



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2016년09월12일  
(11) 등록번호 10-1653560  
(24) 등록일자 2016년08월29일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C07D 333/58 (2006.01) A23L 1/30 (2006.01)  
C07D 213/89 (2006.01) C07D 233/66 (2006.01)  
C07D 309/38 (2006.01) C07D 333/56 (2006.01)  
C11D 7/32 (2006.01)  
(52) CPC특허분류  
C07D 333/58 (2013.01)  
A23L 1/30 (2013.01)  
(21) 출원번호 10-2016-0012825(분할)  
(22) 출원일자 2016년02월02일  
심사청구일자 2016년02월02일  
(65) 공개번호 10-2016-0021163  
(43) 공개일자 2016년02월24일  
(62) 원출원 특허 10-2015-0157788  
원출원일자 2015년11월10일  
심사청구일자 2015년11월10일  
(56) 선행기술조사문헌  
KR1020070113207 A  
KR1020080057318 A  
Canadian Journal of Chemistry, Vol. 47, pp.  
1151-1156  
Journal of the American Chemical Society,  
Vol. 133, pp. 5996-6005

(73) 특허권자  
한국화학연구원  
대전광역시 유성구 가정로 141 (장동)  
(72) 발명자  
정영식  
대전광역시 유성구 상대남로 26 906동 1803호 (상대동, 트리폴시티아파트)  
김필호  
대전광역시 유성구 엑스포로 501 109동 403호 (전민동, 청구나래아파트)  
(74) 대리인  
(뒷면에 계속)  
이원희

전체 청구항 수 : 총 15 항

심사관 : 김동원

(54) 발명의 명칭 신규한 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 이를 유효성분으로 함유하는 인플루엔자 바이러스 감염으로 인한 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물

(57) 요약

본 발명은 신규한 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 이를 유효성분으로 함유하는 인플루엔자 바이러스 감염으로 인한 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 관한 것이다. 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 신규한 화합물은 인플루엔자 바이러스에 대한 항바이러스 활성이 현저히 우수할 뿐만 아니라, 인간 세포에 대한 세포독성이 없어 인체에 부작용이 적으므로, 이를 유효성분으로 함유하는 약학적 조성물은 인플루엔자 바이러스 감염에 의해 발병되는 독감, 감기, 인후염, 기관지염, 폐렴, 조류독감, 돼지독감, 염소독감 등의 예방 또는 치료용 유용하게 사용될 수 있다.

(52) CPC특허분류

*C07D 213/89* (2013.01)  
*C07D 233/66* (2013.01)  
*C07D 309/38* (2013.01)  
*C07D 333/56* (2013.01)  
*C11D 7/3263* (2013.01)  
*C11D 7/3281* (2013.01)  
*A23V 2002/00* (2013.01)  
*A23V 2200/30* (2013.01)

(72) 발명자

**한수봉**

대전광역시 유성구 배울2로 42 508동 1201호 (관평동, 신동아파밀리에)

**아차리 라가벤드라**

대전광역시 유성구 가정로 141 한국화학연구원 기숙사(미래관C-312호)

**김미현**

대전광역시 서구 둔산북로 175 7동 1505호 (둔산동, 햇님아파트)

**이종교**

대전광역시 유성구 가정로 43 107동 604호 (신성동, 삼성한울아파트)

**신진수**

충청남도 연기군 남면 나성리 행복도시 A1-1블럭 천마을 아파트 109동 802

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 A10300112131080200  
 부처명 보건복지부  
 연구관리전문기관 신종인플루엔자 범 부처 사업단  
 연구사업명 보건의료기술연구사업  
 연구과제명 항인플루엔자 활성을 갖는 유기저분자 화합물 합성(3차)  
 기 여 율 60/100  
 주관기관 한국화학연구원  
 연구기간 2012.11.01 ~ 2013.10.31

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 A10300112131080100  
 부처명 보건복지부  
 연구관리전문기관 신종인플루엔자 범 부처 사업단  
 연구사업명 보건의료기술연구사업  
 연구과제명 신규 항인플루엔자 후보물질의 스크리닝과 효능평가(3차)  
 기 여 율 20/100  
 주관기관 한국화학연구원  
 연구기간 2012.11.01 ~ 2013.10.31

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 KK-1303-A0  
 부처명 미래창조과학부  
 연구관리전문기관 한국화학연구원  
 연구사업명 기관고유사업  
 연구과제명 암/감염증 치료제 신물질 개발  
 기 여 율 20/100  
 주관기관 한국화학연구원  
 연구기간 2013.01.01 ~ 2013.12.31

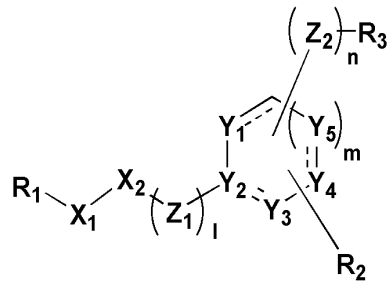
## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

하기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

[화학식 1]



(상기 화학식 1에 있어서,

(Z<sub>2</sub>)<sub>n</sub>은 n이 0으로, 단일결합이고;

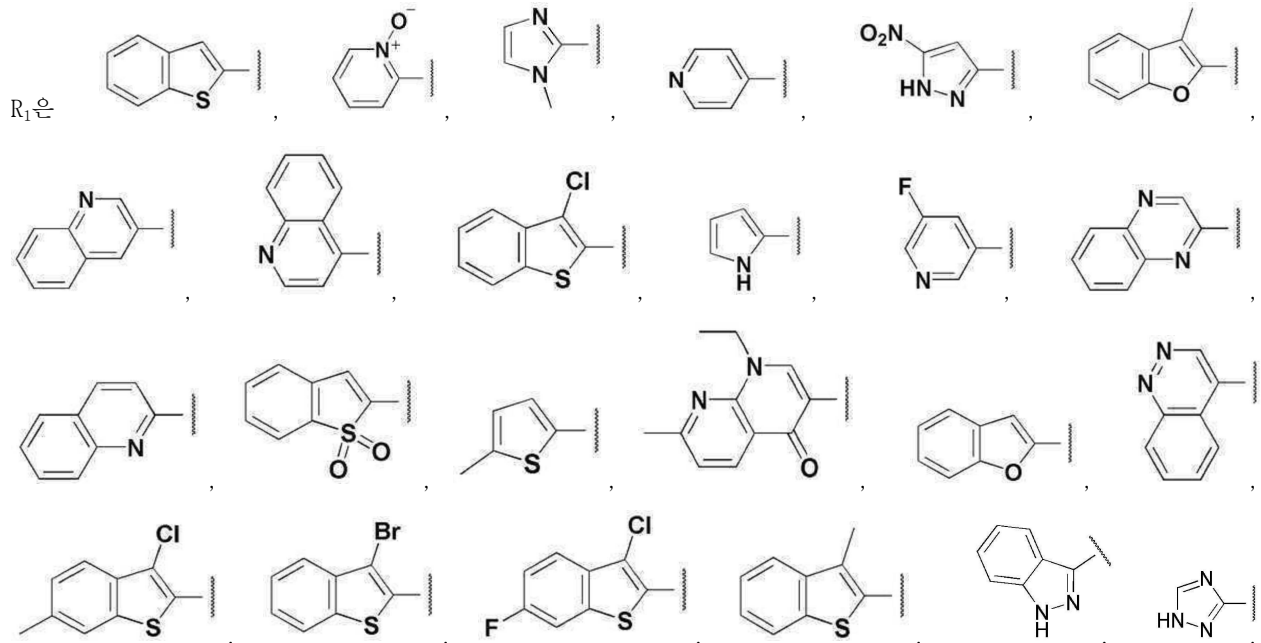
(Z<sub>1</sub>)<sub>1</sub>은 1이 0으로, 단일결합이고;

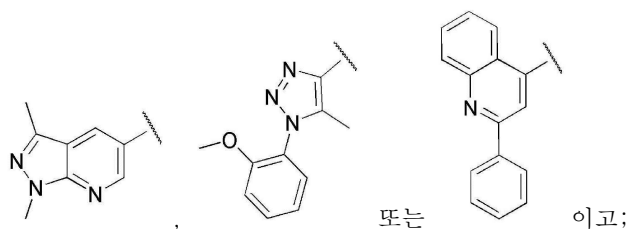
X<sub>1</sub>은 -(C=O)-이고;

X<sub>2</sub>는 -NR<sub>4</sub>-이고;

Y<sub>1</sub>, Y<sub>3</sub> 내지 Y<sub>5</sub>는 모두 -CH-이고;

Y<sub>2</sub>는 탄소 원자(C)이고;





R<sub>2</sub>는 수소 또는 플루오로이고;

R<sub>3</sub>은 페닐이며,

여기서, 상기 R<sub>3</sub>의 페닐은 독립적으로 , 다이메틸아미노, 에톡시카보닐, 하이드록시카보닐, 하이드록시,

메톡시카보닐, 트라이플루오로메틸, 나이트로, 아미노, 포밀, , ,

, , , 클로로, , ,

, , , , ,

, , 및 으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기가 치환되고,

R<sub>4</sub>는 수소 또는 메틸이고;

----은 이중 결합이고; 및

m은 1의 정수이다).

## 청구항 2

삭제

## 청구항 3

삭제

## 청구항 4

하기 화합물군으로부터 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

- (1) N-(바이페닐-4-일)벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드;
- (2) 2-(바이페닐-2-일카바모일)피리딘 1-옥사이드;
- (3) N-(바이페닐-2-일)-1-메틸-1H-이미다졸-2-카르복스아마이드;

- (6) N-(바이페닐-2-일)이소니코틴아마이드;
- (8) N-(바이페닐-2-일)-1H-인다졸-3-카르복스아마이드;
- (9) N-(바이페닐-2-일)-5-나이트로-1H-피라졸-3-카르복스아마이드;
- (10) N-(바이페닐-2-일)-3-메틸벤조퓨란-2-카르복스아마이드;
- (11) N-(바이페닐-2-일)퀴놀린-3-카르복스아마이드;
- (12) N-(바이페닐-2-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드;
- (17) N-(바이페닐-2-일)-3-클로로벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드;
- (18) N-(바이페닐-2-일)-1H-피롤-2-카르복스아마이드;
- (19) N-(바이페닐-2-일)-5-플루오로니코틴아마이드;
- (21) N-(바이페닐-2-일)퀴녹살린-2-카르복스아마이드;
- (22) N-(바이페닐-2-일)퀴놀린-2-카르복스아마이드;
- (30) N-([1,1'-바이페닐]-2-일)벤조[b]티오펜-2-카르복사이드-1,1-다이옥사이드;
- (33) N-(바이페닐-3-일)-1-(2-메톡시페닐)-5-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-카르복스아마이드;
- (34) N-(바이페닐-3-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드;
- (35) N-(바이페닐-3-일)퀴놀린-3-카르복스아마이드;
- (42) N-(4'-(벤질옥시)바이페닐-3-일)벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드;
- (44) N-(4'-(다이메틸아미도)바이페닐-3-일)벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드;
- (45) 에틸 3'-(벤조[b]티오펜-2-카르복스아미도)바이페닐-4-카르복실레이트;
- (46) 3'-(벤조[b]티오펜-2-카르복스아미도)바이페닐-4-카르복실산;
- (47) N-(4'-하이드록시바이페닐-3-일)벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드;
- (48) 메틸 6'-(벤조[b]티오펜-2-카르복스아미도)바이페닐-3-카르복실레이트;
- (49) 6'-(벤조[b]티오펜-2-카르복스아미도)바이페닐-3-카르복실산;
- (50) N-(4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-2-일)벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드;
- (53) N-(4'-(벤질옥시)바이페닐-2-일)벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드;
- (54) N-(4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-2-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드;
- (55) N-(3'-나이트로바이페닐-2-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드;
- (56) N-(2-(나프탈렌-2-일)페닐)퀴놀린-4-카르복스아마이드;
- (57) N-(2-(나프탈렌-2-일)페닐)벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드;
- (58) N-(3'-나이트로바이페닐-2-일)벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드;
- (59) N-(3'-아미노바이페닐-2-일)벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드;
- (61) N-(4'-하이드록시바이페닐-2-일)벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드;
- (63) N-(3'-아미노-5-플루오로바이페닐-2-일)벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드;
- (69) N-(3'-아미노-5-플루오로바이페닐-2-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드;
- (73) N-(6'-(벤조[b]티오펜-2-카르복스아미도)바이페닐-3-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드;
- (74) N-(3'-아미노바이페닐-2-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드;
- (78) N-(4'-나이트로바이페닐-2-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드;

- (123) N-(3'-(피리딘-3-일아미노)바이페닐-2-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드;
- (124) N-(3'-(페닐아미노)바이페닐-2-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드;
- (126) N-(3'-(이소니코틴아미도)바이페닐-2-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드;
- (136) N-(3'-(3-하이드록시-4-메톡시벤질아미노)바이페닐-2-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드;
- (137) N-(3'-(2,5-다이메톡시벤질아미노)바이페닐-2-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드;
- (138) N-(3'-(2-메톡시-4-나이트로벤즈아미도)바이페닐-2-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드;
- (146) N-(3'-아세트아미도바이페닐-2-일)벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드;
- (147) N-(6'-(벤조[b]티오펜-2-카르복스아미도)바이페닐-3-일)이소니코틴아마이드;
- (148) N-(3'-(피리딘-3-일아미노)바이페닐-2-일)벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드;
- (149) N-(3'-(3-(4-나이트로페닐)티오우레이도)바이페닐-2-일)벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드;
- (150) N-(3'-(피리딘-4-일메틸아미노)바이페닐-2-일)벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드;
- (151) N-(3'-((5-나이트로티오펜-2-일)메틸아미노)바이페닐-2-일)벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드;
- (152) N-(3'-((4-브로모피리딘-3-일)메틸아미노)바이페닐-2-일)벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드;
- (159) N-(3'-(3-(4-아미노페닐)티오우레이도)바이페닐-2-일)벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드;
- (216) N-(바이페닐-2-일)벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드;
- (217) N-(바이페닐-2-일)-5-메틸티오펜-2-카르복스아마이드;
- (218) N-(바이페닐-2-일)-1H-인돌-2-카르복스아마이드;
- (220) N-(4-메톡시바이페닐-3-일)벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드;
- (221) N-(바이페닐-2-일)-1-에틸-7-메틸-4-옥소-1,4-다이하이드로-1,8-나프틸리딘-3-카르복스아마이드;
- (222) N-(바이페닐-2-일)피라진-2-카르복스아마이드;
- (226) N-(바이페닐-2-일)벤조퓨란-2-카르복스아마이드;
- (227) N-(바이페닐-2-일)시놀린-4-카르복스아마이드;
- (228) N-(바이페닐-3-일)벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드;
- (229) N-(바이페닐-2-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-카르복스아마이드;
- (230) N-(바이페닐-2-일)-3-클로로-6-메틸벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드;
- (231) N-(바이페닐-2-일)-3-클로로-6-메틸벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드;
- (232) N-(바이페닐-2-일)-3-클로로-6-플루오로벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드;
- (233) N-(바이페닐-2-일)-3-메틸벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드;
- (234) N-(바이페닐-2-일)-1,3-다이메틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-카르복스아마이드;
- (236) N-(바이페닐-2-일)-1-(2-메톡시페닐)-1H-1,2,4-트리아졸-3-카르복스아마이드;
- (249) N-(바이페닐-2-일)-N-메틸벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드;
- (256) N-(3',5'-다이클로로-5-플루오로바이페닐-2-일)벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드;
- (257) N-(5-플루오로-5'-나이트로바이페닐-2-일)벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드;
- (258) N-(5-플루오로바이페닐-2-일)벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드;
- (259) N-(4'-벤조일-5-플루오로바이페닐-2-일)벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드;
- (262) N-(3-(6-포르밀벤조[d][1,3]다이옥솔-5-일)페닐)벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드;

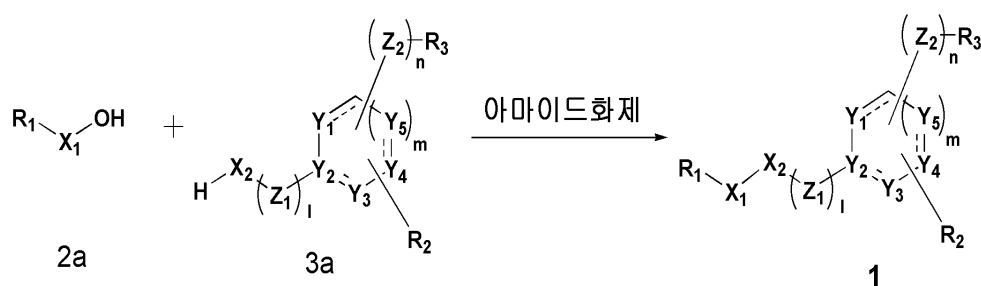
- (263) N-(3-(티안트렌-1-일)페닐)벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드;  
 (264) N-(5-플루오로바이페닐-2-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드;  
 (265) N-(4'-벤조일-5-플루오로바이페닐-2-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드;  
 (267) N-(3',5'-다이클로로-5-플루오로바이페닐-2-일)퀴놀린-5-카르복스아마이드;  
 (268) N-(바이페닐-2-일)-2-페닐퀴놀린-5-카르복스아마이드;  
 (269) N-(5-플루오로-4'-(하이드록시(페닐)메틸)바이페닐-2-일)벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드;  
 (270) N-(3-(6-((4-플루오로페닐아미노)메틸)벤조[d][1,3]다이옥솔-5-일)페닐)벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드;  
 (283) N-(5'-(피리딘-4-일메틸아미노)바이페닐-2-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드;  
 (284) N-(5'-(2-메톡시벤질아미노)바이페닐-2-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드;  
 (285) N-(5'-(3-메톡시벤질아미노)바이페닐-2-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드;  
 (286) N-(5'-(4-메톡시벤질아미노)바이페닐-2-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드;  
 (287) N-(5'-((3-메틸티오펜-2-일)메틸아미노)바이페닐-2-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드;  
 (288) N-(5'-((2-브로모피리딘-3-일)메틸아미노)바이페닐-2-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드;  
 (289) N-(5'-(퀴놀린-4-일메틸아미노)바이페닐-2-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드;  
 (290) N-(5'-(3-(벤질옥시)벤질아미노)바이페닐-2-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드; 및  
 (291) N-(5'-(벤조[b]티오펜-3-일메틸아미노)바이페닐-2-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드.

## 청구항 5

하기 반응식 1에 나타낸 바와 같이,

화학식 2a로 표시되는 화합물과 화학식 3a로 표시되는 화합물을 아마이드화제 존재 하에서 커플링 반응을 수행하여 화학식 1로 표시되는 화합물을 제조하는 단계를 포함하는 제1항의 화합물의 제조방법:

[반응식 1]



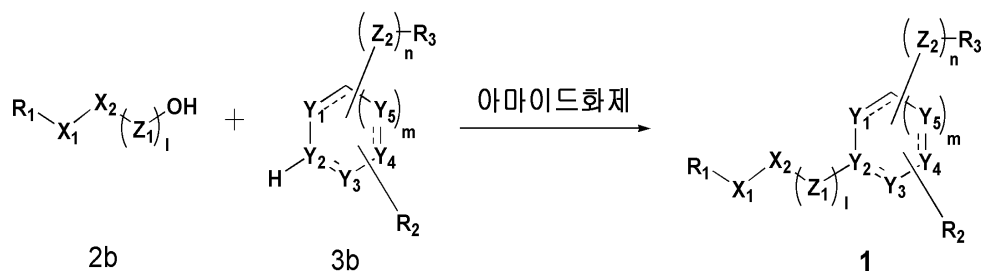
(상기 반응식 1에 있어서, R<sub>1</sub> 내지 R<sub>3</sub>, Y<sub>1</sub> 내지 Y<sub>5</sub>, Z<sub>1</sub> 내지 Z<sub>2</sub>, m 및 n은 제1항에서 정의한 바와 같으며, X<sub>1</sub>은 -(C=O)-이고, X<sub>2</sub>는 -NH-이며, l은 0이다).

## 청구항 6

하기 반응식 2에 나타낸 바와 같이,

화학식 2b로 표시되는 화합물과 화학식 3b로 표시되는 화합물을 아마이드화제 존재 하에서 커플링 반응을 수행하여 화학식 1로 표시되는 화합물을 제조하는 단계를 포함하는 제1항의 화합물의 제조방법:

[반응식 2]



(상기 반응식 2에 있어서,  $R_1$  내지  $R_3$ ,  $X_1$ ,  $Y_1$ ,  $Y_3$  내지  $Y_5$ ,  $Z_1$  내지  $Z_2$ ,  $m$  및  $n$ 은 제1항에서 정의한 바와 같으며,  $X_2$ 는  $-(C=O)-$ 이고,  $Y_2$ 는 N이며,  $l$ 은 0이다).

### 청구항 7

제5항 또는 제6항에 있어서,

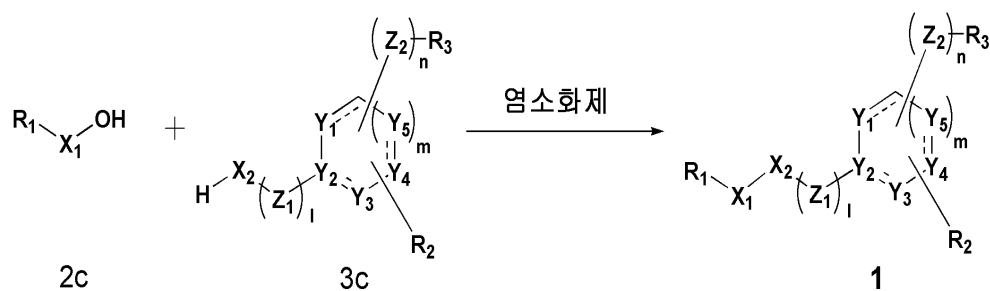
상기 아마이드화제는 벤조트리아졸-1-일-옥시-트리스(다이메틸아미노)-포스포늄 헥사플루오로포스페이트(Py-BOP), 0-벤조트리아졸-N,N,N,N-테트라메틸-유로늄-헥사플루오로-포스페이트(HBTU), 2-(7-아자-1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸유로늄헥사플루오로포스페이트(HATU), 하이드록시벤조트리아졸(HOBT), 다이사이클로헥실카르보다이미드(DCC), 1-에틸-3-(3-다이메틸아미노프로필)카르보다이미드(EDC) 및 카르보닐다이이미다졸(CDI)로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상인 것을 특징으로 하는 제조방법.

### 청구항 8

하기 반응식 3에 나타낸 바와 같이,

화학식 2c로 표시되는 화합물과 화학식 3c로 표시되는 화합물을 염소화제 존재 하에서 커플링 반응을 수행하여 화학식 1로 표시되는 화합물을 제조하는 단계를 포함하는 제1항의 화합물의 제조방법:

[반응식 3]



(상기 반응식 1에 있어서,  $R_1$  내지  $R_3$ ,  $Y_1$  내지  $Y_5$ ,  $Z_1$  내지  $Z_2$ ,  $m$  및  $n$ 은 제1항에서 정의한 바와 같으며,  $X_1$ 은  $-(C=O)-$ 이고,  $X_2$ 는  $-NH-$ 이며,  $l$ 은 0이다).

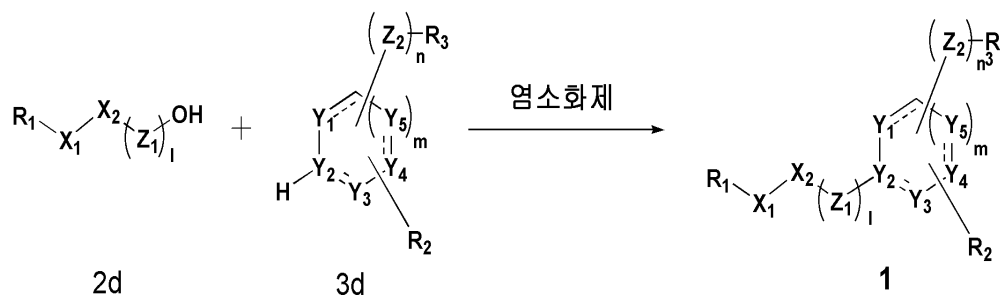
### 청구항 9

하기 반응식 4에 나타낸 바와 같이,

화학식 2d로 표시되는 화합물과 화학식 3d로 표시되는 화합물을 염소화제 존재 하에서 커플링 반응을 수행하여 화학식 1로 표시되는 화합물을 제조하는 단계를 포함하는 제1항의 화합물의 제조방법:



[반응식 4]



(상기 반응식 4에 있어서,  $R_1$  내지  $R_3$ ,  $X_1$ ,  $Y_1$ ,  $Y_3$  내지  $Y_5$ ,  $Z_1$  내지  $Z_2$ ,  $m$  및  $n$ 은 제1항에서 정의한 바와 같으며,  $X_2$ 는  $-(C=O)-$ 이고,  $Y_2$ 는 N이며,  $I$ 은 0이다).

#### 청구항 10

제8항 또는 제9항에 있어서,

상기 염소화제는 포스포러스트라이클로라이드( $PCl_3$ ), 포스포러스옥시클로라이드( $POCl_3$ ), 티오닐클로라이드( $SOCl_2$ ), 설퍼닐클로라이드( $SO_2Cl_2$ ), 프로판 포스포산 무수물( $T_3P$ , propane phosphonic acid anhydride) 또는 포스겐( $COCl_2$ )인 것을 특징으로 하는 제조방법.

#### 청구항 11

제1항의 화학식 1로 표시되는 화합물, 제4항의 화합물군으로부터 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염을 함유하는 A/Puerto Rico/8/1934 (H1N1), A/Hong Kong/8/1968 (H3N2) 및 A/Taiwan/1/1986 (H1N1)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종의 A형 인플루엔자 바이러스; 또는 B/Brisbane/60/2008, B/Panama/45/1990, B/Taiwan/2/62 및 B/Lee/1940으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종의 B형 인플루엔자 바이러스에 대한 항바이러스용 약학적 조성물.

#### 청구항 12

삭제

#### 청구항 13

삭제

#### 청구항 14

제11항에 있어서,

상기 조성물은 인플루엔자 바이러스 감염으로 인한 질환의 예방 또는 치료에 사용되는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

#### 청구항 15

제14항에 있어서,

상기 바이러스 감염으로 인한 질환은 독감, 감기, 인후염, 기관지염, 폐렴, 조류독감, 돼지독감 및 염소독감으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종의 인플루엔자 바이러스 감염으로 인한 질환인 것을 특징으로 하는 약학적

조성물.

#### 청구항 16

제1항의 화학식 1로 표시되는 화합물, 제4항의 화합물군으로부터 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이들의 식품학적으로 허용가능한 염을 함유하는 A/Puerto Rico/8/1934 (H1N1), A/Hong Kong/8/1968 (H3N2) 및 A/Taiwan/1/1986 (H1N1)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종의 A형 인플루엔자 바이러스; 또는 B/Brisbane/60/2008, B/Panama/45/1990, B/Taiwan/2/62 및 B/Lee/1940으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종의 B형 인플루엔자 바이러스 감염으로 인한 질환의 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물.

#### 청구항 17

삭제

#### 청구항 18

삭제

#### 청구항 19

제16항에 있어서,

상기 바이러스 감염으로 인한 질환은 독감, 감기, 인후염, 기관지염, 폐렴, 조류독감, 돼지독감 및 염소독감으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종의 인플루엔자 바이러스 감염으로 인한 질환인 것을 특징으로 하는 건강기능식품 조성물.

#### 청구항 20

제1항의 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 제4항의 화합물군으로부터 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는 화합물을 함유하는 A/Puerto Rico/8/1934 (H1N1), A/Hong Kong/8/1968 (H3N2) 및 A/Taiwan/1/1986 (H1N1)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종의 A형 인플루엔자 바이러스; 또는 B/Brisbane/60/2008, B/Panama/45/1990, B/Taiwan/2/62 및 B/Lee/1940으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종의 B형 인플루엔자 바이러스 소독용 또는 세정용 조성물.

#### 청구항 21

삭제

#### 청구항 22

삭제

#### 청구항 23

제20항에 있어서,

상기 조성물은 소독제, 주방세제, 세탁세제, 야채·채소 세척제 또는 손 세정제에 사용되는 것을 특징으로 하는 소독용 또는 세정용 조성물.

### 발명의 설명

### 기술 분야

본 발명은 신규한 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 이를 유효성분으로 함유하는 인플루엔자 바

[0001]

이러스 감염으로 인한 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 관한 것이다.

## 배경 기술

- [0002] 인플루엔자 바이러스는 사람 및 가축 둘 모두에 영향을 주는, 세계적으로 가장 흔하게 존재하는 바이러스 중 하나이다(비특허문헌 1). 인플루엔자 바이러스는 경제적 부담, 질병 및 사망을 초래하며, 이는 상당하다.
- [0003] 인플루엔자 바이러스는 급성 호흡기 질환을 일으키는 전염성이 매우 강한 바이러스로 온 세계에 집단감염이나 대유행을 야기하여 소아, 고령자, 심폐질환 환자에게 심각한 호흡기 증상을 유발하는 바이러스 중 하나이다. 인플루엔자 바이러스는 분류학적으로 오르토믹소바이러스(Orthomyxovirus)에 속하며 A, B 및 C의 3가지 형이 있으며, 특히 유행적으로 확산되는 형은 A 및 B형이다.
- [0004] 인플루엔자 바이러스는 직경이 약 125 nm인 입자 크기를 갖는 RNA 외피(enveloped) 바이러스이다. 인플루엔자 바이러스는 기본적으로 지질 이중 구조 및 외부 당단백질을 갖는 바이러스 외피에 의해 둘러싸인 핵단백질과 결합된 리보핵산(RNA)의 내부 뉴클레오페시드 또는 코어로 구성된다. 바이러스 외피의 내층은 주로 기질 단백질로 구성되며, 외층은 대부분 숙주 유래된 지질 물질로 구성된다.
- [0005] 이들 바이러스 표면에는 당단백질인 적혈구 응집소(hemagglutinin, HA)와 뉴라미니데이즈(neuraminidase, NA)라는 두 종류의 표면 항원이 존재하고 내부에는 8개의 분절되어진 RNA가 존재한다. 헤마글루티닌(hemagglutinin)은 머리와 줄기로 구성되어져 있는 트라이머(trimer) 형태이고, 이중 머리 부분은 대부분의 항원변이와 관련되어 있으며 숙주세포의 표면에 있는 말단 시알산 잔기와 결합하여 바이러스를 부착시키고, 순차적으로 바이러스가 숙주세포로 침투하는 것을 가능하게 한다(비특허문헌 2). 뉴라미니데이즈(neuraminidase)는 머리와 줄기형태를 가지는 벅섯모양의 테트라머(tetramer)로 머리상단 표면에 활성자리가 있으며 감염된 세포 내에서 복제 및 증식된 바이러스가 세포표면의 올리고사카라이드 부분과 말단 뉴라민산(neuraminic acid) 잔기를 연결해주는 알파-케토사이드 본드(ketosidic bond)를 절단하여 바이러스를 숙주 세포 밖으로 배출하여 호흡기 점막세포로 침투하는데 중요한 역할을 한다(비특허문헌 3).
- [0006] 바이러스의 표면 항원들은 동일한 아형에서 변이를 일으키고, 매년 새로운 항원 변이주가 출현한다. 특히 인플루엔자 바이러스 중 최근까지 문제가 되고 있는 조류 인플루엔자 바이러스는 대변이가 일어나 닭, 칠면조, 오리 및 야생조류 등 여러 종류의 조류를 감염시키며 빠른 전파로 인해 닭이 감염되면 80% 이상이 폐사함으로 전 세계적으로 양계산업에 가장 큰 피해와 위협을 주는 바이러스 질환이며, 그 파급효과는 양계산업에만 한정되어 있지 않고 인체에 대한 감염으로 인하여 사람에게 질병을 일으키는 것으로 보고되고 있다(비특허문헌 4). 현재까지 이러한 인플루엔자 바이러스가 사람에게 질환을 일으킨 경우를 구체적으로 살펴보면, 20세기 세 차례의 독감 대유행, 즉 스페인독감(H1N1)으로 약 3천만 명, 아시아독감(H2N2)으로 약 백만 명, 홍콩독감(H3N2)으로 백만 명 정도가 사망한 것으로 보고되고 있다. 21세기에 접어들어 2003년부터 2008년까지는 385명이 감염되어 243명이 사망에 이르렀고, 최근 2009년 4월에 발생한 신종 플루는 이미 WHO에서 공식적으로 팬더믹을 선포하였고, 9월 16일 현재 세계적으로는 감염환자가 260,000명을 넘어섰으며, 감염에 의해 죽은 사망자는 20여 개국에서 1000명을 넘어섰고, 우리나라에서도 멕시코 자원봉사를 다녀온 수녀가 2009년 5월 2일 첫 확진 환자로 판명되었으며, 2009년 9월 16일 발표를 기준으로 약 1만 명 이상이 감염되었고, 8명은 중증으로 입원 치료를 받고 있으며, 12명이 지병 합병증 또는 급성 합병증으로 사망하였다.
- [0007] 이러한 바이러스의 감염을 예방하고 치료하기 위한 방법으로 상피세포로의 흡착 저해, 세포로의 침입 저해, 유전자의 전사 및 복제의 저해, 단백질 합성의 저해, 세포로부터 방출의 억제 등을 생각할 수 있으며, 이들 각각은 항바이러스의 표적이 되고 있다.
- [0008] 종래부터 인플루엔자 바이러스에 의해 야기되는 질환을 치료하기 위해서 아만타딘(Amantadine), 리만타딘(Rimantadine), 자나미비르(Zanamivir), 오셀타미비르(Oseltamivir) 등 4가지 물질이 미국식품의약품 안전청(FDA)으로부터 승인받아 사용되고 있다. 그러나 바이러스 증식에 필수적인 세포막 단백질인 M2 단백질의 이온채널을 차단하여 바이러스의 탈외피(uncoating)를 방해함으로써 항바이러스 작용을 하는 M2 억제제인 아만타딘(Amantadine), 리만타딘(Rimantadine)은 인플루엔자 바이러스 A형에만 효과가 있으며 40년 동안 사용되는 동안 내성을 가진 바이러스가 발생되고 신경계 및 위장에 심각한 부작용이 나타나는 것으로 보고되고 있다(비특허문헌 5). 1999년 이후에는 바이러스의 증식에 중요한 역할을 하고 내성 발생 빈도가 적으며, A형 및 B형 인플루엔자 바이러스 모두에 안정적으로 존재하는 뉴라미니데이즈의 저해제인 자나미비르(Zanamivir), 오셀타미비르(Oseltamivir)와 같은 신약에 의한 바이러스 감염 치료에 대한 보고되고 있다(비특허문헌 6).
- [0009] 그러나, 자나미비르의 경우에는 높은 항바이러스 효과를 가지고 있지만 낮은 생체이용율과 빠른 신장에서의 배

출의 단점을 가지고 있으며(비특허문헌 7), 오셀타미르는 심각한 구토증세가 나타나는 부작용이 있다.

[0010] 현재까지 개발된 항바이러스들은 심한 부작용을 나타내고 있으며 그 응용에 대한 많은 주의가 필요하다. 또한, 백신의 개발은 유행하는 바이러스의 형과 백신의 바이러스가 맞지 않으면 효과가 낮은 문제점이 있기 때문에 감염 억제 효과가 뛰어나고 안정성이 우수한 새로운 인플루엔자 바이러스제의 개발의 필요성이 증가하고 있다.

[0011] 이에, 본 발명자들은 인플루엔자 바이러스에 대한 항바이러스 활성을 갖는 화합물을 연구하던 중, 아마이드 결합을 중심으로 형성되는 신규한 화합물이 인플루엔자 바이러스에 대하여 우수한 항바이러스 활성을 나타내는 것을 확인하고 본 발명을 완성하였다.

