4.92 (dd, J = 10.2, 5.4, 1H), 4.48 – 4.31 (m, 2H), 3.95 – 3.86 (m, 6H), 3.53 – 3.41 (m, 6H), 3.41 – 3.20 (m, 4H), 1.92 (s, 4H), 1.64 (s, 2H)
475	CD3OD	9.29 (s, 2H), 7.76 – 7.44 (m, 3H), 7.16 (d, J = 9.5, 1H), 4.98 – 4.90 (m, 1H), 4.51 – 4.33 (m, 2H), 4.22 – 4.12 (m, 2H), 3.90 (t, J = 6.1, 2H), 3.51 – 3.45 (m, 2H), 3.44 – 3.21 (m, 6H), 2.30 – 2.17 (m, 2H), 1.99 – 1.87 (m, 4H), 1.72 – 1.59 (m, 2H)
476	CD3OD	9.30 (s, 2H), 7.74 – 7.64 (m, 2H), 7.48 (d, J = 9.1, 1H), 7.13 (d, J = 9.5, 1H), 5.01 – 4.91 (m, 1H), 4.51 – 4.34 (m, 2H), 4.10 – 3.99 (m, 2H), 3.49 – 3.26 (m, 6H), 3.23 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 1.93 (s, 4H), 1.66 (s, 2H)
477	CD3OD	9.04 (s, 2H), 8.01 – 7.90 (m, 1H), 7.86 – 7.73 (m, 2H), 7.20 – 7.07 (m, 1H), 4.31 – 3.98 (m, 4H), 3.86 – 3.76 (m, 1H), 3.67 – 3.56 (m, 1H), 2.81 – 2.60 (m, 4H), 2.12 – 1.94 (m, 4H), 1.34 (d, J = 6.6, 3H)
478	CD3OD	9.05 (s, 2H), 8.05 (d, J = 9.9, 1H), 7.86 (dd, J = 51.4, 9.1, 2H), 7.49 (d, J = 10.1, 1H), 4.24 – 3.97 (m, 5H), 3.74 (t, J = 4.9, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 2.79 – 2.61 (m, 4H), 2.10 – 1.94 (m, 4H)
479	CD3OD	9.05 (s, 2H), 8.05 (d, J = 9.9, 1H), 7.90 – 7.73 (m, 2H), 7.54 (d, J = 10.1, 1H), 4.27 – 4.15 (m, 3H), 4.15 – 4.00 (m, 2H), 3.82 – 3.69 (m, 2H), 2.80 – 2.62 (m, 4H), 2.12 – 1.94 (m, 4H), 1.89 – 1.74 (m, 4H), 1.31 (s, 3H)
480	CD3OD	9.04 (s, 2H), 8.06 – 7.75 (m, 3H), 7.23 – 7.10 (m, 1H), 4.24 – 3.97 (m, 3H), 3.75 (t, J = 5.6, 2H), 3.51 – 3.42 (m, 2H), 2.80 – 2.61 (m, 4H), 2.61 – 2.53 (m, 1H), 2.10 – 1.94 (m, 4H), 1.08 – 0.96 (m, 4H)
481	CD3OD	9.05 (s, 2H), 8.02 – 7.76 (m, 3H), 7.22 – 7.11 (m, 1H), 4.24 – 3.98 (m, 3H), 3.73 (dt, J = 9.7, 4.3, 4H), 3.41 (s, 3H), 2.80 – 2.61 (m, 4H), 2.11 – 1.95 (m, 4H)
482	(CD3)2SO	δ 9.14 (s, 2H), 8.80 (dd, J = 15.1, 9.4, 1H), 7.80 (d, J = 9.4, 1H), 7.69 (d, J = 8.8, 1H), 7.61 (d, J = 8.7, 1H), 7.40 (d, J = 9.0, 1H), 4.27 (t, J = 6.9,

[0692]

		1H), 4.18 – 4.09 (m, 2H), 4.09 – 4.00 (m, 2H), 4.00 – 3.89 (m, 1H), 3.88 – 3.78 (m, 1H), 3.54 – 3.37 (m, 2H), 2.79 – 2.57 (m, 4H), 2.08 – 1.95 (m, 5H), 1.90 – 1.81 (m, 2H), 1.51 – 1.41 (m, 2H).
483	(CD3)2SO	9.11 (d, $J = 10.2$, 2H), 8.72 (t, $J = 5.7$, 1H), 7.63 (d, $J = 9.3$, 1H), 7.52 (d, $J = 9.0$, 1H), 7.46 (d, $J = 9.0$, 1H), 6.85 (d, $J = 9.3$, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.20 (t, $J = 7.3$, 1H), 4.04 – 3.85 (m, 2H), 3.69 – 3.52 (m, 3H), 3.51 – 3.39 (m, 1H), 2.72 – 2.52 (m, 4H), 2.07 – 1.88 (m, 6H).
484	(CD3)2SO	9.11 (d, $J = 10.2$, 2H), 8.72 (t, $J = 5.7$, 1H), 7.63 (d, $J = 9.3$, 1H), 7.52 (d, $J = 9.0$, 1H), 7.46 (d, $J = 9.0$, 1H), 6.85 (d, $J = 9.3$, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.20 (t, $J = 7.3$, 1H), 4.04 – 3.85 (m, 2H), 3.69 – 3.52 (m, 3H), 3.51 – 3.39 (m, 1H), 2.72 – 2.52 (m, 4H), 2.07 – 1.88 (m, 6H).
485	(CD3)2SO	9.14 (s, 2H), 8.95 (s, 2H), 8.79 (s, 1H), 7.83 (d, $J = 9.4$, 1H), 7.61 (d, $J = 9.0$, 1H), 7.56 (d, $J = 9.0$, 1H), 7.33 (d, $J = 9.5$, 1H), 4.35 – 4.21 (m, 1H), 4.13 – 3.99 (m, 1H), 3.99 – 3.83 (m, 5H), 3.33 – 3.11 (m, 4H), 2.79 – 2.58 (m, $J = 23.7$, 4H), 2.13 – 1.92 (m, 4H).
486	(CD3)2SO	9.14 (s, 2H), 8.91 – 8.79 (m, 1H), 8.29 (bs, 2H), 7.87 – 7.77 (m, 1H), 7.75 – 7.65 (m, 1H), 7.62 (d, $J = 9.0$, 1H), 7.11 – 6.97 (m, 1H), 4.32 – 4.21 (m, 1H), 4.10 – 4.00 (m, 2H), 3.99 – 3.91 (m, 1H), 3.91 – 3.84 (m, 1H), 3.83 – 3.64 (m, 3H), 2.79 – 2.57 (m, $J = 32.3$, 4H), 2.44 – 2.32 (m, 1H), 2.23 – 2.12 (m, 1H), 2.07 – 1.94 (m, 4H).
487	(CD3)2SO	10.10 (s, 1H), 9.14 (s, 2H), 8.79 (t, $J = 5.9$, 1H), 7.85 (d, $J = 9.5$, 1H), 7.61 (d, $J = 9.0$, 1H), 7.57 (d, $J = 9.0$, 1H), 7.36 (d, $J = 9.5$, 1H), 4.74 – 4.52 (m, $J = 13.8$, 2H), 4.37 – 4.21 (m, 1H), 4.11 – 4.00 (m, 1H), 4.00 – 3.86 (m, 1H), 3.66 – 3.49 (m, 2H), 3.36 – 3.21 (m, 2H), 3.21 – 3.00 (m, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.79 – 2.55 (m, $J = 32.4$, 4H), 2.10 – 1.93 (m, 4H).
488	(CD3)2SO	9.15 (s, 2H), 8.79 (t, $J = 5.9$, 1H), 7.79 (d, $J = 9.5$, 1H), 7.63 (d, $J = 9.0$, 1H), 7.57 (d, $J = 9.0$, 1H), 7.32 (d, $J = 9.5$, 1H), 4.41 – 4.34 (m, $J = 12.7$, 1H), 4.33 – 4.25 (m, $J = 13.1$, 2H), 4.12 – 4.00 (m, 1H), 4.00 – 3.87 (m, $J = 8.1$, 2H), 3.65 – 3.50 (m, $J = 12.9$, 10.3, 2H), 3.12 – 2.92 (m, 1H), 2.83 – 2.60 (m, 4H), 2.13 – 1.92 (m, 4H), 1.19 (d, $J = 6.2$, 3H)
489	(CD3)2SO	9.14 (s, 2H), 9.05 (s, 1H), 8.87 – 8.77 (m, 1H), 8.64 (d, $J = 4.7$, 1H), 8.10 – 7.94 (m, 1H), 7.87 – 7.79 (m, 1H), 7.67 – 7.61 (m, 3H), 7.56 – 7.45 (m, 1H), 7.15 (d, $J = 9.4$, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.30 – 4.19 (m, 1H), 4.10 – 4.00 (m, 1H), 3.95 – 3.86 (m, $J = 7.6$, 1H), 2.76 – 2.55 (m, $J = 39.2$, 4H), 2.07 – 1.91 (m, 4H)
490		
491	(CD3)2SO	9.17 – 9.09 (m, 2H), 8.91 – 8.78 (m, 1H), 7.96 – 7.64 (m, 3H), 7.13 – 6.92 (m, 1H), 4.26 – 4.17 (m, 3H), 4.09 – 4.01 (m, 2H), 3.91 – 3.83 (m, 2H), 3.70 – 3.60 (m, 1H), 2.75 – 2.52 (m, 5H), 2.07 – 1.90 (m, 5H), 1.30 – 1.25 (m, 6H).
492	(CD3)2SO	9.21 – 9.05 (m, 2H), 8.90 (t, $J = 5.8$, 1H), 7.94 – 7.80 (m, 2H), 7.77 (d, $J =$

[0693]

		8.7, 1H), 7.17 – 7.00 (m, 1H), 4.23 (t, $J=7.3$, 1H), 4.10 – 3.98 (m, 1H), 3.97 – 3.81 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.75 – 2.52 (m, 4H), 2.06 – 1.91 (m, 4H).
493	(CD3)2SO	9.18 – 9.09 (m, 2H), 8.73 (s, 1H), 7.68 – 7.34 (m, 4H), 6.85 (s, 1H), 4.20 (t, $J=7.3$, 1H), 4.04 – 3.96 (m, 1H), 3.93 – 3.84 (m, 1H), 2.79 (s, 1H), 2.69 – 2.53 (m, 4H), 2.04 – 1.90 (m, 4H), 0.85 – 0.65 (m, 2H), 0.57 – 0.39 (m, 2H).
494	(CD3)2SO	9.14 (s, 2H), 8.82 – 8.72 (m, 1H), 7.78 (d, $J=9.5$, 1H), 7.61 (d, $J=8.9$, 1H), 7.55 (d, $J=9.0$, 1H), 7.32 (d, $J=9.5$, 1H), 4.45 – 4.32 (m, $J=12.8$, 2H), 4.32 – 4.21 (m, 1H), 4.10 – 4.00 (m, 1H), 3.99 – 3.88 (m, 1H), 3.72 – 3.59 (m, 2H), 2.79 – 2.54 (m, 6H), 2.13 – 1.92 (m, 4H), 1.19 (d, $J=6.2$, 6H).
495	(CD3)2SO	9.92 – 9.26 (m, 1H), 9.14 (s, 2H), 8.90 (t, $J=5.9$, 1H), 7.97 – 7.80 (m, 2H), 7.77 (d, $J=8.9$, 1H), 7.28 – 7.11 (m, 1H), 4.31 – 4.17 (m, $J=7.2$, 1H), 4.13 – 4.00 (m, 1H), 3.95 – 3.77 (m, $J=7.3$, 1H), 3.78 – 3.65 (m, 2H), 3.65 – 3.51 (m, 2H), 2.76 – 2.55 (m, 4H), 2.08 – 1.89 (m, 5H).
496	(CD3)2SO	9.13 (s, 2H), 8.91 – 8.79 (m, 1H), 7.97 – 7.64 (m, 3H), 7.16 – 6.97 (m, 1H), 4.29 – 4.14 (m, 2H), 4.14 – 4.06 (m, 1H), 3.97 – 3.83 (m, 1H), 3.65 (s, 4H), 2.76 – 2.55 (m, 4H), 1.28 (d, $J=6.4$, 6H).
497	(CD3)2SO	9.12 (s, $J=21.1$, 2H), 8.93 – 8.81 (m, 1H), 7.96 – 7.78 (m, 2H), 7.74 (d, $J=8.9$, 1H), 7.24 – 7.10 (m, 1H), 4.27 – 4.15 (m, 1H), 4.14 – 4.08 (m, 1H), 3.97 – 3.86 (m, 1H), 3.70 – 3.62 (m, 4H), 3.38 (d, $J=6.3$, 2H), 2.74 – 2.57 (m, 4H), 1.16 (td, $J=7.5$, 3.9, 1H), 0.63 – 0.53 (m, 2H), 0.37 – 0.30 (m, 2H).
498	(CD3)2SO	9.07 (s, 2H), 8.65 (t, $J=5.6$, 1H), 7.55 (d, $J=9.2$, 1H), 7.50 – 7.43 (m, 1H), 7.42 (d, $J=9.0$, 1H), 7.32 – 7.26 (m, 1H), 6.84 (d, $J=9.2$, 1H), 4.78 (t, $J=5.3$, 1H), 4.03 – 3.94 (m, 2H), 3.89 – 3.78 (m, 1H), 3.65 – 3.53 (m, 6H), 3.51 – 3.41 (m, 2H), 2.50 – 2.39 (m, 4H).
499	(CD3)2SO	9.06 (s, $J=9.1$, 2H), 8.69 (d, $J=5.6$, 1H), 7.63 (d, $J=9.3$, 1H), 7.51 (d, $J=9.1$, 1H), 7.45 (d, $J=9.0$, 1H), 6.86 (d, $J=9.3$, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.49 – 4.33 (m, 1H), 4.08 – 3.93 (m, 2H), 3.92 – 3.83 (m, 1H), 3.71 – 3.53 (m, 7H), 3.53 – 3.39 (m, 1H), 2.50 – 2.39 (m, 4H), 2.12 – 2.00 (m, 1H), 1.97 – 1.87 (m, 1H).
500	(CD3)2SO	9.12 (s, 2H), 8.86 (s, 1H), 7.87 (d, $J=19.3$, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 4.18 – 4.02 (m, 2H), 4.02 (bs, 2H), 3.95 – 3.81 (m, 1H), 3.72 – 3.57 (m, 4H), 3.08 (s, 3H), 2.69 – 2.52 (m, 4H).
501	(CD3)2SO	9.84 (bs, 1H), 9.13 (s, 2H), 8.88 (t, $J=5.6$, 1H), 8.10 – 7.84 (m, 2H), 7.79 (d, $J=8.6$, 1H), 7.16 – 7.00 (m, 1H), 4.29 – 4.03 (m, 3H), 3.99 – 3.82 (m, 1H), 3.72 – 3.55 (m, 4H), 2.98 – 2.86 (m, 1H), 2.74 – 2.54 (m, 4H), 1.06 – 0.92 (m, 2H), 0.81 – 0.68 (m, 2H).
502	(CD3)2SO	9.07 (s, 2H), 8.69 (t, $J=5.6$, 1H), 7.80 (d, $J=9.5$, 1H), 7.58 – 7.53 (m,