## 선행기술문헌

### 비특허문헌

- [0012] (비특허문헌 0001) Hien, T. T. et al. N. Eng. J. Med., 350, 1179, 2004;
- (비특허문헌 0002) Chandrasekaran, A. et al. Nature biotechnology 26, 107, 2008;
- (비특허문헌 0003) a. Mark, V. I. Nature review 6, 967, 2007. b. Huberman, K. et al. Virology 214, 294, 1995;
- (비특허문헌 0004) Gubareva, L. V. et al. Lancet. 355, 2000;
- (비특허문헌 0005) Bantia, S. et al. Antiviral Research 69, 39, 2006;
- (비특허문헌 0006) Zhang, J. et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 16, 3009, 2006;
- (비특허문헌 0007) Ryan, D. M. et al. Antimicrob. Agents Chemother., 39, 2583, 1995;
- (비특허문헌 0008) Kim M, Yim JH, Kim SY, Kim HS, Lee WG, Kim SJ, Kang PS, Lee CK. 2012. Antiviral Res. 93:253-259;
- (비특허문헌 0009) Schols D, Pauwels R, Vanlangendonck F, Balzarini J, De Clercq E. 1988. J. Immunol. Methods 114:27-32.

## 발명의 내용

### 해결하려는 과제

[0013] 본 발명의 목적은 인플루엔자 바이러스에 항바이러스 활성을 나타내는 신규한 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공하는데 있다.

[0014] 본 발명의 다른 목적은 상기 신규한 화합물의 제조방법을 제공하는데 있다.

[0015] 본 발명의 또 다른 목적은 상기 신규한 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 항바이러스용 약학적 조성물을 제공하는데 있다.

[0016] 본 발명의 다른 목적은 신규한 화합물 또는 이의 식품학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 항바이러스용 건강기능식품 조성물을 제공하는데 있다.

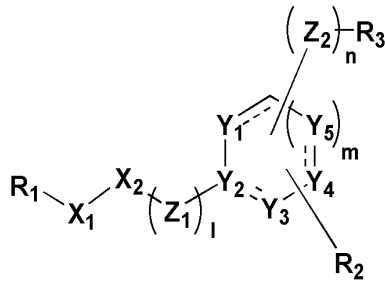
[0017] 본 발명의 또 다른 목적은 신규한 화합물을 유효성분으로 함유하는 소독용 또는 세정용 조성물을 제공하는데 있다.

### 과제의 해결 수단

[0018] 상기 목적을 달성하기 위하여,

[0019] 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 신규한 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:

[0020] [화학식 1]



[0021]

[0022] (상기 화학식 1에 있어서,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $Y_1$ ,  $Y_2$ ,  $Y_3$ ,  $Y_4$ ,  $Y_5$ ,  $l$ ,  $m$  및  $n$ 은 본 명세서에서 정의한 바와 같다).

[0023] 또한, 본 발명은 상기 신규한 화합물의 제조방법을 제공한다.

[0024] 나아가, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 신규한 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 항바이러스용 약학적 조성물을 제공한다.

[0025] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 신규한 화합물 또는 이의 식품학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 항바이러스용 건강기능식품 조성물을 제공한다.

[0026] 나아가, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 유효성분으로 함유하는 소독용 또는 세정용 조성물을 제공한다.

### 발명의 효과

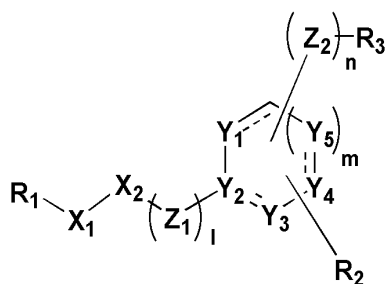
[0027] 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 신규한 화합물은 인플루엔자 바이러스에 대한 항바이러스 활성이 현저히 우수할 뿐만 아니라, 인간 세포에 대한 세포독성이 없어 인체에 부작용이 적으므로, 이를 유효성분으로 함유하는 약학적 조성물은 인플루엔자 바이러스 감염에 의해 발생하는 독감, 감기, 인후염, 기관지염, 폐렴, 조류독감, 돼지독감, 염소독감 등의 예방 또는 치료용 유용하게 사용될 수 있다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0028] 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.

[0029] 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물을 제공한다:

### 화학식 1



[0030]

[0031] 상기 화학식 1에 있어서,

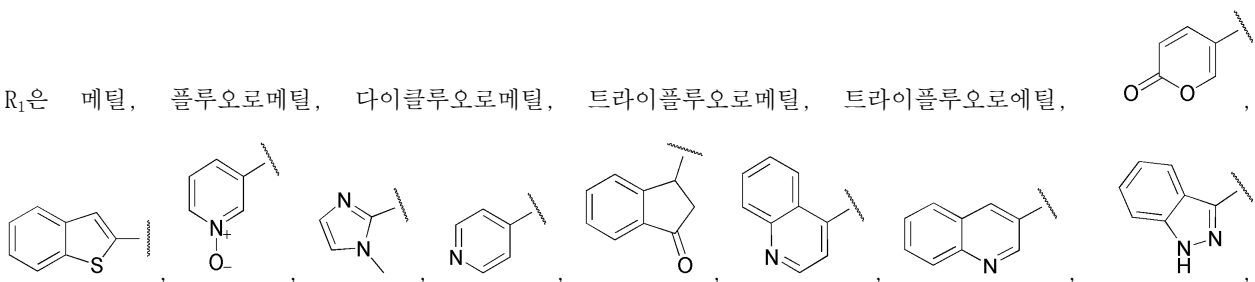
[0032]  $Z_1$  및  $Z_2$ 는 서로 독립적으로, 산소 원자(O), 비치환 또는 할로알킬로 치환된  $C_{1-4}$ 의 알킬,  $-SO_2-$  또는  $-(C=O)-$ 이고;

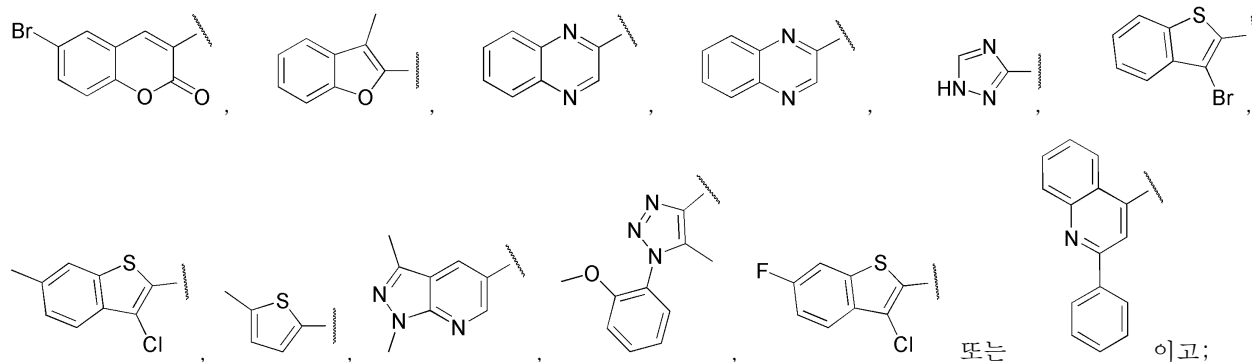
[0033]  $X_1$ 은  $-(C=O)-$  또는  $-(C=O)-NH-$ 이고;

- [0034]  $X_2$ 는 비결합,  $-NR_4-$  또는  $-NH-(C=O)-$ 이고;
- [0035]  $Y_1$ ,  $Y_3$  내지  $Y_5$ 는 서로 독립적으로 질소 원자(N), 황 원자(S),  $-CH-$ ,  $-CH_2-$  또는  $-NH-$ 이고,
- [0036]  $Y_2$ 는 질소 원자(N) 또는  $-CH-$ 이되, 상기  $Y_2$ 가 질소 원자(N)인 경우, 동시에,  $X_1$ 는  $-(C=O)-NH-$ ,  $X_2$ 는  $-NR_4-$  및 1은 0이 아니고,
- [0037] 또한, 상기  $Y_1$  내지  $Y_5$ 가 서로 인접한 경우, 적어도 하나는  $-CH-$ ,  $-CH_2-$  또는  $-NH-$ 이고;
- [0038]  $R_1$ 은 비치환 또는 1 이상의 할로겐으로 치환된  $C_{1-4}$  직쇄 또는 측쇄 알킬;  $C_{6-14}$ 의 아릴; 또는 질소 원자(N), 산소 원자(O) 및 황 원자(S)로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로원자를 포함하는 5 내지 14 원자 헤테로아릴이고;
- [0039]  $R_2$ 는 수소;  $C_{1-4}$ 의 직쇄 또는 측쇄 알킬; 할로겐;  $C_{1-4}$ 의 알킬티오; 또는  $C_{1-4}$ 의 직쇄 또는 측쇄 알콕시카보닐이고;
- [0040]  $R_3$ 은 수소; 할로겐;  $C_{6-14}$ 의 아릴; 질소 원자(N), 산소 원자(O) 및 황 원자(S)로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로 원자를 포함하는 5 내지 14 원자의 헤테로아릴이며,
- [0041] 여기서, 상기  $R_2$  및  $R_3$ 은  $Z_2$ 가 0인 경우, 이들이 결합되어 있는 원자와 함께  $C_{6-10}$ 의 아릴 또는 1종 이상의 질소 원자(N)를 포함하는 5 내지 10 원자의 헤테로아릴을 형성할 수 있고, 또한,  $R_2$ 는  $R_3$ 의 치환기 및 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 1종 이상의 질소 원자(N)를 포함하는 5 내지 10 원자의 헤테로아릴을 형성할 수 있고;
- [0042] 또한, 상기  $R_1$  내지  $R_3$ 의 아릴 및 헤테로아릴은 수소; =O;  $O^-$ ; 아지도; 비치환 또는 1 이상의 할로겐으로 치환된  $C_{1-4}$ 의 직쇄 또는 측쇄 알킬; 할로겐; 나이트로; 비치환 또는  $C_{1-4}$ 의 알킬로 치환된 아미노; 시아노; 하이드록시;  $C_{1-4}$ 의 알콕시; 포밀; 하이드록시카보닐;  $C_{1-4}$ 의 직쇄 또는 측쇄 알콕시카보닐; 아세틸;  $C_{6-10}$ 의 아릴알콕시,  $C_{1-4}$ 의 알킬아미도, 헤테로아릴아미도, 헤테로아릴아미도, 아릴티오우레아, 헤테로아릴아미노알킬, 아릴알킬아미노, 헤테로사이클로알킬아미도, 헤테로사이클로알킬 및 헤테로아릴알킬아미노로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기로 치환될 수 있으며,
- [0043] 이때, 상기 헤테로아미도, 아릴티오우레아, 헤테로아릴알킬아미노 및 헤테로아릴알킬아미노는  $C_{1-4}$ 의 알킬, 할로겐, 아미노, 나이트로, 알킬설폰,  $C_{6-14}$ 의 아릴, 아릴아미노, 헤테로아미도, 아릴알킬아미노 또는 헤테로아릴알킬아미노로 치환될 수 있고;
- [0044]  $R_4$ 는 수소,  $C_{1-4}$ 의 직쇄 또는 측쇄 알킬 또는 헤테로아릴카보닐이고;
- [0045]  $----$ 은 이중 또는 단일결합이고; 및
- [0046]  $l$ ,  $m$  및  $n$ 은 0 내지 2의 정수이다.
- [0047] 바람직하게는,
- [0048] 상기  $Z_1$  및  $Z_2$ 는 서로 독립적으로, 산소 원자(O), 비치환 또는 트라이플루오로메틸렌,  $-SO_2-$  또는  $-(C=O)-$ 이고;
- [0049]  $X_1$ 은  $-(C=O)-$  또는  $-(C=O)-NH-$ 이고;
- [0050]  $X_2$ 는 비결합,  $-NR_4-$  또는  $-NH-(C=O)-$ 이고;
- [0051]  $Y_1$ ,  $Y_3$  내지  $Y_5$ 는 서로 독립적으로 질소 원자(N), 황 원자(S),  $-CH-$ ,  $-CH_2-$  또는  $-NH-$ 이고,
- [0052]  $Y_2$ 는 질소 원자(N) 또는  $-CH-$ 이되, 상기  $Y_2$ 가 질소 원자(N)인 경우, 동시에,  $X_1$ 는  $-(C=O)-NH-$ ,  $X_2$ 는  $-NR_4-$  및 1은 0이 아니고,
- [0053] 또한, 상기  $Y_1$  내지  $Y_5$ 가 서로 인접한 경우, 적어도 하나는  $-CH-$ ,  $-CH_2-$  또는  $-NH-$ 이고;

- [0054] R<sub>1</sub>은 비치환 또는 1 이상의 플루오로로 치환된 메틸 또는 에틸, 페닐, 인텐, 나프틸, 플루오렌, 파이란, 벤조퓨란, 크로멘, 피리딘, 티오펜, 벤조티오펜, 이미다졸, 퀴놀린, 퀴녹살린, 나프틸리딘 또는 피롤이고;
- [0055] R<sub>2</sub>는 수소, 메틸, 에틸, 플루오로, 클로로, 브로모, 메틸티오, 에틸티오, 메톡시카보닐, 에톡시카보닐 또는 t-부톡시카보닐이고;
- [0056] R<sub>3</sub>은 수소, 플루오로, 클로로, 브로모, 페닐, 나프틸, 파이렌, 티오안트렌, 피리딘 또는 트리아졸이며,
- [0057] 여기서, 상기 R<sub>2</sub>는 Z<sub>2</sub>가 0인 경우, R<sub>3</sub> 및 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 페닐 또는 피리딘을 형성하거나, R<sub>3</sub>의 치환기 및 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 피롤리딘을 형성할 수 있고;
- [0058] 또한, 상기 R<sub>1</sub> 내지 R<sub>3</sub>의 아릴 및 헤테로아릴은 수소, =O, -O<sup>-</sup>, 아지도, 메틸, 에틸, 프로필, 트라이플루오로메틸, 플루오로, 클로로, 브로모, 나이트로, 아미노, 메틸아미노, 다이메틸아미노, 에틸아미노, 프로필아미노, 부틸아미노, 시아노, 하이드록시, 메톡시, 에톡시, 부톡시, 포밀, 하이드록시카보닐; 메톡시카보닐, 에톡시카보닐, t-부톡시카보닐, 아세틸, 페닐, 벤질옥시, 벤질아미노, 피리디닐아미노, 퀴나졸리닐아미노, 티오펜메틸아미노, 티아졸리딘, 피리디닐아미노, 피페리딘 아미노, 페닐티오우레아, 트리아졸로아미노, 이미다조피리디닐아미노, 피라졸로피리미디닐아미노 및 벤조티오펜메틸렌아미노로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기로 치환될 수 있으며,
- [0059] 이때, 아릴 또는 헤테로아릴을 포함하는 치환기는 플루오로, 클로로, 브로모, 아미노, 메틸, 에틸, 부틸, 나이트로, 메탄설폰닐, 페녹시, 피리디닐메틸렌아미노, 할로젠, 아미노, 나이트로, C<sub>6-14</sub>의 아릴, 아릴아미노, 헤테로아미노, 아릴알킬아미노, 헤테로아릴알킬아미노로 치환될 수 있고;
- [0060] R<sub>4</sub>는 수소, 메틸, 퀴놀리닐카보닐 또는 벤조티오펜카보닐이고;
- [0061]  $\text{---}$ 은 이중 또는 단일결합이고; 및
- [0062] l, m 및 n은 0 내지 1의 정수이다.
- [0063] 보다 바람직하게는,
- [0064] 상기 Z<sub>1</sub> 및 Z<sub>2</sub>는 서로 독립적으로, 산소 원자(O), 비 치환 또는 트라이플루오로메틸렌, -SO<sub>2</sub>- 또는 -(C=O)-이고;
- [0065] X<sub>1</sub>은 -(C=O)- 또는 -(C=O)-NH-이고;
- [0066] X<sub>2</sub>는 비결합, -NR<sub>4</sub>- 또는 -NH-(C=O)-이고;
- [0067] Y<sub>1</sub>, Y<sub>3</sub> 내지 Y<sub>5</sub>는 서로 독립적으로 질소 원자(N), 황 원자(S), -CH-, -CH<sub>2</sub>- 또는 -NH-이고,
- [0068] Y<sub>2</sub>는 질소 원자(N) 또는 -CH-이되, 상기 Y<sub>2</sub>가 질소 원자(N)인 경우, 동시에, X<sub>1</sub>는 -(C=O)-NH-, X<sub>2</sub>는 -NR<sub>4</sub>- 및 l은 0이 아니고,
- [0069] 또한, 상기 Y<sub>1</sub> 내지 Y<sub>5</sub>가 서로 인접한 경우, 적어도 하나는 -CH-, -CH<sub>2</sub>- 또는 -NH-이고;

[0070] R<sub>1</sub>은 메틸, 플루오로메틸, 다이클루오로메틸, 트라이플루오로메틸, 트라이플루오로에틸,



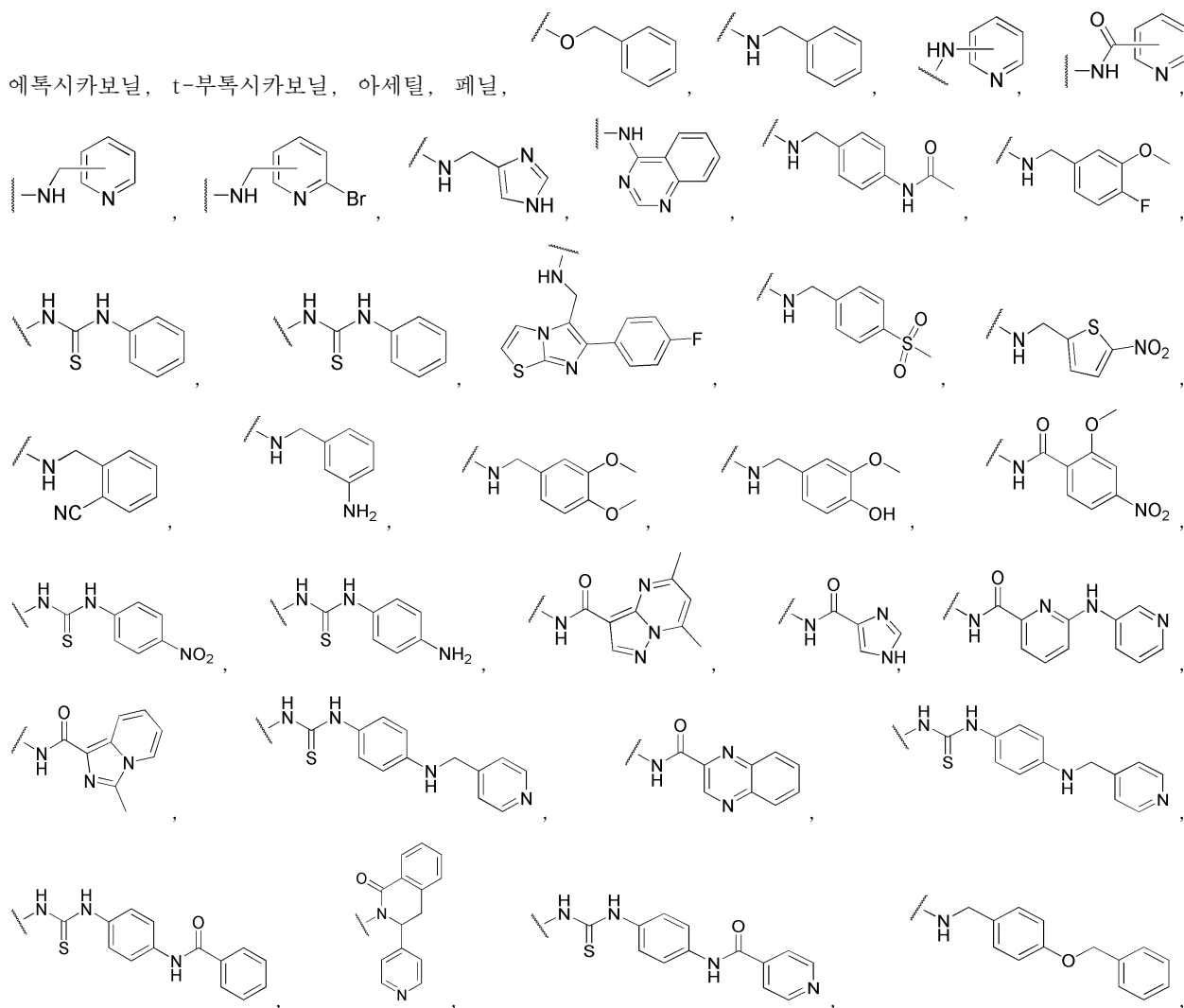


[0071] R<sub>2</sub>는 수소, 메틸, 에틸, 플루오로, 클로로, 브로모, 메틸티오, 에틸티오, 메톡시카보닐, 에톡시카보닐 또는 t-부톡시카보닐이고;

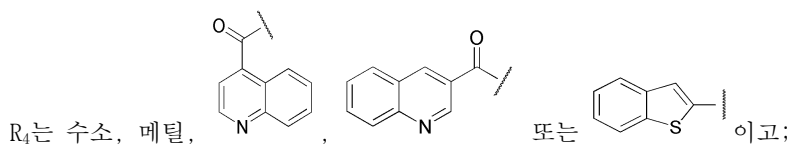
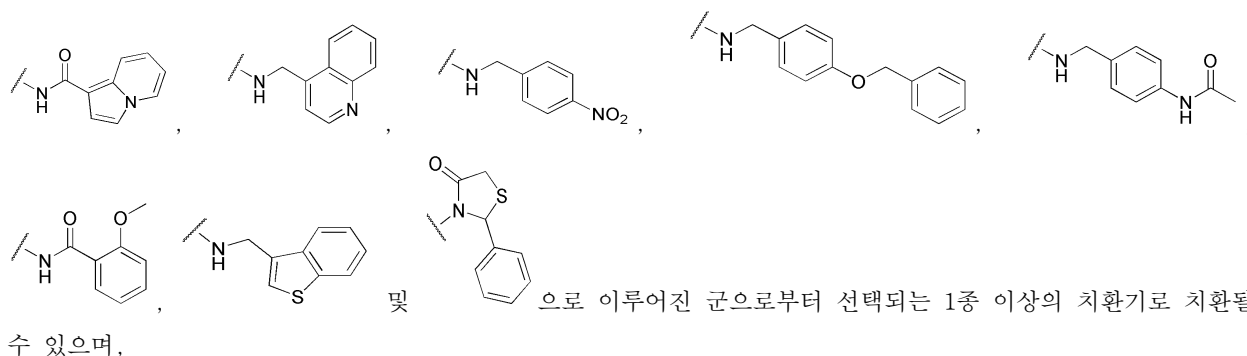
[0072] R<sub>3</sub>은 수소, 플루오로, 클로로, 브로모, 페닐, 나프틸, 파이렌, 티오안트렌, 피리딘 또는 트리아졸이며,

[0073] 여기서, 상기 R<sub>2</sub>는 Z<sub>2</sub>가 0인 경우, R<sub>3</sub> 및 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 페닐 또는 피리딘을 형성하거나, R<sub>3</sub>의 치환기 및 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 피롤리딘을 형성할 수 있고;

[0074] 또한, 상기 R<sub>1</sub> 내지 R<sub>3</sub>의 아릴 및 헤테로아릴은 수소, =O, -O-, 아지도, 메틸, 에틸, 프로필, 트라이플루오로메틸, 플루오로, 클로로, 브로모, 나이트로, 아미노, 메틸아미노, 다이메틸아미노, 에틸아미노, 프로필아미노, 부틸아미노, 시아노, 하이드록시, 메톡시, 에톡시, 부톡시, 포닐, 하이드록시카보닐; 메톡시카보닐,







[0076] ----은 이중 또는 단일결합이고; 및

[0077] l, m 및 n은 0 내지 1의 정수이다.

[0078] 가장 바람직하게는, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 다음과 같다:

- [0079] (1) N-(바이페닐-4-일)벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드;
- [0080] (2) 2-(바이페닐-2-일카바모일)피리딘 1-옥사이드;
- [0081] (3) N-(바이페닐-2-일)-1-메틸-1H-이미다졸-2-카르복스아마이드;
- [0082] (4) N-(바이페닐-2-일)-6-옥소-6H-파이렌-3-카르복스아마이드;
- [0083] (5) N-(바이페닐-2-일)-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인덴-1-카르복스아마이드;
- [0084] (6) N-(바이페닐-2-일)이소니코틴아마이드;
- [0085] (7) N-(바이페닐-2-일)퀴놀린-6-카르복스아마이드;
- [0086] (8) N-(바이페닐-2-일)-1H-인다졸-3-카르복스아마이드;
- [0087] (9) N-(바이페닐-2-일)-5-나이트로-1H-피라졸-3-카르복스아마이드;
- [0088] (10) N-(바이페닐-2-일)-3-메틸벤조퓨란-2-카르복스아마이드;
- [0089] (11) N-(바이페닐-2-일)퀴놀린-3-카르복스아마이드;
- [0090] (12) N-(바이페닐-2-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드;
- [0091] (13) N-(바이페닐-2-일)-2,2-다이플루오로아세트아마이드;
- [0092] (14) N-(바이페닐-2-일)-2-플루오로아세트아마이드;
- [0093] (15) N-(바이페닐-2-일)-2,2-트라이플루오로아세트아마이드;
- [0094] (16) N-(바이페닐-2-일)아세트아마이드;
- [0095] (17) N-(바이페닐-2-일)-3-클로로벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드;
- [0096] (18) N-(바이페닐-2-일)-1H-피롤-2-카르복스아마이드;
- [0097] (19) N-(바이페닐-2-일)-5-플루오로니코틴아마이드;
- [0098] (20) N-(바이페닐-2-일)-6-브로모-2-옥소-2H-크로멘-3-카르복스아마이드;
- [0099] (21) N-(바이페닐-2-일)퀴녹살린-2-카르복스아마이드;
- [0100] (22) N-(바이페닐-2-일)퀴놀린-2-카르복스아마이드;

- [0101] (23) N'-(바이페닐카보닐)벤조[b]티오펜-2-카르보하이드라자이드;
- [0102] (24) 벤조[b]티오펜-2-일(4-(3-클로로-4-나이트로페닐)피페라진-1-일)메타논;
- [0103] (25) 1-(4-(3-클로로-4-나이트로페닐)피페라진-1-일)-2-플루오로에타논;
- [0104] (26) (4-(3-클로로-4-나이트로페닐)피페라진-1-일)(퀴놀린-4-일)메타논;
- [0105] (27) 벤조[b]티오펜-2-일(4-(2-클로로-4-나이트로페닐)피페라진-1-일)메타논;
- [0106] (28) 1-(4-(2-클로로-4-나이트로페닐)피페라진-1-일)-2-플루오로에타논;
- [0107] (29) (4-(2-클로로-4-나이트로페닐)피페라진-1-일)(퀴놀린-4-일)메타논;
- [0108] (30)
- [0109] (31) N-(바이페닐-2-일)벤조[b]티오펜-2-카르보티오아마이드;
- [0110] (32) N-(2-클로로-4-나이트로페닐)벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드;
- [0111] (33) N-(바이페닐-3-일)-1-(2-메톡시페닐)-5-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-카르복스아마이드;
- [0112] (34) N-(바이페닐-3-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드;
- [0113] (35) N-(바이페닐-3-일)퀴놀린-3-카르복스아마이드;
- [0114] (36) 바이페닐-3-일 2-플루오로아세테이트;
- [0115] (37) N-(바이페닐-2-일)-3,3,3-트라이플루오로프로판아마이드;
- [0116] (38) N-(바이페닐-3-일)-3,3,3-트라이플루오로프로판아마이드
- [0117] (39) N-(피리딘-2-일)벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드;
- [0118] (40) N-(9-에틸-9H-카바졸-3-일)벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드;
- [0119] (41) N-(피리딘-4-일)벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드;
- [0120] (42) N-(4'-(벤질옥시)바이페닐-3-일)벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드;
- [0121] (43) N-(3-(피리딘-4-일)페닐)벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드;
- [0122] (44) N-(4'-(다이메틸아미노)바이페닐-3-일)벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드;
- [0123] (45) 에틸 3'-(벤조[b]티오펜-2-카르복스아미도)바이페닐-4-카르복실레이트;
- [0124] (46) 3'-(벤조[b]티오펜-2-카르복스아미도)바이페닐-4-카르복실산;
- [0125] (47) N-(4'-하이드록시바이페닐-3-일)벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드;
- [0126] (48) 메틸 6'-(벤조[b]티오펜-2-카르복스아미도)바이페닐-3-카르복실레이트;
- [0127] (49) 6'-(벤조[b]티오펜-2-카르복스아미도)바이페닐-3-카르복실산;
- [0128] (50) N-(4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-2-일)벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드;
- [0129] (51) N-(2-(피리딘-3-일)페닐)벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드;
- [0130] (52) N-(2-(피리딘-4-일)페닐)벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드;
- [0131] (53) N-(4'-(벤질옥시)바이페닐-2-일)벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드;
- [0132] (54) N-(4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-2-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드;
- [0133] (55) N-(3'-나이트로바이페닐-2-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드;
- [0134] (56) N-(2-(naphthalen-2-일)페닐)퀴놀린-4-카르복스아마이드;
- [0135] (57) N-(2-(naphthalen-2-일)페닐)벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드;
- [0136] (58) N-(3'-나이트로바이페닐-2-일)벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드;

- [0137] (59) N-(3'-아미노바이페닐-2-일)벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드;
- [0138] (60) N-(바이페닐-2-일)-5-클로로-3-메틸벤조[b]티오펜-2-설폰아마이드;
- [0139] (61) N-(4'-하이드록시바이페닐-2-일)벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드;
- [0140] (62) N-(5-메틸-3-페닐피리딘-2-일)벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드;
- [0141] (63) N-(3'-아미노-5-플루오로바이페닐-2-일)벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드;
- [0142] (64) N-(2-브로모페닐)-2-플루오로아세트아마이드;
- [0143] (65) N-(2-브로모페닐)퀴놀린-4-카르복스아마이드;
- [0144] (66) N-(2-클로로벤질)퀴놀린-4-카르복스아마이드;
- [0145] (67) 2-플루오로-N-(2-(피리딘-4-일)페닐)아세트아마이드;
- [0146] (68) 2-플루오로-N-(2-(피리딘-3-일)페닐)아세트아마이드;
- [0147] (69) N-(3'-아미노-5-플루오로바이페닐-2-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드;
- [0148] (70) N-(5-페닐벤조[d]티아졸-2-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드;
- [0149] (71) N-(2-(피리딘-4-일)페닐)퀴놀린-4-카르복스아마이드;
- [0150] (72) N-(2-(피리딘-3-일)페닐)퀴놀린-4-카르복스아마이드;
- [0151] (73) N-(6'-(벤조[b]티오펜-2-카르복스아미도)바이페닐-3-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드;
- [0152] (74) N-(3'-아미노바이페닐-2-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드;
- [0153] (75) N-(3'-아미노바이페닐-2-일)-2-플루오로아세트아마이드;
- [0154] (76) 2-플루오로-N-(3'-나이트로바이페닐-2-일)아세트아마이드;
- [0155] (77) 2-플루오로-N-(4'-나이트로바이페닐-2-일)아세트아마이드;
- [0156] (78) N-(4'-나이트로바이페닐-2-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드;
- [0157] (79) N-(4'-아미노바이페닐-2-일)-2-플루오로아세트아마이드;
- [0158] (80) 2-플루오로-N-(2'-메틸바이페닐-2-일)아세트아마이드;
- [0159] (81) N-(6-브로모벤조[d]티아졸-2-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드;
- [0160] (82) N-(2-(메틸티오)-6-페닐피리미딘-4-일)-N-(퀴놀린-4-카보닐)퀴놀린-4-카르복스아마이드;
- [0161] (83) 2-플루오로-N-(3'-포르밀바이페닐-2-일)아세트아마이드;
- [0162] (84) 2-플루오로-N-(4'-포르밀바이페닐-2-일)아세트아마이드;
- [0163] (85) 2-플루오로-N-(3'-(4-플루오로벤질아미노)바이페닐-2-일)아세트아마이드;
- [0164] (86) 2-플루오로-N-(3'-(피리딘-2-일메틸아미노)바이페닐-2-일)아세트아마이드;
- [0165] (87) 2-플루오로-N-(3'-(피리딘-3-일메틸아미노)바이페닐-2-일)아세트아마이드;
- [0166] (88) 2-플루오로-N-(3'-(피리딘-4-일메틸아미노)바이페닐-2-일)아세트아마이드;
- [0167] (89) N-(2-(메틸티오)-6-페닐피리미딘-4-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드;
- [0168] (90) N-(3'-(4-아세트아미도벤질아미노)바이페닐-2-일)-2-플루오로아세트아마이드;
- [0169] (91) 2-플루오로-N-(3'-(4-플루오로-3-메톡시벤질아미노)바이페닐-2-일)아세트아마이드;
- [0170] (92) N-(3'-((1H-이미다졸-4-일)메틸아미노)바이페닐-2-일)-2-플루오로아세트아마이드;
- [0171] (93) 2-플루오로-N-(3'-(3-페닐티오우레이도)바이페닐-2-일)아세트아마이드;
- [0172] (94) 2-플루오로-N-(3'-(4-(메틸티오)벤질아미노)바이페닐-2-일)아세트아마이드;

- [0173] (95) 2-플루오로-N-(3'-(3-(4-나이트로페닐)티오우레이도)바이페닐-2-일)아세트아마이드;
- [0174] (96) N-(4'-시아노바이페닐-2-일)-2-플루오로아세트아마이드;
- [0175] (97) N-(6'-(2-플루오로아세트아미도)바이페닐-3-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드;
- [0176] (98) N-(3'-아세트아미도바이페닐-2-일)-2-플루오로아세트아마이드;
- [0177] (99) N-(6'-(2-플루오로아세트아미도)바이페닐-3-일)이소니코틴아마이드;
- [0178] (100) 2-플루오로-N-(3'-((3-메틸피리딘-2-일)메틸아미노)바이페닐-2-일)아세트아마이드;
- [0179] (101) 2-플루오로-N-(3'-((6-(4-플루오로페닐)이미다조[2,1-b]티아졸-5-일)메틸아미노)바이페닐-2-일)아세트아마이드;
- [0180] (102) 2-플루오로-N-(4'-(피리딘-3-일메틸아미노)바이페닐-2-일)아세트아마이드;
- [0181] (103) 2-플루오로-N-(4'-(피리딘-4-일메틸아미노)바이페닐-2-일)아세트아마이드;
- [0182] (104) 2-플루오로-N-(3'-((5-메틸티오펜-2-일)메틸아미노)바이페닐-2-일)아세트아마이드;
- [0183] (105) 2-플루오로-N-(3'-(피리딘-4-일아미노)바이페닐-2-일)아세트아마이드;
- [0184] (106) 2-플루오로-N-(3'-(4-(메틸설포닐)벤질아미노)바이페닐-2-일)아세트아마이드;
- [0185] (107) 2-플루오로-N-(3'-(퀴나졸린-4-일아미노)바이페닐-2-일)아세트아마이드;
- [0186] (108) N-(3'-((6-브로모피리딘-3-일)메틸아미노)바이페닐-2-일)-2-플루오로아세트아마이드;
- [0187] (109) 2-플루오로-N-(3'-(피리딘-2-일아미노)바이페닐-2-일)아세트아마이드;
- [0188] (110) 2-플루오로-N-(3'-(피리딘-3-일아미노)바이페닐-2-일)아세트아마이드;
- [0189] (111) N-(3'-(3-(4-아미노페닐)티오우레이도)바이페닐-2-일)-2-플루오로아세트아마이드
- [0190] (112) 2-플루오로-N-(3'-(페닐아미노)바이페닐-2-일)아세트아마이드;
- [0191] (113) 2-플루오로-N-(3'-(4-옥소-2-페닐티아졸리딘-3-일)바이페닐-2-일)아세트아마이드;
- [0192] (114) N-(3'-(2-시아노벤질아미노)바이페닐-2-일)-2-플루오로아세트아마이드;
- [0193] (115) 2-플루오로-N-(5-플루오로-5'-나이트로바이페닐-2-일)아세트아마이드;
- [0194] (116) N-(5'-아미노-5-플루오로바이페닐-2-일)-2-플루오로아세트아마이드;
- [0195] (117) 2-플루오로-N-(3'-(4-나이트로벤질아미노)바이페닐-2-일)아세트아마이드;
- [0196] (118) 2-플루오로-N-(3'-((5-나이트로티오펜-2-일)메틸아미노)바이페닐-2-일)아세트아마이드;
- [0197] (119) 2-플루오로-N-(3'-((5-나이트로티오펜-2-일)메틸아미노)바이페닐-2-일)아세트아마이드;
- [0198] (120) 2-플루오로-N-(3'-(3-나이트로벤질아미노)바이페닐-2-일)아세트아마이드;
- [0199] (121) 2-플루오로-N-(5-플루오로-3'-(피리딘-4-일메틸아미노)바이페닐-2-일)아세트아마이드;
- [0200] (122) N-(3'-(3-아미노벤질아미노)바이페닐-2-일)-2-플루오로아세트아마이드;
- [0201] (123) N-(3'-(피리딘-3-일아미노)바이페닐-2-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드;
- [0202] (124) N-(3'-(페닐아미노)바이페닐-2-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드;
- [0203] (125) N-(3'-아세트아미도바이페닐-2-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드;
- [0204] (126) N-(3'-(이소니코틴아미도)바이페닐-2-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드;
- [0205] (127) N-(6-클로로-2-(메틸티오)피리미딘-4-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드;
- [0206] (128) N-(6-(3-아미노페닐)-2-(메틸티오)피리미딘-4-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드;
- [0207] (129) N-(6-(3-아세트아미도페닐)-2-(메틸티오)피리미딘-4-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드;

- [0208] (130) N-(2-(메틸티오)-6-(3-(피리딘-3-일아미노)페닐)피리미딘-4-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드;
- [0209] (131) N-(2-(메틸티오)-6-(3-(페닐아미노)페닐)피리미딘-4-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드;
- [0210] (132) N-(6-(3-(이소니코틴아미도)페닐)-2-(메틸티오)피리미딘-4-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드;
- [0211] (133) N-(2-(메틸티오)-6-(3-나이트로페닐)피리미딘-4-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드;
- [0212] (134) N-(2-(메틸티오)-6-(4-나이트로페닐)피리미딘-4-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드;
- [0213] (135) N-(6-(3,4-다이메톡시페닐)-2-(메틸티오)피리미딘-4-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드;
- [0214] (136) N-(3'-(3-하이드록시-4-메톡시벤질아미노)바이페닐-2-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드;
- [0215] (137) N-(3'-(2,5-다이메톡시벤질아미노)바이페닐-2-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드;
- [0216] (138) N-(3'-(2-메톡시-4-나이트로벤즈아미도)바이페닐-2-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드;
- [0217] (139) N-(2-(메틸티오)-6-페닐피리미딘-4-일)벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드;
- [0218] (140) N-(2-(메틸티오)-6-페닐피리미딘-4-일)이소퀴놀린-4-카르복스아마이드;
- [0219] (141) N-(2-(메틸티오)-6-페닐피리미딘-4-일)-N-(퀴놀린-4-카보닐)퀴놀린-4-카르복스아마이드;
- [0220] (142) 2-플루오로-N-(2-(메틸티오)-6-페닐피리미딘-4-일)아세트아마이드;
- [0221] (143) N-(6-(4-아미노페닐)-2-(메틸티오)피리미딘-4-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드;
- [0222] (144) N-(6-페닐피리미딘-4-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드;
- [0223] (145) N-(6-페닐피리미딘-4-일)-N-(퀴놀린-4-카보닐)퀴놀린-4-카르복스아마이드;
- [0224] (146) N-(3'-아세트아미도바이페닐-2-일)벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드;
- [0225] (147) N-(6'-(벤조[b]티오펜-2-카르복스아미도)바이페닐-3-일)이소니코틴아마이드;
- [0226] (148) N-(3'-(피리딘-3-일아미노)바이페닐-2-일)벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드;
- [0227] (149) N-(3'-(3-(4-나이트로페닐)티오우레이도)바이페닐-2-일)벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드;
- [0228] (150) N-(3'-(피리딘-4-일메틸아미노)바이페닐-2-일)벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드;
- [0229] (151) N-(3'-((5-나이트로티오펜-2-일)메틸아미노)바이페닐-2-일)벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드;
- [0230] (152) N-(3'-((4-브로모피리딘-3-일)메틸아미노)바이페닐-2-일)벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드;
- [0231] (153) N-(6'-(2-플루오로아세트아미도)바이페닐-3-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복스아마이드;
- [0232] (154) N-(6'-(2-플루오로아세트아미도)바이페닐-3-일)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복스아마이드;
- [0233] (155) N-(6'-(2-플루오로아세트아미도)바이페닐-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-카르복스아마이드;
- [0234] (156) 5-브로모-N-(6'-(2-플루오로아세트아미도)바이페닐-3-일)니코틴아마이드;
- [0235] (157) N-(6'-(2-플루오로아세트아미도)바이페닐-3-일)-2-(메틸티오)니코틴아마이드;
- [0236] (158) N-(6'-(2-플루오로아세트아미도)바이페닐-3-일)-6-(피리딘-3-일아미노)피콜린아마이드;
- [0237] (159) N-(3'-(3-(4-아미노페닐)티오우레이도)바이페닐-2-일)벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드;
- [0238] (160) 1-아세틸-N-(6'-(2-플루오로아세트아미도)바이페닐-3-일)피페리딘-4-카르복스아마이드;
- [0239] (161) N-(2'-(2-플루오로아세트아미도)바이페닐-3-일)-1,3-다이메틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-카르복스아마이드;
- [0240] (162) N-(2'-(2-플루오로아세트아미도)바이페닐-3-일)-5,7-다이메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드;
- [0241] (163) N-(2'-(2-플루오로아세트아미도)바이페닐-3-일)퀴녹살린-2-카르복스아마이드;

- [0242] (164) N-(2'-(2-플루오로아세트아미도)바이페닐-3-일)-3-메틸이미다조[1,5-a]피리딘-1-카르복스아마이드;
- [0243] (165) 2-플루오로-N-(3'-(3-(4-(피리딘-4-일메틸아미노)페닐)티오우레이도)바이페닐-2-일)아세트아마이드;
- [0244] (166) 2-플루오로-N-(3'-(3-(4-(4-메톡시벤질아미노)페닐)티오우레이도)바이페닐-2-일)아세트아마이드;
- [0245] (167) N-(4-(3-(2'-(2-플루오로아세트아미도)바이페닐-3-일)티오우레이도)페닐)이소니코틴아마이드;
- [0246] (168) N-(4-(3-(2'-(2-플루오로아세트아미도)바이페닐-3-일)티오우레이도)페닐)벤즈아마이드;
- [0247] (169) N-(2'-(2-플루오로아세트아미도)바이페닐-3-일)-5-(피리딘-4-일아미노)니코틴아마이드;
- [0248] (170) N-(2'-(2-플루오로아세트아미도)바이페닐-3-일)-5-(피리딘-3-일아미노)니코틴아마이드;
- [0249] (171) N-(벤조[b]티오펜-2-카보닐)-N-(6-페닐피리미딘-4-일)벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드;
- [0250] (172) N-(6-페닐피리미딘-4-일)벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드;
- [0251] (173) N-(2-페닐피리딘-3-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드;
- [0252] (174) N-(3-페닐-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)-N-(퀴놀린-4-카보닐)퀴놀린-4-카르복스아마이드;
- [0253] (175) N-(3-나이트로-5-페닐피리딘-2-일)-N-(퀴놀린-4-카보닐)퀴놀린-4-카르복스아마이드;
- [0254] (176) N-(4-메틸-6-페닐피리미딘-2-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드;
- [0255] (177) N-(4-메틸-6-페닐피리미딘-2-일)-N-(퀴놀린-4-카보닐)퀴놀린-4-카르복스아마이드;
- [0256] (178) N-(5-페닐피리미딘-2-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드;
- [0257] (179) N-(5-페닐피리미딘-2-일)-N-(퀴놀린-4-카보닐)퀴놀린-4-카르복스아마이드;
- [0258] (180) N-(4-페닐피리딘-2-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드;
- [0259] (181) N-(4-페닐피리딘-2-일)-N-(퀴놀린-4-카보닐)퀴놀린-4-카르복스아마이드;
- [0260] (182) N-(6-페닐피리딘-2-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드;
- [0261] (183) N-(4-페닐피리미딘-2-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드;
- [0262] (184) N-(4-페닐피리미딘-2-일)-N-(퀴놀린-4-카보닐)퀴놀린-4-카르복스아마이드;
- [0263] (185) N-(4-페닐피리미딘-5-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드;
- [0264] (186) N-(3-페닐피리딘-2-일)-N-(퀴놀린-4-카보닐)퀴놀린-4-카르복스아마이드;
- [0265] (187) N-(4-페닐티아졸-2-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드;
- [0266] (188) N-(6-(4-하이드록시페닐)피리미딘-4-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드;
- [0267] (189) N-(6-(3-나이트로페닐)피리미딘-4-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드;
- [0268] (190) N-(6-(4-나이트로페닐)피리미딘-4-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드;
- [0269] (191) N-(6-(4-메틸-3-나이트로페닐)피리미딘-4-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드;
- [0270] (192) N-(6-(4-메톡시페닐)피리미딘-4-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드;
- [0271] (193) N-(6-(2-클로로페닐)피리미딘-4-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드;
- [0272] (194) N-(6-(4-(하이드록시메틸)페닐)피리미딘-4-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드;
- [0273] (195) tert-부틸 4-(6-(퀴놀린-4-카르복스아미도)피리미딘-4-일)벤조에이트;
- [0274] (196) tert-부틸 2-(6-(퀴놀린-4-카르복스아미도)피리미딘-4-일)벤조에이트;
- [0275] (197) N-(6-(4-아세틸페닐)피리미딘-4-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드;
- [0276] (198) N-(6-클로로피리미딘-4-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드;
- [0277] (199) tert-부틸 3-(6-(퀴놀린-4-카르복스아미도)피리미딘-4-일)벤조에이트;



- [0278] (200) N-(6-(3-플루오로페닐)피리미딘-4-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드;
- [0279] (201) N-(6-(4-(피리딘-4-일메틸아미노)페닐)피리미딘-4-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드;
- [0280] (202) N-(6-(4-(이소니코틴아미도)페닐)피리미딘-4-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드;
- [0281] (203) N-(6-(4-아세트아미도페닐)피리미딘-4-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드;
- [0282] (204) N-(6-(4-(피리딘-3-일메틸아미노)페닐)피리미딘-4-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드;
- [0283] (205) N-(6-(4-(벤질아미노)페닐)피리미딘-4-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드;
- [0284] (206) N-(6-(4-(니코틴아미도)페닐)피리미딘-4-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드;
- [0285] (207) N-(6-(4-(피콜린아미도)페닐)피리미딘-4-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드;
- [0286] (208) N-(6-(4-(페닐아미노)페닐)피리미딘-4-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드;
- [0287] (209) N-(2-(메틸티오)-6-(4-(피리딘-4-일메틸아미노)페닐)피리미딘-4-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드;
- [0288] (210) N-(2-(메틸티오)-6-(4-(피리딘-3-일메틸아미노)페닐)피리미딘-4-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드;
- [0289] (211) N-(2-(메틸티오)-6-(4-(니코틴아미도)페닐)피리미딘-4-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드;
- [0290] (212) N-(2-(메틸티오)-6-(4-(피콜린아미도)페닐)피리미딘-4-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드;
- [0291] (213) N-(6-(4-(이소니코틴아미도)페닐)-2-(메틸티오)피리미딘-4-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드;
- [0292] (214) N-(6-(4-벤즈아미도페닐)-2-(메틸티오)피리미딘-4-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드;
- [0293] (215) N-(2-(메틸티오)-6-(4-(3-(4-나이트로페닐)티오우레이도)페닐)피리미딘-4-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드;
- [0294] (216) N-(바이페닐-2-일)벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드;
- [0295] (217) N-(바이페닐-2-일)-5-메틸티오펜-2-카르복스아마이드;
- [0296] (218) N-(바이페닐-2-일)-1H-인돌-2-카르복스아마이드;
- [0297] (219) N-페닐벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드;
- [0298] (220) N-(4-메톡시바이페닐-3-일)벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드;
- [0299] (221) N-(바이페닐-2-일)-1-에틸-7-메틸-4-옥소-1,4-다이하이드로-1,8-나프틸리딘-3-카르복스아마이드;
- [0300] (222) N-(바이페닐-2-일)피라진-2-카르복스아마이드;
- [0301] (223) N-(바이페닐-3-일)-9-옥소-9H-플루오렌-2-카르복스아마이드;
- [0302] (224) N-(바이페닐-2-일)벤즈아마이드;
- [0303] (225) N-(바이페닐-2-일)바이페닐-4-카르복스아마이드;
- [0304] (226) N-(바이페닐-2-일)벤조퓨란-2-카르복스아마이드;
- [0305] (227) N-(바이페닐-2-일)시놀린-4-카르복스아마이드;
- [0306] (228) N-(바이페닐-3-일)벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드;
- [0307] (229) N-(바이페닐-2-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-카르복스아마이드;
- [0308] (230) N-(바이페닐-2-일)-3-클로로-6-메틸벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드;
- [0309] (231) N-(바이페닐-2-일)-3-클로로-6-메틸벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드;
- [0310] (232) N-(바이페닐-2-일)-3-클로로-6-플루오로벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드;
- [0311] (233) N-(바이페닐-2-일)-3-메틸벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드;
- [0312] (234) N-(바이페닐-2-일)-1,3-다이메틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-카르복스아마이드;
- [0313] (235) (4-(3-클로로-4-나이트로페닐)피페라진-1-일)(1-(2-메톡시페닐)-5-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메타논;

- [0314] (236) N-(바이페닐-2-일)-1-(2-메톡시페닐)-1H-1,2,4-트리아졸-3-카르복스아마이드;
- [0315] (237) (4-(3-클로로-4-나이트로페닐)피페라진-1-일)(3-(2-메톡시페닐)-5-메틸-3H-1,2,3-트리아졸-4-일)메타논;
- [0316] (238) (4-(2-클로로-4-나이트로페닐)피페라진-1-일)(3-(2-메톡시페닐)-5-메틸-3H-1,2,3-트리아졸-4-일)메타논;
- [0317] (239) (4-(2-클로로-4-나이트로페닐)피페라진-1-일)(1-(2-메톡시페닐)-5-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메타논;
- [0318] (240) tert-부틸 4-(3-(2-메톡시페닐)-5-메틸-3H-1,2,3-트리아졸-4-카보닐)피페라진-1-카르복실레이트;
- [0319] (241) tert-부틸 4-(벤조[b]티오펜-2-카보닐)피페라진-1-카르복실레이트;
- [0320] (242) 벤조[b]티오펜-2-일(4-(3-(2-메톡시페닐)-5-메틸-3H-1,2,3-트리아졸-4-카보닐)피페라진-1-일)메타논;
- [0321] (243) 벤조[b]티오펜-2-일(4-(1-(2-메톡시페닐)-5-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-카보닐)피페라진-1-일)메타논;
- [0322] (244) 벤조[b]티오펜-2-일(피페라진-1-일)메타논 염산염;
- [0323] (245) (3-(2-메톡시페닐)-5-메틸-3H-1,2,3-트리아졸-4-일)(피페라진-1-일)메타논 염산염;
- [0324] (246) N-(퀴놀린-3-일)벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드;
- [0325] (247) N-(1H-인다졸-6-일)벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드;
- [0326] (248) N-(퀴놀린-8-일)벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드;
- [0327] (249) N-(바이페닐-2-일)-N-메틸벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드;
- [0328] (250) N-(벤조[b]티오펜-2-카보닐)-N-(퀴놀린-5-일)벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드;
- [0329] (251) N-(퀴놀린-5-일)벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드;
- [0330] (252) N-(3-(벤질옥시)페닐)벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드;
- [0331] (253) N-(3-벤질페닐)벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드;
- [0332] (254) N-(3-페녹시페닐)벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드;
- [0333] (255) N-(4-(1H-이미다졸-1-일)페닐)벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드;
- [0334] (256) N-(3',5'-다이클로로-5-플루오로바이페닐-2-일)벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드;
- [0335] (257) N-(5-플루오로-5'-나이트로바이페닐-2-일)벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드;
- [0336] (258) N-(5-플루오로바이페닐-2-일)벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드;
- [0337] (259) N-(4'-벤조일-5-플루오로바이페닐-2-일)벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드;
- [0338] (260) N-(2-(페닐설폰)페닐)벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드;
- [0339] (261) N-(4-(2-(4-아미노페닐)-1,1,1,3,3,3-헥사플루오로프로판-2-일)페닐)벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드;
- [0340] (262) N-(3-(6-포르밀벤조[d][1,3]다이옥솔-5-일)페닐)벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드;
- [0341] (263) N-(3-(티안트렌-1-일)페닐)벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드;
- [0342] (264) N-(5-플루오로바이페닐-2-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드;
- [0343] (265) N-(4'-벤조일-5-플루오로바이페닐-2-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드;
- [0344] (266) N-(2-(페닐설폰)페닐)퀴놀린-5-카르복스아마이드;
- [0345] (267) N-(3',5'-다이클로로-5-플루오로바이페닐-2-일)퀴놀린-5-카르복스아마이드;
- [0346] (268) N-(바이페닐-2-일)-2-페닐퀴놀린-5-카르복스아마이드;
- [0347] (269) N-(5-플루오로-4'-(하이드록시(페닐)메틸)바이페닐-2-일)벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드;
- [0348] (270) N-(3-(6-((4-플루오로페닐아미노)메틸)벤조[d][1,3]다이옥솔-5-일)페닐)벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드;



- [0349] (271) 2-플루오로-N-(5'-(퀴놀린-4-일메틸아미노)바이페닐-2-일)아세트아마이드;
- [0350] (272) N-(5'-(벤조[b]티오펜-2-일메틸아미노)바이페닐-2-일)-2-플루오로아세트아마이드;
- [0351] (273) N-(5'-아지도바이페닐-2-일)-2-플루오로아세트아마이드;
- [0352] (274) N-(5'-(4-부틸-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)바이페닐-2-일)-2-플루오로아세트아마이드;
- [0353] (275) 2-플루오로-N-(5'-(4-페닐-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)바이페닐-2-일)아세트아마이드;
- [0354] (276) 2-플루오로-N-(5'-(4-(피리딘-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)바이페닐-2-일)아세트아마이드;
- [0355] (277) 2-플루오로-N-(5'-(4-(피리딘-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)바이페닐-2-일)아세트아마이드;
- [0356] (278) N-(5'-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)바이페닐-2-일)-2-플루오로아세트아마이드;
- [0357] (279) 2-플루오로-N-(5'-((피리딘-3-일아미노)메틸)바이페닐-2-일)아세트아마이드;
- [0358] (280) 2-플루오로-N-(5'-(하이드록시메틸)바이페닐-2-일)아세트아마이드;
- [0359] (281) 2-플루오로-N-(5'-하이드록시바이페닐-2-일)아세트아마이드;
- [0360] (282) 2-플루오로-N-(5'-(1-옥소-3-(피리딘-4-일)이소퀴놀린-2(1H)-일)바이페닐-2-일)아세트아마이드;
- [0361] (283) N-(5'-(피리딘-4-일메틸아미노)바이페닐-2-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드;
- [0362] (284) N-(5'-(2-메톡시벤질아미노)바이페닐-2-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드;
- [0363] (285) N-(5'-(3-메톡시벤질아미노)바이페닐-2-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드;
- [0364] (286) N-(5'-(4-메톡시벤질아미노)바이페닐-2-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드;
- [0365] (287) N-(5'-((3-메틸티오펜-2-일)메틸아미노)바이페닐-2-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드;
- [0366] (288) N-(5'-((2-브로모피리딘-3-일)메틸아미노)바이페닐-2-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드;
- [0367] (289) N-(5'-(퀴놀린-4-일메틸아미노)바이페닐-2-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드;
- [0368] (290) N-(5'-(3-(벤질옥시)벤질아미노)바이페닐-2-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드;
- [0369] (291) N-(5'-(벤조[b]티오펜-3-일메틸아미노)바이페닐-2-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드;
- [0370] (292) 6-브로모-N-(2'-(2-플루오로아세트아미도)바이페닐-3-일)피콜린아마이드;
- [0371] (293) N-(2'-(2-플루오로아세트아미도)바이페닐-3-일)니코틴아마이드;
- [0372] (294) N-(2'-(2-플루오로아세트아미도)바이페닐-3-일)-6-메틸피콜린아마이드;
- [0373] (295) N-(2'-(2-플루오로아세트아미도)바이페닐-3-일)-2-메톡시벤즈아마이드;
- [0374] (296) N-(2'-(2-플루오로아세트아미도)바이페닐-3-일)피콜린진-1-카르복스아마이드;
- [0375] (297) N-(2-페닐피리딘-4-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드;
- [0376] (298) N-(2-페닐피리딘-4-일)-N-(퀴놀린-4-카보닐)퀴놀린-4-카르복스아마이드;
- [0377] (299) N-(3-페닐-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드;
- [0378] (300) N-(6-(3-아미노페닐)피리미딘-4-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드;
- [0379] (301) N-(6-(4-아미노페닐)피리미딘-4-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드;
- [0380] (302) N-(6-(3-(니코틴아미도)페닐)피리미딘-4-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드;
- [0381] (303) N-(6-(2-플루오로페닐)피리미딘-4-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드;
- [0382] (304) N-(6-(3,4-다이플루오로페닐)피리미딘-4-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드;
- [0383] (305) N-(6-(3,4,5-트라이플루오로페닐)피리미딘-4-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드;
- [0384] (306) N-(6-(3-클로로-4-플루오로페닐)피리미딘-4-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드;

- [0385] (307) N-(6-(4-(4-아세트아미도벤질아미노)페닐)피리미딘-4-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드;
- [0386] (308) N-(6-(4-(3-(4-나이트로페닐)티오우레이도)페닐)피리미딘-4-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드; 또는
- [0387] (309) N-(6-(4-(4-나이트로벤질아미노)페닐)피리미딘-4-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드.

[0388] 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 신규한 화합물은 약학적으로 허용 가능한 염의 형태로 사용할 수 있다. 상기 염으로는 약학적으로 또는 생리학적으로 허용되는 다양한 유기산 또는 무기산에 의해 형성된 산부가염이 유용하다. 산 부가염은 염산, 질산, 인산, 황산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 아질산 또는 아인산과 같은 무기 산류와 지방족 모노 및 다이카르복실레이트, 페닐-치환된 알카노에이트, 하이드록시 알카노에이트 및 알칸디오에이트, 방향족 산류, 지방족 및 방향족 설폰산류와 같은 무독성 유기산으로부터 얻는다. 이러한 약학적으로 무독한 염류로는 설페이트, 피로설페이트, 바이설페이트, 설파이트, 바이설파이트, 니트레이트, 포스페이트, 모노하이드로겐 포스페이트, 디하이드로겐 포스페이트, 메타포스페이트, 피로포스페이트 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, 플루오라이드, 아세테이트, 프로피오네이트, 데카노에이트, 카프릴레이트, 아크릴레이트, 포메이트, 이소부티레이트, 카프레이트, 헵타노에이트, 프로피온산, 옥살산, 말론산, 숙신산, 수베레이트, 세바케이트, 푸마레이트, 말리에이트, 부틴-1,4-디오에이트, 헥산-1,6-디온산, 벤조산, 클로로벤조산, 메틸벤조산, 디니트로 벤조산, 하이드록시벤조에이트, 메톡시벤조산, 프탈산, 테레프탈레이트, 벤젠설폰산, 톨루엔설폰산, 클로로벤젠설폰산, 크실렌설폰산, 페닐아세트산, 페닐프로피온산, 페닐부티레이트, 시트레이트, 락테이트,  $\beta$ -하이드록시부티레이트, 글리콜레이트, 말레이트, 타트레이트, 메탄설폰네이트, 프로판설폰네이트, 나프탈렌-1-설폰네이트, 나프탈렌-2-설폰네이트, 만델레이트, 트라이플루오로아세트산 등을 사용하여 제조할 수 있다.

[0389] 이때, 본 발명에 따른 상기 산 부가염은 통상의 방법, 예를 들면, 화학식 1의 화합물을 과량의 산 수용액 중에 용해시키고, 이 염을 수산화성 유기 용매, 예를 들면 메탄올, 에탄올, 아세톤 또는 아세토니트릴을 사용하여 침전시켜서 제조할 수 있다. 또한 이 혼합물에서 용매나 과량의 산을 증발시킨 후 건조시키거나, 또는 석출된 염을 흡입 여과시켜 제조할 수도 있다.

[0390] 또한, 염기를 사용하여 약학적으로 허용 가능한 금속염을 만들 수 있다. 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염은 예를 들면, 화합물을 과량의 알칼리 금속 수산화물 또는 알칼리 토금속 수산화물 용액 중에 용해하고, 비용해 화합물 염을 여과하고, 여액을 증발, 건조시켜 얻는다. 이때, 금속염으로는 리튬, 나트륨, 칼륨 또는 칼슘염을 제조하는 것이 제약상 적합하다. 또한, 이에 대응하는 은 염은 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염을 적당한 은 염(예를 들면, 질산은)과 반응시켜 얻는다.

[0391] 나아가, 아미노산을 사용하여 약학적으로 허용 가능한 염을 만들 수 있다. 아미노산염으로는 예를 들면, 글라이신, 알라닌, 페닐알라닌, 발린, 라이신, 글루타믹산 등의 천연 아미노산을 제조하는 것이 제약상 적합하다.

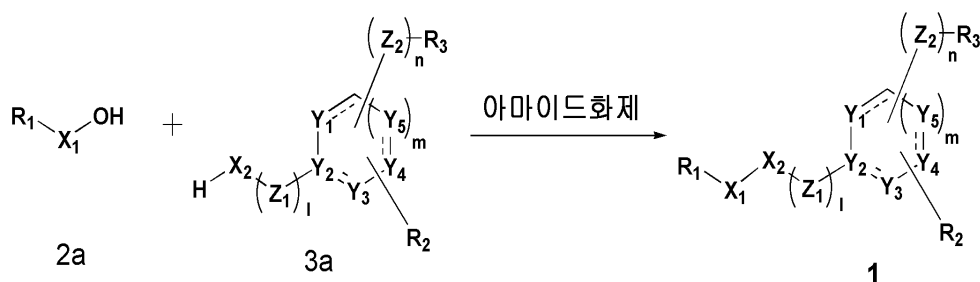
[0392] 이하, 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 신규한 화합물의 제조방법을 상세히 설명한다.

# [0393] 제법 1

[0394] 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 신규한 화합물은 하기 반응식 1에 나타낸 바와 같이,

[0395] 화학식 2a로 표시되는 화합물과 화학식 3a로 표시되는 화합물을 아마이드화제 존재 하에서 커플링 반응을 수행하여 화학식 1로 표시되는 화합물을 제조하는 단계를 포함하는 제조방법에 의해 제조될 수 있다:

[0396] [반응식 1]



- [0397] (상기 반응식 1에 있어서, R<sub>1</sub> 내지 R<sub>3</sub>, Y<sub>1</sub> 내지 Y<sub>5</sub>, Z<sub>1</sub> 내지 Z<sub>2</sub>, m 및 n은 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같으며, X<sub>1</sub>은 -(C=O)-이고, X<sub>2</sub>는 -NH-이며, 1은 0이다).
- [0398]

[0399] 본 발명에 따른 상기 제조방법은 화학식 2a로 표시되는 화합물과 화학식 3a로 표시되는 아민 유도체를 반응시켜 화학식 1로 표시되는 화합물을 제조하는 방법이다. 보다 구체적으로는 화학식 2a로 표시되는 화합물의 카르복실산과 화학식 3a로 표시되는 화합물의 아민기를 아마이드화제 존재 하에서, 아마이드화 반응을 수행하여 화학식 1의 화합물을 제조하는 단계이다.

[0400] 이때, 상기 아마이드화반응에 사용되는 아마이드화제(amide reagent)는 다이이소프로필에틸아민(DIPEA), 트라이에틸아민(TEA) 또는 다이메틸아미노피리딘(DMAP)과 함께 벤조트리아졸-1-일-옥시-트리스(다이메틸아미노)-포스포니움 헥사플루오로포스페이트(Py-BOP), O-벤조트리아졸-N,N,N,N-테트라메틸-유로니움-헥사플루오로-포스페이트(HBTU), 2-(7-아자-1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸유로니움헥사플루오로포스페이트(HATU), 하이드록시벤조트리아졸(HOBt), 다이사이클로헥실카르보디이미드(DCC), 1-에틸-3-(3-다이메틸아미노프로필)카르보다이이미드(EDC), 또는 카르보닐다이이미다졸(CDI)을 사용할 수 있으며, 바람직하게는 2-(7-아자-1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸유로니움헥사플루오로포스페이트(HATU)를 사용할 수 있다.

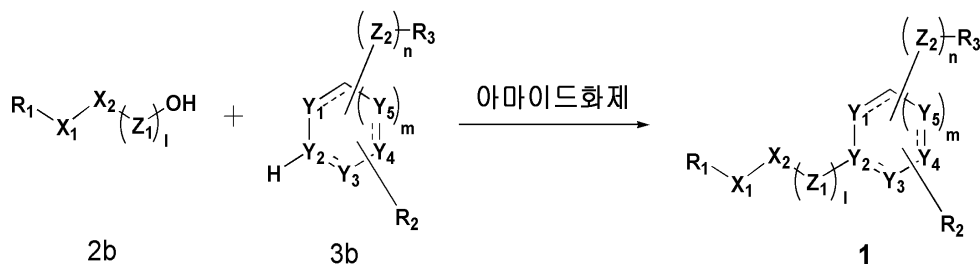
[0401] 또한, 사용 가능한 유기용매로는 예를 들면, 메탄올, 테트라하이드로퓨란(THF), 다이메틸포름아마이드, 다이클로로메탄, 톨루엔 등을 사용할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

## [0402] 제법 2

[0403] 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 신규한 화합물은 하기 반응식 2에 나타난 바와 같이,

[0404] 화학식 2b로 표시되는 화합물과 화학식 3b로 표시되는 화합물을 아마이드화제 존재 하에서 커플링 반응을 수행하여 화학식 1로 표시되는 화합물을 제조하는 단계를 포함하는 제조방법에 의해 제조될 수 있다:

[0405] [화학식 2]



[0406]

[0407] (상기 반응식 2에 있어서, R<sub>1</sub> 내지 R<sub>3</sub>, X<sub>1</sub>, Y<sub>1</sub>, Y<sub>3</sub> 내지 Y<sub>5</sub>, Z<sub>1</sub> 내지 Z<sub>2</sub>, m 및 n은 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같으며, X<sub>2</sub>는 -(C=O)-이고, Y<sub>2</sub>는 N이며, I은 0이다).

[0408] 본 발명에 따른 상기 제조방법은 화학식 2b로 표시되는 화합물과 화학식 3b로 표시되는 아민 유도체를 반응시켜 화학식 1로 표시되는 화합물을 제조하는 방법이다. 보다 구체적으로는 화학식 2b로 표시되는 화합물의 카르복실산과 화학식 3b로 표시되는 화합물의 아민기를 아마이드화제 존재 하에서, 아마이드화 반응을 수행하여 화학식 1의 화합물을 제조하는 단계이다.

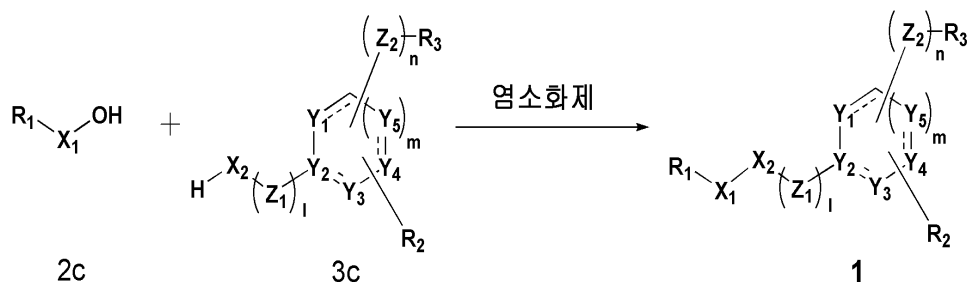
[0409] 이때, 상기 제조방법의 반응 조건은 상기 제법 1의 반응 조건과 동일하게 사용될 수 있다.

## [0410] 제법 3

[0411] 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 신규한 화합물은 하기 반응식 3에 나타난 바와 같이,

[0412] 화학식 2c로 표시되는 화합물과 화학식 3c로 표시되는 화합물을 아마이드화제 존재 하에서 커플링 반응을 수행하여 화학식 1로 표시되는 화합물을 제조하는 단계를 포함하는 제조방법에 의해 제조될 수 있다:

[0413] [반응식 3]



[0414]

[0415] (상기 반응식 3에 있어서, R<sub>1</sub> 내지 R<sub>3</sub>, Y<sub>1</sub> 내지 Y<sub>5</sub>, Z<sub>1</sub> 내지 Z<sub>2</sub>, m 및 n은 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같으며, X<sub>1</sub>은 -(C=O)-이고, X<sub>2</sub>는 -NH-이며, l은 0이다).

[0416] 본 발명에 따른 상기 제조방법은 화학식 2c로 표시되는 화합물과 화학식 3으로 표시되는 아민 유도체를 반응시켜 화학식 1로 표시되는 화합물을 제조하는 방법이다. 보다 구체적으로는 화학식 2c로 표시되는 화합물의 카복실산기를 염소화제 존재 하에서 아실클로라이드(acyl chloride)로 전환한 다음, 전환된 아실클로라이드기와 화학식 3c로 표시되는 화합물의 아민기와 반응시켜 화학식 1의 화합물을 제조하는 단계이다.

[0417] 이때, 상기 염소화 반응에 사용가능한 염소화제로는 예를 들면, 포스포러스트라이클로라이드(PCl<sub>3</sub>), 포스포러스 옥시클로라이드(POCl<sub>3</sub>), 티오닐클로라이드(SOCl<sub>2</sub>), 설퍼닐클로라이드(SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 또는 포스겐(COCl<sub>2</sub>)을 사용할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

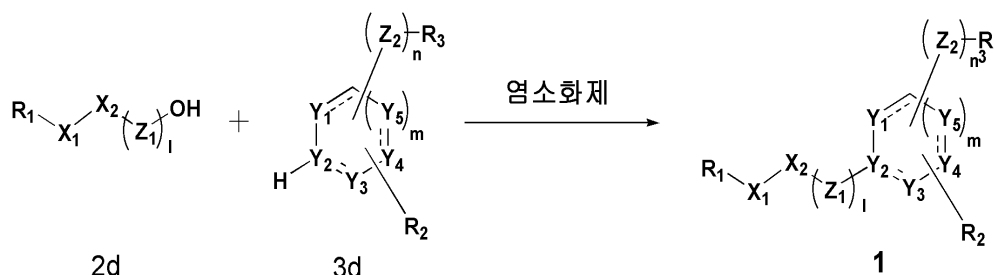
[0418] 또한, 사용가능한 유기용매로는 예를 들면, 다이클로로메탄, 클로로포름, 테트라하이드로퓨란, 디에틸에테르, 톨루엔, 자이렌, 크실렌, 벤젠, 클로로벤젠 또는 디메틸포름아마이드 등을 사용할 수 있다.