[0694]

		1H), 7.51 (d, $J = 9.0$, 1H), 7.26 (d, $J = 9.5$, 1H), 4.05 – 3.94 (m, 2H), 3.93 – 3.82 (m, 1H), 3.76 – 3.69 (m, 4H), 3.69 – 3.63 (m, 4H), 3.63 – 3.56 (m, 4H), 2.50 – 2.40 (m, 4H).
503	(CD3)2SO	9.16 (s, 2H), 8.80 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 9.2$, 1H), 7.61 (d, $J = 9.0$, 1H), 7.54 (d, $J = 9.0$, 1H), 7.33 (d, $J = 9.6$, 1H), 5.80 (bs, 2H), 4.38 (d, $J = 12.9$, 3H), 4.22 – 4.09 (m, 1H), 4.07 – 3.94 (m, 1H), 3.71 (s, 4H), 3.65 – 3.57 (m, 2H), 3.01 – 2.70 (m, 3H), 2.64 – 2.55 (m, 2H), 1.22 – 1.15 (m, 6H).
504	(CD3)2SO	9.14 (s, 2H), 8.91 (s, 2H), 8.77 (s, 1H), 7.83 (d, $J = 9.4$, 1H), 7.60 (dd, $J = 9.0$, 0.5, 1H), 7.55 (d, $J = 9.0$, 1H), 7.33 (d, $J = 9.5$, 1H), 4.38 – 4.19 (m, 1H), 4.18 – 4.03 (m, 1H), 4.04 – 3.94 (m, 1H), 3.94 – 3.85 (m, 4H), 3.76 – 3.60 (m, 4H), 3.27 – 3.17 (m, 4H), 2.88 – 2.63 (m, 4H).
505	(CD3)2SO	10.04 (s, 1H), 9.14 (s, 2H), 8.78 (t, $J = 5.6$, 1H), 7.85 (d, $J = 9.4$, 1H), 7.61 (dd, $J = 9.0$, 0.6, 1H), 7.58 – 7.53 (m, 1H), 7.36 (d, $J = 9.5$, 1H), 6.60 (bs, $J = 528.3$, 1H), 4.64 (d, $J = 13.6$, 2H), 4.31 (s, 1H), 4.18 – 4.04 (m, 1H), 4.05 – 3.90 (m, 1H), 3.69 (s, 4H), 3.57 (d, $J = 11.3$, 2H), 3.32 – 3.19 (m, 2H), 3.15 – 3.02 (m, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.86 – 2.61 (m, 4H).
506	(CD3)2SO	9.13 (s, 2H), 8.88 (t, $J = 5.7$, 1H), 7.93 (d, $J = 9.6$, 1H), 7.88 (d, $J = 9.0$, 1H), 7.74 (d, $J = 9.0$, 1H), 7.23 (d, $J = 9.6$, 1H), 5.74 (bs, 2H), 4.52 (s, 1H), 4.22 (s, 1H), 4.16 – 4.03 (m, 1H), 4.04 – 3.90 (m, 1H), 3.90 – 3.71 (m, 3H), 3.71 (s, 5H), 2.86 – 2.56 (m, 4H), 2.21 – 1.96 (m, 2H).
507	(CD3)2SO	10.28 – 9.18 (m, 1H), 9.14 (s, 2H), 8.89 (s, 1H), 7.99 – 7.66 (m, 3H), 7.16 (s, 1H), 4.31 – 4.15 (m, 1H), 4.05 (dm, $J = 6.5$, 1H), 3.88 (s, 1H), 3.38 (s, 2H), 2.62 (d, $J = 35.4$, 4H), 2.00 (s, 4H), 1.16 (s, 1H), 0.59 (d, $J = 7.1$, 2H), 0.34 (d, $J = 5.0$, 2H).
508	(CD3)2SO	9.83 – 9.42 (m, 1H), 9.15 (s, 2H), 9.01 – 8.84 (m, 1H), 8.03 – 7.71 (m, 3H), 7.38 – 7.20 (m, 1H), 4.33 – 4.22 (m, 1H), 4.06 (s, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.80 (s, 1H), 3.65 (s, 1H), 3.50 (dd, $J = 10.9$, 5.1, 2H), 3.45 – 3.35 (m, 1H), 2.76 – 2.53 (m, 4H), 2.09 – 1.88 (m, 4H).
509	(CD3)2SO	9.14 (s, 2H), 8.81 (t, $J = 5.8$, 1H), 7.83 (d, $J = 9.2$, 1H), 7.65 (d, $J = 9.1$, 1H), 7.60 (d, $J = 9.0$, 1H), 7.58 – 7.41 (m, 1H), 6.91 (d, $J = 9.3$, 1H), 4.45 (d, $J = 10.3$, 3H), 4.33 – 4.23 (m, 1H), 4.19 (d, $J = 10.3$, 2H), 4.12 – 3.98 (m, 1H), 3.98 – 3.87 (m, 1H), 2.78 – 2.55 (m, 4H), 2.10 – 1.92 (m, 4H).
510	(CD3)2SO	9.17 – 9.07 (m, 2H), 8.90 (t, $J = 5.6$, 1H), 7.91 (d, $J = 9.4$, 1H), 7.81 – 7.67 (m, 2H), 6.98 (d, $J = 9.6$, 1H), 4.49 – 4.31 (m, 2H), 4.23 (t, $J = 7.2$, 1H), 4.20 – 4.09 (m, 2H), 4.08 – 4.01 (m, 1H), 3.97 – 3.86 (m, 1H), 3.63 (d, $J = 5.7$, 2H), 3.00 – 2.87 (m, 1H), 2.72 – 2.63 (m, 2H), 2.63 – 2.55 (m, 2H), 2.05 – 1.92 (m, 4H).
511	CD3OD	9.04 (s, 2H), 7.76 – 7.60 (m, 2H), 7.58 – 7.43 (m, 1H), 6.86 (d, $J = 9.3$, 1H), 4.27 – 4.12 (m, 1H), 4.13 – 3.99 (m, 2H), 3.85 – 3.71 (m, 2H), 3.55 – 3.45 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.76 – 2.62 (m, 4H), 2.15 – 1.91 (m, 4H)
512	CD3OD	9.01 (s, 2H), 7.71-7.52 (m, 2H), 7.48 (d, $J = 9.0$, 1H), 6.69 (d, $J = 9.0$, 1H),

[0695]

		4.40 (dd, J = 8.7, 7.6, 2H), 4.11 - 3.90 (m, 4H), 3.90 - 3.80 (m, 2H), 3.71 (t, J = 4.6, 4H), 2.66 - 2.48 (m, 4H)
513	CD3OD	9.04 (s, 2H), 7.70 (dd, J = 12.5, 9.2, 2H), 7.57 (d, J = 9.0, 1H), 6.89 (d, J = 9.3, 1H), 4.26 - 4.12 (m, 1H), 4.12 - 4.01 (m, 2H), 3.97 - 3.88 (m, 6H), 3.54 - 3.41 (m, 6H), 2.81 - 2.60 (m, 4H), 2.12 - 1.92 (m, 4H)
514	CD3OD	9.01 (s, 2H), 7.58 (dd, J = 15.6, 9.2, 2H), 7.55-7.42 (m, 1H), 6.78 (d, J = 9.2, 1H), 4.14 - 3.93 (m, 2H), 3.88 - 3.75 (m, 1H), 3.76 - 3.58 (m, 8H), 3.00 - 2.87 (m, 2H), 2.82 (t, J = 5.5, 2H), 2.66 - 2.47 (m, 4H)
515	CD3OD	9.05 (s, 2H), 8.05 (d, J = 10.0, 1H), 7.85 (d, J = 9.0, 1H), 7.76 (d, J = 9.0, 1H), 7.52 (d, J = 10.0, 1H), 4.52 - 4.38 (m, 2H), 4.19 (dd, J = 7.7, 6.4, 1H), 4.14 - 3.96 (m, 2H), 3.65 - 3.52 (m, 2H), 3.11 - 2.99 (m, 1H), 2.81 - 2.54 (m, 4H), 2.31 - 2.14
516	CD3OD	9.02 (s, 2H), 7.63 (d, J = 9.9, 1H), 7.57 (dd, J = 9.1, 0.6, 1H), 7.44 (d, J = 9.1, 1H), 7.15 (d, J = 9.5, 1H), 4.14 - 3.94 (m, 5H), 3.76 - 3.66 (m, 4H), 3.61 - 3.45 (m, 2H), 2.65 - 2.44 (m, 4H), 1.64 (dt, J = 13.7, 8.9, 4H), 1.26 (s, 3H)
517	CD3OD	9.04 (s, 2H), 7.93 (d, J = 9.1, 1H), 7.84 (d, J = 9.0, 1H), 7.67 (d, J = 9.0, 1H), 7.08 (d, J = 9.1, 1H), 4.88 - 4.81 (m, 2H), 4.18 (d, J = 6.4, 1H), 4.12 - 4.03 (m, 2H), 3.71 - 3.60 (m, 2H), 3.01 (s, 6H), 2.79 - 2.59 (m, 4H), 2.02 (t, J = 13.6, 4H).
518	CD3OD	9.05 (s, 2H), 8.03 (d, J = 9.6, 1H), 7.87 - 7.78 (m, 2H), 7.73 (d, J = 9.1, 1H), 7.50 (d, J = 10.0, 1H), 4.69 - 4.60 (m, 2H), 4.36 - 4.23 (m, 1H), 4.23 - 4.14 (m, 1H), 4.14 - 4.00 (m, 2H), 3.51 - 3.42 (m, 2H), 2.80 - 2.61 (m, 4H), 2.27 - 2.16 (m, 2H), 2.16 - 1.95 (m, 6H)
519	CD3OD	9.02 (s, 2H), 7.74 - 7.55 (m, 2H), 7.44 (d, J = 9.1, 1H), 6.86 (d, J = 9.4, 1H), 4.13 - 3.92 (m, 3H), 3.81 - 3.66 (m, 6H), 3.65 - 3.47 (m, 2H), 3.11 - 2.90 (m, 2H), 2.69 - 2.40 (m, 4H), 2.21 - 2.02 (m, 2H), 2.01 - 1.77 (m, 4H)
520	CD3OD	9.02 (s, 2H), 7.70 - 7.56 (m, 2H), 7.45 (d, J = 9.0, 1H), 6.87 (d, J = 9.0, 1H), 4.11 - 3.90 (m, 3H), 3.80 - 3.50 (m, 8H), 2.96 - 2.69 (m, 2H), 2.67 - 2.44 (m, 4H), 2.18 - 1.94 (m, 2H), 1.80 - 1.41 (m, 6H)
521	CD3OD	9.38 (s, 2H), 8.14 - 7.96 (m, 3H), 7.72 (d, J = 9.1, 1H), 7.58 (d, J = 10.0, 1H), 4.58 (d, J = 13.4, 2H), 4.50 - 4.36 (m, 2H), 4.01 - 3.87 (m, 4H), 3.56 - 3.35 (m, 4H), 3.25 - 3.08 (m, 2H), 2.99 - 2.89 (m, 2H), 2.28 - 1.99 (m, 3H), 1.67 - 1.45 (m, 2H)
522	CD3OD	9.00 (s, 2H), 7.69 - 7.57 (m, 2H), 7.48 (d, J = 9.0, 1H), 6.70 (d, J = 9.0, 1H), 4.40 - 4.28 (m, 2H), 4.09 - 3.95 (m, 3H), 3.95 - 3.86 (m, 2H), 3.75 - 3.64 (m, 5H), 2.65 - 2.47 (m, 4H), 2.38 (s, 3H)
523	CDCI3	8.90 (s, 2H), 7.40 - 7.32 (m, 1H), 7.33 - 7.28 (m, 1H), 7.08 - 6.99 (m, 1H), 6.68 - 6.50 (m, 1H), 4.10 - 3.81 (m, 3H), 3.78 - 3.55 (m, 7H), 3.25 - 3.09 (m, 2H), 2.79 - 2.65 (m, 2H), 2.59 - 2.42 (m, 4H)

[0696]

524	CD3OD	9.02 (s, 2H), 7.76 – 7.57 (m, 2H), 7.53 – 7.44 (m, 1H), 6.77 – 6.63 (m, 1H), 4.30 – 3.79 (m, 9H), 3.71 (t, J = 4.5, 4H), 2.57 (s, 4H)
525	CD3OD	9.02 (s, 2H), 7.70 – 7.58 (m, 2H), 7.46 (d, J = 9.0, 1H), 6.90 (d, J = 9.0, 1H), 4.11 – 3.91 (m, 5H), 3.87 – 3.76 (m, 2H), 3.76 – 3.67 (m, 6H), 3.62 – 3.53 (m, 2H), 3.18 – 3.09 (m, 2H), 2.67 – 2.47 (m, 4H)
526	CD3OD	8.99 (s, 2H), 7.66 (d, J = 9.3, 1H), 7.63 – 7.58 (m, 1H), 7.46 (d, J = 9.0, 1H), 6.88 (d, J = 9.3, 1H), 5.10 – 5.01 (m, 1H), 4.75 – 4.69 (m, 1H), 4.09 – 3.94 (m, 3H), 3.91 (dd, J = 7.4, 1.4, 1H), 3.83 (d, J = 7.4, 1H), 3.71 (t, J = 4.6, 4H), 3.66 – 3.59 (m, 1H), 3.49 (d, J = 10.0, 1H), 2.66 – 2.44 (m, 4H), 2.05 – 1.97 (m, 2H).
527	CD3OD	9.01 (s, 2H), 7.66-7.54 (m, 2H), 7.43 (d, J = 9.0, 1H), 6.78 (d, J = 9.0, 1H), 4.11 – 3.87 (m, 5H), 3.71 (t, J = 4.6, 4H), 3.40 (dd, J = 17.6, 5.9, 2H), 3.36 (d, J = 6.9, 2H), 2.65 – 2.48 (m, 4H), 1.99 – 1.85 (m, 1H), 1.80 – 1.66 (m, 2H), 1.39 – 1.31 (m, 2H).
528	CD3OD	9.05 (s, 2H), 7.91 (d, J = 9.8, 1H), 7.78 (d, J = 9.0, 1H), 7.66 (d, J = 9.0, 1H), 7.39 (d, J = 9.8, 1H), 4.24 – 4.14 (m, 1H), 4.12 – 4.00 (m, 2H), 3.35 – 3.21 (m, 4H), 2.91 (d, J = 6.8, 2H), 2.79 – 2.57 (m, 4H), 2.12 – 1.81 (m, 7H), 1.51 – 1.32 (m, 2H)
529	CD3OD	9.04 (s, 2H), 7.89 – 7.80 (m, 1H), 7.75 (d, J = 9.0, 1H), 7.61 (d, J = 9.1, 1H), 7.08 – 6.98 (m, 1H), 4.23 – 4.01 (m, 4H), 3.96 – 3.68 (m, 3H), 3.39 – 3.32 (m, 2H), 2.79 – 2.61 (m, 4H), 2.56 – 2.28 (m, 2H), 2.12 – 1.71 (m, 10H)
530	CD3OD	9.04 (s, 2H), 8.05 (d, J = 9.8, 1H), 7.88 – 7.72 (m, 2H), 7.48 – 7.13 (m, 1H), 5.25 (s, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.23 – 3.86 (m, 5H), 3.88 – 3.64 (m, 2H), 2.81 – 2.57 (m, 4H), 2.26 – 2.10 (m, 2H), 2.10 – 1.86 (m, 4H)
531	CD3OD	9.04 (s, 2H), 7.85 (dd, J = 9.4, 5.3, 1H), 7.73 (d, J = 9.1, 1H), 7.60 (d, J = 9.1, 1H), 7.02 (d, J = 9.4, 1H), 4.24 – 4.01 (m, 4H), 3.97 – 3.68 (m, 3H), 3.54 – 3.42 (m, 2H), 2.81 – 2.56 (m, 4H), 2.49 (t, J = 7.5, 2H), 2.35 – 2.11 (m, 4H), 2.13 – 1.83 (m, 4H)
532	CD3OD	9.04 (s, 2H), 8.08 (d, J = 9.9, 1H), 7.91 (d, J = 9.1, 1H), 7.80 (d, J = 9.1, 1H), 7.28 (d, J = 9.9, 1H), 4.65 – 4.52 (m, 1H), 4.18 – 3.99 (m, 4H), 3.98 – 3.84 (m, 2H), 3.79 – 3.59 (m, 5H), 2.73 – 2.52 (m, 4H), 2.49 – 2.35 (m, 1H), 2.29 – 2.12 (m, 1H), 1.97 (s, 3H).
533	CD3OD	9.05 (s, 2H), 8.09 (d, J = 9.8, 1H), 7.91 (d, J = 9.0, 1H), 7.80 (d, J = 9.0, 1H), 7.27 (d, J = 9.8, 1H), 5.28 – 5.11 (m, 1H), 4.18 – 3.96 (m, 5H), 3.87 – 3.67 (m, 6H), 3.13 – 2.86 (m, 3H), 2.73 – 2.55 (m, 4H), 2.48 – 2.30 (m, 2H), 2.28 – 2.07 (m, 3H)
534	CD3OD	9.02 (s, 2H), 7.64 – 7.49 (m, 2H), 7.42 (d, J = 9.0, 1H), 6.86 (d, J = 9.4, 1H), 4.36 – 4.22 (m, 1H), 4.07 – 3.93 (m, 3H), 3.75 – 3.63 (m, 4H), 3.58 – 3.42 (m, 1H), 2.66 – 2.40 (m, 4H), 2.22 – 1.93 (m, 4H), 1.86 – 1.73 (m, 1H), 1.26 (d, J = 6.3, 3H)

[0697]

535	CD3OD	9.04 (s, 2H), 8.06 (d, J = 9.9, 1H), 7.92 – 7.75 (m, 2H), 7.54 – 7.28 (m, 1H), 4.61 – 4.43 (m, 1H), 4.19 – 3.97 (m, 3H), 3.95 – 3.64 (m, 8H), 2.74 – 2.53 (m, 4H), 2.34 – 1.97 (m, 4H)
536	CD3OD	9.04 (s, 2H), 8.06 (d, J = 9.8, 1H), 7.94 – 7.69 (m, 2H), 7.55 – 7.25 (m, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.20 – 3.98 (m, 3H), 3.94 – 3.59 (m, 8H), 2.72 – 2.50 (m, 4H), 2.39 – 1.94 (m, 4H).
537	CD3OD	9.04 (s, 2H), 8.08 – 7.96 (m, 1H), 7.92 – 7.83 (m, 1H), 7.79 (d, J = 9.0, 1H), 7.50 – 7.34 (m, 1H), 4.70 – 4.60 (m, 1H), 4.17 – 3.97 (m, 3H), 3.95 – 3.85 (m, 1H), 3.82 – 3.52 (m, 7H), 3.38 (s, 3H), 2.70 – 2.54 (m, 4H), 2.34 – 2.00 (m, 4H)
538	CD3OD	9.04 (s, 2H), 8.08 – 7.98 (m, 1H), 7.93 – 7.84 (m, 1H), 7.79 (d, J = 8.9, 1H), 7.47 – 7.31 (m, 1H), 4.72 – 4.56 (m, 1H), 4.15 – 4.08 (m, 1H), 4.07 – 3.97 (m, 2H), 3.95 – 3.85 (m, 1H), 3.83 – 3.51 (m, 7H), 3.38 (s, 3H), 2.69 – 2.53 (m, 4H), 2.34 – 1.99 (m, 4H)
539	CD3OD	9.03 (s, 2H), 8.03 (d, J = 9.9, 1H), 7.85 (d, J = 9.2, 1H), 7.76 (d, J = 9.2, 1H), 7.58 (d, J = 9.9, 1H), 4.31 – 4.17 (m, 1H), 4.15 – 3.98 (m, 4H), 3.82 – 3.63 (m, 5H), 2.67 – 2.52 (m, 4H), 2.00 – 1.86 (m, 2H), 1.80 – 1.65 (m, 4H)
540	CD3OD	9.02 (s, 2H), 7.84 (d, J = 9.3, 1H), 7.67 (d, J = 9.0, 1H), 7.52 (d, J = 9.0, 1H), 7.31 (d, J = 9.3, 1H), 4.38 – 4.24 (m, 4H), 4.15 – 3.89 (m, 3H), 3.72 (t, J = 4.3, 4H), 3.23 – 3.05 (m, 4H), 2.71 – 2.47 (m, 4H)
541	CD3OD	9.04 (s, 2H), 8.10 (d, J = 9.8, 1H), 7.91 (d, J = 9.1, 1H), 7.81 (d, J = 9.1, 1H), 7.29 (d, J = 9.8, 1H), 4.74 – 4.61 (m, 1H), 4.22 – 3.86 (m, 6H), 3.84 – 3.63 (m, 5H), 2.76 – 2.56 (m, 4H), 2.56 – 2.42 (m, 1H), 2.41 – 2.20 (m, 1H).
542	CD3OD	9.26 (s, 2H), 7.94 – 7.81 (m, 2H), 7.76 – 7.70 (m, 1H), 7.17 – 7.04 (m, 1H), 4.44 – 4.35 (m, 2H), 3.86 – 3.77 (m, 2H), 3.28 – 3.15 (m, 4H), 2.83 – 2.77 (m, 2H), 1.94 – 1.84 (m, 4H), 1.69 – 1.55 (m, 2H)
543	CD3OD	9.30 (s, 2H), 7.93 – 7.87 (m, 1H), 7.82 (d, J = 9.1, 1H), 7.64 (d, J = 9.1, 1H), 7.14 (d, J = 9.6, 1H), 4.99 – 4.91 (m, 2H), 4.54 – 4.36 (m, 2H), 4.20 – 4.13 (m, 1H), 4.12 – 4.04 (m, 1H), 3.99 – 3.80 (m, 3H), 3.44 (dd, J = 30.5, 28.9, 2H), 3.27 – 3.09 (m, 1H), 2.66 – 2.52 (m, 1H), 2.38 – 2.26 (m, 1H), 1.99 – 1.84 (m, 4H), 1.73 – 1.54 (m, 2H)
544	CD3OD	9.30 (s, 2H), 7.86 (d, J = 9.6, 1H), 7.79 (d, J = 9.2, 1H), 7.62 (d, J = 9.2, 1H), 7.11 (d, J = 9.6, 1H), 4.96 – 4.91 (m, 1H), 4.51 – 4.35 (m, 2H), 4.18 – 4.11 (m, 1H), 4.09 – 4.03 (m, 1H), 3.96 – 3.79 (m, 3H), 3.51 – 3.35 (m, 2H), 3.28 – 3.10 (m, 2H), 2.63 – 2.52 (m, 1H), 2.34 – 2.26 (m, 1H), 1.98 – 1.85 (m, 4H), 1.72 – 1.54 (m, 2H)
545	CD3OD	9.29 (s, 2H), 7.69 (d, J = 9.0, 1H), 7.62 (d, J = 9.3, 1H), 7.52 (d, J = 9.0, 1H), 6.91 (d, J = 9.3, 1H), 5.00 – 4.92 (m, 1H), 4.49 – 4.33 (m, 2H), 3.80 – 3.74 (m, 2H), 3.55 – 3.34 (m, 2H), 3.26 – 3.21 (m, 2H), 3.21 – 3.05 (m,

[0698]

		2H), 1.96 – 1.85 (m, 4H), 1.73 – 1.54 (m, 2H)
546	CD3OD	9.31 (s, 2H), 7.98 (d, J = 10.0, 1H), 7.85 (d, J = 9.1, 1H), 7.69 (d, J = 9.1, 1H), 7.52 (d, J = 10.0, 1H), 4.99 – 4.93 (m, 1H), 4.52 – 4.37 (m, 2H), 4.20 – 4.09 (m, 2H), 4.07 – 4.01 (m, 1H), 3.79 – 3.69 (m, 2H), 3.50 – 3.32 (m, 2H), 3.28 – 3.14 (m, 2H), 2.11 – 1.99 (m, 2H), 1.96 – 1.87 (m, 4H), 1.80 – 1.57 (m, 4H)
547	CD3OD	9.27 (s, 2H), 7.94 – 7.85 (m, 1H), 7.81 – 7.76 (m, 1H), 7.74 – 7.70 (m, 1H), 7.20 – 7.10 (m, 1H), 4.84 – 4.79 (m, 1H), 4.44 – 4.33 (m, 2H), 3.86 (t, J = 5.0, 2H), 3.69 (t, J = 5.0, 2H), 3.42 – 3.33 (m, 2H), 3.27 – 3.14 (m, 2H), 1.97 – 1.82 (m, 4H), 1.71 – 1.55 (m, 2H)
548	CD3OD	9.30 (s, 2H), 7.87 (d, J = 9.7, 1H), 7.75 (d, J = 9.1, 1H), 7.60 (d, J = 9.1, 1H), 7.35 (d, J = 9.7, 1H), 4.99 – 4.92 (m, 1H), 4.51 – 4.35 (m, 2H), 3.83 (m, 8H), 3.52 – 3.32 (m, 2H), 3.28 – 3.12 (m, 2H), 2.01 – 1.84 (m, 4H), 1.73 – 1.55 (m, 2H)
549	CD3OD	9.30 (s, 2H), 7.76 (d, J = 9.1, 1H), 7.67 (d, J = 9.1, 1H), 7.49 (d, J = 9.1, 1H), 7.27 (d, J = 9.1, 1H), 4.99 – 4.93 (m, 1H), 4.51 – 4.35 (m, 2H), 4.07 – 3.96 (m, 4H), 3.54 – 3.32 (m, 6H), 3.28 – 3.14 (m, 2H), 2.00 – 1.87 (m, 4H), 1.73 – 1.54 (m, 2H)
550	CD3OD	9.30 (s, 2H), 7.95 – 7.83 (m, 1H), 7.80 – 7.74 (m, 1H), 7.72 – 7.69 (m, 1H), 7.27 – 7.08 (m, 1H), 5.00 – 4.93 (m, 1H), 4.52 – 4.34 (m, 2H), 3.98 – 3.87 (m, 1H), 3.76 – 3.54 (m, 4H), 3.51 – 3.33 (m, 2H), 3.28 – 3.07 (m, 2H), 2.00 – 1.81 (m, 4H), 1.73 – 1.51 (m, 2H)
551	CD3OD	9.07 (s, 2H), 8.11 (d, J = 9.8, 1H), 7.93 (d, J = 9.1, 1H), 7.81 (d, J = 9.1, 1H), 7.30 (d, J = 9.8, 1H), 4.37 – 4.27 (m, 1H), 4.22 – 4.03 (m, 4H), 4.00 – 3.83 (m, 2H), 3.82 – 3.70 (m, 5H), 3.05 (s, 3H), 2.79 – 2.71 (m, 2H), 2.70 – 2.63 (m, 2H), 2.55 – 2.44 (m, 1H), 2.30 – 2.16 (m, 1H)
552	CD3OD	9.04 (s, 2H), 8.10 (d, J = 9.8, 1H), 7.92 (d, J = 9.0, 1H), 7.81 (d, J = 9.0, 1H), 7.29 (d, J = 9.8, 1H), 4.35 – 4.28 (m, 1H), 4.16 – 3.99 (m, 4H), 3.97 – 3.82 (m, 2H), 3.82 – 3.75 (m, 1H), 3.75 – 3.68 (m, 4H), 3.05 (s, 3H), 2.68 – 2.54 (m, 4H), 2.52 – 2.43 (m, 1H), 2.29 – 2.16 (m, 1H)
553	CD3OD	9.05 (s, 2H), 8.07 – 7.90 (m, 1H), 7.89 – 7.75 (m, 2H), 7.27 – 7.05 (m, 1H), 4.20 – 3.99 (m, 3H), 3.81 – 3.68 (m, 6H), 3.46 – 3.38 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.75 – 2.56 (m, 4H)
554	CD3OD	9.06 (s, 2H), 7.99 – 7.82 (m, 2H), 7.80 – 7.75 (m, 1H), 7.16 – 7.03 (m, 1H), 4.23 – 3.98 (m, 6H), 3.80 – 3.68 (m, 4H), 3.61 – 3.52 (m, 2H), 2.79 – 2.59 (m, 4H), 2.06 – 1.98 (m, 2H), 1.79 – 1.63 (m, 2H)
555	CD3OD	9.05 (s, 2H), 8.06 (d, J = 9.9, 1H), 7.86 (d, J = 9.0, 1H), 7.78 (d, J = 9.0, 1H), 7.43 (d, J = 9.9, 1H), 4.98 – 4.88 (m, 2H), 4.18 – 4.01 (m, 3H), 3.99 – 3.90 (m, 1H), 3.79 – 3.70 (m, 4H), 2.77 – 2.59 (m, 4H), 2.40 – 2.19 (m, 6H), 2.12 – 2.04 (m, 2H), 1.99 (s, 3H)
556	CD3OD	9.09 (s, 2H), 8.05 (d, J = 9.7, 1H), 7.89 (d, J = 9.1, 1H), 7.75 (d, J = 9.1,