#### [0419] 제법 4

[0420] 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 신규한 화합물은 하기 반응식 4에 나타난 바와 같이,

[0421] 화학식 2d로 표시되는 화합물과 화학식 3d로 표시되는 화합물을 아마이드화제 존재 하에서 커플링 반응을 수행하여 화학식 1로 표시되는 화합물을 제조하는 단계를 포함하는 제조방법에 의해 제조될 수 있다:

[0422] [반응식 4]



[0423]

[0424] (상기 반응식 4에 있어서, R<sub>1</sub> 내지 R<sub>3</sub>, X<sub>1</sub>, Y<sub>1</sub>, Y<sub>3</sub> 내지 Y<sub>5</sub>, Z<sub>1</sub> 내지 Z<sub>2</sub>, m 및 n은 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같으며, X<sub>2</sub>는 -(C=O)-이고, Y<sub>2</sub>는 N이며, l은 0이다).

[0425] 본 발명에 따른 상기 제조방법은 화학식 2c로 표시되는 화합물과 화학식 3으로 표시되는 아민 유도체를 반응시켜 화학식 1로 표시되는 화합물을 제조하는 방법이다. 보다 구체적으로는 화학식 2c로 표시되는 화합물의 카복실산기를 염소화제 존재 하에서 아실클로라이드(acyl chloride)로 전환한 다음, 전환된 아실클로라이드기와 화학식 3c로 표시되는 화합물의 아민기와 반응시켜 화학식 1의 화합물을 제조하는 단계이다.

[0426] 이때, 상기 제조방법의 반응 조건은 상기 제법 3의 반응 조건과 동일하게 사용될 수 있다.

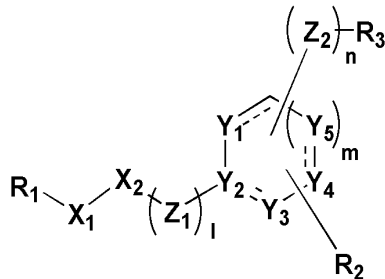
[0427] 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 화합물은 상기 제조방법 외에도 당분야에서 통상적으로 사용되고 있는 제조방법에 의해 제조될 수 있다.

[0428] 예를 들면, 상기 제조방법에 의해서 제조된 화학식 1로 표시되는 화합물에 대하여, 리튬알루미늄하이드라이드

( $\text{LiAlH}_4$ ), 소듐보로하이드라이드( $\text{NaBH}_4$ ) 등의 환원제를 이용하여 환원된 화학식 1의 화합물을 제조하거나, 제조된 화학식 1로 표시되는 화합물에 치환기를 도입하기 위하여 스즈키 반응(Suzuki reaction) 등의 커플링 반응을 추가적으로 더 수행하여 제조될 수 있다.

[0429] 나아가, 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 항바이러스용 약학적 조성물을 제공한다:

[0430] [화학식 1]



[0431]

[0432] (상기 화학식 1에 있어서,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $Y_1$ ,  $Y_2$ ,  $Y_3$ ,  $Y_4$ ,  $Y_5$ ,  $l$ ,  $m$  및  $n$ 은 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다).

[0433] 이때, 상기 바이러스로는 인플루엔자 바이러스를 들 수 있으며, 바람직하게는 A형 인플루엔자 바이러스 또는 B형 인플루엔자 바이러스를 들 수 있다. 보다 바람직하게는, 상기 인플루엔자 바이러스는 A/Puerto Rico/8/1934 (H1N1), A/Hong Kong/8/1968 (H3N2) 및 A/Taiwan/1/1986 (H1N1)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종의 A형 인플루엔자 바이러스; 또는 B/Brisbane/60/2008, B/Panama/45/1990, B/Taiwan/2/62 및 B/Lee/1940으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종의 B형 인플루엔자 바이러스를 들 수 있다.

[0434] 본 발명에 따른 상기 바이러스 감염으로 인한 질환으로는 예를 들면, 독감, 감기, 인후염, 기관지염, 폐렴, 조류독감, 돼지독감, 염소독감 등의 인플루엔자 바이러스 감염으로 인한 질환을 들 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0435] 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 신규한 화합물에 대한 A형 인플루엔자 바이러스 및 B형 인플루엔자 바이러스에 대한 항바이러스 활성 및 세포 독성을 평가하였다. 그 결과, 본 발명에 따른 화학식 1의 화합물은 인플루엔자 바이러스에 대한 항바이러스 활성이 우수한 것으로 확인되었으며, 동시에 세포에 대한 독성이 없는 것으로 나타났다.

[0436] 보다 구체적으로, 본 발명에 따른 화학식 1의 화합물을 A형 인플루엔자 바이러스인 TWA(A/Taiwan/1/1986 바이러스), HK(A/KongKong/8/1968 바이러스) 및 B형 인플루엔자 바이러스인 PNM(B/Panama/45/1990 바이러스)에 대하여 세포 병변 효과 감소를 측정한 결과, A형 인플루엔자 바이러스에 대하여 전체 화합물 중 약 33%에 해당하는 화합물들이  $30 \mu\text{M}$  이하의 농도에서 50% 바이러스 억제 활성을 나타냈으며, 특히 이들 중 68종의 화합물은  $10 \mu\text{M}$  이하의 농도에서 50% 바이러스 억제 활성을 나타내, 현저히 우수한 A형 바이러스 억제 활성을 갖는 것으로 나타났다. 또한, B형 인플루엔자 바이러스에 대해서도 전체 화합물 중 약 55%에 해당하는 화합물들이  $30 \mu\text{M}$  이하의 농도에서 50% 바이러스 억제 활성을 나타냈으며, 특히 이들 중 144종의 화합물은  $10 \mu\text{M}$  이하의 농도에서 50% 바이러스 억제 활성을 나타내어 B형 인플루엔자 바이러스에 대한 현저히 우수한 항바이러스 효과가 있는 것을 알 수 있다(실험예 1 참조).

[0437] 또한, 본 발명에 따른 화학식 1의 화합물을 A형 인플루엔자 바이러스인 PR8 (A/Puerto Rico/8/1934 바이러스), HK(A/KongKong/8/1968 바이러스) 및 B형 인플루엔자 바이러스인 Lee B(B/Lee/1940 바이러스)에 대하여 MTT 기반의 세포병리효과를 평가한 결과, A형 인플루엔자 바이러스에 감염된 세포에 처리된 123종 화합물 중 67종의 화합물이 약  $30 \mu\text{M}$  이하의 농도에서 A 인플루엔자 바이러스에 대한 50% 바이러스 억제 활성을 나타냈으며, 이들 중 약 50종의 화합물은  $10 \mu\text{M}$  이하의 농도에서 A형 인플루엔자 바이러스에 대한 현저히 우수한 항바이러스 활성을 나타냈다. 또한, B형 인플루엔자 바이러스에 감염된 세포에 처리된 123종 화합물 중 73종의 화합물이 약  $30 \mu\text{M}$  이하의 농도에서 B 인플루엔자 바이러스에 대한 50% 바이러스 억제 활성을 나타냈으며, 이들 중 약 52종의 화합물은  $10 \mu\text{M}$  이하의 농도에서 A형 인플루엔자 바이러스에 대한 현저히 우수한 항바이러스 활성을 나타냈다(실험예 2 참조).



- [0438] 나아가, 본 발명에 따른 화합물은 전체 화합물에 대하여 약 85%의 화합물이 약 50  $\mu$ M 이상에서 세포 독성을 나타내는 것으로 확인되어 세포에 대한 독성이 낮은 것을 알 수 있다(실험예 1 및 2 참조).
- [0439] 따라서, 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 화합물은 A형 인플루엔자 바이러스 및 B형 인플루엔자 바이러스에 대한 억제활성이 우수할 뿐만 아니라 세포독성이 낮아 인체에 무해하므로, 이를 유효성분으로 함유하는 조성물은 인플루엔자 바이러스 감염에 의해 발병되는 독감, 감기, 인후염, 기관지염, 폐렴, 조류독감, 돼지독감, 염소독감 등의 예방 또는 치료용 약학적 조성물로 유용하게 사용될 수 있다.
- [0440] 본 발명의 화합물은 임상 투여시에 경구 및 비경구의 여러 가지 제형으로 투여될 수 있으며, 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충진제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 제조된다.
- [0441] 경구투여를 위한 고형 제제에는 정제, 환자, 산제, 과립제, 캡슐제, 트로키제 등이 포함되며, 이러한 고형 제제는 하나 이상의 본 발명의 화합물에 적어도 하나 이상의 부형제 예를 들면, 전분, 탄산칼슘, 수크로스(sucrose) 또는 락토오스(lactose) 또는 젤라틴 등을 섞어 조제된다. 또한, 단순한 부형제 외에 마그네슘 스티레이트 탈크 같은 윤활제들도 사용된다. 경구 투여를 위한 액상 제제로는 현탁제, 내용 액제, 유제 또는 시럽제 등이 해당되는데, 흔히 사용되는 단순 희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다.
- [0442] 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁용제, 유제, 동결건조제, 좌제 등이 포함된다. 비수성용제, 현탁 용제로는 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텟솔(witepsol), 마크로골, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세롤, 젤라틴 등이 사용될 수 있다.
- [0443] 또한, 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 화합물의 인체에 대한 효과적인 투여량은 환자의 나이, 몸무게, 성별, 투여형태, 건강상태 및 질환 정도에 따라 달라질 수 있으며, 일반적으로 약 0.001-100 mg/kg/일이며, 바람직하게는 0.01-35 mg/kg/일이다. 몸무게가 70 kg인 성인 환자를 기준으로 할 때, 일반적으로 0.07-7000 mg/일이며, 바람직하게는 0.7-2500 mg/일이며, 의사 또는 약사의 판단에 따라 일정시간 간격으로 1일 1회 내지 수회로 분할 투여할 수도 있다.
- [0444] 나아가, 본 발명은 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 식품학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 바이러스 감염으로 인한 질환의 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물을 제공한다.
- [0445] 이때, 상기 바이러스로는 인플루엔자 바이러스를 들 수 있으며, 바람직하게는 A형 인플루엔자 바이러스 또는 B형 인플루엔자 바이러스를 들 수 있다. 보다 바람직하게는, 상기 인플루엔자 바이러스는 A/Puerto Rico/8/1934 (H1N1), A/Hong Kong/8/1968 (H3N2) 및 A/Taiwan/1/1986 (H1N1)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종의 A형 인플루엔자 바이러스; 또는 B/Brisbane/60/2008, B/Panama/45/1990, B/Taiwan/2/62 및 B/Lee/1940으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종의 B형 인플루엔자 바이러스를 들 수 있다.
- [0446] 본 발명에 따른 상기 바이러스 감염으로 인한 질환으로는 예를 들면, 독감, 감기, 인후염, 기관지염, 폐렴, 조류독감, 돼지독감, 염소독감 등의 인플루엔자 바이러스 감염으로 인한 질환을 들 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0447] 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 신규한 화합물에 대한 A형 인플루엔자 바이러스 및 B형 인플루엔자 바이러스에 대한 항바이러스 활성 및 세포 독성을 평가하였다. 그 결과, 본 발명에 따른 화학식 1의 화합물은 인플루엔자 바이러스에 대한 항바이러스 활성이 우수한 것으로 확인되었으며, 동시에 세포에 대한 독성이 없는 것으로 나타났다(실험예 1 및 실험예 2 참조).
- [0448] 따라서, 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 화합물은 A형 인플루엔자 바이러스 및 B형 인플루엔자 바이러스에 대한 억제활성이 우수할 뿐만 아니라 세포독성이 낮아 인체에 무해하므로, 이를 유효성분으로 함유하는 조성물은 인플루엔자 바이러스 감염에 의해 발병되는 독감, 감기, 인후염, 기관지염, 폐렴, 조류독감, 돼지독감, 염소독감 등의 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물로 유용하게 사용될 수 있다.
- [0449] 본 발명에 따른 건강기능식품 조성물은 병원성 세균에 의하여 발병하는 질환의 예방 또는 개선을 목적으로 식품, 음료 등의 건강기능식품에 첨가할 수 있다.
- [0450] 상기 식품의 종류에는 특별한 제한은 없다. 상기 물질을 첨가할 수 있는 식품의 예로는 드링크제, 육류, 소시지, 빵, 비스킷, 떡, 초콜릿, 캔디류, 스낵류, 과자류, 피자, 라면, 기타 면류, 껌류, 아이스크림류를 포함

한 낙농제품, 각종 스프, 음료수, 알코올 음료 및 비타민 복합제, 유제품 및 유가공 제품 등이 있으며, 통상적인 의미에서의 건강기능식품을 모두 포함한다.

[0451] 본 발명에 따른 화학식 1의 화합물 또는 이의 식품학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 건강기능식품 조성물은 식품에 그대로 첨가하거나 다른 식품 또는 식품 성분과 함께 사용될 수 있고, 통상적인 방법에 따라 적절하게 사용될 수 있다. 유효성분의 혼합량은 그의 사용 목적(예방 또는 개선용)에 따라 적합하게 결정될 수 있다. 일반적으로, 건강기능식품 중의 상기 조성물의 양은 전체 식품 중량의 0.1 내지 90 중량부로 가할 수 있다. 그러나 건강 및 위생을 목적으로 하거나 또는 건강 조절을 목적으로 하는 장기간의 섭취의 경우에는 상기 양은 상기 범위 이하일 수 있으며, 안전성 면에서 아무런 문제가 없기 때문에 유효성분은 상기 범위 이상의 양으로도 사용될 수 있다.

[0452] 본 발명의 건강기능식품 조성물은 지시된 비율로 필수 성분으로서 상기 화합물을 함유하는 외에는 다른 성분에는 특별한 제한이 없으며 통상의 음료와 같이 여러 가지 향미제 또는 천연 탄수화물 등을 추가 성분으로서 함유할 수 있다. 상술한 천연 탄수화물의 예는 모노사카라이드, 예를 들어, 포도당, 과당 등; 디사카라이드, 예를 들어 말토스, 슈크로스 등; 및 폴리사카라이드, 예를 들어 텍스트린, 시클로텍스트린 등과 같은 통상적인 당, 및 자일리톨, 소르비톨, 에리트리톨 등의 당알코올이다. 상술한 것 이외의 향미제로서 천연 향미제(타우마틴, 스테비아 추출물(예를 들어 레바우디오시드 A, 글리시르히진등) 및 합성 향미제(사카린, 아스파르탐 등)를 유리하게 사용할 수 있다. 상기 천연 탄수화물의 비율은 본 발명의 건강기능성 식품 조성물 100 당 일반적으로 약 1 내지 20 g, 바람직하게는 약 5 내지 12 g이다.

[0453] 상기 외에 본 발명의 화학식 1의 화합물 또는 이의 식품학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 건강기능식품 조성물은 여러 가지 영양제, 비타민, 광물(전해질), 합성 풍미제 및 천연 풍미제 등의 풍미제, 착색제 및 증진제(치즈, 초콜릿 등), 펙트산 및 그의 염, 알긴산 및 그의 염, 유기산, 보호성 콜로이드 증점제, pH 조절제, 안정화제, 방부제, 글리세린, 알코올, 탄산음료에 사용되는 탄산화제 등을 함유할 수 있다. 그 밖에 본 발명의 건강기능식품 조성물은 천연 과일주스 및 과일주스 음료 및 야채 음료의 제조를 위한 과육을 함유할 수 있다.

[0454] 이러한 성분은 독립적으로 또는 조합하여 사용할 수 있다. 이러한 첨가제의 비율은 그렇게 중요하진 않지만 본 발명의 화학식 1의 화합물 또는 이의 식품학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 건강기능식품 조성물 100 중량부 당 0.1 내지 약 20 중량부의 범위에서 선택되는 것이 일반적이다.

[0455] 또한, 본 발명은 화학식 1로 표시되는 화합물을 유효성분으로 함유하는 소독용 또는 세정용 조성물을 제공한다.

[0456] 이때, 상기 바이러스로는 인플루엔자 바이러스를 들 수 있으며, 바람직하게는 A형 인플루엔자 바이러스 또는 B형 인플루엔자 바이러스를 들 수 있다. 보다 바람직하게는, 상기 인플루엔자 바이러스는 A/Puerto Rico/8/1934 (H1N1), A/Hong Kong/8/1968 (H3N2) 및 A/Taiwan/1/1986 (H1N1)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종의 A형 인플루엔자 바이러스; 또는 B/Brisbane/60/2008, B/Panama/45/1990, B/Taiwan/2/62 및 B/Lee/1940으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종의 B형 인플루엔자 바이러스를 들 수 있다.

[0457] 또한, 본 발명에 따른 상기 조성은 주방세제, 세탁세제, 야채·채소 세척제, 손 세정제 등의 용도로 사용될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0458] 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 신규한 화합물에 대한 A형 인플루엔자 바이러스 및 B형 인플루엔자 바이러스에 대한 항바이러스 활성 및 세포 독성을 평가하였다. 그 결과, 본 발명에 따른 화학식 1의 화합물은 인플루엔자 바이러스에 대한 항바이러스 활성이 우수한 것으로 확인되었으며, 동시에 세포에 대한 독성이 없는 것으로 나타났다(실험예 1 및 실험예 2 참조).

[0459] 따라서, 본 발명에 따른 조성물은 항인플루엔자 바이러스 활성이 요구되는 소독제, 세제, 주방세제, 세탁세제, 야채·채소 세척제, 손 세정제 등의 소독용 또는 세정용 조성물로 유용하게 사용될 수 있다.

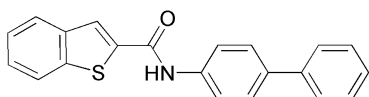
[0460] 본 발명의 소독용 또는 세정용 조성물은 하나 이상의 계면활성제를 포함할 수 있다. 상기 계면활성제는 음이온성, 비-이온성, 양이온성, 양쪽성 또는 양이온성형태(zwitter ionic type), 또는 이것들의 혼합물일 수 있다. 음이온성 계면활성제의 대표적인 예로는 선형 알킬벤젠술포산염(LAS), 알킬황산염(AS), 알파올레핀술포산염(AOS), 알코올에톡시황산염(AES) 또는 천연지방산의 알칼리금속염을 들 수 있다. 비-이온성 계면활성제의 예로는 알킬폴리에틸렌글리콜에테르, 노닐페놀 폴리에틸렌글리콜 에테르, 수크로스와 글루코스의 지방산에스테르, 또는 폴리에톡실화 알킬글루코시드의 에스테르를 들 수 있다.

[0461] 또한, 본 발명의 상기 조성물은 용도에 맞추어 연마제, 표백제, 표면활성제, 부식방지제, 금속봉쇄제, 얼룩-제침착 방지제, 향수, 효소 및 표백제의 안정화제, 제형 보조제, 광증백제, 거품부스터, 킬레이트화제, 충전제, 식물연화제 등과 같은 당업계에서 공지된 다른 세제 성분들을 추가로 포함할 수 있다. 본 발명의 소독용 또는 세정용 조성물은 분제, 액제 등의 임의의 편리한 형태로 제형화될 수 있다.

[0462] 이하, 본 발명을 제조예, 실시예 및 실험예에 의하여 상세히 설명한다.

[0463] 단, 하기 제조예, 실시예 및 실험예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 이에 한정되는 것은 아니다.

[0464] <실시예 1> N-(바이페닐-4-일)벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드의 제조



[0465]

[0466] 벤조[b]티오펜-2-카르복실산(174 mg, 0.77 mmol)과 4-아미노바이페닐(150 mg, 0.88 mmol), 1-에틸-3-(3-다이메틸아미노프로필)카르보다이이미드 염산염(EDCI·HCl, 170 mg, 0.88 mmol), 1-하이드록시벤조트리아졸 수화물(HOBt·H<sub>2</sub>O, 120 mg, 0.88 mmol)을 다이클로로메탄(15 mL)에 용해시킨 후 상온에서 12시간 동안 교반시켰다. 얇은 막 크로마토그래피(TLC) 확인 시, 새로운 스팟 생성되는 것이 확인되면, 반응혼합물을 감압농축하였다. 농축된 혼합물을 컬럼크로마토그래피(실리카겔, 에틸아세테이트/n-헥산=1/5)로 정제하여 목적화합물(50 mg, 30%)을 얻었다.

[0467] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.31-7.36 (m, 1H, ArH), 7.43-7.48 (m, 4H, ArH), 7.67-7.69 (m, 2H, ArH), 8.01-8.05 (m, 2H, ArH), 8.38 (d, J = 6.3 Hz, 1H, ArH), 10.60-10.62 (m, 1H, NH); GC/MS 329.1.

[0468] <실시예 2 내지 13> 상기 실시예 1과 동일한 방법으로 수행하여 하기 표 1의 화합물을 제조하였다.

표 1

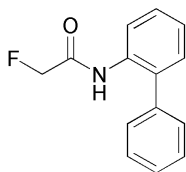
[0469]

실시예	구조식	화합물명	<sup>1</sup> H NMR	LC/MS
2		2-(바이페닐-2-일카바모일)피리딘 1-옥사이드	δ 7.21-7.35 (m, 3H, ArH), 7.40-7.51 (m, 7H, ArH), 8.12 (d, J = 6.3 Hz, 1H, ArH), 8.47 (d, J = 8.1 Hz, 1H, ArH), 8.57 (d, J = 8.4 Hz, 1H, ArH), 13.27	[M+H] <sup>+</sup> 290.94, [2M+H] <sup>+</sup> 580.9.
3		N-(바이페닐-2-일)-1-메틸-1H-이미다졸-2-카르복스아마이드	δ 4.08 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ), 6.92 (d, J = 8.1 Hz, 2H, ArH), 7.18-7.34 (m, 2H, ArH), 7.34-7.56 (m, 6H, ArH), 8.41 (d, J = 7.8 Hz, 1H, ArH), 9.40 (s, 1H, NH)	[M+H] <sup>+</sup> 277.93.
4		N-(바이페닐-2-일)-6-옥소-6H-피리엔-3-카르복스아마이드	δ 7.75 (d, J = 9.3 Hz, 1H, CH), 7.19 (d, J = 9.6 Hz, 1H, ArH/CH), 7.33-7.42 (m, 6H, ArH), 7.43-7.56 (m, 4H, ArH), 7.82 (d, J = 13.5 Hz, 1H, ArH), 11.33 (Br, 2H, NH)	[M+H] <sup>+</sup> 291.95, [2M+H] <sup>+</sup> 582.85.
5		N-(바이페닐-2-일)-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인덴-1-카르복스아마이드	δ 2.96 (d, J = 5.7 Hz, 2H, CH <sub>2</sub> ), 4.09-4.13 (trp, 1H, CH), 7.18-7.26 (m, 4H, ArH), 7.35-7.39 (m, 5H, ArH), 7.47-7.49 (m, 2H, ArH), 7.73 (d, J = 7.5 Hz, 1H, ArH), 8.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H, ArH)	[M+H] <sup>+</sup> 327.93, [2M+H] <sup>+</sup> 654.94.



6		N-(바이페닐-2-일)이소니코틴아마이드	$\delta$ 7.20-7.34 (m, 2H, ArH), 7.38-7.42 (m, 5H, ArH), 7.46-7.58 (m, 3H, ArH), 8.09 (s, 1H, ArH/NH), 8.45 (d, J = 8.1Hz, 1H, ArH), 8.65-8.67 (m, 2H, ArH/NH).	[M+] 274.1
7		N-(바이페닐-2-일)퀴놀린-6-카르복스아마이드	$\delta$ 7.34 (d, J = 7.5 Hz, 1H, ArH), 7.38-7.60 (m, 8H, ArH), 7.85 (d, J = 8.7 Hz, 1H, ArH), 8.09-8.18 (m, 4H, ArH), 8.56 (d, J = 8.1 Hz, 1H, ArH), 8.97-8.99 (m, 1H, ArH).	[M+] 294.1, [M+ -137.1]
8		N-(바이페닐-2-일)-1H-인다졸-3-카르복스아마이드	$\delta$ 7.14-7.20 (m, 1H, ArH), 7.26-7.34 (m, 2H, ArH), 7.36-7.52 (m, 8H, ArH), 8.41 (d, J = 8.1 Hz, 1H, ArH), 8.59 (d, J = 7.5 Hz, 1H, ArH), 9.1 (s, br, 1H, NH)	[M+H+] 313.85.
9		N-(바이페닐-2-일)-5-나이트로-1H-피라졸-3-카르복스아마이드	$\delta$ 6.73 (s, br, 1H, NH), 7.23-7.33 (m, 3H, ArH), 7.35-7.44 (m, 3H, ArH), 7.47-7.55 (m, 3H, ArH), 7.95 (s, br, 1H, NH), 8.38 (d, J = 8.1 Hz, 1H, ArH)	[M+H+] 308.86, [2M+H+] 616.80.
10		N-(바이페닐-2-일)-3-메틸벤조퓨란-2-카르복스아마이드	$\delta$ 2.65 (s, 3H, CH3), 7.19-7.28 (m, 3H, ArH), 7.28-7.35 (m, 2H, ArH), 7.35-7.42 (m, 1H, ArH), 7.42-7.52 (m, 3H, ArH), 7.52-7.56 (m, 2H, ArH), 7.58-7.61 (m, 1H, ArH), 8.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H, ArH), 18.63 (s, 1H, NH)	[M+H+] 327.86, [2M+H+] 654.80.
11		N-(바이페닐-2-일)퀴놀린-3-카르복스아마이드	$\delta$ 7.26-7.36 (m, 2H, ArH), 7.45-7.53 (m, 4H, ArH), 7.53-7.64 (m, 3H, ArH), 7.79-7.88 (m, 2H, ArH), 8.12-8.15 (m, 2H, ArH), 8.47 (s, 1H, ArH/NH) 8.56 (d, J=8.4 Hz, 1H, ArH), 9.04 (s, 1H, ArH/NH)	[M+H+] 324.90.
12		N-(바이페닐-2-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드	$\delta$ 7.28-7.34 (m, 3H, ArH), 7.36-7.44 (m, 4H, ArH), 7.44-7.52 (m, 1H, ArH), 7.57-7.60 (m, 1H, ArH), 7.72-7.81 (m, 2H, ArH/NH), 8.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H, ArH), 8.21 (d, J = 8.1 Hz, 1H, ArH), 8.48 (d, J = 7.8 Hz, 1H, ArH), 8.86 (d, J = 4.5 Hz, 1H, ArH)	[M+] 324.3, [M+ -157.2].
13		N-(바이페닐-2-일)-2,2-다이플루오로아세트아마이드	$\delta$ 5.72-6.08 (m, 1H, CH), 7.24-7.32 (m, 1H, ArH), 7.34-7.42 (m, 3H, ArH), 7.40-7.51 (m, 4H, ArH), 7.53 (s, 1H, NH), 8.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H, ArH), 8.21 (d, J = 8.1 Hz, 1H, ArH), 8.48 (d, J = 7.8 Hz, 1H, ArH), 8.86 (d, J = 8.1 Hz, 1H, ArH)	[M+H+] 247.96,

[0470] <실시예 14> N-(바이페닐-2-일)-2-플루오로아세트아마이드의 제조

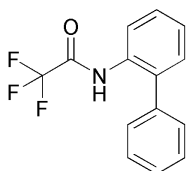


[0471]

[0472] 트라이페닐포스핀(310 mg, 1.18 mmol)이 용해된 다이클로로메탄(DCM, 10 mL) 용액에 아이오딘(150 mg, 1.18 mmol)을 첨가한 다음, 상온에서 5분 동안 교반하였다. 그 후, 플루오로아세트산 나트륨(118 mg, 1.18 mmol)을 첨가하고 상온에서 45분 동안 추가 교반하였다. 그 후, 바이페닐-2-아민(200 mg, 1.18 mmol) 및 트라이에틸아민(0.33 mL, 2.36 mmol)을 첨가하고, 상온에서 밤샘 교반하였다. 반응이 종료되면, 다이클로로메탄(DCM)으로 추출하고, 소듐티오설파이트 수용액으로 세척하였다. 세척된 유기층을 소듐 설파이트(sodium sulphate)로 건조시키고, 감압농축하여 짙은 갈색 액체의 혼합물을 얻었다. 상기 혼합물을 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/n-헥산=1:19)로 정제하여 백색 고체의 목적화합물(70 mg, 26%)을 얻었다.

[0473]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.73 (s, 1H, CH), 4.88 (s, 1H, CH), 7.21-7.31 (m, 2H, ArH), 7.36-7.40 (m, 3H, ArH), 7.40-7.44 (m, 1H, ArH), 7.47-7.52 (m, 2H, ArH), 8.13 (s, 1H, NH), 8.38 (d, J = 8.1 Hz, 1H, ArH); LC/MS [M+H]<sup>+</sup> 229.98, [2M+H]<sup>+</sup> 458.82.

[0474] <실시예 15> N-(바이페닐-2-일)-2,2,2-트라이플루오로아세트아마이드의 제조

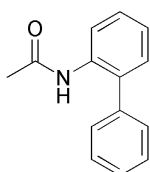


[0475]

[0476] 상기 실시예 1에서 벤조[b]티오펜-2-카르복실산을 사용하는 대신에 2,2,2-트라이플루오로아세트산을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 1과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물(32%)을 얻었다.

[0477]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.27-7.37 (m, 4H, ArH), 7.41-7.54 (m, 4H, ArH), 7.99 (s, 1H, NH), 8.30 (d, J = 8.1 Hz, 1H, ArH); MS(EI) [M]<sup>+</sup> 265.2, [M-69]<sup>+</sup>.

[0478] <실시예 16> N-(바이페닐-2-일)아세트아마이드의 제조

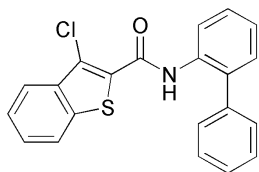


[0479]

[0480] 4-아미노 바이페닐(200 mg, 1.182 mmol) 및 트라이에틸아민(111 mg, 1.773 mmol)을 다이클로로메탄(5 mL)에 용해시켰다. 상기 용액에 아세틸클로라이드(119 mg, 1.773 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응혼합물을 상온에서 4시간 동안 교반하고, 물을 첨가하여 반응을 종료시켰다. 상기 반응혼합물을 다이클로로메탄으로 2회 추출하고, 포화 소금물로 세척하였다. 세척된 유기층을 소듐 설파이트로 건조시키고, 감압 농축하여 짙은 갈색의 액체를 얻었다. 상기 혼합물을 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/n-헥산=1/4)로 정제하여 백색 고체의 목적화합물(100 mg, 40%)을 얻었다.

[0481]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.02 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7.04-7.22 (m, 3H, ArH), 7.32-7.44 (m, 4H, ArH/NH), 7.46-7.48 (m, 2H, ArH), 8.26 (d, J = 7.8 Hz, 1H, ArH); LC/MS [M+H]<sup>+</sup> 212.18.

[0482] <실시예 17> N-(바이페닐-2-일)-3-클로로벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드의 제조



[0483]

[0484] 3-클로로벤조[b]티오펜-2-카르복실산(119.3 mg, 0.561 mmol)을 다이클로로메탄(DCM, 3 mL)에 용해시킨 후, 옥살릴 클로라이드(105 mg, 0.827 mmol)와 다이메틸포름아마이드(DMF, 2 방울)를 가하고, 반응혼합물을 상온에서 10분 동안 교반시켰다. 그 후, 상기 반응혼합물을 감압농축시키고, 다이클로로메탄(DCM, 3 mL)에 묶힌 다음, 바이페닐-2-아민(105.6 mg, 0.624 mmol)과 트라이에틸아민(120 mg, 1.19 mmol)을 첨가하고, 상온에서 30분 동안 교반시켰다. 얇은 막 크로마토그래피(TLC)로 확인 시, 새로운 스팟이 생성되는 것이 확인되면, 상기 반응혼합물을 농축하였다. 상기 반응 혼합물을 분취 실리카겔 박층 크로마토그래피(preparative TLC, 에틸아세테이트/n-헥산=1/4)로 정제하여 백색 고체의 목적화합물(61 mg, 30%)을 얻었다.

[0485]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.22-7.30 (m, 2H, ArH), 7.42-7.50 (m, 8H, ArH), 7.73 (d, J = 7.8 Hz, 1H, ArH), 7.81 (d, J = 7.2 Hz, 1H, ArH), 8.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H, ArH), 8.95 (s, 1H, ArH/NH); MS(EI)  $[M]^+$  362.9,  $[M+ -34.9]$ .

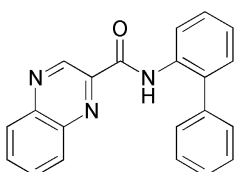
[0486] <실시예 18 내지 20> 상기 실시예 17과 동일한 방법으로 수행하여 하기 표 2의 화합물을 제조하였다.

표 2

[0487]

실시예	구조식	화합물명	$^1\text{H}$ NMR	LC/MS
18		N-(바이페닐-2-일)-1H-피롤-2-카르복스아마이드	$\delta$ 7.28-7.31 (m, 3H, ArH), 7.32-7.36 (m, 3H, ArH), 7.41-7.45 (m, 3H, ArH), 7.53-7.57 (m, 2H, ArH/NH), 8.32 (d, J=8.1 Hz, 1H, ArH), 8.62 (s, 1H, ArH/NH), 8.76 (d, J=5.1 Hz, 1H, ArH)	$[M]^+$ 262.1, $[M+ -34.1]$ .
19		N-(바이페닐-2-일)-5-플루오로니코틴아마이드	$\delta$ 7.28-7.33 (m, 2H, ArH), 7.39-7.53 (m, 6H, ArH), 7.77 (d, J=8.7 Hz, 1H, ArH), 8.07 (s, 1H, ArH/NH), 8.39 (d, J=8.4 Hz, 1H, ArH), 8.45 (s, 1H, ArH), 8.51 (d, J=2.7 Hz, 1H, ArH)	$[M+H]^+$ 293.10. $[2M+H]^+$ 585.13.
20		N-(바이페닐-2-일)-6-브로모-2-옥소-2H-크로멘-3-카르복스아마이드	$\delta$ 7.21-7.26 (m, 2H, ArH), 7.30-7.32 (m, 1H, ArH), 7.40-7.42 (m, 3H, ArH), 7.45-7.52 (m, 3H, ArH), 7.72 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H, ArH), 7.82 (d, J = 1.8 Hz, 1H, ArH), 8.50 (d, J = 8.1 Hz, 1H, ArH), 8.86 (s, 1H, ArH), 10.59 (s, 1H, NH)	$[M+ H]^+$ 421.96, $[2M+ H]^+$ 841.87.

[0488] <실시예 21> N-(바이페닐-2-일)퀴놀살린-2-카르복스아마이드의 제조

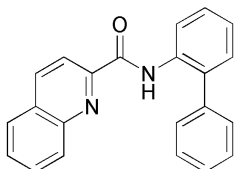


[0489]

[0490] 상기 실시예 1에서 벤조[b]티오펜-2-카르복실산을 사용하는 대신에 퀴놀린-2-카르복실산을 사용하고, 바이페닐-4-아민을 사용하는 대신에 바이페닐-2-아민을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 1과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물(63%)을 얻었다.

[0491]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.22-7.25 (m, 1H, ArH), 7.37 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H, ArH), 7.44-7.57 (m, 6H, ArH), 7.72-7.85 (m, 3H, ArH), 8.15 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H, ArH), 8.73 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H, ArH), 9.70 (s, 1H, ArH), 10.29 (s, 1H, NH); MS(EI) 325.5  $[\text{M}^+]$ ,  $[\text{M}^+ - 157.6]$ .