[0699]

		1H), 7.23 (d, J = 9.7, 1H), 4.23 – 3.86 (m, 8H), 3.79 – 3.74 (m, 4H), 2.84 (s, 3H), 2.83 – 2.77 (m, 2H), 2.75 – 2.58 (m, 3H), 2.48 – 2.38 (m, 1H)
557	CD3OD	9.11 (s, 2H), 7.90 (d, J = 9.4, 1H), 7.85 – 7.80 (d, J = 9.0 1H), 7.68 (d, J = 9.0, 1H), 7.09 (d, J = 9.4, 1H), 4.32 – 4.26 (m, 1H), 4.25 – 4.18 (m, 1H), 4.16 – 4.09 (m, 1H), 3.91 – 3.84 (m, 2H), 3.82 – 3.76 (m, 4H), 3.29 – 3.33 (m, 2H), 2.96 – 2.84 (m, 2H), 2.82 – 2.75 (m, 2H)
558	CD3OD	9.06 (s, 2H), 8.05 (d, J = 9.8, 1H), 7.89 (d, J = 9.1, 1H), 7.76 (d, J = 9.1, 1H), 7.22 (d, J = 9.8, 1H), 4.18 – 4.02 (m, 5H), 3.90 – 3.83 (m, 2H), 3.78 – 3.72 (m, 4H), 3.69 – 3.61 (m, 2H), 3.49 – 3.40 (m, 2H), 3.39 – 3.34 (m, 2H), 2.71 (m, 2H), 2.66 (m, 2H)
559	CD3OD	9.09 (s, 2H), 7.83 (d, J = 9.5, 1H), 7.74 (d, J = 9.1, 1H), 7.59 (d, J = 9.1, 1H), 7.07 (d, J = 9.5, 1H), 4.24 – 4.06 (m, 3H), 3.91 – 3.82 (m, 1H), 3.82 – 3.69 (m, 7H), 3.65 – 3.53 (m, 2H), 3.38 – 3.32 (m, 2H), 2.88 – 2.77 (m, 2H), 2.76 – 2.67 (m, 2H), 2.45 – 2.30 (m, 1H), 2.19 – 2.05 (m, 1H)
560	CD3OD	9.08 (s, 2H), 7.98 (d, J = 9.6, 1H), 7.84 (d, J = 9.1, 1H), 7.70 (d, J = 9.1, 1H), 7.18 (d, J = 9.6, 1H), 4.56 – 4.49 (m, 1H), 4.32 – 4.26 (m, 1H), 4.21 – 3.96 (m, 5H), 3.81 – 3.70 (m, 5H), 3.55 – 3.38 (m, 3H), 2.84 – 2.75 (m, 2H), 2.74 – 2.66 (m, 2H), 2.46 – 2.34 (m, 1H), 2.18 – 2.06 (m, 1H)
561	CD3OD	9.12 (s, 2H), 8.08 (d, J = 9.8, 1H), 7.93 (d, J = 9.1, 1H), 7.77 (d, J = 9.1, 1H), 7.26 (d, J = 9.8, 1H), 4.35 – 4.28 (m, 1H), 4.27 – 4.10 (m, 4H), 4.05 – 3.91 (m, 3H), 3.83 – 3.75 (m, 4H), 2.96 – 2.85 (m, 2H), 2.84 – 2.75 (m, 2H), 2.68 – 2.56 (m, 1H), 2.43 – 2.31 (m, 1H)
562	CD3OD	9.05 (s, 2H), 7.91 – 7.85 (m, 1H), 7.77 (d, J = 9.1, 1H), 7.64 (d, J = 9.1, 1H), 7.11 – 7.06 (m, 1H), 4.14 – 4.01 (m, 5H), 3.99 – 3.77 (m, 3H), 3.76 – 3.69 (m, 4H), 2.83 (s, 3H), 2.74 – 2.55 (m, 5H), 2.41 – 2.30 (m, 1H)
563	CD3OD	9.13 (s, 2H), 8.09 (d, J = 9.8, 1H), 7.93 (d, J = 9.1, 1H), 7.78 (d, J = 9.1, 1H), 7.26 (d, J = 9.8, 1H), 4.37 – 4.31 (m, 1H), 4.28 – 4.11 (m, 4H), 4.07 – 3.91 (m, 3H), 3.85 – 3.76 (m, 4H), 3.00 – 2.88 (m, 2H), 2.87 – 2.78 (m, 2H), 2.68 – 2.57 (m, 1H), 2.43 – 2.33 (m, 1H)
564	CD3OD	9.08 (s, 2H), 8.07 – 8.00 (m, 1H), 7.87 (d, J = 9.0, 1H), 7.73 (d, J = 9.0, 1H), 7.22 – 7.17 (m, 1H), 4.23 – 4.13 (m, 2H), 4.12 – 4.03 (m, 4H), 4.01 – 3.91 (m, 1H), 3.83 – 3.73 (m, 5H), 3.44 – 3.35 (m, 1H), 3.16 – 3.05 (m, 1H), 3.03 – 2.96 (m, 1H), 2.83 – 2.73 (m, 2H), 2.72 – 2.64 (m, 2H), 2.05 – 1.82 (m, 4H)
565	CD3OD	9.11 (s, 2H), 7.97 (d, J = 9.5, 1H), 7.84 (d, J = 9.1, 1H), 7.67 (d, J = 9.1, 1H), 7.30 (d, J = 9.5, 1H), 5.17 – 5.12 (m, 1H), 4.62 (m, 1H), 4.36 – 4.25 (m, 3H), 4.24 – 4.07 (m, 2H), 3.85 – 3.75 (m, 5H), 3.72 – 3.53 (m, 3H), 2.95 – 2.83 (m, 2H), 2.81 – 2.74 (m, 2H)
566	CD3OD	9.07 (s, 2H), 7.91 (d, J = 9.6, 1H), 7.81 (d, J = 9.2, 1H), 7.66 (d, J = 9.2, 1H), 7.09 (d, J = 9.6, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.21 – 4.02 (m, 3H), 3.98 – 3.87 (m, 3H), 3.81 – 3.71 (m, 4H), 2.83 – 2.73 (m, 2H), 2.73 – 2.65 (m, 2H),

[0700]

		2.31 – 2.23 (m, 1H), 1.51 – 1.44 (m, 1H), 1.08 – 1.01 (m, 1H)
567	CD3OD	9.26 (s, 2H), 7.89 (d, J = 9.7, 1H), 7.81 (d, J = 9.1, 1H), 7.72 (d, J = 9.1, 1H), 7.15 (d, J = 9.7, 1H), 4.82 – 4.76 (m, 1H), 4.43 – 4.30 (m, 2H), 3.77 – 3.72 (m, 2H), 3.70 – 3.65 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.28 – 3.02 (m, 4H), 1.97 – 1.76 (m, 4H), 1.69 – 1.51 (m, 2H)
568	CD3OD	9.30 (s, 2H), 7.89 (d, J = 9.7, 1H), 7.76 (d, J = 9.1, 1H), 7.61 (d, J = 9.1, 1H), 7.38 (d, J = 9.7, 1H), 4.99 – 4.92 (m, 1H), 4.49 – 4.34 (m, 3H), 4.31 – 4.26 (m, 1H), 4.13 – 4.06 (m, 1H), 3.78 – 3.69 (m, 1H), 3.69 – 3.61 (m, 3H), 3.54 – 3.32 (m, 3H), 3.29 – 3.19 (m, 2H), 3.16 – 3.07 (m, 1H), 2.01 – 1.85 (m, 4H), 1.71 – 1.58 (m, 2H)
569	CD3OD	9.27 (s, 2H), 7.73 (d, J = 9.6, 1H), 7.65 (d, J = 9.0, 1H), 7.48 (d, J = 9.0, 1H), 7.25 (d, J = 9.6, 1H), 4.97 – 4.91 (m, 1H), 4.47 – 4.31 (m, 2H), 3.92 – 3.86 (m, 4H), 3.45 – 3.32 (m, 8H), 2.86 (s, 3H), 2.01 – 1.80 (m, 4H), 1.72 – 1.56 (m, 2H)
570	CD3OD	9.30 (s, 2H), 7.77 (d, J = 9.4, 1H), 7.67 (d, J = 9.0, 1H), 7.49 (d, J = 9.0, 1H), 7.32 (d, J = 9.4, 1H), 5.02 – 4.95 (m, 1H), 4.46 – 4.39 (m, 2H), 4.34 – 4.27 (m, 4H), 3.57 – 3.32 (m, 3H), 3.28 – 3.23 (m, 1H), 3.20 – 3.11 (m, 4H), 2.00 – 1.83 (m, 4H), 1.76 – 1.54 (m, 2H)
571	CD3OD	9.28 (s, 2H), 7.91 (d, J = 9.8, 1H), 7.79 (d, J = 9.1, 1H), 7.65 (d, J = 9.1, 1H), 7.44 (d, J = 9.8, 1H), 4.97 – 4.89 (m, 1H), 4.43 – 4.32 (m, 4H), 3.56 – 3.35 (m, 4H), 3.28 – 3.09 (m, 2H), 2.84 – 2.72 (m, 1H), 2.21 – 2.06 (m, 2H), 1.99 – 1.75 (m, 6H), 1.72 – 1.50 (m, 2H)
572	CD3OD	9.29 (s, 2H), 7.94 – 7.85 (m, 1H), 7.81 (d, J = 9.0, 1H), 7.72 (d, J = 9.0, 1H), 7.17 – 7.05 (m, 1H), 4.98 – 4.91 (m, 1H), 4.50 – 4.33 (m, 2H), 3.75 – 3.69 (m, 2H), 3.67 – 3.64 (m, 2H), 3.37 (m, 2H), 3.28 – 3.16 (m, 2H), 2.01 – 1.84 (m, 6H), 1.63 (m, 2H)
573	CD3OD	9.27 (s, 2H), 7.96 – 7.77 (m, 2H), 7.74 – 7.71 (m, 1H), 7.17 – 7.03 (m, 1H), 4.85 – 4.76 (m, 1H), 4.50 – 4.33 (m, 2H), 3.68 – 3.59 (m, 2H), 3.57 – 3.49 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.26 – 3.05 (m, 4H), 2.05 – 1.95 (m, 2H), 1.94 – 1.82 (m, 4H), 1.69 – 1.53 (m, 2H)
574	CD3OD	9.29 (s, 2H), 8.05 – 7.99 (m, 1H), 7.89 (d, J = 9.1, 1H), 7.75 (d, J = 9.1, 1H), 7.35 – 7.22 (m, 1H), 4.99 – 4.91 (m, 1H), 4.71 – 4.62 (m, 1H), 4.51 – 4.36 (m, 2H), 4.00 – 3.82 (m, 3H), 3.79 – 3.66 (m, 1H), 3.48 – 3.12 (m, 4H), 2.34 – 2.15 (m, 2H), 1.98 – 1.85 (m, 4H), 1.71 – 1.57 (m, 2H)
575	CD3OD	9.28 (s, 2H), 8.02 (d, J = 9.7, 1H), 7.89 (d, J = 9.1, 1H), 7.75 (d, J = 9.1, 1H), 7.28 (d, J = 9.7, 1H), 4.95 – 4.90 (m, 1H), 4.72 – 4.62 (m, 1H), 4.49 – 4.34 (m, 2H), 3.99 – 3.82 (m, 3H), 3.78 – 3.68 (m, 1H), 3.43 – 3.17 (m, 4H), 2.34 – 2.17 (m, 2H), 1.98 – 1.83 (m, 4H), 1.71 – 1.54 (m, 2H)
576	CD3OD	9.27 (s, 2H), 7.95 – 7.85 (m, 1H), 7.80 (d, J = 9.1, 1H), 7.73 (d, J = 9.1, 1H), 7.24 – 7.08 (m, 1H), 4.84 – 4.75 (m, 1H), 4.46 – 4.32 (m, 2H), 4.24 – 4.11 (m, 1H), 3.93 – 3.84 (m, 1H), 3.82 – 3.73 (m, 2H), 3.57 (m, 7.2, 1H),