[0492] <실시예 22> N-(바이페닐-2-일)퀴놀린-2-카르복스아마이드의 제조

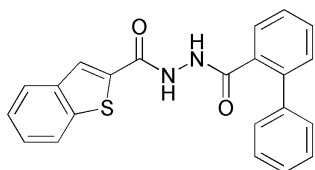


[0493]

[0494] 상기 실시예 1에서 벤조[b]티오펜-2-카르복실산을 사용하는 대신에 퀴놀린-2-카르복실산을 사용하고, 바이페닐-4-아민을 사용하는 대신에 바이페닐-2-아민을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 1과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물(84%)을 얻었다.

[0495]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.21-7.26 (m, 1H, ArH), 7.38 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H, ArH), 7.45-7.50 (m, 1H, ArH), 7.55-7.61 (m, 6H, ArH), 7.83-7.86 (m, 2H, ArH), 7.85 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 1H, ArH), 8.28-8.36 (m, 2H, ArH), 8.80 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H, ArH), 10.72 (s, 1H, NH); MS(EI) 324.4  $[\text{M}^+]$ ,  $[\text{M}^+ - 156.4]$ .

[0496] <실시예 23> N'-(바이페닐카보닐)벤조[b]티오펜-2-카르보하이드라자이드의 제조

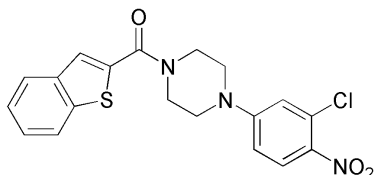


[0497]

[0498] 벤조[b]티오펜-2-카르보하이드라지드(50 mg, 0.26 mmol)과 바이페닐-2-카르복실산(56 mg, 0.28 mmol)을 테트라하이드로퓨란(THF, 3 mL)에 녹인 후, 2-(7-아자-1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸유로니움헥사플루오로포스페이트(HATU, 148 mg, 0.39 mmol) 및 다이이소프로필에틸아민(84 mg, 0.65 mmol)을 첨가한 후, 반응혼합물을 상온에서 2시간 동안 교반시켰다. 물을 가하여 반응을 종료시키고, 에틸아세테이트(EtOAc)로 추출하고, 유기층을 소듐 설페이트(sodium sulphate)로 건조시킨 다음, 감압농축하여 짙은 갈색 액체의 혼합물을 얻었다. 상기 혼합물을 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/n-헥산=2/3)로 정제하여 백색 고체의 목적화합물(50 mg, 52%)을 얻었다.

[0499]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.36-7.44 (m, 10H, ArH), 7.52-7.57 (m, 1H, ArH), 7.70-7.78 (m, 3H, ArH), 7.81 (s, 1H, ArH), 8.46 (s, 1H, NH), 9.68 (s, 1H, NH); LC/MS 372.95  $[\text{M} + \text{H}^+]$ , 745.15  $[2\text{M} + \text{H}^+]$ .

[0500] <실시예 24> 벤조[b]티오펜-2-일(4-(3-클로로-4-나이트로페닐)피페라진-1-일)메탄올의 제조

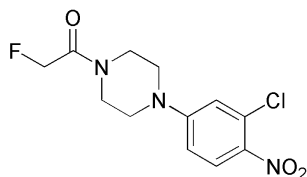


[0501]

[0502] 상기 실시예 17에서 3-클로로벤조[b]티오펜-2-카르복실산을 사용하는 대신에 벤조[b]티오펜-2-카르복실산을 사용하고, 바이페닐-2-아민을 사용하는 대신에 1-(3-클로로-4-나이트로페닐)피페라진을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 17과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물(89 %)을 얻었다.

[0503]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.10-3.20 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 3.95-3.98 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 7.06-7.12 (m, 2H, ArH), 7.26 (s, 1H, ArH), 7.40-7.45 (m, 2H, ArH), 7.52 (s, 1H, ArH), 7.81-7.87 (m, 3H, ArH); LC/MS 401.93 [ $\text{M} + \text{H}$ ].

[0504] <실시예 25> 1-(4-(3-클로로-4-나이트로페닐)피페라진-1-일)-2-플루오로에탄논의 제조

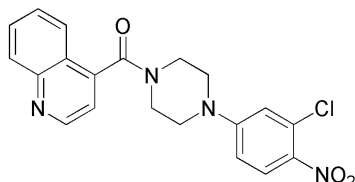


[0505]

[0506] 상기 실시예 14에서 바이페닐-2-아민을 사용하는 대신에 1-(3-클로로-4-나이트로페닐)피페라진을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 14와 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물(15 %)을 얻었다.

[0507]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.09-3.12 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 3.64 (br, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.82 (br, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.95 (s, 1H, ArH), 5.11 (s, 1H, ArH), 7.07-7.10 (m, 2H, ArH), 7.83 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H, ArH); LC/MS 302.08 [ $\text{M} + \text{H}$ ].

[0508] <실시예 26> (4-(3-클로로-4-나이트로페닐)피페라진-1-일)(퀴놀린-4-일)메타논의 제조



[0509]

[0510] 상기 실시예 17에서 3-클로로벤조[b]티오펜-2-카르복실산을 사용하는 대신에 퀴놀린-4-카르복실산을 사용하고, 바이페닐-2-아민을 사용하는 대신에 1-(3-클로로-4-나이트로페닐)피페라진을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 17과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물(66 %)을 얻었다.

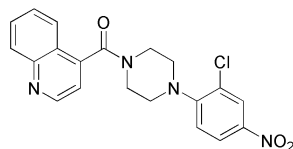
[0511]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.92-2.94 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.24-3.27 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.35-3.37 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.08-4.15 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.06-7.09 (m, 2H, ArH), 7.35 (d,  $J = 4.2$  Hz, 1H, ArH), 7.61-7.66 (m, 1H, ArH), 7.76-7.86 (m, 3H, ArH) 8.17 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H, ArH), 8.98 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H, ArH); MS(EI) 397.1 [ $\text{M}^+$ ], [ $\text{M}^+ - 186.1$ ].

[0512] <실시예 27 내지 28> 상기 실시예 1과 동일한 방법으로 수행하여 하기 표 3의 화합물을 제조하였다.

표 3

실시예	구조식	화합물명	$^1\text{H}$ NMR	LC/MS
27		벤조[b]티오펜-2-일 (4-(2-클로로-4-나이트로페닐)피페라진-1-일)메타논	$\delta$ 3.25-3.29 (m, 4H, $\text{CH}_2$ ), 3.99-4.02 (m, 4H, $\text{CH}_2$ ), 7.02 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, ArH), 7.41-7.44 (m, 2H, ArH), 7.54 (s, 1H, ArH), 7.82-7.86 (m, 2H, ArH), 8.13 (dd, $J = 9.0, 2.7$ Hz, 1H, ArH), 8.29 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, ArH)	[ $\text{M}^+$ ] 401.0, [ $\text{M}^+ - 190$ ].
28		1-(4-(2-클로로-4-나이트로페닐)피페라진-1-일)-2-플루오로에탄논	$\delta$ 3.22-3.23 (m, 4H), 3.64-3.72 (m, 2H), 3.80-3.88 (m, 2H), 5.06 (d, $J = 47.4$ Hz, 2H), 7.06 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.12 (dd, $J = 2.4, 8.9$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H)	[ $\text{M}^+$ ] 301.0, [ $\text{M}^+ - 90.0$ ].

[0514] <실시예 29> (4-(2-클로로-4-나이트로페닐)피페라진-1-일)(퀴놀린-4-일)메타논의 제조

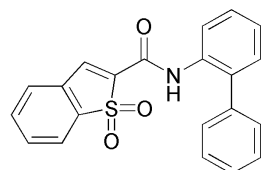


[0515]

[0516] 퀴놀린-4-카복실산(72 mg, 0.41 mmol) 및 1-(2-클로로-4-나이트로페닐)피페라진(72 mg, 0.41 mmol)을 다이메틸포름아마이드(2 mL)에 용해시킨다. 상기 반응혼합물에 트라이에틸아민(0.14 mL, 1.03 mmol) 및 프로필포스포닉 안하이드라이드(propylphosphonic anhydride, 0.37 mL, 0.62 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 상온에서 12시간 동안 교반시킨 다음, 감압 농축하고 에틸아세테이트로 2회 추출하였다. 상기 추출액을 포화 소금물로 세척하고, 소듐 설페이트로 건조시켰다. 건조된 반응 혼합물을 감압 농축하여 짙은 갈색의 고체를 얻었다. 얻어진 상기 혼합물을 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/n-헥산=2:3)로 정제하여 황색 고체의 목적화합물(120 mg, 75%)을 얻었다.

[0517]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.03-3.09 (m, 2H), 3.37-3.41 (m, 4H), 4.08-4.24 (m, 2H), 7.06 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.61-7.66 (m, 1H), 7.77-7.82 (m, 1H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.11 (dd, J = 2.4, 8.9 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.14 (s, 1H), 7.06 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.12 (dd, J = 2.4, 8.9 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 4.2 Hz, 1H); MS(EI) 396.1 [M<sup>+</sup>], [M<sup>+</sup> -185.1].

[0518] <실시예 30> N-([1,1'-바이페닐]-2-일)벤조[b]티오펜-2-카복사이드-1,1-다이옥사이드의 제조

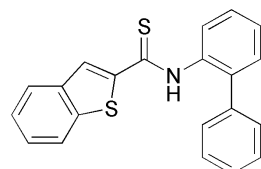


[0519]

[0520] N-(바이페닐-2-일)벤조[b]티오펜-2-카복사이드(100 mg, 0.30 mmol)를 다이클로로메탄(2 mL)에 용해시키고, 0℃로 냉각시킨 후, 77% 메타-클로로퍼옥시벤조산(m-CPBA, 81 mg, 0.36 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 상온에서 승온시켜 3시간 동안 교반시킨 다음, 물을 가하여 반응을 종료하고 다이클로로메탄으로 2회 추출하였다. 상기 추출액을 포화 소금물로 세척하고, 소듐 설페이트로 건조시켰다. 상기 혼합물을 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/n-헥산=3/7)로 정제하여 흰색 고체의 목적화합물(30 mg, 30%)을 얻었다

[0521]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.31-7.35 (m, 1H), 7.39-7.43 (m, 7H), 7.48-7.51 (m, 1H), 7.70-7.74 (m, 3H), 7.87-7.89 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 9.99 (s, 1H); LC/MS 361.92 [M + H<sup>+</sup>], 723.92 [2M + H<sup>+</sup>].

[0522] <실시예 31> N-(바이페닐-2-일)벤조[b]티오펜-2-카르보티오아마이드의 제조



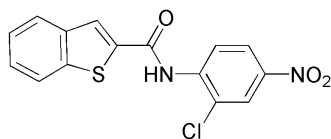
[0523]

[0524] N-(바이페닐-2-일)벤조[b]티오펜-2-카복사이드(100 mg, 0.30 mmol)를 다이클로로메탄(2 mL)에 용해시키고, 상온에서 4시간 동안 교반시켰다. 그 후, 10% 수산화나트륨 수용액을 가하여 반응을 종료하고, 에틸아세테이트로 2회 추출하였다. 상기 추출액을 포화 소금물로 세척하고, 소듐 설페이트로 건조시켰다. 상기 반응혼합물을 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/n-헥산=1/11)로 정제하여 황색 고체의 목적화합물(42 mg, 42%)을 얻었다.

[0525]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.29-7.48 (m, 12H), 7.69 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 7.8 Hz, 1H),

8.38 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.94 (s, 1H); LC/MS 345.94 [M + H<sup>+</sup>].

[0526] <실시예 32> N-(2-클로로-4-나이트로페닐)벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드의 제조



[0527]

[0528] 상기 실시예 29에서 퀴놀린-4-카르복실산을 사용하는 대신에 벤조[b]티오펜-2-카르복실산을 사용하고, 1-(2-클로로-4-나이트로페닐)피페라진을 사용하는 대신에 2-클로로-4-나이트로벤젠아민을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 29와 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물(14%)을 얻었다.

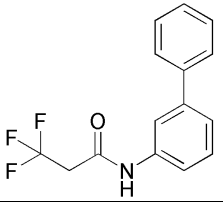
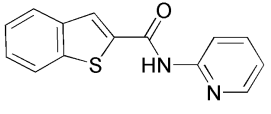
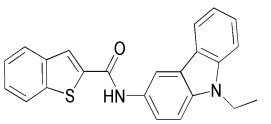
[0529] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.48-7.53 (m, 2H), 7.91-7.96 (m, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.25 (dd, J = 9.3, 2.7 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.83 (d, J = 9.0 Hz, 1H); LC/MS 332.94 [M + H<sup>+</sup>], 665.06 [2M + H<sup>+</sup>].

[0530] <실시예 33 내지 40> 상기 실시예 1과 동일한 방법으로 수행하여 하기 표 4의 화합물을 제조하였다.

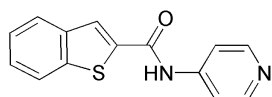
표 4

[0531]

실시예	구조식	화합물명	<sup>1</sup> H NMR	LC/MS
33		N-(바이페닐-3-일)-1-(2-메톡시페닐)-5-메틸-1,2,3-트리아졸-4-카르복스아마이드	δ 2.53 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 7.10-7.18 (m, 2H), 7.34-7.47 (m, 6H), 7.54-7.59 (m, 1H), 7.64-7.70 (m, 3H), 8.01 (s, Br, 1H), 9.17 (s, 1H)	385.04 [M+H <sup>+</sup> ], 769.15 [2M+H <sup>+</sup> ].
34		N-(바이페닐-3-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드	δ 7.34-7.40 (m, 1H), 7.43-7.52 (m, 5H), 7.63 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 7.71-7.80 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.90 (d, J = 4.5 Hz, 1H)	324.2 [M+], [M+ -168.2].
35		N-(바이페닐-3-일)퀴놀린-3-카르복스아마이드	δ 7.31-7.41 (m, 1H), 7.43-7.50 (m, 4H), 7.65 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 7.76 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.83-7.86 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.01-8.03 (m, 1H), 8.14 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.86-8.87 (br, 1H), 9.37-9.38 (br, 1H)	324.1 [M+], [M+ -168.1].
36		바이페닐-3-일 2-플루오로아세테이트	δ 4.95 (d, J = 47.4 Hz, 2H), 7.34-7.47 (m, 5H), 7.57-7.61 (m, 3H), 7.80 (s, 1H), 7.98 (s, 1H)	229.1 [M+], [M+ -60.1].
37		N-(바이페닐-2-일)-3,3,3-트라이플루오로프로판아마이드	δ 3.03-3.13 (m, 2H), 7.34-7.40 (m, 4H), 7.42-7.52 (m, 4H), 8.27 (d, J = 8.1 Hz, 1H)	280.12 [M+H <sup>+</sup> ], 559.04 [2M+H <sup>+</sup> ].

38		N-(바이페닐-3-일)-3,3,3-트라이플루오로프로판아마이드	$\delta$ 3.22-3.32 (m, 2H), 7.34-7.57 (m, 7H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.75 (s, 1H)	280.12 [M + H <sup>+</sup> ], 559.04 [2M + H <sup>+</sup> ].
39		N-(피리딘-2-일)벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드	$\delta$ 7.05-7.09 (m, 1H), 7.41-7.46 (m, 1H), 7.73-7.79 (m, 1H), 7.84-7.90 (m, 2H), 7.93 (s, 1H), 8.30 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.89 (s, 1H)	255.14 [M + H <sup>+</sup> ].
40		N-(9-에틸-9H-카바졸-3-일)벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드	$\delta$ 1.39 (trip, J = 7.2 Hz, 3H), 4.26-4.33 (m, 2H), 7.17-7.22 (m, 1H), 7.31-7.46 (m, 5H), 7.61 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.41 (s, 1H)	371.08 [M + H <sup>+</sup> ], 741.20 [2M + H <sup>+</sup> ].

[0532] <실시예 41> N-(피리딘-4-일)벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드의 제조



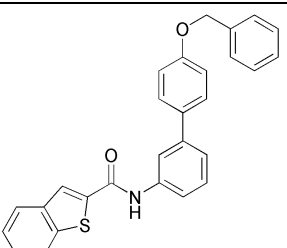
[0533]

[0534] 벤조[b]티오펜-2-카르복실산(50 mg, 0.28 mmol) 및 피리딘-4-아민(30 mg, 0.31 mmol)을 DCM(5 mL)에 녹인 후, 2-(7-아자-1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸유로니움헥사플루오로포스페이트(HATU, 160 mg, 0.42 mmol) 및 트라이에틸아민(56 mg, 0.56 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응혼합물을 상온에서 12시간 동안 교반시켰다. 물을 가하여 반응을 종료시키고, 다이클로로메탄으로 추출한 다음, 유기층을 소듐 설페이트(sodium sulphate)로 건조시켰다. 건조된 유기층을 감압농축하여 짙은 갈색 액체의 혼합물을 얻었다. 상기 혼합물을 컬럼 크로마토그래피(메탄올/클로로포름=2:98)로 정제하여 백색 고체의 목적화합물(30 mg, 43%)을 얻었다.

[0535] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.47-7.55 (m, 2H), 7.78 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 8.03-8.09 (m, 2H), 8.51 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 10.85 (s, 1H); LC/MS 255.07 [M + H<sup>+</sup>].

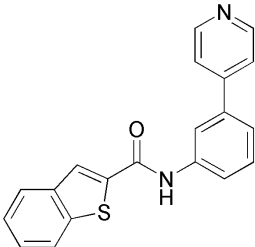
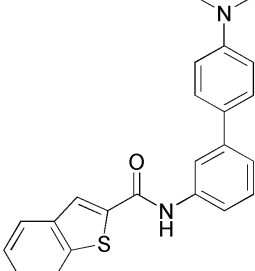
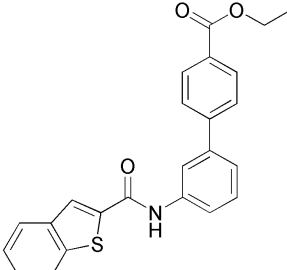
[0536] <실시예 42 내지 45> 상기 실시예 17과 동일한 방법으로 수행하여 하기 표 5의 화합물을 제조하였다.

표 5

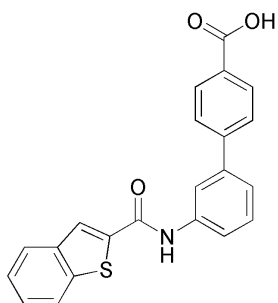
실시예	구조식	화합물명	<sup>1</sup> H NMR	LC/MS
42		N-(4'-(벤질옥시)바이페닐-3-일)벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드	$\delta$ 5.17 (s, 2H), 7.14 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.34-7.44 (m, 5H), 7.47-7.52 (m, 4H), 7.61 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.01-8.06 (m, 3H), 8.40 (s, 1H), 10.58 (s, 1H)	436.15 [M + H <sup>+</sup> ], 872.54 [2M + H <sup>+</sup> ].

[0537]



43		N-(3-(피리딘-4-일)페닐)벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드	$\delta$ 7.43-7.50 (m, 4H), 7.53 (d. J = 6.3 Hz, 2H), 7.65 (d. J = 7.8 Hz, 1H), 7.87-7.91 (m, 2H), 7.95 (s, 1H), 8.03-8.08 (m, 2H), 8.66 (d. J = 6.0 Hz, 2H)	331.08 [M + H <sup>+</sup> ], 661.26 [2M + H <sup>+</sup> ].
44		N-(4'-(다이메틸아미노)바이페닐-3-일)벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드	$\delta$ 3.00 (s, 6H), 6.82 (d. J = 8.7 Hz, 2H), 7.38-7.44 (m, 4H), 7.53-7.64 (m, 3H), 7.88-7.90 (m, 3H), 8.01 (s, 1H)	373.13 [M + H <sup>+</sup> ].
45		에틸 3'-(벤조[b]티오펜-2-카르복스아미도)바이페닐-4-카르복실레이트	$\delta$ 1.43 (trip, J = 6.9 Hz, 3H), 4.42 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 7.44-7.51 (m, 4H), 7.63-7.71 (m, 3H), 7.88-7.94 (m, 4H), 7.99 (s, 1H), 8.12 6.82 (d. J = 8.4 Hz, 2H)	402.12 [M + H <sup>+</sup> ], 803.42 [2M + H <sup>+</sup> ].

[0538] <실시예 46> 3'-(벤조[b]티오펜-2-카르복스아미도)바이페닐-4-카르복실산의 제조

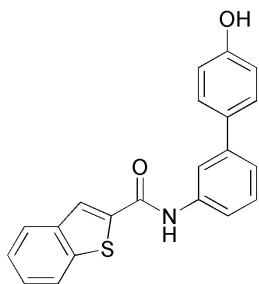


[0539]

[0540] 상기 실시예 45에서 제조된 화합물(100 mg, 0.25 mmol)을 테트라하이드로푸란(THF, 1 mL)에 용해시키고, 리튬하이드록사이드(LiOH, 18 mg, 0.75 mmol) 수용액(증류수 1 mL 및 메탄올 1mL)을 첨가하였다. 상기 반응혼합물을 상온에서 6시간 동안 교반시키고, 감압농축하였다. 상기 농축된 반응혼합물을 2 N의 염산으로 산성화하고, 생성된 침전물을 여과하였다. 여과하여 걸러진 침전물을 건조하여 백색 고체의 목적화합물(75 mg, 81%)을 얻었다.

[0541] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  7.43-7.49 (m, 4H), 7.55 (d. J = 8.1 Hz, 2H), 7.98-8.06 (m, 5H), 8.18 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 11.32 (s, 1H); LC/MS 474.08 [M + H<sup>+</sup>], 747.39 [2M + H<sup>+</sup>].

[0542] <실시예 47> N-(4'-하이드록시바이페닐-3-일)벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드의 제조

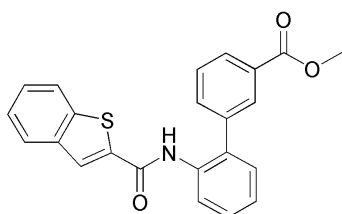


[0543]

[0544] 상기 실시예 17에서 3-클로로벤조[b]티오펜-2-카르복실산을 사용하는 대신에 벤조[b]티오펜-2-카르복실산을 사용하고, 바이페닐-2-아민을 사용하는 대신에 3'-아미노바이페닐-4-올을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 17과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물(72 %)을 얻었다.

[0545]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  6.88 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.39-7.44 (m, 1H), 7.47-7.51 (m, 4H), 7.71 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 8.01-8.08 (m, 3H), 8.39 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 10.55 (s, 1H); LC/MS 346.11 [M + H<sup>+</sup>], 691.23 [2M + H<sup>+</sup>].

[0546] <실시예 48> 메틸 6'-(벤조[b]티오펜-2-카르복스아미도)바이페닐-3-카르복실레이트의 제조

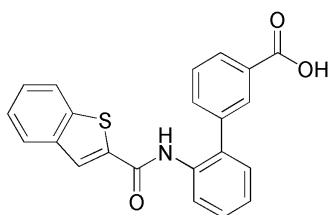


[0547]

[0548] 상기 실시예 17에서 3-클로로벤조[b]티오펜-2-카르복실산을 사용하는 대신에 벤조[b]티오펜-2-카르복실산을 사용하고, 바이페닐-2-아민을 사용하는 대신에 메틸 2'-아미노바이페닐-3-카르복실레이트를 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 17과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물(73%)을 얻었다.

[0549]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.26-7.28 (m, 1H), 7.33-7.47 (m, 4H), 7.55 (s, 1H), 7.63-7.69 (m, 2H), 7.76-7.84 (m, 3H), 8.15-8.18 (m, 2H), 8.47 (d, J = 8.4 Hz, 1H); LC/MS 388.10 [M + H<sup>+</sup>], 775.27 [2M + H<sup>+</sup>].

[0550] <실시예 49> 6'-(벤조[b]티오펜-2-카르복스아미도)바이페닐-3-카르복실산의 제조



[0551]

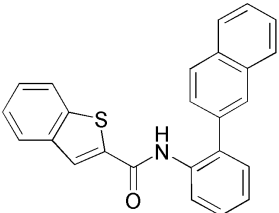
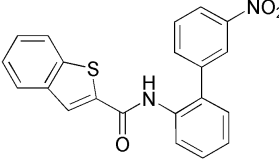
[0552] 상기 실시예 46에서, 출발물질로서 실시예 45에서 제조된 화합물을 사용하는 대신에 상기 실시예 48에서 제조된 화합물을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 46과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물(81%)을 얻었다.

[0553]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.43-7.53 (m, 7H), 7.68 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.85-8.02 (m, 2H), 7.99-8.04 (m, 3H), 10.25 (s, 1H), 13.00 (s, 1H); LC/MS 374.08 [M + H<sup>+</sup>], 748.13 [2M + H<sup>+</sup>].

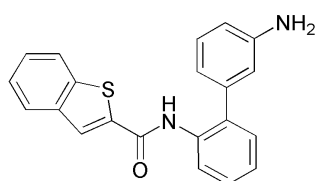
[0554] <실시예 50 내지 58> 상기 실시예 17과 동일한 방법으로 수행하여 하기 표 6의 화합물을 제조하였다.

표 6

실시예	구조식	화합물명	<sup>1</sup> H NMR	LC/MS
50		N-(4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-2-일)벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드	δ 7.27-7.33 (m, 2H), 7.39-7.51 (m, 3H), 7.54 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.78-7.85 (m, 4H), 8.42 (d, J = 7.8 Hz, 1H)	398.08 [M+ H+], 795.25 [2M+ H+].
51		N-(2-(피리딘-3-일)페닐)벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드	δ 7.30-7.32 (m, 2H), 7.39-7.50 (m, 4H), 7.61 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.79-7.84 (m, 3H), 8.37 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.72-8.74 (m, 2H)	331.14 [M+ H+].
52		N-(2-(피리딘-4-일)페닐)벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드	δ 7.29-7.34 (m, 2H), 7.40-7.45 (m, 4H), 7.47-7.54 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.80-7.85 (m, 2H), 8.41 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.78 (dd, J = 4.5 Hz, 1.5 Hz, 2H)	331.08 [M+ H+], 661.19 [2M+ H+].
53		N-(4'-(벤질옥시)바이페닐-2-일)벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드	δ 5.16 (s, 2H), 7.15 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.28-7.31 (m, 1H), 7.35-7.44 (m, 7H), 7.48-7.50 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.77-7.85 (m, 2H), 8.01 (s, 1H), 8.49 (d, J = 8.1 Hz, 1H)	436.11 [M+ H+], 871.46 [2M+ H+].
54		N-(4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-2-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드	δ 7.47-7.49 (m, 2H), 7.53-7.75 (m, 7H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.84-7.91 (m, 1H), 8.16 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 9.13 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 10.61 (s, 1H)	393.02 [M+ H+].
55		N-(3'-나이트로바이페닐-2-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드	δ 7.38-7.40 (m, 3H), 7.56-7.64 (m, 4H), 7.37-7.79 (m, 2H), 8.12 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 8.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.89 (d, J = 4.5 Hz, 1H)	370.03 [M+ H+], 739.22 [2M+ H+].
56		N-(2-(나프탈렌-2-일)페닐)퀴놀린-4-카르복스아마이드	δ 7.28-7.31 (m, 1H), 7.47-7.59 (m, 5H), 7.63-7.65 (m, 3H), 7.69 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.75-7.81 (m, 1H), 7.95-7.98 (m, 3H), 8.02 (s, 1H), 8.06 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 9.02 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 10.48 (s, 1H)	375.09 [M+ H+], 749.35 [2M+ H+].

57		N-(2-(나프탈렌-2-일)페닐)벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드	$\delta$ 7.28-7.39 (m, 3H), 7.42-7.45 (m, 2H), 7.47-7.50 (m, 1H), 7.57-7.61 (m, 3H), 7.67 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.90-7.98 (m, 3H), 8.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.54 (d, J = 7.8 Hz, 1H)	380.08 [M+ H <sup>+</sup> ], 760.28 [2M+ H <sup>+</sup> ].
58		N-(3'-나이트로바이페닐-2-일)벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드	$\delta$ 7.32-7.36 (m, 2H), 7.40-7.44 (m, 2H), 7.46-7.56 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.68-7.73 (m, 2H), 7.79-7.84 (m, 3H), 8.32-8.35 (m, 2H), 8.38 (s, 1H)	375.02 [M+ H <sup>+</sup> ], 749.21 [2M+ H <sup>+</sup> ].

[0556] <실시예 59> N-(3'-아미노바이페닐-2-일)벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드의 제조

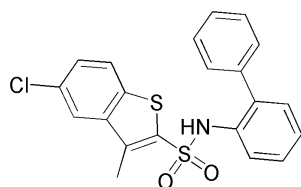


[0557]

[0558] 메탄올(3 mL)에 상기 실시예 58에서 제조된 화합물(130 mg, 0.35 mmol)을 용해시킨 다음, 0℃, 암모니아 포름메이트 존재 하에서, 아연 분말(Zn dust, 114 mg, 1.74 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응혼합물을 상온에서 1시간 동안 교반하고, 감압농축한 후, 에틸아세테이트로 2회 추출하였다. 추출된 유기층을 포화 소금물로 세척하고, 소듐 설페이트로 건조시킨 후, 감압 농축하여 짙은 갈색 액체의 반응혼합물을 얻었다. 상기 반응혼합물을 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/n-헥산=3:17)로 정제하여 백색 고체의 목적화합물(100 mg, 84%)을 얻었다.

[0559] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  3.20 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.78-6.85 (m, 2H), 7.19-7.22 (m, 1H), 7.30-7.34 (m, 2H), 7.36-7.44 (m, 3H), 7.52 (s, 1H), 7.78-7.85 (m, 2H), 8.21 (s, 1H), 8.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H); LC/MS 345.09 [M + H<sup>+</sup>], 689.27 [2M + H<sup>+</sup>].

[0560] <실시예 60> N-(바이페닐-2-일)-5-클로로-3-메틸벤조[b]티오펜-2-설폰아마이드의 제조

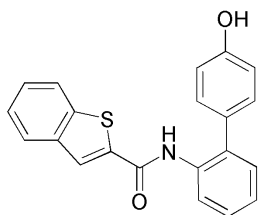


[0561]

[0562] 2-바이페닐아민(100 mg, 0.59 mmol)을 피리딘에 녹인 후, 0℃로 냉각시키고, 5-클로로-3-메틸벤조[b]티오펜-2-술폰닐 클로라이드(200 mg, 0.71 mmol)를 첨가하고, 상온에서 12시간 동안 교반시켰다. 반응이 종료되면, 반응혼합물을 감압증류하고, 에틸아세테이트(EtOAc)로 추출한 후, 소듐 설페이트(sodium sulphate)로 건조시키고, 감압농축하여 짙은 갈색 액체의 혼합물을 얻었다. 상기 혼합물을 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/n-헥산=1/6)로 정제하여 황색 고체의 목적화합물(230 mg, 96%)을 얻었다.

[0563] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2.09 (s, 3H), 6.75 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 6.97 (s, 1H), 7.19 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.15-7.23 (m, 3H), 7.28-7.46 (m, 3H), 7.64-7.67 (m, 2H), 7.76 (d, J = 8.1 Hz, 1H); LC/MS 413.99 [M + H<sup>+</sup>].

[0564] <실시예 61> N-(4'-하이드록시바이페닐-2-일)벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드의 제조

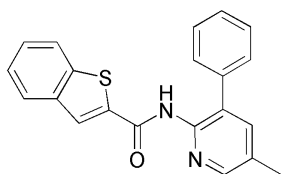


[0565]

[0566] 상기 실시예 1에서 바이페닐-4-아민을 사용하는 대신에 2'-아미노바이페닐-4-올을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 1과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물(71%)을 얻었다.

[0567]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.00 (s, 1H), 7.02 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.27-7.42 (m, 6H), 7.55 (s, 1H), 7.77-7.82 (m, 2H), 8.02 (s, 1H), 8.46 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H); LC/MS 346.11 [ $M + H^+$ ], 691.16 [ $2M + H^+$ ].

[0568] <실시예 62> N-(5-메틸-3-페닐피리딘-2-일)벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드의 제조

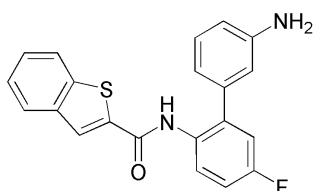


[0569]

[0570] 상기 실시예 17에서 3-클로로벤조[b]티오펜-2-카르복실산을 사용하는 대신에 벤조[b]티오펜-2-카르복실산을 사용하고, 바이페닐-2-아민을 사용하는 대신에 5-메틸-3-페닐피리딘-2-아민을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 17과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물(87%)을 얻었다.

[0571]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.39 (s, 3H), 7.35-7.43 (m, 3H), 7.46-7.48 (m, 4H), 7.55 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.79-7.83 (m, 2H), 8.01 (s, 1H), 8.33 (s, 1H); LC/MS 345.09 [ $M + H^+$ ], 689.41 [ $2M + H^+$ ].

[0572] <실시예 63> N-(3'-아미노-5-플루오로바이페닐-2-일)벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드의 제조

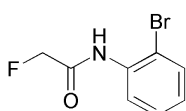


[0573]

[0574] 상기 실시예 59에서, 출발물질로서 실시예 58에서 제조된 화합물을 사용하는 대신에 N-(5-플루오로-3'-나이트로페닐-2-일)벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드를 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 59와 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물(81%)을 얻었다.

[0575]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.86 (s, 2H), 6.71-6.72 (m, 1H), 6.78-6.81 (m, 2H), 7.01-7.13 (m, 2H), 7.30-7.44 (m, 3H), 7.53 (s, 1H), 7.77-7.84 (m, 2H), 8.09 (s, 1H), 8.43-8.48 (m, 1H); LC/MS 363.09 [ $M + H^+$ ], 725.32 [ $2M + H^+$ ].

[0576] <실시예 64> N-(2-브로모페닐)-2-플루오로아세트아마이드의 제조

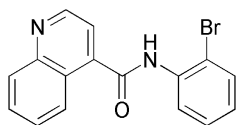


[0577]

[0578] 상기 실시예 14에서 바이페닐-2-아민을 사용하는 대신에 2-브로모벤젠아민을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 14와 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물(19%)을 얻었다.

[0579]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  4.96 (d,  $J$  = 47.4 Hz, 2H), 7.01-7.07 (m, 1H), 7.32-7.38 (m, 1H), 7.58 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 8.38 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H); LC/MS 232.06 [M + H].

[0580] <실시예 65> N-(2-브로모페닐)퀴놀린-4-카르복스아마이드의 제조

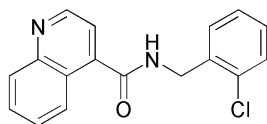


[0581]

[0582] 상기 실시예 17에서 3-클로로벤조[b]티오펜-2-카르복실산을 사용하는 대신에 퀴놀린-4-카르복실산을 사용하고, 바이페닐-2-아민을 사용하는 대신에 2-브로모벤젠아민을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 17과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물(74%)을 얻었다.

[0583]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.10-7.13 (m, 1H), 7.41-7.46 (m, 1H), 7.60-7.70 (m, 3H), 7.79-7.84 (m, 2H), 8.39 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 8.59 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 9.04-9.06 (m, 1H); LC/MS 329.06 [M + H].

[0584] <실시예 66> N-(2-클로로벤질)퀴놀린-4-카르복스아마이드의 제조

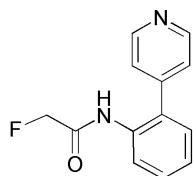


[0585]

[0586] 상기 실시예 17에서 3-클로로벤조[b]티오펜-2-카르복실산을 사용하는 대신에 퀴놀린-4-카르복실산을 사용하고, 바이페닐-2-아민을 사용하는 대신에 (2-클로로페닐)메탄아민을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 17과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물(42%)을 얻었다.

[0587]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  4.65 (d,  $J$  = 5.4 Hz, 2H), 7.32-7.42 (m, 2H), 7.49-7.53 (m, 2H), 7.64-7.70 (m, 2H), 8.10 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 8.17 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 9.00 (d,  $J$  = 4.2 Hz, 1H), 9.30-9.40 (m, 1H); LC/MS 297.18 [M + H], 593.23 [2M + H].

[0588] <실시예 67> 2-플루오로-N-(2-(피리딘-4-일)페닐)아세트아마이드의 제조

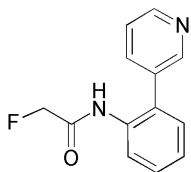


[0589]

[0590] 상기 실시예 64에서 제조된 화합물(64.9 mg, 0.280 mmol), 피리딘-4-보론산(46.3 mg, 0.336 mmol) 및 비스(트라이페닐포스핀)팔라듐(II) 클로라이드(13.8 mg, 0.0196 mmol)를 1,4-다이옥산(2 mL)에 용해시켰다. 그 후, 2M 소듐카보네이트( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ) 수용액(0.42 mL, 0.84 mmol)을 가하고, 30분 동안 아르곤 버블링을 수행한 다음, 2시간 동안 환류교반시켰다. 얇은 막 크로마토그래피(TLC) 확인 시, 새로운 스팟이 확인되면, 반응혼합물을 농축한 후, 물을 가하고 에틸아세테이트로 2회 추출하였다. 추출된 반응혼합물을 마그네슘 설페이트를 사용하여 건조시키고, 감압여과하고 농축한 후, 분취 실리카겔 박층 크로마토그래피(preparative TLC, 에틸아세테이트/n-헥산 = 1/2)로 정제하여 황색 고체의 목적화합물(35.3 mg, 51%)을 얻었다.

[0591]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.85 (d,  $J$  = 47.4 Hz, 2H), 7.30 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.32-7.35 (m, 2H), 7.44-7.50 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.28 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 8.72-8.74 (m, 2H); LC/MS 231.18 [M + H], 460.66 [2M + H].

[0592] <실시예 68> 2-플루오로-N-(2-(피리딘-3-일)페닐)아세트아마이드의 제조

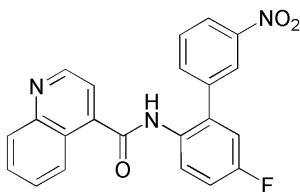


[0593]

[0594] 상기 실시예 67에서 피리딘-4-보론산을 사용하는 대신에 피리딘-3-보론산을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 67과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물(61%)을 얻었다.

[0595]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.84 (d,  $J$  = 47.4 Hz, 2H), 7.29-7.31 (m, 2H), 7.41-7.50 (m, 2H), 7.73 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.25 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 8.65-8.69 (m, 2H); LC/MS 231.18  $[\text{M}^+ \text{H}^+]$ .

[0596] <실시예 69> N-(3'-아미노-5-플루오로바이페닐-2-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드의 제조

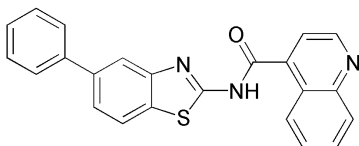


[0597]

[0598] 상기 실시예 17에서 3-클로로벤조[b]티오펜-2-카르복실산을 사용하는 대신에 퀴놀린-4-카르복실산을 사용하고, 바이페닐-2-아민을 사용하는 대신에 5-플루오로-3'-나이트로바이페닐-2-아민을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 17과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물(59%)을 얻었다.

[0599]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.73-7.47 (m, 2H), 7.51-7.54 (m, 2H), 7.61-7.69 (m, 2H), 7.76-7.81 (m, 2H), 7.98 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 8.05 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 8.28-8.31 (m, 2H), 8.97 (d,  $J$  = 4.5 Hz, 1H), 10.53 (s, 2H); LC/MS 388.10  $[\text{M}^+ \text{H}^+]$ , 775.34  $[2\text{M}^+ \text{H}^+]$ .

[0600] <실시예 70> N-(5-페닐벤조[d]티아졸-2-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드의 제조



[0601]

[0602] 상기 실시예 17에서 3-클로로벤조[b]티오펜-2-카르복실산을 사용하는 대신에 퀴놀린-4-카르복실산을 사용하고, 바이페닐-2-아민을 사용하는 대신에 5-페닐벤조[d]티아졸-2-아민을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 17과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물(48%)을 얻었다.

[0603]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.30-7.40 (m, 5H), 7.55 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.60 (d,  $J$  = 4.2 Hz, 1H), 7.63-7.74 (m, 2H), 7.90 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.99 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 8.43 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 8.76 (d,  $J$  = 4.2 Hz, 1H), 11.93 (s, 1H); LC/MS 382.10  $[\text{M}^+ \text{H}^+]$ .

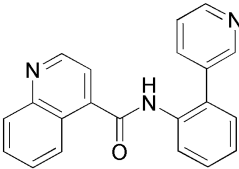
[0604] <실시예 71 내지 72> 상기 실시예 67과 동일한 방법으로 수행하여 하기 표 7의 화합물을 제조하였다.

표 7

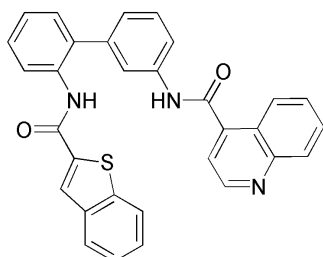
[0605]

실시예	구조식	화합물명	$^1\text{H}$ NMR	LC/MS
71		N-(2-(피리딘-4-일)페닐)퀴놀린-4-카르복스아마이드	$\delta$ 7.35-7.41 (m, 5H), 7.54-7.62 (m, 2H), 7.74-7.79 (m, 2H), 8.13 (d, $J$ = 8.7 Hz, 2H), 8.33 (d, $J$ = 8.1 Hz, 1H), 8.63 (d, $J$ = 4.2 Hz, 2H), 7.90 (d, $J$ = 3.9 Hz, 1H)	326.16 $[\text{M}^+ \text{H}^+]$ , 652.35 $[2\text{M}^+ \text{H}^+]$ .



72		N-(2-(피리딘-3-일)페닐)퀴놀린-4-카르복사아마이드	$\delta$ 7.26-7.32 (m, 3H), 7.35-7.40 (m, 1H), 7.52-7.59 (m, 2H), 7.69-7.53 (m, 2H), 8.05 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.10-8.13 (m, 2H), 8.25 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.47 (dd, J = 4.8 Hz, 1.5 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.79 (d, J = 4.5 Hz, 1H)	326.16 [M+ H+], 651.34 [2M+ H+].
----	---	---------------------------------	---	----------------------------------

[0606] <실시예 73> N-(6'-(벤조[b]티오펜-2-카르복사아미도)바이페닐-3-일)퀴놀린-4-카르복사아마이드의 제조



[0607]

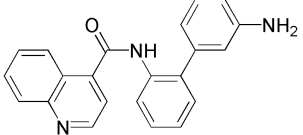
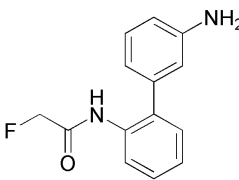
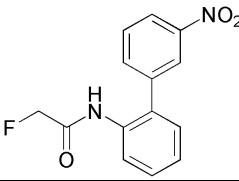
[0608] 상기 실시예 17에서 3-클로로벤조[b]티오펜-2-카르복실산을 사용하는 대신에 벤조[b]티오펜-2-카르복실산 및 퀴놀린-4-카르복실산을 각 1 당량씩 사용하고, 바이페닐-2-아민을 사용하는 대신에 바이페닐-2,3'-다이아민을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 17과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물(56%)을 얻었다.

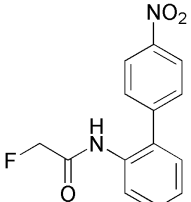
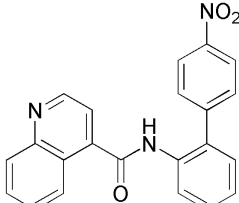
[0609]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.27 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.38-7.51 (m, 7H), 7.55-7.59 (m, 2H), 7.68 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.77-7.83 (m, 1H), 7.92 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.98-8.04 (m, 3H), 8.02-8.11 (m, 2H), 8.98 (dd, J = 4.2 Hz, 1H), 10.19 (s, 1H), 10.81 (s, 1H); LC/MS 500.19 [M + H+].

[0610] <실시예 74 내지 78> 상기 실시예 67과 동일한 방법으로 수행하여 하기 표 7의 화합물을 제조하였다.

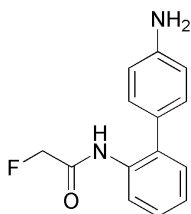
표 8

[0611]

실시예	구조식	화합물명	$^1\text{H}$ NMR	LC/MS
74		N-(3'-(아미노바이페닐-2-일)퀴놀린-4-카르복사아마이드	$\delta$ 3.72 (s, 2H), 6.64-6.66 (m, 2H), 6.75 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.15-7.21 (m, 1H), 7.28-7.33 (m, 1H), 7.34-7.36 (m, 1H), 7.44-7.47 (m, 1H), 7.57-7.63 (m, 1H), 7.73-7.78 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.13 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.90 (d, J = 4.2 Hz, 1H)	340.11 [M+ H+].
75		N-(3'-(아미노바이페닐-2-일)-2-플루오로아세트아마이드	$\delta$ 3.78 (s, 2H), 4.81 (d, J = 47.4 Hz, 2H), 6.65 (s, 1H), 6.70-6.74 (m, 2H), 6.18-6.29 (m, 3H), 7.34-7.39 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H)	245.12 [M+ H+], 489.12 [2M+ H+].
76		2-플루오로-N-(3'-(4-니트로바이페닐-2-일)아세트아마이드	$\delta$ 4.84 (d, J = 47.4 Hz, 2H), 7.31-7.35 (m, 2H), 7.45-7.51 (m, 1H), 7.65-7.76 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 8.23 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.27-8.30 (m, 2H)	275.16 [M+ H+], 549.17 [2M+ H+].

77		2-플루오로-N-(4'-나이트로바이페닐-2-일)아세트아마이드	$\delta$ 4.84 (d, J = 47.4 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 7.45-7.51 (m, 1H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.89 (s, 1H), 8.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 8.1 Hz, 1H)	275.16 [M+ H+], 549.17 [2M+ H+].
78		N-(4'-나이트로바이페닐-2-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드	$\delta$ 7.48-7.54 (m, 3H), 7.58-7.60 (m, 2H), 7.64-7.70 (m, 2H), 7.77-7.82 (m, 3H), 8.06 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.99 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 10.55 (s, 1H)	370.17 [M+ H+], 739.29 [2M+ H+].

[0612] <실시예 79> N-(4'-아미노바이페닐-2-일)-2-플루오로아세트아마이드의 제조

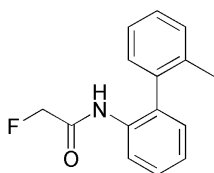


[0613]

[0614] 상기 실시예 59에서, 출발물질로서 실시예 58에서 제조된 화합물을 사용하는 대신에 상기 실시예 78에서 제조된 화합물을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 59과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물(77%)을 얻었다.

[0615]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  3.80 (s, 2H), 4.74 (s, 1H), 4.90 (s, 1H), 6.77 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.14-7.21 (m, 3H), 7.24-7.26 (m, 1H), 7.31-7.36 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.36 (d, J = 8.1 Hz, 1H); LC/MS 245.26 [M + H+].

[0616] <실시예 80> 2-플루오로-N-(2'-메틸바이페닐-2-일)아세트아마이드의 제조

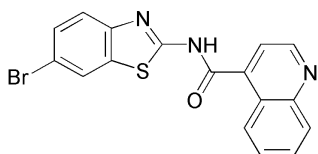


[0617]

[0618] 상기 실시예 67에서 피리딘-4-보론산을 사용하는 대신에 o-톨릴보론산을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 67과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물(67%)을 얻었다.

[0619]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, CDCl $_3$ ):  $\delta$  2.10 (s, 3H), 4.75 (d, J = 47.4 Hz, 2H), 7.16-7.22 (m, 3H), 7.27-7.36 (m, 3H), 7.38-7.44 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 8.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H); LC/MS 244.25 [M + H+], 487.23 [2M + H+].

[0620] <실시예 81> N-(6-브로모벤조[d]티아졸-2-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드의 제조

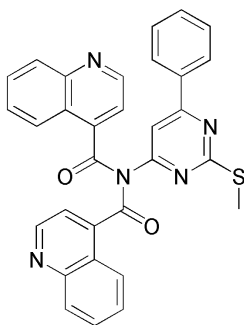


[0621]

[0622] 상기 실시예 17에서 3-클로로벤조[b]티오펜-2-카르복실산을 사용하는 대신에 퀴놀린-4-카르복실산을 사용하고, 바이페닐-2-아민을 사용하는 대신에 6-브로모벤젠[d]티아졸-2-아민을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 17과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물(36%)을 얻었다.

[0623]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.55 (dd,  $J$  = 8.4 Hz, 1.8 Hz, 1H), 7.71-7.76 (m, 1H), 7.85-7.91 (m, 2H), 8.03-8.08 (m, 2H), 8.14-8.22 (m, 2H), 9.09 (d,  $J$  = 4.5 Hz, 1H); LC/MS 386.01 [M + H].

[0624] <실시예 82> N-(2-(메틸티오)-6-페닐피리미딘-4-일)-N-(퀴놀린-4-카보닐)퀴놀린-4-카르복스아마이드의 제조



[0625]

[0626] 상기 실시예 29에서 퀴놀린-4-카르복실산 1 당량을 사용하는 대신에, 퀴놀린-4-카르복실산 2 당량을 사용하고, 1-(2-클로로-4-나이트로페닐)피페라진을 사용하는 대신에 2-(메틸티오)-6-페닐피리미딘-4-아민을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 29와 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물(30%)을 얻었다.

[0627]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.48-7.51 (m, 3H), 7.56-7.59 (m, 3H), 7.64-7.66 (m, 2H), 7.74-7.76 (m, 2H), 8.00-8.02 (m, 2H), 8.23 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 2H), 8.84 (d,  $J$  = 4.5 Hz, 2H); LC/MS 528.18 [M + H].

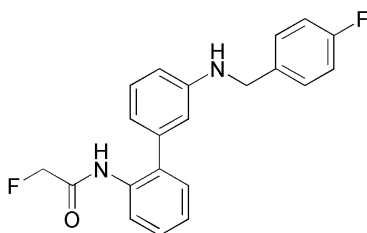
[0628] <실시예 83 내지 84> 상기 실시예 67과 동일한 방법으로 수행하여 하기 표 9의 화합물을 제조하였다.

표 9

[0629]

실시예	구조식	화합물명	$^1\text{H}$ NMR	LC/MS
83		2-플루오로-N-(3'-(포르밀바이페닐-2-일)아세트아마이드	$\delta$ 4.82 (d, $J$ = 47.4 Hz, 2H), 7.26-7.33 (m, 2H), 7.12-7.48 (m, 1H), 7.66-7.68 (m, 2H), 7.91-7.95 (m, 3H), 8.30 (d, $J$ = 8.1 Hz, 1H), 10.08 (s, 1H)	258.18 [M+ H+], 515.36 [2M+ H+].
84		2-플루오로-N-(4'-(포르밀바이페닐-2-일)아세트아마이드	$\delta$ 4.83 (d, $J$ = 47.4 Hz, 2H), 7.28-7.33 (m, 2H), 7.43-7.49 (m, 2H), 7.57 (d, $J$ = 8.4 Hz, 2H), 8.01 (d, $J$ = 8.1 Hz, 3H), 8.31 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 10.09 (s, 1H)	258.18 [M+ H+].

[0630] <실시예 85> 2-플루오로-N-(3'-(4-플루오로벤질아미노)바이페닐-2-일)아세트아마이드의 제조



[0631]

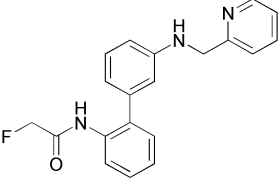
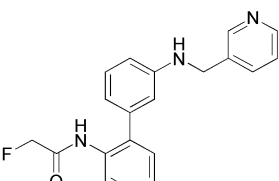
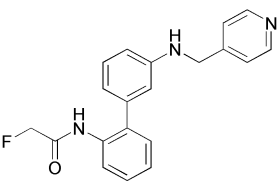
[0632] 상기 실시예 83에서 제조된 화합물(430 mg, 0.107 mmol)을 다이클로로메탄(2 mL) 및 메탄올(2 mL) 혼합용액에 용해시키고, 4-플루오로벤질아민(17.4 mg, 0.139 mmol) 및 트라이플루오로아세트산(TFA) 한 방울을 첨가한 후, 반응혼합물을 상온에서 1시간 동안 교반시켰다. 반응혼합물에 소듐보로하이드라이드( $\text{NaBH}_4$ , 8.1 mg, 0.214

mmol)를 가하고, 상온에서 10분 동안 교반시켰다. 얇은 막 크로마토그래피(TLC) 확인 시, 새로운 스팟이 생성되면, 상기 반응혼합물에 물을 가한 후, 다이클로로메탄( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )으로 2회 추출하였다. 추출된 유기층을 마그네슘 설페이트를 이용하여 건조시키고, 감압농축한 후, 분취 실리카겔 박층 크로마토그래피(preparative TLC, 에틸아세테이트/n-헥산=1/4)로 정제하여 황색 고체의 목적화합물(34.1 mg, 64%)을 얻었다.

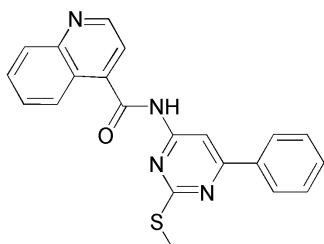
[0633]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.17 (s, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.80 (d, J = 47.4 Hz, 2H), 6.58 (s, 1H), 6.46-6.72 (m, 2H), 7.00-7.06 (m, 2H), 7.16-7.18 (m, 1H), 7.26-7.30 (m, 1H), 7.31-7.39 (m, 3H), 8.31 (s, 1H), 8.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H); LC/MS 353.18 [M + H]<sup>+</sup>, 705.18 [2M + H]<sup>+</sup>.

[0634] <실시예 86 내지 88> 상기 실시예 85과 동일한 방법으로 수행하여 하기 표 10의 화합물을 제조하였다.

표 10

실시예	구조식	화합물명	$^1\text{H}$ NMR	LC/MS
86		2-플루오로-N-(3'-(피리딘-2-일 메틸아미노)바이페닐-2-일)아세트아마이드	$\delta$ 4.48 (s, 2H), 4.80 (d, J = 47.4 Hz, 2H), 5.01 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.68-6.74 (m, 2H), 7.16-7.22 (m, 2H), 7.26-7.32 (m, 2H), 7.34-7.39 (m, 2H), 7.63-7.68 (m, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.41 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 4.8 Hz, 1H)	336.27 [M + H] <sup>+</sup> .
87		2-플루오로-N-(3'-(피리딘-3-일 메틸아미노)바이페닐-2-일)아세트아마이드	$\delta$ 4.25-4.27 (m, 1H), 4.38 (s, 1H), 4.40 (s, 1H), 4.80 (d, J = 47.4 Hz, 2H), 6.45-6.73 (m, 2H), 7.16-7.21 (m, 1H), 7.25-7.29 (m, 3H), 7.34-7.39 (m, 1H), 7.69 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.39 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H)	336.13 [M + H] <sup>+</sup> .
88		2-플루오로-N-(3'-(피리딘-4-일 메틸아미노)바이페닐-2-일)아세트아마이드	$\delta$ 4.41 (s, 3H), 4.79 (d, J = 47.4 Hz, 2H), 6.54-6.55 (m, 1H), 6.63 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.18-7.23 (m, 2H), 7.24-7.30 (m, 3H), 7.30-7.37 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.39 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.56 (dd, J = 4.5, 1.5 Hz, 2H)	336.20 [M + H] <sup>+</sup> , 671.32 [2M + H] <sup>+</sup> .

[0636] <실시예 89> N-(2-(메틸티오)-6-페닐피리미딘-4-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드의 제조



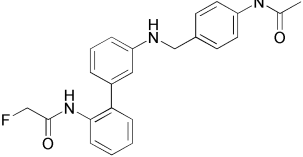
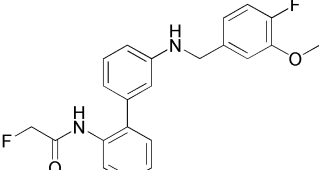
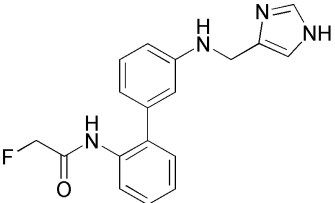
[0637]

[0638] 상기 실시예 29에서 1-(2-클로로-4-나이트로페닐)피페라진을 사용하는 대신에 2-(메틸티오)-6-페닐피리미딘-4-아민을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 29와 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물(17%)을 얻었다.

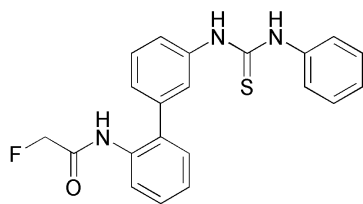
[0639]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.61 (s, 3H), 7.52-7.54 (m, 3H), 7.60 (d,  $J$  = 4.5 Hz, 1H) 7.65-7.70 (m, 1H), 8.31 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 9.02 (d,  $J$  = 4.5 Hz, 1H); LC/MS 373.13 [ $\text{M} + \text{H}$ ], 745.50 [ $2\text{M} + \text{H}$ ].

[0640] <실시예 90 내지 92> 상기 실시예 85과 동일한 방법으로 수행하여 하기 표 11의 화합물을 제조하였다.

표 11

실시예	구조식	화합물명	$^1\text{H}$ NMR	LC/MS
90		N-(3'-((4-(2-(2-(2-플루오로아세트아미노)페닐)아미노)페닐)아미노)벤질아미도)벤질아미노)바이페닐-2-일)-2-플루오로아세트아마이드	$\delta$ 2.17 (s, 3H), 4.13 (s, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.80 (d, $J$ = 47.4 Hz, 2H), 6.58 (s, 1H), 6.64-6.70 (m, 2H), 7.16-7.24 (m, 2H), 7.47 (d, $J$ = 8.1 Hz, 2H), 8.32 (s, 1H), 8.39 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H)	392.21 [ $\text{M} + \text{H}$ ], 783.57 [ $2\text{M} + \text{H}$ ].
91		2-플루오로-N-(3'-((4-플루오로-3-메톡시벤질아미노)바이페닐-2-일)아세트아마이드	$\delta$ 3.87 (s, 3H), 4.19 (s, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.80 (d, $J$ = 47.4 Hz, 2H), 6.60 (s, 1H), 6.66-6.72 (m, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.98-7.07 (m, 2H), 7.19-7.27 (m, 3H), 7.32-7.42 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.41 (d, $J$ = 6.9 Hz, 1H)	383.18 [ $\text{M} + \text{H}$ ], 765.55 [ $2\text{M} + \text{H}$ ].
92		N-(3'-((1H-이미다졸-4-일)메틸아미노)바이페닐-2-일)-2-플루오로아세트아마이드	$\delta$ 4.27 (s, 2H), 4.75 (d, $J$ = 47.4 Hz, 2H), 6.57 (s, 1H), 6.66 (d, $J$ = 7.8 Hz, 2H), 6.89 (s, 1H), 7.16-7.23 (m, 3H), 7.30-7.33 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 8.30 (d, $J$ = 8.1 Hz, 2H), 8.35-8.37 (m, 1H)	325.15 [ $\text{M} + \text{H}$ ], 649.31 [ $2\text{M} + \text{H}$ ].

[0642] <실시예 93> 2-플루오로-N-(3'-(3-페닐티오우레이도)바이페닐-2-일)아세트아마이드의 제조

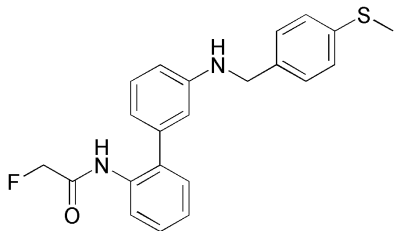


[0643]

[0644] 상기 실시예 75에서 제조된 화합물(50 mg, 0.21 mmol)을 에탄올(2 mL)에 용해시키고, 페닐이소티오시아네이트(34 mg, 0.24 mmol)를 첨가하였다. 그 후, 상기 반응혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하고, 감압농축하였다. 농축된 반응혼합물을 에틸아세테이트로 2회 추출하고, 포화 소금물로 세척하였다. 세척된 반응혼합물을 소듐 설페이트로 건조시키고, 감압 농축한 다음, 농축된 반응 혼합물을 컬럼 크로마토그래피(실리카겔, 에틸아세테이트/n-헥산)로 정제하여 백색 고체의 목적화합물(42 mg, 55%)을 얻었다.

[0645]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.80 (d,  $J$  = 47.4 Hz, 2H), 7.23-7.30 (m, 2H), 7.32-7.38 (m, 4H), 7.41-7.47 (m, 4H), 7.49-7.52 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.27 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H); LC/MS 380.21 [ $\text{M} + \text{H}$ ], 759.54 [ $2\text{M} + \text{H}$ ].

[0646] <실시예 94> 2-플루오로-N-(3'-(4-(메틸티오)벤질아미노)바이페닐-2-일)아세트아마이드의 제조

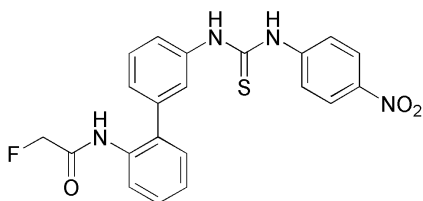


[0647]

[0648] 상기 실시예 85에서 (4-플루오로페닐)메탄아민을 사용하는 대신에 (4-(메틸티오)페닐)메탄아민을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 85와 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물(55%)을 얻었다.

[0649]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.48 (s, 3H), 4.29 (s, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.79 (d,  $J$  = 47.4 Hz, 2H), 6.59 (s, 1H), 6.64-6.70 (m, 2H), 7.18-7.22 (m, 2H), 7.26-7.30 (m, 5H), 7.34-7.39 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.40 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H); LC/MS 381.22 [M + H<sup>+</sup>], 761.57 [2M + H<sup>+</sup>].

[0650] <실시예 95> 2-플루오로-N-(3'-(3-(4-나이트로페닐)티오우레이도)바이페닐-2-일)아세트아마이드의 제조

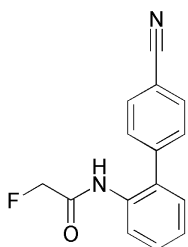


[0651]

[0652] 상기 실시예 93에서 페닐이소티오시아네이트를 사용하는 대신에 4-나이트로페닐이소티오시아네이트를 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 93과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물(41%)을 얻었다.

[0653]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.77 (d,  $J$  = 47.1 Hz, 2H), 7.25-7.28 (m, 3H), 7.35-7.41 (m, 3H), 7.46-7.50 (m, 1H), 7.65 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H), 8.02 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 8.14 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H), 8.41 (s, 1H), 8.57 (s, 1H); LC/MS 425.18 [M + H<sup>+</sup>], 850.61 [2M + H<sup>+</sup>].

[0654] <실시예 96> N-(4'-시아노바이페닐-2-일)-2-플루오로아세트아마이드의 제조

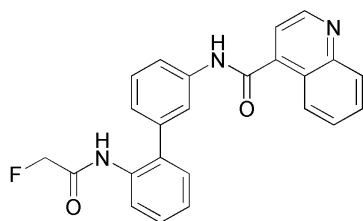


[0655]

[0656] 상기 실시예 67에서 피리딘-4-보론산을 사용하는 대신에 4-시아노페닐보론산을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 67과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물(29%)을 얻었다.

[0657]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.84 (d,  $J$  = 47.4 Hz, 2H), 7.26-7.30 (m, 2H), 7.44-7.53 (m, 3H), 7.79 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 2H), 7.89 (s, 1H), 8.26 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H); LC/MS 255.22 [M + H<sup>+</sup>].

[0658] <실시예 97> N-(6'-(2-플루오로아세트아미도)바이페닐-3-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드의 제조

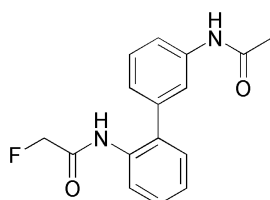


[0659]

[0660] 상기 실시예 17에서 3-클로로벤조[b]티오펜-2-카르복실산을 사용하는 대신에 퀴놀린-4-카르복실산을 사용하고, 바이페닐-2-아민을 사용하는 대신에 상기 실시예 75에서 제조된 화합물을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 17과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물(67%)을 얻었다.

[0661]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.80 (d,  $J = 47.1$  Hz, 2H), 7.21-7.24 (m, 2H), 7.33-7.42 (m, 3H), 7.49-7.59 (m, 2H), 7.69-7.78 (m, 3H), 7.85 (s, 1H), 8.05 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 8.17 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 8.27 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 8.72 (d,  $J = 4.2$  Hz, 1H), 8.76 (s, 1H); LC/MS 400.24 [ $\text{M} + \text{H}^+$ ], 799.64 [ $2\text{M} + \text{H}^+$ ].

[0662] <실시예 98> N-(3'-(아세트아미도)바이페닐-2-일)-2-플루오로아세트아마이드의 제조

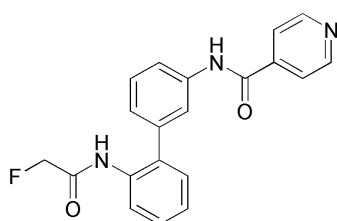


[0663]

[0664] 상기 실시예 75에서 제조된 화합물(50 mg, 0.21 mmol)을 피리딘(2 mL)에 용해시킨 다음, 아세트 무수물(0.03 g, 0.31 mmol)을 첨가하고 승온하여 80°C에서 2시간 동안 교반시켰다. 상기 반응혼합물을 감압농축하고, 에틸아세테이트로 2회 추출하였다. 추출된 상기 반응혼합물을 포화 소금물로 세척하고, 소듐 설페이트로 건조시켰다. 건조된 유기층을 감압건조시켜 짙은 갈색 액체의 반응혼합물을 얻었으며, 상기 반응혼합물을 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/n-헥산)로 정제하여 백색 고체의 목적화합물(50 mg, 86%)을 얻었다.

[0665]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.19 (s, 3H), 4.83 (d,  $J = 47.1$  Hz, 2H), 7.11 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.19-7.29 (m, 2H), 7.336-7.45 (m, 3H), 7.49-7.52 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.31 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H); LC/MS 287.21 [ $\text{M} + \text{H}^+$ ], 573.26 [ $2\text{M} + \text{H}^+$ ].

[0666] <실시예 99> N-(6'-(2-플루오로아세트아미도)바이페닐-3-일)이소니코틴아마이드의 제조



[0667]

[0668] 상기 실시예 17에서 3-클로로벤조[b]티오펜-2-카르복실산을 사용하는 대신에 이소니코틴산을 사용하고, 바이페닐-2-아민을 사용하는 대신에 상기 실시예 75에서 제조된 화합물을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 17과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물(50%)을 얻었다.

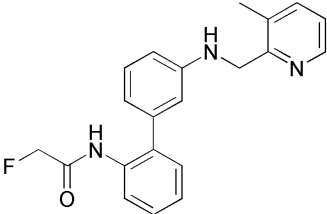
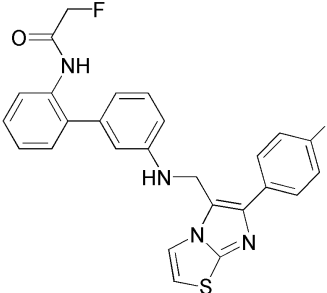
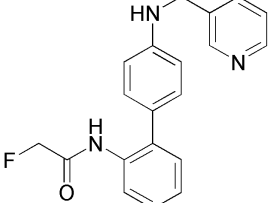
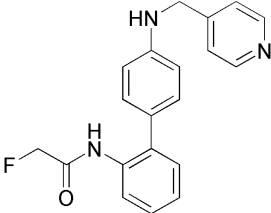
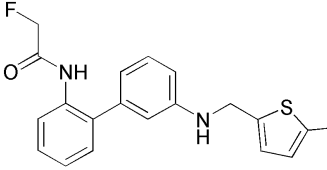
[0669]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.81 (d,  $J = 47.4$  Hz, 2H), 7.16-7.19 (m, 1H), 7.22-7.30 (m, 2H), 7.34-7.39 (m, 1H), 7.44-7.49 (m, 1H), 7.65-7.71 (m, 4H), 8.14-8.16 (m, 1H), 8.22 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.71 (d,  $J = 4.8$  Hz, 2H); LC/MS 350.22 [ $\text{M} + \text{H}^+$ ], 699.46 [ $2\text{M} + \text{H}^+$ ].

[0670] <실시예 100 내지 104> 상기 실시예 85과 동일한 방법으로 수행하여 하기 표 12의 화합물을 제조하였다.

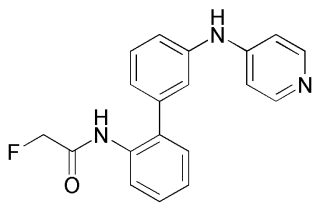


표 12

[0671]

실시예	구조식	화합물명	<sup>1</sup> H NMR	LC/MS
100		2-플루오로-N-(3'-((3-메틸피리딘-2-일)메틸아미노)바이페닐-2-일)아세트아마이드	δ 2.57 (s, 3H), 4.43 (s, 2H), 4.80 (d, J = 47.4 Hz, 2H), 6.64 (s, 1H), 6.68-6.73 (m, 2H), 7.05 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.25-7.30 (m, 1H), 7.34-7.39 (m, 1H), 7.52-7.57 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.41 (d, J = 8.1 Hz, 1H)	350.28 [M+ H+].
101		2-플루오로-N-(3'-((6-(4-플루오로페닐)이미다조[2,1-b]티아졸-5-일)메틸아미노)바이페닐-2-일)아세트아마이드	δ 4.58 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.86 (d, J = 47.1 Hz, 2H), 6.36-6.44 (m, 1H), 6.54-6.59 (m, 3H), 7.09-7.34 (m, 7H), 7.69-7.76 (m, 3H), 7.94 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 9.11 (s, 1H)	475.16 [M+ H+], 949.90 [2M+ H+].
102		2-플루오로-N-(4'-((피리딘-3-일)메틸아미노)바이페닐-2-일)아세트아마이드	δ 4.33 (s, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.87 (d, J = 47.1 Hz, 2H), 6.67 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.25-7.29 (m, 3H), 7.34-7.38 (m, 1H), 7.65 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.44-8.46 (m, 1H), 8.61 (s, 1H), 9.16 (s, 1H)	336.27 [M+ H+], 671.52 [2M+ H+].
103		2-플루오로-N-(4'-((피리딘-4-일)메틸아미노)바이페닐-2-일)아세트아마이드	δ 4.35 (s, 1H), 4.37 (s, 1H), 4.87 (d, J = 46.8 Hz, 2H), 6.58-6.63 (m, 3H), 7.11 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.25-7.28 (m, 3H), 7.37 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 9.16 (s, 1H)	336.27 [M+ H+], 671.59 [2M+ H+].
104		2-플루오로-N-(3'-((5-메틸티오펜-2-일)메틸아미노)바이페닐-2-일)아세트아마이드	δ 2.45 (s, 3H), 4.15 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.80 (d, J = 47.4 Hz, 2H), 6.59-6.62 (m, 2H), 6.68-6.72 (m, 2H), 6.77-6.78 (m, 1H), 7.17-7.22 (m, 1H), 7.25-7.30 (m, 2H), 7.34-7.39 (m, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.40 (d, J = 8.1 Hz, 1H)	355.20 [M+ H+], 709.52 [2M+ H+].