[0701]

		3.36 – 3.13 (m, 4H), 2.23 – 2.09 (m, 1H), 2.04 – 1.93 (m, 2H), 1.92 – 1.79 (m, 4H), 1.77 – 1.67 (m, 1H), 1.65 – 1.50 (m, 2H)
577	CD3OD	9.29 (s, 2H), 7.76 (d, J = 9.0, 1H), 7.62 (d, J = 9.3, 1H), 7.51 (d, J = 9.0, 1H), 6.91 (d, J = 9.3, 1H), 4.99 – 4.91 (m, 1H), 4.50 – 4.31 (m, 2H), 3.85 – 3.76 (m, 4H), 3.58 – 3.38 (m, 3H), 3.41 – 3.33 (m, 3H), 3.23 – 3.15 (m, 2H), 2.00 – 1.84 (m, 4H), 1.72 – 1.56 (m, 2H)
578	CD3OD	9.30 (s, 2H), 7.76 (d, J = 9.4, 1H), 7.67 (d, J = 9.1, 1H), 7.49 (d, J = 9.1, 1H), 7.27 (d, J = 9.4, 1H), 5.00 – 4.92 (m, 1H), 4.85 – 4.52 (m, 2H), 4.49 – 4.37 (m, 2H), 3.76 – 3.08 (m, 10H), 2.96 (s, 3H), 1.98 – 1.88 (m, 4H), 1.73 – 1.58 (m, 2H)
579	CD3OD	9.28 (s, 2H), 7.96 (d, J = 10.0, 1H), 7.89 (d, J = 9.1, 1H), 7.71 (d, J = 9.1, 1H), 7.45 (d, J = 10.0, 1H), 4.96 – 4.90 (m, 1H), 4.48 – 4.35 (m, 2H), 4.04 – 3.96 (m, 2H), 3.73 – 3.70 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.33 – 3.13 (m, 4H), 1.96 – 1.84 (m, 4H), 1.68 – 1.55 (m, 2H)
580	CD3OD	9.30 (s, 2H), 7.96 (d, J = 9.9, 1H), 7.87 (d, J = 9.1, 1H), 7.68 (d, J = 9.1, 1H), 7.42 (d, J = 9.9, 1H), 4.99 – 4.91 (m, 1H), 4.49 – 4.37 (m, 2H), 4.08 – 3.99 (m, 4H), 3.96 – 3.91 (m, 2H), 3.83 – 3.77 (m, 2H), 3.52 – 3.10 (m, 4H), 2.12 – 2.00 (m, 2H), 1.95 – 1.87 (m, 4H), 1.72 – 1.56 (m, 2H)
582	CD3OD	8.98 (dd, J = 4.5, 1.5, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.15 – 8.07 (m, 2H), 7.84 (d, J = 9.1, 1H), 7.70 (dd, J = 8.6, 4.5, 1H), 4.56 (dd, J = 9.4, 6.0, 1H), 4.33 – 4.19 (m, 2H), 3.29 – 3.13 (m, 5H), 2.62 (s, 3H), 2.33 – 2.19 (m, 4H).
583	CD3OD	9.08 (s, 2H), 9.01 (dd, J = 4.6, 1.6, 1H), 8.42 – 8.31 (m, 1H), 8.12 (dd, J = 9.1, 0.7, 1H), 7.88 (d, J = 9.1, 1H), 7.77 (dd, J = 8.6, 4.6, 1H), 4.35 (t, J = 7.0, 1H), 4.22 (dd, J = 13.8, 6.4, 1H), 4.11 (dd, J = 13.6, 8.0, 1H), 2.99 (s, J = 1.4, 3H), 2.94 – 2.78 (m, 4H), 2.09 (ddd, J = 20.9, 13.2, 6.7, 4H).
585	CD3OD	8.96 (dd, J = 4.4, 1.6, 1H), 8.54 (s, 2H), 8.16 – 8.02 (m, 2H), 7.81 (d, J = 9.1, 1H), 7.64 (dd, J = 8.6, 4.4, 1H), 4.57 (dd, J = 10.1, 5.3, 1H), 4.34 – 4.12 (m, 6H), 3.41 – 3.30 (m, 4H), 2.51 – 2.39 (m, 2H), 2.38 – 2.19 (m, 4H).
586	CD3OD	8.93 (dd, J = 4.4, 1.6, 1H), 8.51 (s, 2H), 8.12 – 7.96 (m, 2H), 7.79 (d, J = 9.1, 1H), 7.59 (dd, J = 8.6, 4.4, 1H), 4.68 – 4.56 (m, 1H), 4.36 – 4.15 (m, 2H), 3.92 – 3.82 (m, 4H), 3.50 – 3.34 (m, 4H), 2.43 – 2.25 (m, 4H), 1.82 – 1.69 (m, 2H), 1.66 – 1.52 (m, 4H).
587	CD3OD	8.96 – 8.89 (m, 1H), 8.56 (s, 2H), 8.14 (d, J = 8.2, 1H), 8.07 (d, J = 9.6, 1H), 7.78 (d, J = 9.1, 1H), 7.59 (dd, J = 8.6, 4.3, 1H), 4.98 – 4.89 (m, 2H), 4.41 – 4.29 (m, 1H), 4.19 – 4.07 (m, 2H), 3.74 – 3.60 (m, 2H), 3.51 – 3.36 (m, 2H), 3.19 – 2.95 (m, 8H), 2.26 – 2.10 (m, 5H), 1.09 (d, J = 6.6, 6H).
588	CD3OD	8.95 (dd, J = 4.4, 1.6, 1H), 8.54 (br s, 2H), 8.10 – 8.07 (m, 2H), 7.81 (d, J = 9.1, 1H), 7.65 (dd, J = 8.6, 4.4, 1H), 4.58 (dd, J = 9.9, 5.8, 1H), 4.29 – 4.22 (m, 2H), 3.72 (t, J = 5.7, 2H), 3.58 (t, J = 5.7, 2H), 3.40 – 3.33 (m, 4H), 2.38 – 2.28 (m, 4H).

[0702]

589	CD3OD	8.97 (dd, $J = 4.5, 1.6$, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.13 – 8.07 (m, 2H), 7.83 (d, $J = 9.1$, 1H), 7.65 (dd, $J = 8.6, 4.5$, 1H), 4.70 (dd, $J = 10.4, 5.4$, 1H), 4.36 – 4.26 (m, 2H), 3.89 – 3.84 (m, 4H), 3.76 – 3.72 (m, 4H), 3.56 – 3.40 (m, 4H), 2.44 – 2.34 (m, 4H).
590	CD3OD	8.94 – 8.90 (m, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.14 (d, $J = 8.4$, 1H), 8.07 (d, $J = 9.1$, 1H), 7.78 (d, $J = 9.1$, 1H), 7.60 (dd, $J = 8.6, 4.4$, 1H), 5.05 – 4.95 (m, 2H), 4.43 (s, 1H), 4.24 – 4.16 (m, 2H), 3.66 – 3.56 (m, 2H), 3.26 – 3.07 (m, 8H), 2.97 (s, 3H), 2.28 – 2.18 (m, 4H).
591	CD3OD	8.94 (dd, $J = 4.4, 1.6$, 1H), 8.61 (s, 2H), 8.13 (d, $J = 8.3$, 1H), 8.08 (d, $J = 9.1$, 1H), 7.79 (d, $J = 9.1$, 1H), 7.62 (dd, $J = 8.6, 4.4$, 1H), 4.56 (t, $J = 7.7$, 1H), 4.28 – 4.23 (m, 2H), 4.18 – 4.11 (m, 4H), 3.29 – 3.22 (m, 8H), 2.36 – 2.26 (m, 4H).
592	CD3OD	8.95 (dd, $J = 4.4, 1.6$, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.13 (d, $J = 8.2$, 1H), 8.08 (d, $J = 9.1$, 1H), 7.81 (d, $J = 9.1$, 1H), 7.62 (dd, $J = 8.6, 4.4$, 1H), 4.57 (dd, $J = 10.1, 5.4$, 1H), 4.30 – 4.17 (m, 2H), 3.67 – 3.60 (m, 4H), 3.37 – 3.32 (m, 4H), 2.36 – 2.25 (m, 4H), 2.12 – 2.02 (m, 4H).
593	(CD3)2SO	11.96 (s, 1H), 9.13 (s, 2H), 8.79 (t, $J = 5.8$, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.31 (d, $J = 8.9$, 1H), 6.53 (d, $J = 9.8$, 1H), 4.25 – 4.22 (m, 1H), 3.94 – 3.82 (m, 2H), 2.75 – 2.54 (m, 4H), 2.06 – 1.93 (m, 4H).
594	(CD3)2SO	11.96 (s, 1H), 9.12 (s, 2H), 8.77 (s, 1H), 7.54 (d, $J = 8.8$, 2H), 7.30 (d, $J = 8.9$, 1H), 6.54 (d, $J = 9.8$, 1H), 4.35 – 3.80 (m, 8H), 2.82 – 2.55 (m, 4H).
595	(CD3)2SO	11.97 (s, 1H), 9.30 (s, 2H), 8.91 (s, 1H), 7.52 (d, $J = 8.9$, 1H), 7.42 (d, $J = 9.6$, 1H), 7.30 (d, $J = 8.9$, 1H), 6.52 (d, $J = 9.8$, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.27 (s, 2H), 2.90 (s, 2H), 2.01 – 1.20 (m, 8H).
596	CDCI3	8.90 (s, 2H), 7.95 (d, $J = 9.3$, 1H), 7.89 (d, $J = 9.2$, 1H), 7.68 (d, $J = 9.0$, 1H), 6.82 (d, $J = 9.5$, 1H), 6.55 – 6.47 (m, 1H), 4.08 (d, $J = 3.7$, 3H), 2.70 (d, $J = 23.7$, 4H), 2.07 (d, $J = 2.3$, 4H).
597	CDCI3	8.99 (s, 2H), 7.92 – 7.86 (m, 2H), 7.67 (d, $J = 9.0$, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.19 (s, 3H), 3.84 (s, 4H), 2.91 – 2.74 (m, 4H).
598	CD3OD	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.02 (s, 2H), 7.87 (d, $J = 9.1$, 1H), 7.79 (dd, $J = 8.9, 0.4$, 1H), 7.60 (d, $J = 9.0$, 1H), 7.01 (d, $J = 9.1$, 1H), 4.61 (d, $J = 6.4$, 2H), 4.14 – 3.96 (m, 4H), 3.81 (t, $J = 8.3$, 2H), 3.71 (t, $J = 4.6$, 4H), 3.63 (t, $J = 7.4$, 2H), 3.28 – 3.19 (m, 1H), 2.66 – 2.49 (m, 4H).
599	CD3OD	¹ H NMR (600 MHz, MeOD) δ 9.12 (s, 2H), 7.82 (d, $J = 9.1$, 1H), 7.78 (d, $J = 9.0$, 1H), 7.58 (d, $J = 9.0$, 1H), 6.96 (d, $J = 9.1$, 1H), 4.48 (t, $J = 6.7$, 2H), 4.44 – 4.34 (m, 1H), 4.29 – 4.20 (m, 1H), 4.18 – 4.09 (m, 1H), 3.81 (t, $J = 4.6$, 4H), 3.01 – 2.92 (m, 2H), 2.91 – 2.80 (m, 2H), 1.87 – 1.77 (m, 1H), 1.77 – 1.64 (m, 2H), 0.99 (d, $J = 6.6$, 6H).
600	CD3OD	¹ H NMR (600 MHz, MeOD) δ 9.12 (s, 2H), 7.82 (d, $J = 9.1$, 1H), 7.78 (dd, $J = 9.0, 0.7$, 1H), 7.58 (d, $J = 9.0$, 1H), 6.97 (d, $J = 9.1$, 1H), 4.42 – 4.35 (m, 1H), 4.32 (d, $J = 7.1$, 2H), 4.27 – 4.19 (m, 1H), 4.16 – 4.08 (m,

[0703]