[0672] <실시예 105> 2-플루오로-N-(3'-(피리딘-4-일아미노)바이페닐-2-일)아세트아마이드의 제조

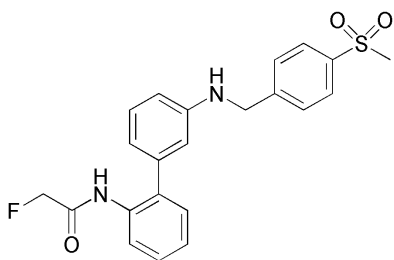


[0673]

[0674] 상기 실시예 75에서 제조된 화합물(50 mg, 0.21 mmol)을 1,4-다이옥산(2 mL)에 용해시키고, 4-브로모피리딘(48 mg, 0.25 mmol), 트리스(다이벤질리덴아세톤)다이팔라듐(0)(Tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, 9 mg, 0.01 mmol), xantphos(6 mg, 0.01 mmol) 및 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (200 mg, 0.62 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응혼합물을 아르곤 가스로 10분 동안 탈가스화하고, 150℃, 전자파(microwave) 조건 하에서 10분 동안 반응시켰다. 그 후, 상기 반응혼합물을 상온으로 냉각시키고, 물에 묻힌 후, 에틸아세테이트로 2회 추출하였다. 추출된 유기층을 소듐 설페이트로 건조시키고, 감압농축하였다. 농축된 반응혼합물은 컬럼 크로마토그래피(실리카겔, 에틸아세테이트/n-헥산)로 정제하여 백색 고체의 목적화합물(32 mg, 50%)을 얻었다.

[0675] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4.83 (d, J = 47.4 Hz, 2H), 6.49 (s, 1H), 6.87 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.12-7.48 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.21-7.30 (m, 3H), 7.38-7.50 (m, 2H), 8.16 (s, 1H), 8.29 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 8.36 (d, J = 8.1 Hz, 1H); LC/MS 322.18 [M + H<sup>+</sup>].

[0676] <실시예 106> 2-플루오로-N-(3'-(4-(메틸설포닐)벤질아미노)바이페닐-2-일)아세트아마이드의 제조

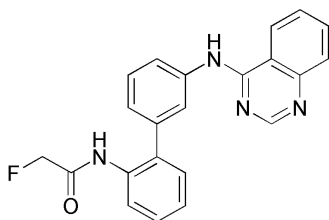


[0677]

[0678] 실시예 94(25 mg, 0.06 mmol)을 다이클로로메탄(1 mL)에 용해시키고, 0℃로 냉각시킨 후, 메타-클로로퍼옥시벤조산(m-CPBA, 23 mg, 0.13 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응혼합물을 상온에서 1시간 동안 교반시킨 다음, 탄산수소나트륨 수용액을 가하여 반응을 종료하고, 에틸아세테이트로 2회 추출하였다. 상기 추출액을 포화 소금물로 세척하고, 소듐 설페이트로 건조시켰다. 상기 혼합물을 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/n-헥산=3/7)로 정제하여 황색 고체의 목적화합물(15 mg, 56%)을 얻었다.

[0679] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.05 (s, 3H), 4.36 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.81 (d, J = 47.4 Hz, 2H), 6.55 (s, 1H), 6.64 (dd, J = 8.1 Hz, 1.8 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.16-7.58 (m, 4H), 7.57 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 8.26 (s, 1H), 8.39 (d, J = 7.8 Hz, 1H); LC/MS 413.18 [M + H<sup>+</sup>], 825.49 [2M + H<sup>+</sup>].

[0680] <실시예 107> 2-플루오로-N-(3'-(퀴나졸린-4-일아미노)바이페닐-2-일)아세트아마이드의 제조



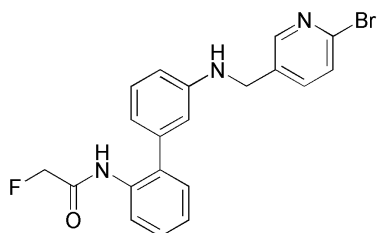
[0681]

[0682] 2-아미노벤조니트릴(200 mg, 1.69 mmol)을 다이메틸포름아마이드·다이메틸아세탈(DMF·DMA, 5 mL)에 용해시키고, 100℃에서 2시간 동안 교반시켰다. 상기 반응혼합물을 감압증류하여 250 mg의 갈색 오일을 얻었고, 상기 반응혼합물을 별도의 정제없이 다음 반응에 사용하였다.

[0683] 상기 반응혼합물(50 mg, 0.29 mmol)을 아세트산(2 mL)에 용해시키고, 실시예 75(71 mg, 0.29 mmol)을 첨가한 후, 110℃로 승온하여 10분 동안 교반시켰다. 반응이 종료되면, 상기 반응혼합물을 감압증류한 후, 물에 희석시키고, 에틸아세테이트로 2회 추출하였다. 추출된 유기층을 소듐설페이트로 건조시키고, 농축시켰다. 농축된 혼합물을 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/n-헥산=3/7)로 정제하여 백색 고체의 목적화합물(50 mg, 50%)을 얻었다.

[0684] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 4.88 (d, J = 47.4 Hz, 2H), 7.16-7.20 (m, 1H), 7.33-7.50 (m, 4H), 7.63-7.70 (m, 2H), 7.79-8.04 (m, 4H), 8.57-8.62 (m, 2H), 9.47 (s, 1H), 9.87 (s, 1H); LC/MS 373.13 [M + H<sup>+</sup>], 746.45 [2M + H<sup>+</sup>].

[0685] <실시예 108> N-(3'-((6-브로모피리딘-3-일)메틸아미노)바이페닐-2-일)-2-플루오로아세트아마이드의 제조



[0686]

[0687] 상기 실시예 85에서 (4-플루오로페닐)메탄아민을 사용하는 대신에 (6-브로모피리딘-3-일)메탄아민을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 85와 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물(50%)을 얻었다.

[0688] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4.25 (s, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.81 (d, J = 47.4 Hz, 2H), 6.56-6.80 (m, 3H), 7.16-7.60 (m, 6H), 8.24 (s, 1H), 8.344-8.45 (m, 2H); LC/MS 416.15 [M + H<sup>+</sup>].

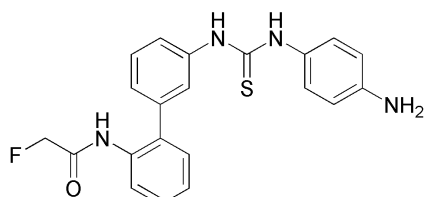
[0689] <실시예 109 내지 110> 상기 실시예 105과 동일한 방법으로 수행하여 하기 표 13의 화합물을 제조하였다.

표 13

[0690]

실시예	구조식	화합물명	<sup>1</sup> H NMR	LC/MS
109		2-플루오로-N-(3'-((피리딘-2-일아미노)바이페닐-2-일)아세트아마이드	δ 4.82 (d, J = 47.4 Hz, 2H), 6.49 (s, 1H), 6.74-6.79 (m, 2H), 6.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.01-7.03 (m, 1H), 7.22-7.26 (m, 1H), 7.30-7.33 (m, 1H), 7.37-7.43 (m, 4H), 7.48-7.55 (m, 1H), 8.20-8.22 (m, 2H), 8.37 (d, J = 8.4 Hz, 1H)	322.25 [M+ H <sup>+</sup> ].
110		2-플루오로-N-(3'-((피리딘-3-일아미노)바이페닐-2-일)아세트아마이드	δ 4.83 (d, J = 47.4 Hz, 2H), 6.14 (s, 1H), 6.93-7.47 (m, 9H), 8.18-8.42 (m, 4H)	322.36 [M+ H <sup>+</sup> ].

[0691] <실시예 111> N-(3'-((3-(4-아미노페닐)티오우레이도)바이페닐-2-일)-2-플루오로아세트아마이드의 제조



[0692]

[0693] 상기 실시예 59에서, 출발물질로서 실시예 58에서 제조된 화합물을 사용하는 대신에 실시예 95에서 제조된 화합

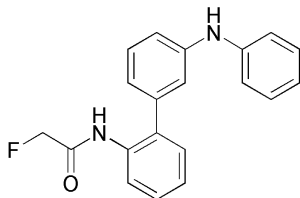
물을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 59와 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물(78%)을 얻었다.

[0694]

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.85 (s, 2H), 4.81 (d,  $J = 47.4$  Hz, 2H), 6.71 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.11 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.20-7.24 (m, 2H), 7.26-7.30 (m, 1H), 7.37-7.42 (m, 1H), 7.45-7.46 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.28 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H); LC/MS 395.25  $[\text{M} + \text{H}]^+$ , 789.58  $[2\text{M} + \text{H}]^+$ .

[0695]

**<실시예 112> 2-플루오로-N-(3'-(페닐아미노)바이페닐-2-일)아세트아마이드의 제조**



[0696]

[0697]

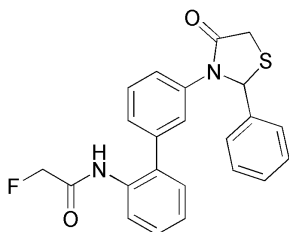
상기 실시예 105에서 4-브로모피리딘을 사용하는 대신에 4-브로모벤젠을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 105와 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물(85%)을 얻었다.

[0698]

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.81 (d,  $J = 47.4$  Hz, 2H), 5.80 (s, 1H), 6.86-7.43 (m, 12H), 8.32 (s, 1H), 8.38-8.43 (m, 1H); LC/MS 321.24  $[\text{M} + \text{H}]^+$ , 641.49  $[2\text{M} + \text{H}]^+$ .

[0699]

**<실시예 113> 2-플루오로-N-(3'-(4-옥소-2-페닐티아졸리딘-3-일)바이페닐-2-일)아세트아마이드의 제조**



[0700]

[0701]

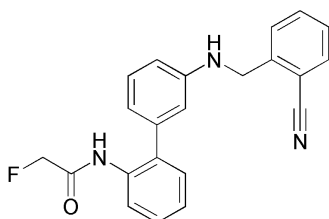
실시예 75(25 mg, 0.06 mmol)을 테트라하이드로퓨란(THF, 2 mL)에 용해시키고, 상온에서 벤즈알데하이드(43 mg, 0.41 mmol)를 첨가하고 15분 동안 교반시켰다. 상기 반응혼합물에 머캅도아세트산(57 mg, 0.62 mmol)을 가하고, 15분 동안 추가교반하고, 다이사이클로헥실카르보디이미드(DCC, 51 mg, 0.25 mmol)를 첨가하여 3.5시간 동안 교반시켰다. 그 후, 10% 수산화나트륨을 가하여 반응을 종료시키고, 에틸아세테이트로 2회 추출하였다. 추출된 유기층을 포화 소금물로 세척하고, 소듐 설페이트로 건조시켰다. 상기 혼합물을 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/n-헥산=3/7)로 정제하여 황색 고체의 목적화합물(48 mg, 59%)을 얻었다.

[0702]

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.90 (q,  $J = 15.9$  Hz, 36.2 Hz, 2H), 4.80 (d,  $J = 47.4$  Hz, 2H), 6.12 (s, 1H), 7.10-7.21 (m, 4H), 7.28-7.32 (m, 6H), 7.35-7.39 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 8.23 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H); LC/MS 407.25  $[\text{M} + \text{H}]^+$ , 813.75  $[2\text{M} + \text{H}]^+$ .

[0703]

**<실시예 114> N-(3'-(2-시아노벤질아미노)바이페닐-2-일)-2-플루오로아세트아마이드의 제조**



[0704]

[0705]

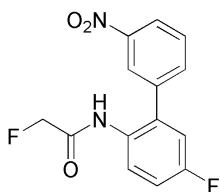
상기 실시예 85에서 (4-플루오로페닐)메탄아민을 사용하는 대신에 2-(아미노메틸)페놀을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 85와 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물(44%)을 얻었다.

[0706]

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.45-4.47 (m, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.81 (d,  $J = 47.4$  Hz, 2H),

4.58 (s, 1H), 6.65 (d. J = 8.1 Hz, 1H), 6.72 (d. J = 7.2 Hz, 1H), 7.18-7.21 (m, 1H), 7.24-7.30 (m, 2H), 7.34-7.39 (m, 2H), 7.56 (d. J = 4.2 Hz, 2H) 7.68 (d. J = 8.1 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.40 (d. J = 8.4 Hz, 1H); LC/MS 360.26 [M + H<sup>+</sup>], 719.51.

[0707] <실시예 115> 2-플루오로-N-(5-플루오로-5'-나이트로바이페닐-2-일)아세트아마이드의 제조

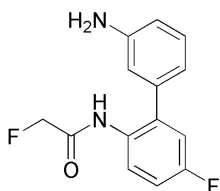


[0708]

[0709] 상기 실시예 1에서 벤조[b]티오펜-2-카르복실산을 사용하는 대신에 2-플루오로아세트산을 사용하고, 4-아미노바이페닐을 사용하는 대신에 5-플루오로-3'-나이트로바이페닐-2-아민을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 1과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물(65%)을 얻었다.

[0710] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 4.82 (d. J = 47.4 Hz, 2H), 7.28-7.38 (m, 2H), 7.43-7.48 (m, 1H), 7.69-7.74 (m, 1H), 7.83 (d. J = 7.5 Hz, 1H), 8.20-8.29 (m, 2H), 9.81 (s, 1H); LC/MS 407.18 [M + H<sup>+</sup>], 813.61 [2M + H<sup>+</sup>].

[0711] <실시예 116> N-(5'-아미노-5-플루오로바이페닐-2-일)-2-플루오로아세트아마이드의 제조



[0712]

[0713] 상기 실시예 59에서, 출발물질로서 실시예 58에서 제조된 화합물을 사용하는 대신에 실시예 115에서 제조된 화합물을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 59와 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물(88%)을 얻었다.

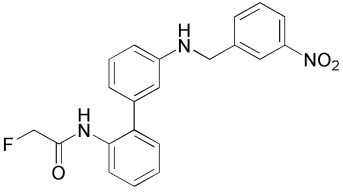
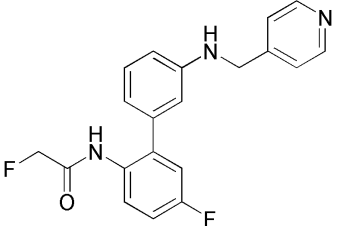
[0714] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 4.88 (d. J = 47.4 Hz, 2H), 5.19 (s, 2H), 6.51-6.59 (m, 3H), 7.06-7.13 (m, 2H), 7.16-7.23 (m, 1H), 7.63-7.68 (m, 1H), 9.23 (s, 1H); LC/MS 263.24 [M + H<sup>+</sup>].

[0715] <실시예 117 내지 120> 상기 실시예 85과 동일한 방법으로 수행하여 하기 표 14의 화합물을 제조하였다.

표 14

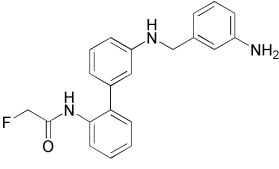
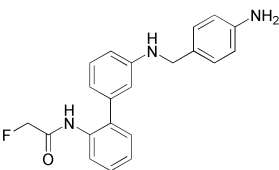
[0716]

실시예	구조식	화합물명	<sup>1</sup> H NMR	LC/MS
117		2-플루오로-N-(3'-((4-나이트로벤질아미노)바이페닐-2-일)아세트아마이드	δ 4.44 (s, 1H), 4.46 (s, 1H), 4.84 (d. J = 47.1 Hz, 2H), 6.55-6.61 (m, 4H), 7.10-7.16 (m, 1H), 7.25 (d. J = 4.5 Hz, 2H), 7.31-7.36 (m, 1H), 7.63 (d. J = 8.7 Hz, 2H), 7.71 (d. J = 7.8 Hz, 1H), 8.20 (d. J = 8.4 Hz, 1H), 9.10 (s, 1H)	380.21 [M+ H <sup>+</sup> ], 759.61 [2M+ H <sup>+</sup> ].
118		2-플루오로-N-(3'-((5-나이트로티오펜-2-일)메틸아미노)바이페닐-2-일)아세트아마이드	δ 4.56 (s, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.84 (d. J = 47.1 Hz, 2H), 6.63-6.69 (m, 4H), 7.18-7.35 (m, 5H), 7.70 (d. J = 8.1 Hz, 1H), 8.01-8.03 (m, 1H), 9.18 (s, 1H)	386.21 [M+ H <sup>+</sup> ], 771.49 [2M+ H <sup>+</sup> ].

119		2-플루오로-N-(3'-((5-나이트로티오펜-2-일)메틸아미노)바이페닐-2-일)아세트아마이드	$\delta$ 4.37-4.39 (m, 1H), 4.49 (s, 1H), 4.51 (s, 1H), 4.79 (d. J = 47.4 Hz, 2H), 6.58 (s, 1H), 6.64 (dd. J = 8.1 Hz, 1.8 Hz, 1H), 6.73 (d. J = 7.5 Hz, 1H), 7.16-7.21 (m, 1H), 7.23-7.30 (m, 2H), 7.34-7.40 (m, 1H), 7.49-7.55 (m, 1H), 7.71 (d. J = 7.8 Hz, 1H), 8.14 (d. J = 8.4 Hz, 1H), 8.25 (s, 2H), 8.39 (d. J = 8.1 Hz, 1H)	380.21 [M+ H+], 759.61 [2M+ H+].
120		2-플루오로-N-(3'-(3-나이트로벤질아미노)바이페닐-2-일)아세트아마이드	$\delta$ 4.41 (s, 2H), 4.75 (s, 1H), 4.78 (d. J = 47.4 Hz, 2H), 6.52 (s, 1H), 6.63 (dd. J = 8.1 Hz, 1.5 Hz, 1H), 6.69 (d. J = 7.2 Hz, 1H), 6.95-6.99 (m, 1H), 7.02-7.09 (m, 1H), 7.27-7.31 (m, 2H), 8.15 (s, 1H), 8.30-8.35 (m, 1H), 8.54-8.57 (m, 3H)	354.26 [M+ H+], 707.63 [2M+ H+].

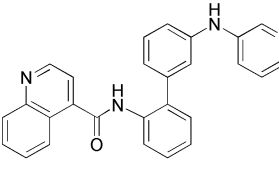
[0717] <실시예 121 내지 122> 상기 실시예 59과 동일한 방법으로 수행하여 하기 표 15의 화합물을 제조하였다.

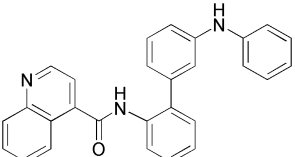
표 15

실시예	구조식	화합물명	$^1\text{H}$ NMR	LC/MS
121		2-플루오로-N-(5-플루오로-3'-(피리딘-4-일)메틸아미노)바이페닐-2-일)아세트아마이드	$\delta$ 3.40-4.00 (br, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.79 (d. J = 47.4 Hz, 2H), 6.58-6.68 (m, 5H), 6.74 (d. J = 7.5 Hz, 1H), 7.09-7.39 (m, 5H), 8.33 (s, 1H), 8.40 (d. J = 8.4 Hz, 1H)	350.28 [M+ H+], 699.67 [2M+ H+].
122		N-(3'-(3-아미노벤질아미노)바이페닐-2-일)-2-플루오로아세트아마이드;	$\delta$ 3.40-4.00 (br, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.79 (d. J = 47.4 Hz, 2H), 6.59 (s, 1H), 6.65-6.68 (m, 4H), 7.13-7.39 (m, 6H), 8.34 (s, 1H), 8.41 (d. J = 8.4 Hz, 1H)	350.35 [M+ H+], 699.67 [2M+ H+].

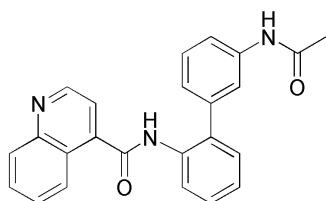
[0719] <실시예 123 내지 124> 상기 실시예 105과 동일한 방법으로 수행하여 하기 표 16의 화합물을 제조하였다.

표 16

실시예	구조식	화합물명	$^1\text{H}$ NMR	LC/MS
123		N-(3'-(3-아미노-5-퀴놀린-4-카르복스아마이드	$\delta$ 6.00 (s, 1H), 6.96-7.03 (m, 3H), 7.09-7.13 (m, 1H), 7.32-7.34 (m, 4H), 7.46-7.57 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.10 (d. J = 8.4 Hz, 1H), 8.14-8.21 (m, 2H), 8.31 (s, 1H), 8.45 (d. J = 8.1 Hz, 1H), 8.82 (s, 1H)	417.23 [M+ H+], 833.66 [2M+ H+].

124		N-(3'-(페닐아미노)바이페닐-2-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드	$\delta$ 5.75 (s, 1H), 6.88-7.05 (m, 7H), 7.21-7.36 (m, 5H), 7.45-7.48 (m, 1H), 7.54-7.59 (m, 1H), 7.72-7.80 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.86-8.87 (m, 1H)	416.28 [M+ H <sup>+</sup> ], 831.77 [2M+ H <sup>+</sup> ].
-----	---	--------------------------------------	---	--

[0721] <실시예 125> N-(3'-(아세트아미도)바이페닐-2-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드의 제조

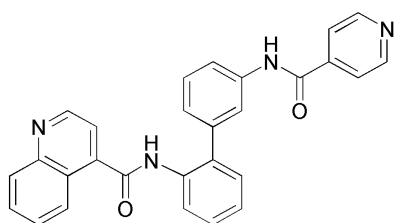


[0722]

[0723] 상기 실시예 98에서, 출발물질로서 실시예 75에서 제조된 화합물을 사용하는 대신에 실시예 74에서 제조된 화합물을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 98과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물(33%)을 얻었다.

[0724] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2.13 (s, 3H), 7.13 (s, 1H), 7.28-7.35 (m, 5H), 7.43-7.48 (m, 2H), 7.53-7.58 (m, 1H), 7.68-7.76 (m, 2H), 7.93 (s, 1H), 8.10 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.85-8.86 (m, 1H); 382.23 [M + H<sup>+</sup>], 763.66 [2M + H<sup>+</sup>].

[0725] <실시예 126> N-(3'-(이소니코틴아미도)바이페닐-2-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드의 제조

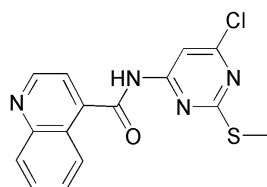


[0726]

[0727] 상기 실시예 17에서 3-클로로벤조[b]티오펜-2-카르복실산을 사용하는 대신에 퀴놀린-4-카르복실산을 사용하고, 바이페닐-2-아민을 사용하는 대신에 N-(2'-아미노바이페닐-3-일)이소니코틴아마이드를 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 17과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물(43%)을 얻었다.

[0728] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.17 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.27-7.37 (m, 3H), 7.42-7.54 (m, 4H), 7.61-7.68 (m, 3H), 7.79 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.58-8.60 (m, 2H), 8.68 (s, 1H), 8.73-8.74 (m, 1H); 445.28 [M + H<sup>+</sup>], 889.89 [2M + H<sup>+</sup>].

[0729] <실시예 127> N-(6-클로로-2-(메틸티오)피리미딘-4-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드의 제조



[0730]

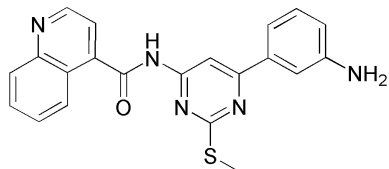
[0731] 퀴놀린-4-카르복실산(36.4 mg, 0.226 mmol), 3-클로로-5-(메틸티오)벤젠아민(50.0 mg, 0.205 mmol) 및 POCl<sub>3</sub>(34.6 mg, 0.226 mmol)를 피리딘(1 mL)에 용해시키고, 80℃에서 1시간 동안 교반시켰다. 얇은 막 크로마토그래피(TLC) 확인 시, 새로운 스팟이 확인되면, 반응혼합물에 물을 가하고, 다이클로로메탄으로 2회 추출하였다. 추출된 유기층을 마그네슘 설페이트를 이용하여 건조시키고, 감압농축한 후, 유기추출액의 수분을



MgSO<sub>4</sub>로 제거한 후 여과하여 농축한 후 분취 실리카겔 박층 크로마토그래피(preparative TLC, 에틸아세테이트/n-헥산=1/1)로 정제하여 백색 고체의 목적화합물(11%)을 얻었다.

[0732] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.52 (s, 3H), 7.64 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.66-7.72 (m, 1H), 7.79-7.84 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.99 (d, J = 4.5 Hz, 1H); LC/MS 331.08 [M + H<sup>+</sup>].

[0733] <실시예 128> N-(6-(3-아미노페닐)-2-(메틸티오)피리미딘-4-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드의 제조

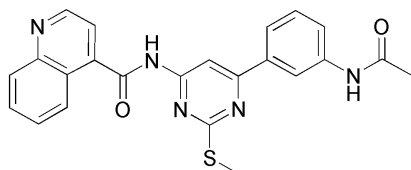


[0734]

[0735] 상기 실시예 67에서, 출발물질로서 실시예 64에서 제조된 화합물을 사용하는 대신에 실시예 127에서 제조된 화합물을 사용하고, 피리딘-4-보론산을 사용하는 대신에 3-아미노페닐 보론산을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 67과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물(64%)을 얻었다.

[0736] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 5.39 (s, 2H), 6.76 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.18-7.23 (m, 2H), 7.27-7.30 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.67-7.73 (m, 1H), 7.76 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.82-7.88 (m, 1H), 8.11-8.17 (m, 2H), 8.40 (s, 1H), 9.40 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 11.71 (s, 1H); LC/MS 388.23 [M + H<sup>+</sup>], 775.67 [2M + H<sup>+</sup>].

[0737] <실시예 129> N-(6-(3-아세트아미도페닐)-2-(메틸티오)피리미딘-4-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드의 제조



[0738]

[0739] 상기 실시예 98에 있어서, 출발물질로서 실시예 75에서 제조된 화합물을 사용하는 대신에 실시예 128에서 제조된 화합물을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 98과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물(55%)을 얻었다.

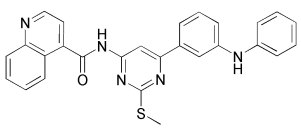
[0740] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.09 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 7.48-7.53 (m, 1H), 7.68-7.90 (m, 5H), 8.12-8.18 (m, 2H), 8.36 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 9.05 (dd, J = 4.2 Hz, 1H), 10.22 (s, 1H), 11.80 (s, 1H); LC/MS 430.17 [M + H<sup>+</sup>], 859.58 [2M + H<sup>+</sup>].

[0741] <실시예 130 내지 131> 상기 실시예 105와 동일한 방법으로 수행하여 하기 표 17의 화합물을 제조하였다.

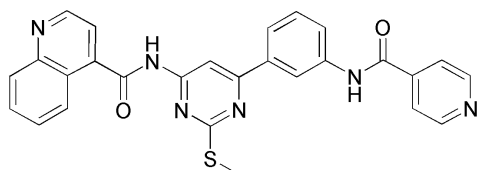
표 17

[0742]

실시예	구조식	화합물명	<sup>1</sup> H NMR	LC/MS
130		N-(2-(메틸티오)-6-(3-(피리딘-3-일아미노)페닐)피리미딘-4-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드	δ 2.57 (s, 3H), 7.26-7.34 (m, 2H), 7.45-7.50 (m, 1H), 7.57 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.68-7.73 (m, 1H), 7.77 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.83-7.88 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.09 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.12-8.17 (m, 2H), 8.43 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 9.05 (d, J = 4.2 Hz, 1H)	465.24 [M+ H <sup>+</sup> ], 929.86 [2M+ H <sup>+</sup> ].

131		N-(2-(메틸티오)-6-(3-(페닐아미노)피리미딘-4-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드	$\delta$ 2.58 (s, 3H), 6.00 (br, 1H), 6.94-6.99 (m, 1H), 7.15 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.27-7.41 (m, 4H), 7.63-7.71 (m, 3H), 7.80-7.85 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.24 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 9.02 (d, J = 3.0 Hz, 1H)	464.23 [M+ H+], 927.83 [2M+ H+].
-----	---	---	--	----------------------------------

[0743] <실시예 132> N-(6-(3-(이소니코틴아미도)페닐)-2-(메틸티오)피리미딘-4-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드의 제조



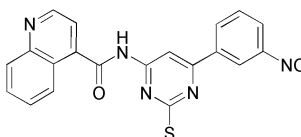
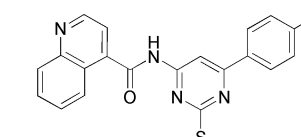
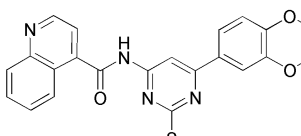
[0744]

[0745] 상기 실시예 17에서 3-클로로벤조[b]티오펜-2-카르복실산을 사용하는 대신에 이소니코틴산을 사용하고, 바이페닐-2-아민을 사용하는 대신에 실시예 128에서 제조된 화합물을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 17과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물(43%)을 얻었다.

[0746]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2.59 (s, 3H), 7.57-7.63 (m, 1H), 7.67-7.72 (m, 1H), 7.78 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.82-7.87 (m, 1H), 7.90-7.95 (m, 3H), 8.08-8.14 (m, 2H), 8.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.81 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 9.04 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 10.78 (s, 1H), 11.98 (s, 1H); LC/MS 493.24 [M + H+], 985.88 [2M + H+].

[0747] <실시예 133 내지 135> 상기 실시예 67과 동일한 방법으로 수행하여 하기 표 18의 화합물을 제조하였다.

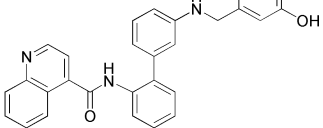
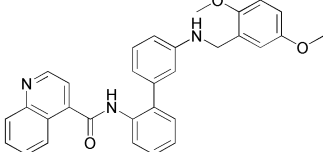
표 18

실시예	구조식	화합물명	$^1\text{H}$ NMR	LC/MS
133		N-(2-(메틸티오)-6-(3-(4-나이트로페닐)피리미딘-4-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드	$\delta$ 2.60 (s, 3H), 7.68-7.74 (m, 1H), 7.78 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.84-7.93 (m, 2H), 8.14 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.58-8.60 (m, 1H), 8.89 (s, 1H), 9.06 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 9.06 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 11.93 (s, 1H)	418.17 [M+ H+], 836.70 [2M+ H+].
134		N-(2-(메틸티오)-6-(4-나이트로페닐)피리미딘-4-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드	$\delta$ 2.60 (s, 3H), 7.69-7.74 (m, 1H), 7.78 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.84-7.89 (m, 1H), 8.13-8.19 (m, 2H), 8.43 (s, 4H), 8.59 (s, 1H), 9.05 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 11.94 (s, 1H)	418.17 [M+ H+].
135		N-(6-(3,4-다이메톡시페닐)-2-(메틸티오)피리미딘-4-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드	$\delta$ 2.61 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 6.89-6.92 (m, 1H), 7.59-7.65 (m, 2H), 7.71-7.78 (m, 3H), 8.17 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.95 (d, J = 3.9 Hz, 1H)	433.21 [M+ H+], 865.59 [2M+ H+].

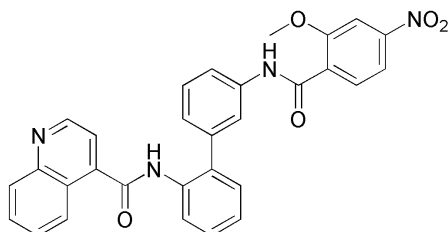
[0749] <실시예 136 내지 137> 상기 실시예 85와 동일한 방법으로 수행하여 하기 표 19의 화합물을 제조하였다.

표 19

[0750]

실시예	구조식	화합물명	<sup>1</sup> H NMR	LC/MS
136		N-(3'-(3-하이드록시-4-메톡시벤질아미노)바이페닐-2-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드	δ 3.74 (s, 3H), 4.06 (s, 2H), 6.51-6.55 (m, 2H), 6.62-6.65 (m, 3H), 7.11 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.21-7.25 (m, 3H), 7.36-7.41 (m, 1H), 7.47-7.52 (m, 1H), 7.64-7.69 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.80 (d, J = 4.2 Hz, 1H)	476.17 [M+ H <sup>+</sup> ], 951.79 [2M+ H <sup>+</sup> ].
137		N-(3'-(2,5-다이메톡시벤질아미노)바이페닐-2-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드	δ 3.60 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 4.17 (s, 2H), 6.54-6.67 (m, 4H), 6.67-6.76 (m, 2H), 7.10 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.18-7.26 (m, 3H), 7.36-7.41 (m, 1H), 7.46-7.51 (m, 1H), 7.63-7.68 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.90 (d, J = 4.5 Hz, 1H)	490.20 [M+ H <sup>+</sup> ], 979.54 [2M+ H <sup>+</sup> ].

[0751] <실시예 138> N-(3'-(2-메톡시-4-나이트로벤즈아미도)바이페닐-2-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드의 제조



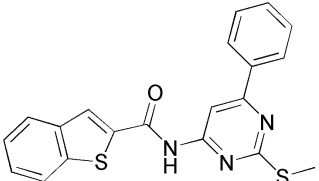
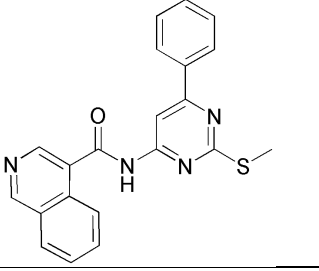
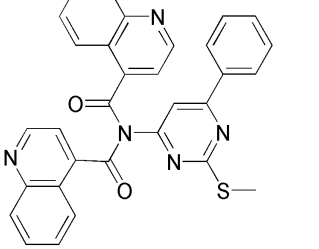
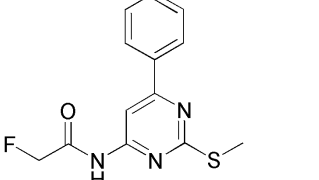
[0752]

[0753] 상기 실시예 17에서 3-클로로벤조[b]티오펜-2-카르복실산을 사용하는 대신에 이소니코틴산을 사용하고, 바이페닐-2-아민을 사용하는 대신에 실시예 128에서 제조된 화합물을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 17과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물(46%)을 얻었다.

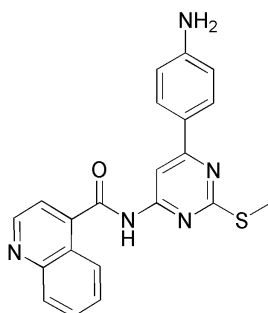
[0754] <sup>1</sup>H NMR ( MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4.06 (s, 3H), 7.14 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.25-7.51 (m, 7H), 7.64-7.69 (m, 1H), 7.82-7.95 (m, 4H), 8.07 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.15-8.21 (m, 1H), 8.27 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.79 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 9.59 (s, 1H); LC/MS 519.21 [M + H<sup>+</sup>].

[0755] <실시예 140 내지 142> 상기 실시예 127과 동일한 방법으로 수행하여 하기 표 20의 화합물을 제조하였다.