		1H), 3.81 (t, J = 4.6, 4H), 3.01 – 2.91 (m, 2H), 2.91 – 2.81 (m, 2H), 2.47 – 2.35 (m, 1H), 1.91 – 1.81 (m, 2H), 1.77 – 1.57 (m, 4H), 1.48 – 1.33 (m, 2H).
601	CD3OD	¹ H NMR (600 MHz, MeOD) δ 9.09 (s, 2H), 7.86 (d, J = 9.1, 1H), 7.79 (d, J = 9.0, 1H), 7.59 (d, J = 9.0, 1H), 7.01 (d, J = 9.1, 1H), 4.55 – 4.47 (m, 1H), 4.46 – 4.37 (m, 1H), 4.37 – 4.25 (m, 2H), 4.25 – 4.17 (m, 1H), 4.15 – 4.07 (m, 1H), 3.98 – 3.89 (m, 1H), 3.85 – 3.75 (m, 6H), 2.93 – 2.82 (m, 2H), 2.82 – 2.73 (m, 2H), 2.18 – 2.06 (m, 1H), 2.07 – 1.90 (m, 2H), 1.84 – 1.75 (m, 1H).
602	CD3OD	¹ H NMR (600 MHz, MeOD) δ 9.06 (s, 2H), 9.02 (s, 1H), 8.76 (d, J = 5.4, 1H), 8.67 (d, J = 8.1, 1H), 8.00 (dd, J = 8.0, 5.6, 1H), 7.93 (d, J = 9.1, 1H), 7.82 (d, J = 9.0, 1H), 7.63 (d, J = 9.0, 1H), 7.12 (d, J = 9.1, 1H), 5.75 (s, 2H), 4.19 – 4.12 (m, 2H), 4.12 – 4.03 (m, 1H), 3.75 (t, J = 4.6, 4H), 2.80 – 2.63 (m, 4H).
603	CD3OD	¹ H NMR (600 MHz, MeOD) δ 9.11 (s, 2H), 7.87 (d, J = 9.1, 1H), 7.81 (dd, J = 9.0, 0.7, 1H), 7.61 (d, J = 9.0, 1H), 7.00 (d, J = 9.1, 1H), 4.69 (t, J = 6.2, 2H), 4.35 – 4.29 (m, 1H), 4.22 (dd, J = 13.7, 5.6, 1H), 4.17 – 4.09 (m, 1H), 3.79 (t, J = 4.6, 4H), 2.95 – 2.87 (m, 2H), 2.85 – 2.69 (m, 4H).
604	CD3OD	¹ H NMR (600 MHz, MeOD) δ 9.11 (s, 2H), 7.87 (dd, J = 9.1, 1.2, 1H), 7.80 (dd, J = 9.0, 0.6, 1H), 7.60 (d, J = 9.0, 1H), 7.04 (d, J = 9.1, 1H), 4.55 (dd, J = 11.1, 4.1, 1H), 4.39 – 4.32 (m, 2H), 4.26 – 4.20 (m, 1H), 4.17 – 4.09 (m, 2H), 3.80 (t, J = 4.6, 4H), 2.98 – 2.90 (m, 2H), 2.84 (dd, J = 10.5, 5.4, 2H), 2.52 – 2.40 (m, 1H), 2.40 – 2.30 (m, 2H), 2.12 – 1.92 (m, 1H).
605	CD3OD	¹ H NMR (600 MHz, MeOD) δ 9.05 (s, 2H), 7.94 (dd, J = 9.1, 4.3, 1H), 7.84 (d, J = 9.0, 1H), 7.66 (d, J = 9.0, 1H), 7.12 (d, J = 9.1, 1H), 4.67 (dd, J = 12.8, 6.8, 1H), 4.15 – 4.03 (m, 3H), 3.98 – 3.89 (m, 1H), 3.77 – 3.71 (m, 5H), 3.29 – 3.21 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.73 – 2.67 (m, 2H), 2.67 – 2.58 (m, 2H), 2.50 – 2.39 (m, 1H), 2.29 – 2.18 (m, 1H), 2.17 – 2.00 (m, 2H).
606	CD3OD	¹ H NMR (500 MHz, MeOD) δ 9.11 (s, 2H), 7.81 (d, J = 9.1, 1H), 7.75 (d, J = 9.0, 1H), 7.57 (d, J = 9.0, 1H), 6.93 (d, J = 9.1, 1H), 5.40 – 5.31 (m, 1H), 4.33 (dd, J = 8.5, 5.8, 1H), 4.27 – 4.18 (m, 1H), 4.18 – 4.07 (m, 1H), 3.79 (t, J = 4.5, 4H), 2.99 – 2.88 (m, 2H), 2.88 – 2.75 (m, 2H), 2.59 – 2.45 (m, 2H), 2.26 – 2.09 (m, 2H), 1.95 – 1.82 (m, 1H), 1.82 – 1.69 (m, 1H).
607	CD3OD	¹ H NMR (500 MHz, MeOD) δ 9.09 (s, 2H), 8.78 (d, J = 9.5, 1H), 8.16 (d, J = 9.1, 1H), 8.03 (d, J = 9.2, 1H), 7.72 (d, J = 9.5, 1H), 6.03 – 5.91 (m, 1H), 5.37 (t, J = 11.0, 1H), 5.06 – 4.96 (m, 1H), 4.27 – 4.16 (m, 2H), 4.16 – 4.05 (m, 1H), 3.76 (t, J = 4.5, 4H), 3.74 – 3.69 (m, 2H), 3.69 – 3.63 (m, 1H), 2.86 – 2.64 (m, 4H).
608	CD3OD	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.02 (s, 2H), 7.88 – 7.81 (m, 1H), 7.76 (dd, J = 9.0, 0.5, 1H), 7.58 (d, J = 9.0, 1H), 6.95 (d, J = 9.1, 1H), 5.44 – 5.33 (m, 1H), 4.17 – 3.96 (m, 3H), 3.71 (t, J = 4.6, 4H), 3.16 – 3.04 (m, 2H),

[0704]

		2.84 – 2.75 (m, 2H), 2.66 – 2.46 (m, 4H), 2.17 – 2.06 (m, 2H), 1.82 – 1.68 (m, 2H).
609	CD3OD	9.02 (s, 2H), 8.87 (dd, J = 4.3, 1.5, 1H), 8.22 (ddd, J = 8.7, 1.5, 0.8, 1H), 8.13 (dd, J = 9.4, 5.2, 1H), 7.66 – 7.49 (m, 2H), 4.18 – 4.08 (m, 1H), 4.00 – 3.89 (m, 2H), 3.72 (t, J = 4.6, 4H), 2.69 – 2.45 (m, 4H)
610	CD3OD	9.00 (s, J = 11.8, 2H), 8.21 (d, J = 8.4, 1H), 7.76 (d, J = 6.3, 1H), 7.58 (dd, J = 7.2, 1.2, 1H), 7.50 (dd, J = 8.4, 7.2, 1H), 6.87 (dd, J = 6.3, 0.8, 1H), 4.10 – 3.98 (m, 1H), 3.97 – 3.85 (m, 2H), 3.84 – 3.76 (m, 2H), 3.72 (t, J = 4.6, 4H), 3.69 – 3.61 (m, 2H), 2.65 – 2.48 (m, 4H)
611	CD3OD	9.03 (s, J = 4.2, 2H), 8.89 – 8.80 (m, 1H), 8.24 (ddd, J = 8.7, 1.6, 0.8, 1H), 8.13 (dd, J = 9.4, 5.2, 1H), 7.62 (t, J = 9.2, 1H), 7.57 (dd, J = 8.6, 4.3, 1H), 4.20 – 4.06 (m, 2H), 4.03 – 3.92 (m, 1H), 2.78 – 2.59 (m, 4H), 2.12 – 1.87 (m, 4H)
612	CD3OD	9.04 (s, 2H), 8.29 (d, J = 8.4, 1H), 8.05 (d, J = 6.1, 1H), 7.68 (dd, J = 7.1, 1.2, 1H), 7.59 (dd, J = 8.4, 7.2, 1H), 7.39 (dd, J = 6.1, 0.7, 1H), 4.16 – 4.03 (m, 2H), 3.99 – 3.87 (m, 5H), 3.38 – 3.32 (m, 4H), 2.78 – 2.63 (m, 4H), 2.10 – 1.94 (m, 4H).
613	CD3OD	9.04 (s, 2H), 8.31 (d, J = 8.4, 1H), 8.07 (d, J = 6.1, 1H), 7.68 (dd, J = 7.1, 1.0, 1H), 7.61 (dd, J = 8.4, 7.2, 1H), 7.37 (dd, J = 6.1, 1.0, 1H), 4.15 – 4.03 (m, 1H), 4.00 – 3.93 (m, 6H), 3.75 (t, J = 4.6, 4H), 3.42 – 3.35 (m, 4H), 2.71 – 2.52 (m, 4H)
614	CD3OD	9.03 (s, 2H), 8.20 (d, J = 8.4, 1H), 7.77 (d, J = 6.3, 1H), 7.59 (dd, J = 7.2, 1.2, 1H), 7.50 (dd, J = 8.4, 7.2, 1H), 6.90 (dd, J = 6.3, 1.2, 1H), 4.17 – 4.00 (m, 2H), 3.96 – 3.87 (m, 1H), 3.81 (t, J = 5.5, 2H), 3.66 (t, J = 5.5, 2H), 2.77 – 2.59 (m, 4H), 2.11 – 1.93 (m, 4H)
615	CD3OD	9.01 (s, 2H), 7.85 (d, J = 9.4, 1H), 7.70 (dd, J = 9.0, 5.4, 1H), 7.34 (t, J = 9.3, 1H), 7.16 (d, J = 9.5, 1H), 4.15 – 4.00 (m, 1H), 3.97 – 3.86 (m, 2H), 3.84 – 3.75 (m, 4H), 3.75 – 3.58 (m, 9H), 2.67 – 2.47 (m, 4H)
616	CD3OD	9.05 (s, 2H), 8.22 (d, J = 9.9, 1H), 7.98 (dd, J = 9.3, 4.4, 1H), 7.64 (t, J = 9.1, 1H), 7.30 (d, J = 9.1, 1H), 4.74 – 4.60 (m, 1H), 4.22 – 4.13 (m, 1H), 4.12 – 4.04 (m, 1H), 4.04 – 3.81 (m, 4H), 3.75 (t, J = 4.6, 5H), 2.78 – 2.59 (m, 4H), 2.36 – 2.14 (m, 2H).
617	CD3OD	9.04 (s, 2H), 8.24 (d, J = 9.9, 1H), 7.99 (dd, J = 9.2, 4.3, 1H), 7.65 (t, J = 9.1, 1H), 7.39 – 7.16 (m, 1H), 4.72 – 4.65 (m, 1H), 4.23 – 4.07 (m, 2H), 4.06 – 3.64 (m, 5H), 2.82 – 2.63 (m, 4H), 2.37 – 2.13 (m, 2H), 2.12 – 1.90 (m, 4H)
618	CD3OD	9.04 (s, 2H), 8.15 – 8.00 (m, 1H), 7.96 – 7.80 (m, 1H), 7.61 (t, J = 9.1, 1H), 7.24 – 7.01 (m, 1H), 4.19 – 4.10 (m, 1H), 4.09 – 3.93 (m, 2H), 3.87 (t, J = 5.0, 2H), 3.79 – 3.63 (m, 6H), 2.79 – 2.57 (m, 4H)
619	CD3OD	9.03 (s, 2H), 8.14 – 8.04 (m, 1H), 7.93 – 7.81 (m, 1H), 7.62 (t, J = 9.1, 1H), 7.22 – 7.08 (m, 1H), 4.19 – 4.05 (m, 2H), 4.02 – 3.92 (m, 1H), 3.87

[0705]

		(t, J = 5.0, 2H), 3.70 (t, J = 5.1, 2H), 2.78 – 2.61 (m, 4H), 2.14 – 1.93 (m, 4H)
620	CD3OD	9.04 (s, 2H), 7.99 (d, J = 9.4, 1H), 7.83 – 7.68 (m, 1H), 7.49 – 7.33 (m, 1H), 7.29 (d, J = 9.4, 1H), 4.24 – 4.11 (m, 2H), 4.11 – 3.95 (m, 1H), 3.78 (t, J = 4.3, 4H), 3.58 – 3.22 (m, 8H), 3.03 – 2.93 (m, 3H), 2.93 – 2.61 (m, 4H)
621	CD3OD	9.05 (s, 2H), 8.02 (d, J = 9.5, 1H), 7.78 (dd, J = 9.3, 5.1, 1H), 7.42 (t, J = 9.3, 1H), 7.30 (d, J = 9.5, 1H), 4.26 – 4.05 (m, 2H), 4.04 – 3.92 (m, 1H), 3.58 – 3.25 (m, 8H), 2.97 (s, 3H), 2.84 – 2.73 (m, 4H), 2.16 – 1.95 (m, 4H)
622	(CD3)2SO	9.16 – 9.10 (m, 2H), 8.87 – 8.78 (m, 1H), 7.93 (d, J = 9.1, 1H), 7.80 (dd, J = 9.0, 0.6, 1H), 7.69 (d, J = 9.0, 1H), 7.06 (d, J = 9.1, 1H), 4.22 (t, J = 7.4, 1H), 4.07 – 4.00 (m, 1H), 3.99 (s, J = 8.8, 3H), 3.95 – 3.84 (m, 1H), 2.63 (t, J = 9.5, 2H), 2.59 – 2.51 (m, 2H), 2.05 – 1.91 (m, 4H).
623	(CD3)2SO	9.11 (d, J = 19.9, 2H), 8.79 (t, J = 5.9, 1H), 7.92 (d, J = 9.1, 1H), 7.75 (dd, J = 9.0, 0.6, 1H), 7.66 (d, J = 8.9, 1H), 6.98 (d, J = 9.1, 1H), 5.54 – 5.36 (m, 1H), 4.20 (t, J = 7.3, 1H), 4.08 – 3.97 (m, 1H), 3.94 – 3.82 (m, 1H), 2.70 – 2.58 (m, 2H), 2.59 – 2.50 (m, 2H), 2.05 – 1.90 (m, 4H), 1.41 – 1.30 (m, 6H).
624	(CD3)2SO	9.22 – 9.14 (m, 3H), 8.77 – 8.68 (m, 1H), 8.46 (s, 3H), 8.28 (dt, J = 14.1, 7.0, 1H), 8.09 (d, J = 9.1, 1H), 7.84 (dd, J = 9.5, 5.3, 1H), 5.99 – 5.82 (m, 1H), 5.27 (t, J = 10.9, 1H), 4.97 (dd, J = 11.9, 7.8, 1H), 4.35 – 4.23 (m, 1H), 4.13 (dt, J = 12.9, 6.3, 1H), 3.96 (dd, J = 7.8, 4.7, 1H), 3.60 (s, 2H), 2.70 (s, 2H), 2.59 (d, J = 31.3, 2H), 2.01 (s, 4H).
625	(CD3)2SO	9.15 (s, 2H), 8.85 (t, J = 5.9, 1H), 7.95 (d, J = 9.1, 1H), 7.84 – 7.73 (m, 4H), 7.70 (d, J = 9.0, 1H), 7.06 (t, J = 9.4, 1H), 4.48 (t, J = 6.2, 2H), 4.25 (t, J = 7.3, 1H), 4.13 – 3.99 (m, 1H), 3.97 – 3.86 (m, 1H), 3.05 – 2.93 (m, 2H), 2.74 – 2.53 (m, 4H), 2.13 – 1.92 (m, 6H).
626	(CD3)2SO	9.14 (s, 2H), 8.96 (d, J = 4.3, 1H), 8.84 (t, J = 5.9, 1H), 8.07 (d, J = 8.1, 1H), 7.93 – 7.87 (m, 1H), 7.81 (ddd, J = 8.4, 6.9, 1.4, 1H), 7.57 (ddd, J = 8.2, 6.9, 1.2, 1H), 7.43 (d, J = 4.3, 1H), 4.18 (t, J = 7.2, 1H), 4.05 (dt, J = 13.1, 6.4, 1H), 3.92 – 3.74 (m, 1H), 2.72 – 2.62 (m, 2H), 2.60 – 2.54 (m, 2H), 2.06 – 1.93 (m, 4H).
627	(CD3)2SO	9.10 (s, 2H), 8.96 (dd, J = 4.2, 1.6, 1H), 8.80 (t, J = 5.7, 1H), 8.09 (d, J = 8.5, 1H), 8.05 (dd, J = 9.0, 0.6, 1H), 7.78 (d, J = 9.0, 1H), 7.59 (dd, J = 8.5, 4.2, 1H), 4.12 – 3.96 (m, 2H), 3.93 – 3.80 (m, 1H), 3.61 (t, J = 4.5, 4H), 2.54 – 2.40 (m, 4H).
630	(CD3)2SO	9.08 (s, 2H), 8.63 (t, J = 5.8, 1H), 7.62 – 7.50 (m, 3H), 7.22 – 7.10 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.04 – 3.88 (m, 2H), 3.79 – 3.68 (m, 5H), 3.66 – 3.58 (m, 8H), 2.58 – 2.40 (m, 4H).
633	(CD3)2SO	12.60 (s, 1H), 9.15 (s, 2H), 8.80 (t, J = 5.8, 1H), 8.04 (d, J = 9.7, 1H), 7.90 (d, J = 8.6, 1H), 7.65 (d, J = 8.7, 1H), 7.24 (d, J = 10.6, 1H), 5.70 (bs, J =

[0706]

		69.0, 1H), 4.62 – 4.46 (m, 1H), 4.33 – 4.19 (m, 1H), 4.16 – 3.99 (m, 1H), 3.96 – 3.72 (m, 4H), 3.70 – 3.58 (m, 1H), 2.73 – 2.63 (m, 2H), 2.63 – 2.53 (m, 2H), 2.27 – 2.18 (m, 3H), 2.18 – 1.89 (m, 6H).
634	(CD3)2SO	9.15 (s, 2H), 8.76 – 8.63 (m, 1H), 8.05 – 7.87 (m, 1H), 7.79 – 7.63 (m, 1H), 7.59 – 7.46 (m, 1H), 7.45 – 7.29 (m, 1H), 4.95 (bs, 1H), 4.35 – 4.20 (m, 1H), 4.16 – 3.99 (m, 1H), 3.97 – 3.83 (m, 1H), 3.83 – 3.68 (m, 8H), 2.77 – 2.65 (m, 2H), 2.65 – 2.54 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.11 – 1.94 (m, 4H).
635	(CD3)2SO	9.94 (s, 1H), 9.15 (s, 2H), 8.61 (t, $J = 5.8$, 1H), 7.85 (d, $J = 9.4$, 1H), 7.57 (d, $J = 8.6$, 1H), 7.43 (d, $J = 8.8$, 1H), 7.27 (d, $J = 9.4$, 1H), 4.60 (d, $J = 13.4$, 2H), 4.28 (t, $J = 7.1$, 1H), 4.15 – 3.98 (m, 1H), 3.98 – 3.82 (m, 1H), 3.65 – 3.44 (m, 2H), 3.36 – 3.18 (m, 2H), 3.18 – 3.01 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.80 – 2.54 (m, 4H), 2.18 (s, 3H), 2.11 – 1.91 (m, 4H).
636	(CD3)2SO	12.76 (bs, 1H), 9.72 (s, 1H), 9.13 (s, 2H), 8.88 – 8.72 (m, 1H), 7.95 (d, $J = 8.8$, 1H), 7.83 (d, $J = 7.7$, 1H), 7.71 – 7.56 (m, 1H), 7.29 – 7.08 (m, 1H), 6.16 (bs, 1H), 4.26 (t, $J = 7.2$, 1H), 4.16 – 4.02 (m, 1H), 3.94 – 3.77 (m, 1H), 3.77 – 3.66 (m, 2H), 3.66 – 3.53 (m, 2H), 2.81 – 2.63 (m, 2H), 2.64 – 2.53 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.11 – 1.87 (m, 4H).
637	(CD3)2SO	9.80 (s, 1H), 9.13 (s, 2H), 9.10 – 8.97 (m, 1H), 8.01 – 7.83 (m, 1H), 7.79 (dd, $J = 7.3$, 1H), 7.61 (d, $J = 8.0$, 1H), 7.41 (dd, $J = 8.1$, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.00 (bs, 2H), 4.22 – 4.00 (m, 2H), 3.93 – 3.77 (m, 1H), 3.75 – 3.57 (m, 8H), 2.74 – 2.53 (m, 4H).
638	(CD3)2SO	9.91 (s, 1H), 9.14 (s, 2H), 8.76 (t, $J = 5.8$, 1H), 7.97 (s, 2H), 7.65 (d, $J = 8.7$, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.33 – 4.16 (m, 1H), 4.17 – 3.99 (m, 1H), 3.95 – 3.73 (m, 1H), 2.96 – 2.84 (m, 1H), 2.75 – 2.59 (m, 2H), 2.60 – 2.51 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.09 – 1.87 (m, 4H), 1.10 – 0.93 (m, 2H), 0.82 – 0.70 (m, 2H).
639	(CD3)2SO	9.93 (s, 1H), 9.14 (s, 2H), 8.76 (s, 1H), 7.67 – 7.57 (m, 2H), 7.54 (d, $J = 8.2$, 1H), 7.22 (ddd, $J = 8.2, 6.5, 1.6$, 1H), 7.18 (s, 1H), 4.61 (d, $J = 13.9$, 2H), 4.16 (s, 1H), 4.13 – 3.99 (m, 1H), 3.94 – 3.79 (m, 1H), 3.76 – 3.60 (m, 4H), 3.55 (d, $J = 11.0$, 2H), 3.25 (t, $J = 13.1$, 2H), 3.10 (s, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.82 – 2.57 (m, 4H).
640	(CD3)2SO	9.14 (s, 2H), 8.87 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 36.8$, 2H), 7.57 (d, $J = 8.1$, 1H), 7.31 (s, 2H), 4.27 – 4.00 (m, 2H), 3.92 – 3.72 (m, 5H), 3.73 – 3.56 (m, 4H), 2.87 – 2.52 (m, 4H), 1.79 – 1.53 (m, 6H).
641	(CD3)2SO	9.13 (s, 2H), 9.02 – 8.89 (m, 1H), 7.96 (sm, 1H), 7.87 – 7.73 (m, 1H), 7.73 – 7.64 (m, 1H), 7.51 – 7.31 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 4.16 – 4.00 (m, 2H), 3.96 (bs, 1H), 3.84 – 3.75 (m, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.67 – 3.58 (m, 2H), 2.73 – 2.51 (m, 8H), 2.15 – 1.99 (m, 4H).
642	(CD3)2SO	13.64 – 12.34 (m, 1H), 10.08 (s, 1H), 9.12 (s, 2H), 9.08 – 8.97 (m, 1H), 8.17 – 7.91 (m, 1H), 7.90 – 7.75 (m, 1H), 7.66 (d, $J = 7.9$, 1H), 7.45 (dd, J

[0707]

		= 7.6, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.19 – 4.01 (m, 2H), 3.94 – 3.73 (m, 1H), 3.64 (s, 4H), 2.92 (s, 1H), 2.68 – 2.51 (m, 4H), 1.09 – 0.96 (m, 2H), 0.79 – 0.66 (m, 2H).
643	(CD3)2SO	9.13 (s, 2H), 9.01 – 8.91 (m, 1H), 7.85 – 7.75 (m, 2H), 7.63 (d, $J = 8.1$, 1H), 7.47 – 7.32 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.43 (bs, 1H), 4.50 – 4.34 (m, 4H), 4.17 – 4.03 (m, 2H), 3.89 – 3.72 (m, 1H), 3.71 – 3.58 (m, 4H), 2.74 – 2.50 (m, 6H).
644	(CD3)2SO	9.84 (s, 1H), 9.15 (s, 2H), 9.06 (t, $J = 5.8$, 1H), 8.00 – 7.86 (m, 1H), 7.83 – 7.76 (m, 1H), 7.67 (d, $J = 8.0$, 1H), 7.46 – 7.38 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 5.57 (bs, 2H), 4.73 – 4.60 (m, 1H), 4.27 – 4.17 (m, 1H), 4.15 – 4.00 (m, 1H), 4.00 – 3.88 (m, 0H), 3.88 – 3.75 (m, 1H), 3.75 – 3.58 (m, 3H), 2.78 – 2.54 (m, 4H), 2.08 – 1.93 (m, 4H).
645	(CD3)2SO	9.16 (s, 2H), 8.86 (t, $J = 5.7$, 1H), 7.73 (d, $J = 8.2$, 1H), 7.69 – 7.58 (m, 2H), 7.32 – 7.18 (m, 2H), 5.46 (bs, 1H), 4.24 (d, $J = 7.0$, 1H), 4.06 (dt, $J = 12.7$, 6.3, 1H), 3.82 (dt, $J = 21.3$, 6.8, 1H), 3.78 (s, 8H), 2.71 (s, 4H), 2.04 (dd, $J = 22.3$, 8.4, 4H).
648	(CD3)2SO	9.15 (s, 2H), 8.99 (t, $J = 5.5$, 1H), 7.88 – 7.74 (m, 2H), 7.68 (d, $J = 8.1$, 1H), 7.43 – 7.29 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.41 (t, $J = 7.6$, 4H), 4.20 (t, $J = 7.2$, 1H), 4.13 – 4.02 (m, 1H), 3.86 – 3.70 (m, 1H), 2.74 – 2.62 (m, 2H), 2.63 – 2.53 (m, 2H), 2.53 – 2.44 (m, 2H), 2.08 – 1.92 (m, 4H).
649	(CD3)2SO	10.41 – 9.67 (m, 1H), 9.14 (s, 2H), 9.08 – 8.96 (m, 1H), 8.15 – 7.90 (m, 1H), 7.82 (t, $J = 7.6$, 1H), 7.70 (d, $J = 8.1$, 1H), 7.44 (dd, $J = 7.4$, 1H), 7.05 – 6.79 (m, 1H), 4.19 (t, $J = 7.1$, 1H), 4.13 – 4.03 (m, 1H), 3.87 – 3.73 (m, 1H), 2.99 – 2.84 (m, 1H), 2.73 – 2.60 (m, 2H), 2.61 – 2.50 (m, 2H), 2.07 – 1.90 (m, 4H), 1.10 – 0.94 (m, 2H), 0.82 – 0.69 (m, 3H).
650	(CD3)2SO	10.02 (s, 1H), 9.16 (s, 2H), 8.79 (t, $J = 5.9$, 1H), 7.70 – 7.54 (m, 3H), 7.30 – 7.15 (m, 2H), 4.63 (d, $J = 13.3$, 2H), 4.24 (t, $J = 7.1$, 1H), 4.11 – 3.94 (m, 1H), 3.92 – 3.71 (m, 1H), 3.65 – 3.45 (m, 2H), 3.37 – 3.15 (m, 2H), 3.16 – 2.97 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.78 – 2.57 (m, 4H), 2.13 – 1.91 (m, 4H).
651	CD3OD	9.76 (s, 1H), 9.09 (s, 2H), 8.61 – 8.52 (m, 3H), 8.20 (dd, $J = 7.2$, 1.1, 1H), 8.02 (dd, $J = 8.3$, 7.3, 1H), 4.29 – 4.15 (m, 2H), 4.03 – 3.97 (m, 1H), 2.89 – 2.76 (m, 4H), 2.16 – 2.00 (m, 4H)
652	CD3OD	9.74 (s, 1H), 9.31 (s, 2H), 8.63 – 8.51 (m, 3H), 8.20 – 8.15 (m, 1H), 8.01 – 7.92 (m, 1H), 4.99 (m, 1H), 4.48 – 4.42 (m, 1H), 4.39 – 4.32 (m, 1H), 3.64 – 3.33 (m, 3H), 3.29 – 3.15 (m, 1H), 2.01 – 1.89 (m, 4H), 1.83 – 1.53 (m, 2H)
653	CD3OD	9.29 (s, 1H), 9.06 (s, 2H), 8.44 (d, $J = 6.1$, 1H), 8.24 (d, $J = 8.2$, 1H), 7.89 – 7.78 (m, 2H), 7.78 – 7.64 (m, 1H), 4.17 – 4.05 (m, 1H), 4.04 – 3.91 (m, 2H), 3.76 (t, $J = 4.6$, 4H), 2.75 – 2.51 (m, 4H)
654	CD3OD	¹ H NMR (600 MHz, MeOD) δ 9.04 (s, 2H), 8.71 (dd, $J = 4.2$, 1.4, 1H),

[0708]

		8.07 (t, J = 9.3, 2H), 7.69 (d, J = 9.4, 1H), 7.47 (dd, J = 8.5, 4.3, 1H), 4.17 - 4.06 (m, 1H), 3.97 - 3.93 (m, 5H), 3.72 (t, J = 4.6, 4H), 2.74 - 2.59 (m, 2H), 2.59 - 2.49 (m, 2H).
655	CD3OD	¹ H NMR (500 MHz, MeOD) δ 9.10 (s, 2H), 8.98 (dd, J = 5.0, 1.3, 1H), 8.68 (d, J = 8.7, 1H), 8.25 (dd, J = 9.5, 0.6, 1H), 7.99 (d, J = 9.5, 1H), 7.87 (dd, J = 8.7, 5.0, 1H), 4.30 - 4.24 (m, 1H), 4.21 - 4.14 (m, 1H), 4.10 - 4.01 (m, 1H), 2.88 - 2.76 (m, 4H), 2.15 - 1.99 (m, 5H).
656	CD3OD	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.01 (s, 2H), 7.74 (d, J = 9.4, 1H), 7.70 (d, J = 9.3, 1H), 7.40 (d, J = 9.3, 1H), 7.09 (d, J = 9.4, 1H), 4.10 - 3.97 (m, 1H), 3.96 - 3.87 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.82 - 3.77 (m, 4H), 3.70 (t, J = 4.6, 4H), 3.65 - 3.60 (m, 4H), 2.66 - 2.57 (m, 2H), 2.56 - 2.46 (m, 2H).
657	CD3OD	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.02 (s, 2H), 7.76 (d, J = 9.4, 1H), 7.70 (d, J = 9.3, 1H), 7.40 (d, J = 9.3, 1H), 7.09 (d, J = 9.4, 1H), 4.15 - 4.08 (m, 1H), 4.06 - 3.88 (m, 2H), 3.82 - 3.78 (m, 7H), 3.67 - 3.58 (m, 4H), 2.71 - 2.65 (m, 4H), 2.05 - 1.96 (m, 4H).
658	CD3OD	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.33 (s, 2H), 9.06 (s, 1H), 8.96 (dd, J = 4.9, 1.2, 1H), 8.60 (dd, J = 8.7, 0.7, 1H), 8.24 (d, J = 9.5, 1H), 7.92 (d, J = 9.6, 1H), 7.83 (dd, J = 8.7, 5.0, 1H), 4.99 (t, J = 7.3, 1H), 4.53 - 4.37 (m, 3H), 3.92 (s, 3H), 2.96 - 2.77 (m, 1H), 2.75 - 2.62 (m, 1H), 2.01 - 1.90 (m, 4H), 1.81 - 1.62 (m, 3H), 1.57 - 1.37 (m, 1H).
659	(CD ₃) ₂ SO	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.04 (s, 2H), 8.31 (t, J = 5.7, 1H), 7.72 (d, J = 9.4, 1H), 7.60 (d, J = 9.2, 1H), 7.41 (d, J = 9.3, 1H), 7.13 (d, J = 9.4, 1H), 4.09 - 3.98 (m, 1H), 3.98 - 3.76 (m, 3H), 3.76 - 3.68 (m, 7H), 3.64 - 3.51 (m, 4H), 2.47 - 2.28 (m, 4H), 1.62 - 1.43 (m, 4H), 1.43 - 1.23 (m, 2H).

[0709]

[0710]

D. 약리학 실시예

[0711]

D.1 P2X7 안타고니즘

[0712]

세포막에서 발현되는 P2X7에 대한 ATP의 세포외 결합은 리간드 게이트 양이온 채널을 개방하여 Ca²⁺가 세포 내로 진입하게 한다. 이러한 리간드로 유발되는 Ca²⁺ 유출을 본 발명의 화합물에 대하여 hP2X7을 과발현하는 1321N1 정상세포종 세포에서 측정하였다.

[0713]

사용된 칼슘 에세이 키트(Molecular Devices, R8090)는 퀀칭(quenching) 염료와 함께 Ca²⁺ 감작성 염료를 제공한다. 그러나, 제조업체에 의한 명세는 제공되지 않는다. 상기 키트는 대개 fluo-4 또는 fluo-3와 같은 형광성 Ca²⁺ 인디케이터의 막 투과성 아세톡시메틸(AM) 에스테르로 구성된다. 세포 흡수에 따라, AM 에스테르는 에스테라제에 의해 분해되어 Ca²⁺-감작성 염료를 방출하고 이것이 칼슘과 결합 수 있다. 상기 염료는 아르곤 광원에 의해 488 nm에서의 여기(excitation)에 적합한 흡수 스펙트럼을 가지며 거대 형광 강도가 수반하는 스펙트럼의 이동 없이 Ca²⁺ 결합에 대하여 증가한다. 방출 파장은 510 내지 560 nm이다

[0714]

형광, 및 상기 1321N1 세포에서의 세포내 [Ca²⁺]의 변화는 아고니스트를 첨가하기 전후 시간에 관찰되었다. 안타고니스트 효과는 % control과 IC₅₀으로 측정되었다. 상기 pIC₅₀ 값(= -log(IC₅₀값))을 표 F-9에 기재하였다.

[0715]

표 F-9: 평균 pIC50값

Co.No.	hP2RX7pIC50
1	7.23
2	7.67
3	5.44
4	6.74
5	5.92
6	6.05
7	7.6
8	<5
10	7.36
11	7.28
12	5.49
13	7.03
14	6.75
16	6.65
17	6.99
18	7.26
19	5.91
24	5.28
25	<5
27	<5
28	5.17
29	<5
31	6.97
32	5.59
33	7.48
34	<5
35	7.67
36	7.4
37	7.34

Co.No.	hP2RX7pIC50
39	7.47
40	7.46
41	7.34
42	7.42
43	7.49
44	7.41
45	6.02
46	7.56
47	7.42
48	7.2
49	7.42
50	7.41
51	7.37
52	7.72
53	6.76
54	7.37
55	7.55
56	7.31
57	7.4
58	7.45
59	7.41
60	7.44
61	7.4
62	7.49
63	7.46
64	7.47
65	7.55
66	7.74
67	7.44

Co.No.	hP2RX7pIC50
68	7.33
69	7.47
70	7.41
71	7.51
72	6.52
73	7.3
74	6.62
75	7.54
76	7.54
77	6.65
78	7.59
79	7.22
80	7.33
81	7.23
82	7.3
83	7.41
84	7.43
86	7.03
87	7.35
88	7.34
89	7.07
90	7.06
91	7.48
92	7.53
93	6.84
94	7.09
95	7.35
96	7.32
97	5.1

[0716]

Co.No.	hP2RX7pIC50
98	7.28
99	6.81
100	7.49
101	7.47
102	7.14
103	7.39
104	7.44
105	7.06
106	6.86
107	6.41
108	7.28
109	7.65
110	7.3
111	7.29
114	7.52
116	6.73
117	6.74
118	6.79
119	7.05
120	6.43
121	6.6
122	6.94
123	5.99
124	7.58
126	7.41
127	7.85
128	7.33
129	7.32
130	7.48
131	7.23
132	7.2
136	7.19
138	7.45
139	6.67
140	7.04
141	7.38
143	7.46
144	5.98
145	7.4

Co.No.	hP2RX7pIC50
146	7.32
148	7.07
150	7.38
151	7.41
152	7.32
153	6.61
155	7.19
157	6.86
158	7
159	7.35
160	7.02
161	7.33
162	7.34
163	7.43
165	7.49
166	7.31
167	6.93
168	7.12
169	7.21
171	7.57
172	6.84
173	7.15
174	7.18
175	7.35
176	6.73
177	7.32
178	7.04
179	7.05
180	7.17
181	7.03
182	6.95
183	7.27
184	7.21
185	6.89
187	7.06
188	7.16
189	6.96
190	7.11
191	7.19

Co.No.	hP2RX7pIC50
192	7.26
193	7.21
194	6.75
195	7.14
196	6.71
197	6.92
198	7.11
199	6.39
200	7.29
201	6.94
202	6.94
203	7.17
204	7.32
205	7.19
206	6.98
207	6.86
208	7.34
209	6.93
210	6.43
211	7.1
212	7.38
213	7
214	7.47
215	6.76
216	7
217	7.32
218	6.5
219	6.9
220	7.08
221	7.17
222	7.18
223	6.71
224	6.94
225	6.99
226	6.79
227	7.48
228	7.29
229	7.16
230	6.85

[0717]

Co.No.	hP2RX7pIC50	Co.No.	hP2RX7pIC50	Co.No.	hP2RX7pIC50
231	6.94	260	7.56	288	6.87
232	6.77	261	7.43	289	7.19
233	6.83	262	7.25	290	6.87
234	7.57	263	7.43	291	7.33
235	7.25	264	7.11	292	6.94
236	7.46	265	7.19	293	6.98
237	7.05	266	7.3	294	7.17
238	7.41	267	6.94	295	6.68
239	7.27	268	7.48	296	6.91
240	7.24	269	6.64	297	7.49
241	6.93	270	6.99	298	7.34
242	6.94	271	6.97	299	6.96
243	7.3	272	7.22	300	7.43
244	7.1	273	6.95	301	6.78
245	6.77	274	6.84	302	7.09
246	7.49	275	7.15	303	7.28
247	7.68	276	6.09	304	7.55
248	7.48	277	7.33	305	7
249	7.29	278	7.06	306	7.33
250	7.11	279	7.11	307	7.34
251	7.19	280	7.02	308	7.31
252	7.31	281	7.12	309	7.13
253	7.44	282	7.12	310	7.25
254	7.53	283	6.94	311	6.95
256	7.35	284	7.17	312	6.98
257	7.58	285	6.8	313	6.93
258	7.35	286	7.42	314	6.82
259	7.01	287	6.98	315	7.37

[0718]

[0719]

[0720]

D.2 THP-1 YoPro 흡수 에세이

사람의 단핵백혈구 세포주 THP-1을 10 % 소 태아 혈청, 페니실린/스트렙토마이신(50 units/mL), 2 mM L-글루타민, 및 20 μM 2-머캅토에탄올로 보충된 RPMI 배지에서 현탁배양으로 생육하였다. 세포를 mL 당 500,000 이하의 밀도로 유지하였다. 분석 일자에 세포를 에세이 완충액으로 2회 세척한 다음, 2 μM Yo-Pro-1(Invitrogen)을 함유하는 에세이 완충액 중에 mL 당 2,000,000으로 다시 현탁하였다. 상기 에세이 완충액은(mM): 280 슈크로스, 5 KCl, 10 글루코스, 10 HEPES, 5 N-메틸-D-글루카민을 포함한다. 상기 세포들은 폴리-D-라이신으로 코팅된 블랙 웰 96-웰 플레이트(Biocoat, Becton-Dickinson)에 200 k/well로 첨가되었다. 시험 화합물을 DMSO에 용해시키고 상기 96-웰 플레이트의 각 웰에 시험 농도로 첨가하였다. 블럭의 농도 의존성은 96-웰 플레이트의 듀플리케이트 줄 내의 세포의 각각 웰을 시험 화합물의 연속적인 희석에 노출시켜서 측정하였다. 일반적으로, 농도 시리즈는 10 μM에서 개시하여 농도로 3배 감소된다. 세포에 의해 나타나는 최종 DMSO 농도는 0.5 % 미만이다. 세포를 시험 화합물과 37 °C에서 30분 동안 항온처리하였다. 백그라운드 판독은 Gemini SpectraMax를 사용하여 490 nm 여기와 530 nm 방출로 얻어졌다. 그런 다음, 2 μM Yo-Pro-1과 200 μM BzATP를 함유하는 염료/자극 완충액 50 μL/웰을 첨가하였다(세포에 의해 표시되는 최종 농도는 2 μM Yo-Pro-1과 50 μM BzATP였다). 37 °C에서 60분 동안 항온 처리한 후, 종료점 판독은 SpectraMax 플레이트 판독기로 실시하였다. 반응 블럭의 양은 각 웰의 형광 강도를 각 플레이트 상의 대조 웰의 평균과 비교하여 결정하였다. P2X7의 기지의 안타고니스트(양성 대조군) 또는 임의 농도의 DMSO를 포함하는 대조 웰은 시험 웰에서와 동등하였다. 비연속성 회귀 프로그램(Origin, OriginLab, MA)을 이용하여 데이터를 분석하였다. 결과는 IC₅₀의 -log(pIC₅₀)로 보고되었다.

[0721]

표 F-10: P2X7 안타고니즘에 대한 평균 pIC50 값

Co.No.	pIC50
403	7.83
406	8.06
407	8.13
408	8.17
409	8.47
410	8.30
411	8.25
412	8.29
413	8.29
414	8.38
415	8.62
416	8.76
423	8.95
424	8.65
425	8.20
426	8.24
427	8.47
428	8.49
430	7.65
431	7.47

432	4.00
433	7.94
434	7.84
435	7.11
436	7.50
437	6.81
438	7.64
439	7.39
440	7.43
441	7.61
442	6.65
443	6.55
444	7.59
445	7.63
446	7.46
447	6.51
452	7.71
453	7.68
454	7.72
455	7.59
456	8.14

457	9.02
458	8.52
459	8.58
460	8.05
461	6.97
462	8.04
463	6.42
464	6.93
465	8.11
466	8.09
467	8.16
468	7.65
484	8.11
485	8.65
491	8.42
492	8.61
493	8.06
494	7.85
495	8.13
496	8.18
497	8.21

[0722]

498	8.04
499	7.68
500	7.99
501	7.99
502	7.86
503	7.43
504	8.16
505	8.29
506	7.74
507	7.87
508	7.59
509	7.75
510	8.46
511	8.32
512	8.27
513	8.29
514	8.12
515	8.25
516	8.01
517	8.07
518	7.99
519	8.15
520	8.02
521	7.86
522	7.61
523	7.80
524	7.52
525	7.28
526	7.25
527	7.11
528	8.34
529	8.25
530	8.58

531	8.52
545	8.84
546	8.32
547	8.46
548	8.72
549	8.47
550	8.63
551	7.83
552	7.75
553	7.76
554	7.90
555	7.79
556	8.94
557	8.95
558	8.60
559	8.44
560	8.31
561	8.87
562	8.31
563	9.07
564	8.13
565	8.59
566	8.40
581	7.59
582	7.97
585	8.65
586	8.36
587	7.90
588	6.51
589	7.92
590	6.63
591	4.90
592	8.21

593	6.95
594	6.79
595	6.78
596	8.45
597	8.14
599	7.31
600	7.60
601	7.50
602	8.45
603	7.31
604	7.51
605	7.81
609	7.48
610	6.47
611	7.84
612	6.86
613	5.94
622	7.86
623	8.05
624	6.63
625	8.20
626	7.25
627	7.64
630	7.38
631	7.61
632	7.57
633	8.36
634	7.88
635	8.24
636	8.43
653	6.62
654	4.67

[0723]