표 20

실시예	구조식	화합물명	<sup>1</sup> H NMR	LC/MS
139		N-(2-(메틸티오)-6-페닐피리미딘-4-일)벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드	δ 2.68 (s, 3H), 7.43-7.52 (m, 5H), 7.92 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.16-8.19 (m, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.49 (s, 1H)	378.06 [M+H+].
140		N-(2-(메틸티오)-6-페닐피리미딘-4-일)이소퀴놀린-4-카르복스아마이드	δ 2.65 (s, 3H), 7.59-7.61 (m, 3H), 7.72-7.77 (m, 1H), 7.91-7.96 (m, 1H), 8.11-8.17 (m, 4H), 8.49 (s, 1H), 8.90 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 9.37 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 11.65 (s, 1H)	373.13 [M+H+], 745.37 [2M+H+].
141		N-(2-(메틸티오)-6-페닐피리미딘-4-일)-N-(퀴놀린-4-카보닐)퀴놀린-4-카르복스아마이드	δ 2.20 (s, 3H), 7.47-7.55 (m, 3H), 7.55 (s, 1H), 7.63 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.82-7.89 (m, 4H), 8.04-8.06 (m, 2H), 8.12 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.68 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 8.24 (d, J = 2.1 Hz, 2H)	528.18 [M+H+].
142		2-플루오로-N-(2-(메틸티오)-6-페닐피리미딘-4-일)아세트아마이드	δ 2.60 (s, 3H), 5.12 (d, J = 46.5 Hz, 2H), 7.56-7.58 (m, 3H), 8.06-8.09 (m, 2H), 8.19 (s, 1H), 11.09 (s, 1H)	278.12 [M+H+], 555.10 [2M+H+].

<실시예 143> N-(6-(4-아미노페닐)-2-(메틸티오)피리미딘-4-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드의 제조

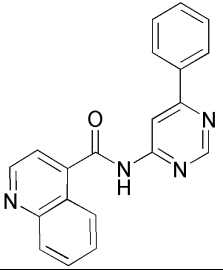
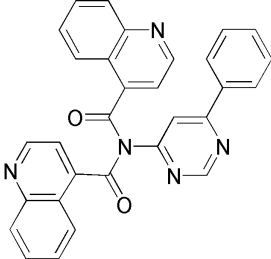


상기 실시예 67에서, 출발물질로서 실시예 64에서 제조된 화합물을 사용하는 대신에 실시예 127에서 제조된 화합물을 사용하고, 피리딘-4-보론산을 사용하는 대신에 4-아미노페닐 보론산을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 67과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물(54%)을 얻었다.

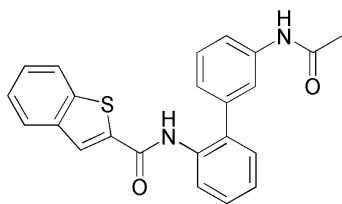
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.54 (s, 3H), 5.88 (s, 2H), 6.69 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.51-7.75 (m, 3H), 7.85-7.92 (m, 3H), 8.11-8.17 (m, 2H), 8.30 (s, 1H), 9.04 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 11.58 (s, 1H); LC/MS 388.10 [M + H+], 775.34 [2M + H+].

<실시예 144 내지 145> 상기 실시예 127과 동일한 방법으로 수행하여 하기 표 21 화합물을 제조하였다.

표 21

[0762]	실시예	구조식	화합물명	<sup>1</sup> H NMR	LC/MS
	144		N-(6-페닐피리미딘-4-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드	δ 7.48-7.64 (m, 7H), 7.71-7.77 (m, 2H), 7.94 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.4 Hz, 4H), 8.17 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.76 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 9.00 (s, 1H)	327.17 [M+H <sup>+</sup> ], 653.36 [2M+H <sup>+</sup> ].
	145		N-(6-페닐피리미딘-4-일)-N-(퀴놀린-4-카보닐)퀴놀린-4-카르복스아마이드	δ 2.01 (s, 3H), 7.11 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.25-7.30 (m, 1H), 7.40-7.45 (m, 5H), 7.50-7.55 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.91 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.01-8.06 (m, 2H), 9.98 (s, 1H), 10.09 (s, 1H)	482.17 [M+H <sup>+</sup> ], 963.61 [2M+H <sup>+</sup> ].

[0763] <실시예 146> N-(3'-아세트아미도바이페닐-2-일)벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드의 제조

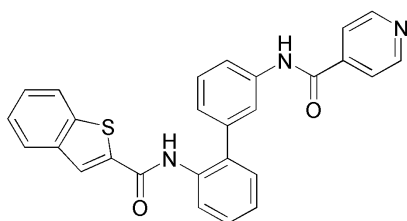


[0764]

[0765] 상기 실시예 98에 있어서, 출발물질로서 실시예 75에서 제조된 화합물을 사용하는 대신에 실시예 59 제조된 화합물을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 98과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물(34%)을 얻었다.

[0766] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.01 (s, 3H), 7.11 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.25-7.30 (m, 1H), 7.40-7.45 (m, 5H), 7.50-7.55 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.91 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.01-8.06 (m, 2H), 9.98 (s, 1H), 10.09 (s, 1H); LC/MS 387.02 [M + H<sup>+</sup>], 773.18 [2M + H<sup>+</sup>].

[0767] <실시예 147> N-(6'-(벤조[b]티오펜-2-카르복스아미도)바이페닐-3-일)이소니코틴아마이드의 제조

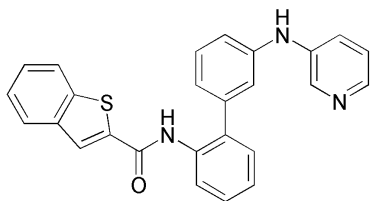


[0768]

[0769] 상기 실시예 17에서 3-클로로벤조[b]티오펜-2-카르복실산을 사용하는 대신에 이소니코틴산을 사용하고, 바이페닐-2-아민을 사용하는 대신에 실시예 59에서 제조된 화합물을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 17과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물(50%)을 얻었다.

[0770] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.14-7.17 (m, 1H), 7.21-7.22 (m, 2H), 7.30-7.38 (m, 3H), 7.50-7.56 (m, 2H), 7.63 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.68-7.73 (m, 4H), 7.91-7.94 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.26-8.29 (m, 1H), 8.69-8.70 (m, 3H); LC/MS 450.00 [M + H<sup>+</sup>], 899.34 [2M + H<sup>+</sup>].

[0771] <실시예 148> N-(3'-(피리딘-3-일아미노)바이페닐-2-일)벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드의 제조

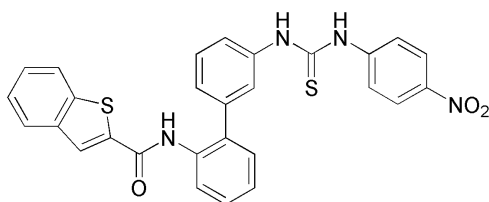


[0772]

[0773] 상기 실시예 105에서 4-브로모피리딘을 사용하는 대신에 3-브로모벤젠을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 105와 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물(86%)을 얻었다.

[0774]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.07 (s, 1H), 7.00-7.15 (m, 2H), 7.16-7.23 (m, 3H), 7.29-7.56 (m, 7H), 7.72-7.79 (m, 2H), 8.10 (s, 1H), 8.19 (dd,  $J$  = 1.3 Hz, 4.7 Hz, 1H), 8.44-8.48 (m, 2H); LC/MS 422.01 [ $\text{M} + \text{H}$ ], 843.38 [ $2\text{M} + \text{H}$ ].

[0775] <실시예 149> N-(3'-(3-(4-나이트로페닐)티오우레이도)바이페닐-2-일)벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드의 제조



[0776]

[0777] 상기 실시예 93에서, 출발물질로서 실시예 75에서 제조된 화합물을 사용하는 대신에 실시예 59에서 제조된 화합물을 사용하고, 페닐이소티오시아네이트를 사용하는 대신에 4-나이트로페닐이소티오시아네이트를 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 93과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물(50%)을 얻었다.

[0778]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.11-7.17 (m, 4H), 7.27-7.47 (m, 4H), 7.53-7.61 (m, 4H), 7.71-7.77 (m, 2H), 7.95-8.04 (m, 4H), 8.52 (s, 1H), 8.60 (s, 1H); LC/MS 525.08 [ $\text{M} + \text{H}$ ].

[0779] <실시예 150 내지 152> 상기 실시예 85와 동일한 방법으로 수행하여 하기 표 22의 화합물을 제조하였다.

표 22

[0780]

실시예	구조식	화합물명	$^1\text{H}$ NMR	LC/MS
150		N-(3'-(피리딘-3-일메틸아미노)바이페닐-2-일)벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드	$\delta$ 4.39 (s, 3H), 6.64-6.68 (m, 2H), 6.79-6.82 (m, 1H), 7.15-7.20 (m, 1H), 7.24-7.45 (m, 8H), 7.52 (s, 1H), 7.76-7.83 (m, 2H), 8.16 (s, 1H), 8.47-8.49 (m, 1H)	436.04 [ $\text{M} + \text{H}$ ], 871.33 [ $2\text{M} + \text{H}$ ].
151		N-(3'-(5-나이트로티오펜-2-일)메틸아미노)바이페닐-2-일)벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드	$\delta$ 4.45 (s, 1H), 4.47 (s, 1H), 6.56-6.61 (m, 2H), 6.71-6.73 (m, 2H), 7.07-7.16 (m, 2H), 7.37-7.54 (m, 6H), 7.89-7.93 (m, 2H), 8.00-8.04 (m, 2H), 9.99 (s, 1H)	486.02 [ $\text{M} + \text{H}$ ], 971.44 [ $2\text{M} + \text{H}$ ].
152		N-(3'-(4-브로모피리딘-3-일)메틸아미노)바이페닐-2-일)벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드	$\delta$ 4.19 (s, 1H), 4.21 (s, 1H), 6.30-6.34 (m, 1H), 6.53 (d, $J$ = 9.0 Hz, 1H), 6.65-6.67 (m, 3H), 7.06-7.11 (m, 1H), 7.34-7.60 (m, 7H), 7.92-7.95 (m, 1H), 8.02-8.06 (m, 2H), 8.32 (s, 1H), 9.98 (s, 1H)	514.02 [ $\text{M} + \text{H}$ ].

[0781] <실시예 153 내지 155> 상기 실시예 1과 동일한 방법으로 수행하여 하기 표 23의 화합물을 제조하였다.

표 23

[0782]

실시예	구조식	화합물명	<sup>1</sup> H NMR	LC/MS
153		N-(6'-(2-플루오로아세트아미도)바이페닐-3-일)[1,5-a]피리미딘-2-카르복스아마이드	δ 4.85 (d, J = 47.4 Hz, 2H), 6.96-6.99 (m, 1H), 7.17 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.21-7.26 (m, 1H), 7.32-7.35 (m, 2H), 7.37-7.43 (m, 1H), 7.46-7.52 (m, 1H), 7.77 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.33 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.56-8.58 (m, 1H), 8.66 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 9.01 (s, 1H)	390.06 [M+H+], 779.32 [2M+ H+].
154		N-(6'-(2-플루오로아세트아미도)바이페닐-3-일)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복스아마이드	δ 2.43 (s, 3H), 4.84 (d, J = 47.1 Hz, 2H), 6.71 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.20-7.26 (m, 1H), 7.32-7.35 (m, 2H), 7.39-7.51 (m, 2H), 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.04 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.36 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 9.35 (s, 1H)	403.07 [M+H+], 805.38 [2M+ H+].
155		N-(6'-(2-플루오로아세트아미도)바이페닐-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-카르복스아마이드	δ 4.89 (d, J = 46.8 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.32-7.43 (m, 4H), 7.64 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.78-7.81 (m, 1H), 7.91-7.93 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 9.37 (s, 1H)	340.04 [M+H+], 679.21 [2M+ H+].

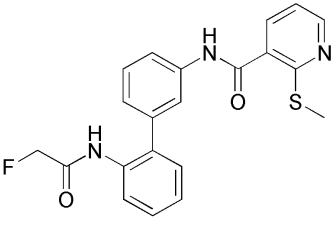
[0783] <실시예 156 내지 157> 상기 실시예 17과 동일한 방법으로 수행하여 하기 표 24의 화합물을 제조하였다.

표 24

[0784]

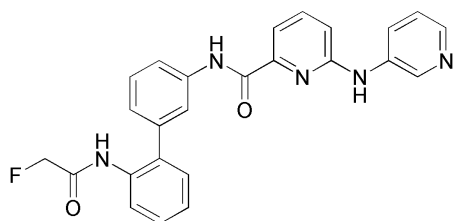
실시예	구조식	화합물명	<sup>1</sup> H NMR	LC/MS
156		5-브로모-N-(6'-(2-플루오로아세트아미도)바이페닐-3-일)니코틴아마이드	δ 4.89 (d, J = 46.8 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.32-7.48 (m, 4H), 7.61 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 8.55-8.56 (m, 1H), 8.92 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 9.07 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 9.45 (s, 1H), 10.60 (s, 1H)	429.90 [M+H+], 857.15 [2M+ H+].



157		N-(6'-(2-플루오로아세트아미도)바이페닐-3-일)-6-(피리딘-3-일아미노)피콜린아마이드	$\delta$ 2.50 (s, 3H), 4.91 (d, J = 46.8 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.25-7.29 (m, 1H), 7.35-7.46 (m, 4H), 7.59 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.88 (dd, J = 1.8 Hz, 7.5 Hz, 1H), 8.60 (dd, J = 1.5 Hz, 4.9 Hz, 1H), 9.45 (s, 1H), 10.56 (s, 1H)	396.06 [M+ H <sup>+</sup> ], 791.34 [2M+ H <sup>+</sup> ].
-----	---	---	---	--

[0785] <실시예 158> N-(6'-(2-플루오로아세트아미도)바이페닐-3-일)-6-(피리딘-3-일아미노)피콜린아마이드의 제조

[0786]

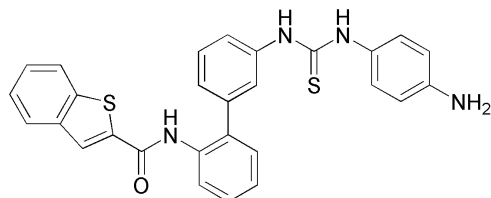


[0787] 상기 실시예 105에서, 출발물질로서 실시예 75에서 제조된 화합물을 사용하는 대신에 6-아미노-N-(2'-(2-플루오로아세트아미도)바이페닐-3-일)피콜린아마이드를 사용하고, 4-브로모피리딘을 사용하는 대신에 3-브로모벤젠을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 105와 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물(40%)을 얻었다.

[0788] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  4.86 (d, J = 46.8 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.36-7.45 (m, 4H), 7.49-7.54 (m, 2H), 7.63 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.82-7.88 (m, 2H), 8.18-8.21 (m, 2H), 8.86 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.46 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 10.14 (s, 1H); LC/MS 442.04 [M + H<sup>+</sup>], 883.41 [2M + H<sup>+</sup>].

[0789] <실시예 159> N-(3'-(3-(4-아미노페닐)티오우레이도)바이페닐-2-일)벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드의 제조

[0790]



[0791] 상기 실시예 59에서, 출발물질로 실시예 58에서 제조된 화합물을 사용하는 대신에 실시예 149에서 제조된 화합물을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 59와 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물(71%)을 얻었다.

[0792] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  5.05 (s, 2H), 6.48 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.44-7.57 (m, 4H), 7.64 (s, 1H), 7.94 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 9.41 (s, 2H), 10.09 (s, 1H); LC/MS 495.06 [M + H<sup>+</sup>], 989.39 [2M + H<sup>+</sup>].

[0793] <실시예 160 내지 164> 상기 실시예 127과 동일한 방법으로 수행하여 하기 표 25의 화합물을 제조하였다.

[0795]

실시예	구조식	화합물명	<sup>1</sup> H NMR	LC/MS
160		1-아세틸-N-(6'-(2-플루오로아세트아미도)바이페닐-3-일)피페리딘-4-카르복스아마이드	δ 1.68-1.95 (m, 4H), 2.09 (s, 3H), 2.49-2.52 (m, 1H), 2.63-2.71 (m, 1H), 3.06-3.13 (m, 1H), 3.86-3.91 (m, 1H), 4.55-4.59 (m, 1H), 4.82 (d, J = 47.4 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.18-7.24 (m, 1H), 7.29-7.44 (m, 2H), 7.56 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.15 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 7.8 Hz, 1H)	398.08 [M+ H+], 795.39 [2M+ H+].
161		N-(2'-(2-플루오로아세트아미도)바이페닐-3-일)-1,3-다이메틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-카르복스아마이드	δ 2.60 (s, 3H), 4.10 (s, 3H), 4.85 (d, J = 48.1 Hz, 2H), 7.16-7.24 (m, 2H), 7.27-7.38 (m, 2H), 7.46-7.51 (m, 1H), 7.69-7.72 (m, 2H), 8.10-8.21 (m, 2H), 8.28 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 9.02 (s, 1H)	418.04 [M+ H+], 835.28 [2M+ H+].
162		N-(2'-(2-플루오로아세트아미도)바이페닐-3-일)-5,7-다이메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아마이드	δ 2.71 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 4.85 (d, J = 47.4 Hz, 2H), 6.78 (s, 1H), 7.24-7.52 (m, 4H), 7.82 (s, 2H), 8.54 (s, 1H), 8.38 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 10.24 (s, 1H)	418.04 [M+ H+], 835.28 [2M+ H+].
163		N-(2'-(2-플루오로아세트아미도)바이페닐-3-일)퀴녹살린-2-카르복스아마이드	δ 4.86 (d, J = 47.1 Hz, 2H), 7.21-7.28 (m, 2H), 7.34-7.43 (m, 2H), 7.55 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.86-7.94 (m, 4H), 8.18-8.25 (m, 3H), 8.36 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 9.78 (s, 1H), 9.96 (s, 1H)	401.04 [M+ H+], 801.26 [2M+ H+].
164		N-(2'-(2-플루오로아세트아미도)바이페닐-3-일)-3-메틸이미다조[1,5-a]피리딘-1-카르복스아마이드	δ 2.69 (s, 3H), 4.84 (d, J = 48.9 Hz, 2H), 6.79 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 7.03-7.11 (m, 2H), 7.19-7.27 (m, 1H), 7.34-7.49 (m, 3H), 7.74 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.30 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 9.12 (s, 1H)	403.00 [M+ H+], 805.31 [2M+ H+].

<실시예 165 내지 166> 상기 실시예 85와 동일한 방법으로 수행하여 하기 표 26의 화합물을 제조하였다.

표 26

실시예	구조식	화합물명	<sup>1</sup> H NMR	LC/MS
165		2-플루오로-N-(3'-(3-(4-(피리딘-4-일메틸아미노)페닐)티오우레이도)바이페닐-2-일)아세트아마이드	δ 4.39 (s, 2H), 4.51 (s, 1H), 4.79 (d, J = 47.4 Hz, 2H), c 7.11 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.22-7.27 (m, 5H), 7.36-7.48 (m, 3H), 7.51 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.26 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 6.0 Hz, 2H)	485.95 [M+H+], 971.30 [2M+ H+].
166		2-플루오로-N-(3'-(3-(4-(4-메톡시벤질아미노)페닐)티오우레이도)바이페닐-2-일)아세트아마이드	δ 3.80 (s, 3H), 4.26 (s, 3H), 4.80 (d, J = 47.1 Hz, 2H), 6.64 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.86-6.91 (m, 2H), 7.11 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.19-7.30 (m, 5H), 7.36-7.46 (m, 3H), 7.53 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.29 (d, J = 8.1 Hz, 1H)	514.96 [M+H+].

<실시예 167 내지 168> 상기 실시예 1과 동일한 방법으로 수행하여 하기 표 27의 화합물을 제조하였다.

표 27

실시예	구조식	화합물명	<sup>1</sup> H NMR	LC/MS
167		N-(4-(3-(2'-(2-플루오로아세트아미도)바이페닐-3-일)티오우레이도)페닐)이소니코틴아마이드	δ 4.90 (d, J = 47.1 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.34-7.52 (m, 7H), 7.57-7.63 (m, 2H), 7.74 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.87 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 8.79 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 9.42 (s, 1H), 9.83 (d, J = 9.9 Hz, 2H), 10.53 (s, 1H)	499.92 [M+H+].
168		N-(4-(3-(2'-(2-플루오로아세트아미도)바이페닐-3-일)티오우레이도)페닐)벤즈아마이드	δ 4.88 (d, J = 46.8 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.33-7.44 (m, 6H), 7.49-7.62 (m, 6H), 7.74 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.94-7.96 (m, 2H), 9.42 (s, 1H), 9.83-9.86 (m, 2H), 10.28 (s, 1H)	498.97 [M+H+], 997.15 [2M+ H+].

<실시예 169 내지 170> 상기 실시예 105와 동일한 방법으로 수행하여 하기 표 28의 화합물을 제조하였다.

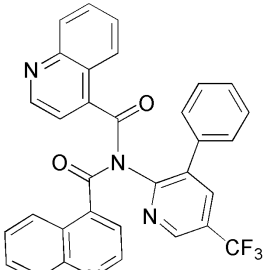
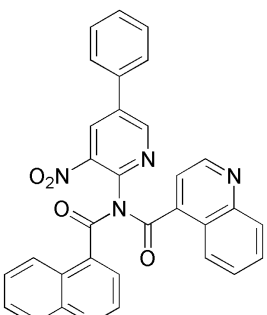
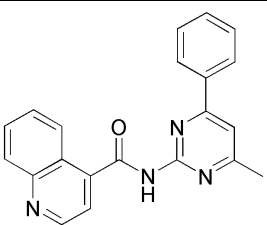
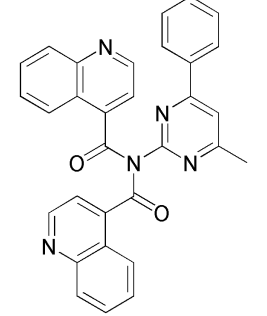
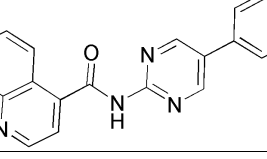
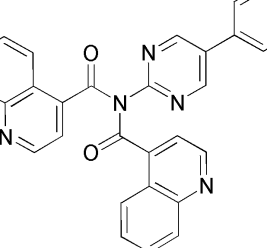
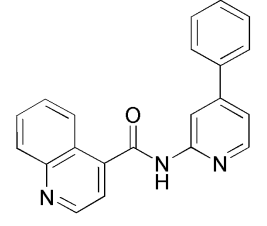
표 28

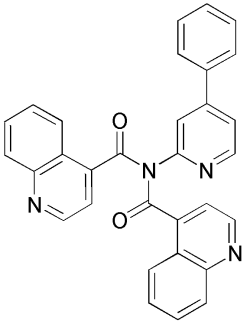
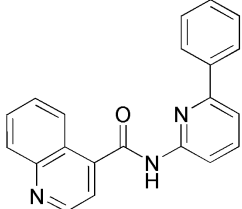
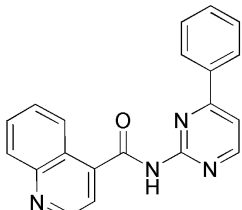
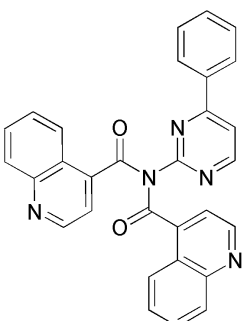
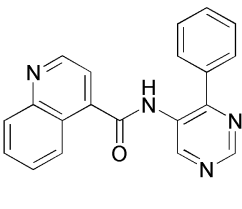
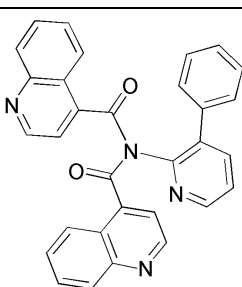
실시예	구조식	화합물명	<sup>1</sup> H NMR	LC/MS
169		N-(2'-(2-플루오로아세트아미도)-3-일)-5-(피리딘-4-일아미노)니코틴아마이드	δ 4.90 (d, J = 46.8 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 883.28 Hz, 1H), 7.35-7.48 (m, 4H), 7.62 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.29 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.76 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 9.19 (s, 1H), 9.83-9.86 (m, 2H), 9.42 (s, 1H), 10.53 (s, 1H)	441.98 [M+H+], 883.28 [2M+H+].
170		N-(2'-(2-플루오로아세트아미도)-3-일)-5-(피리딘-3-일아미노)니코틴아마이드	δ 4.90 (d, J = 46.8 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.31-7.47 (m, 5H), 7.61-7.63 (m, 2H), 7.78 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.16 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.83 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 10.49 (s, 1H)	441.98 [M+H+], 883.28 [2M+H+].

<실시예 171 내지 186> 상기 실시예 127과 동일한 방법으로 수행하여 하기 표 29의 화합물을 제조하였다.

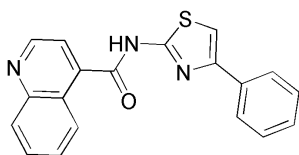
표 29

실시예	구조식	화합물명	<sup>1</sup> H NMR	LC/MS
171		N-(벤조[b]티오펜-2-카보닐)-N-(6-페닐피리딘-4-일)벤조[b]티오펜-2-카르복사마이드	δ 7.44-7.53 (m, 5H), 7.89-7.93 (m, 2H), 7.99 (s, 1H), 8.14-8.17 (m, 2H), 8.77-8.78 (m, 2H), 8.95 (d, J = 1.2 Hz, 1H)	331.95 [M+H+], 662.95 [2M+H+].
172		N-(6-페닐피리딘-4-일)벤조[b]티오펜-2-카르복사마이드	δ 7.36-7.53 (m, 7H), 7.80-7.83 (m, 4H), 7.94-7.96 (m, 3H), 8.09-8.12 (m, 2H), 9.01 (s, 1H)	491.89 [M+H+], 983.99 [2M+H+].
173		N-(2-페닐피리딘-3-일)퀴놀린-4-카르복사마이드	δ 7.32 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.36-7.47 (m, 4H), 7.53-7.61 (m, 3H), 7.72-7.77 (m, 1H), 8.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.47-8.49 (m, 1H), 8.78 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.84 (d, J = 4.5 Hz, 1H)	325.96 [M+H+], 650.93 [2M+H+].

174		N-(3-페닐-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)-N-(퀴놀린-4-카보닐)퀴놀린-4-카르복스아마이드	$\delta$ 6.92 (s, 2H), 7.44-7.52 (m, 7H), 7.59-7.64 (m, 2H), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 4H), 8.07 (s, 1H), 8.34 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 9.01 (s, 1H)	548.96 [M+H+].
175		N-(3-나이트로-5-페닐피리딘-2-일)-N-(퀴놀린-4-카보닐)퀴놀린-4-카르복스아마이드	$\delta$ 7.48-7.56 (m, 3H), 7.57-7.65 (m, 4H), 7.71-7.76 (m, 2H), 7.80 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 8.01 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 8.19 (dd, J = 0.9 Hz, 8.1 Hz, 2H), 8.71-8.73 (m, 3H), 8.80 (d, J = 2.1 Hz, 1H)	548.96 [M+H+].
176		N-(4-메틸-6-페닐피리미딘-2-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드	$\delta$ 2.48 (s, 3H), 7.23 (s, 1H), 7.29-7.41 (m, 3H), 7.46-7.59 (m, 2H), 7.71-7.77 (m, 1H), 8.16-8.22 (m, 2H), 8.92 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 9.35 (s,	340.98 [M+H+], 681.04 [2M+H+].
177		N-(4-메틸-6-페닐피리미딘-2-일)-N-(퀴놀린-4-카보닐)퀴놀린-4-카르복스아마이드	$\delta$ 2.36 (s, 3H), 7.22-7.28 (m, 3H), 7.35-7.38 (m, 1H), 7.45-7.49 (m, 2H), 7.64-7.80 (m, 6H), 8.09 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.46 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.85 (d, J = 4.2 Hz, 2H)	495.94 [M+H+], 991.22 [2M+H+].
178		N-(5-페닐피리미딘-2-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드	$\delta$ 7.43-7.53 (m, 3H), 7.65-7.71 (m, 2H), 7.76-7.83 (m, 3H), 8.09-8.13 (m, 2H), 8.99-9.02 (m, 3H), 11.61 (s, 1H)	326.97 [M+H+], 653.03 [2M+H+].
179		N-(5-페닐피리미딘-2-일)-N-(퀴놀린-4-카보닐)퀴놀린-4-카르복스아마이드	$\delta$ 7.47-7.49 (m, 5H), 7.61-7.67 (m, 4H), 7.73-7.78 (m, 2H), 8.06 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.32 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.81 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 8.84 (s, 2H)	481.84 [M+H+], 963.94 [2M+H+].
180		N-(4-페닐피리딘-2-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드	$\delta$ 7.27-7.35 (m, 1H), 7.41-7.52 (m, 6H), 7.56-7.62 (m, 1H), 7.74-7.79 (m, 2H), 8.13 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.17-8.20 (m, 1H), 8.54 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.89 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 9.62 (s, 1H)	325.96 [M+H+], 651.95 [2M+H+].

181		N-(4-페닐피리딘-2-일)-N-(퀴놀린-4-카보닐)퀴놀린-4-카르복스아마이드	$\delta$ 7.42-7.45 (m, 6H), 7.58 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.62-7.66 (m, 3H), 7.71-7.77 (m, 2H), 8.03 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.23 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.45 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.77 (d, J = 4.8 Hz, 2H)	480.89 [M+H+], 961.11 [2M+H+].
182		N-(6-페닐피리딘-2-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드	$\delta$ 7.33-7.40 (m, 3H), 7.48-7.51 (m, 2H), 7.58-7.64 (m, 1H), 8.17 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.93 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 9.08 (s, 2H)	326.02 [M+H+], 651.07 [2M+H+].
183		N-(4-페닐피리미딘-2-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드	$\delta$ 7.26-7.45 (m, 4H), 7.52-7.62 (m, 4H), 7.74-7.79 (m, 1H), 8.22 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.96-8.98 (m, 1H), 9.72 (s, 1H)	327.03 [M+H+], 653.09 [2M+H+].
184		N-(4-페닐피리미딘-2-일)-N-(퀴놀린-4-카보닐)퀴놀린-4-카르복스아마이드	$\delta$ 7.25-7.30 (m, 2H), 7.39-7.44 (m, 1H), 7.47-7.54 (m, 3H), 7.63 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 7.67-7.72 (m, 2H), 7.75-7.81 (m, 2H), 8.09 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.45 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.62 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.85 (d, J = 4.5 Hz, 2H)	482.71 [M+H+].
185		N-(4-페닐피리미딘-5-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드	$\delta$ 7.52-7.55 (m, 3H), 7.59-7.64 (m, 1H), 7.68 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.81-7.85 (m, 3H), 7.94 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 9.05 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 9.11 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 10.88 (s, 1H)	331.95 [M+H+], 663.04 [2M+H+].
186		N-(3-페닐피리미딘-2-일)-N-(퀴놀린-4-카보닐)퀴놀린-4-카르복스아마이드	$\delta$ 7.47-7.55 (m, 4H), 7.59-7.62 (m, 2H), 7.74-7.79 (m, 2H), 7.86-7.92 (m, 2H), 8.16 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.29 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.78 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 9.23 (d, J = 4.5 Hz, 2H)	482.71 [M+H+].

[0803] <실시예 187> N-(4-페닐티아졸-2-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드의 제조



[0804]

[0805] 상기 실시예 1에서 벤조[b]티오펜-2-카르복실산을 사용하는 대신에 퀴놀린-4-카르복실산을 사용하고, 4-아미노바이페닐을 사용하는 대신에 -페닐티아졸-2-아민을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 1과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물(28%)을 얻었다.

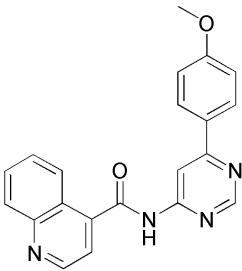
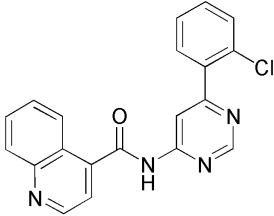
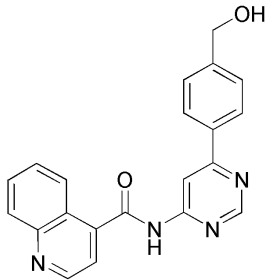
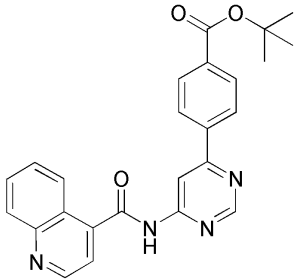
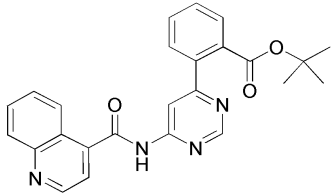
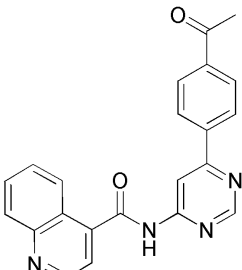
[0806]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.87-6.92 (m, 1H), 7.01-7.08 (m, 3H), 7.22-7.26 (m, 2H), 7.40 (d. J = 7.8 Hz, 2H), 7.53-7.61 (m, 1H), 7.69-7.74 (m, 1H), 8.02 (d. J = 8.7 Hz, 1H), 8.20 (d. J = 8.4 Hz, 1H), 8.62 (d. J = 3.9 Hz, 1H); LC/MS 331.95 [M + H] $^+$ , 663.04 [2M + H] $^+$ .

[0807] <실시예 188 내지 197> 상기 실시예 67과 동일한 방법으로 수행하여 하기 표 30의 화합물을 제조하였다.

표 30

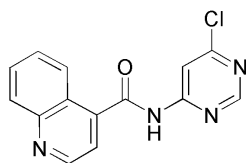
[0808]

실시예	구조식	화합물명	$^1\text{H}$ NMR	LC/MS
188		N-(6-(4-하이드록시페닐)피리미딘-4-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드	$\delta$ 6.96 (d. J = 8.7 Hz, 2H), 7.68-7.73 (m, 1H), 7.77 (d. J = 4.5 Hz, 1H), 7.84-7.88 (m, 1H), 8.05 (d. J = 8.4 Hz, 2H), 8.13-8.19 (m, 2H), 8.70 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 9.05 (d. J = 4.2 Hz, 1H), 10.08 (s, br, 1H), 11.63 (s, br, 1H)	342.94 [M+H] $^+$ .
189		N-(6-(3-나이트로페닐)피리미딘-4-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드	$\delta$ 7.68-7.79 (m, 3H), 7.82-7.87 (m, 1H), 8.22 (d. J = 8.7 Hz, 1H), 8.35 (d. J = 8.1 Hz, 1H), 8.41 (d. J = 7.8 Hz, 1H), 8.52 (d. J = 7.5 Hz, 1H), 8.98 (s, 1H), 9.03-9.08 (m, 3H)	371.92 [M+H] $^+$ .
190		N-(6-(4-나이트로페닐)피리미딘-4-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드	$\delta$ 7.69-7.75 (m, 1H), 7.79 (d. J = 4.2 Hz, 1H), 7.84-7.89 (m, 1H), 8.15 (d. J = 8.7 Hz, 1H), 8.20 (d. J = 8.7 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.92 (d. J = 0.9 Hz, 1H), 9.07 (d. J = 4.2 Hz, 1H), 9.14 (d. J = 0.9 Hz, 1H), 11.97 (s, 1H)	371.92 [M+H] $^+$ .
191		N-(6-(4-메틸-3-나이트로페닐)피리미딘-4-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드	$\delta$ 2.63 (s, 3H), 7.69-7.79 (m, 3H), 7.84-7.89 (m, 1H), 8.15 (d. J = 8.2 Hz, 1H), 8.19 (d. J = 8.1 Hz, 1H), 8.39 (d. J = 8.1 Hz, 1H), 8.75 (s, 4H), 8.86 (s, 1H), 9.06-9.09 (m, 2H), 11.92 (s, 1H)	385.94 [M+H] $^+$ , 771.08 [2M+H] $^+$ .

192		N-(6-(4-메톡시페닐)피리미딘-4-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드	$\delta$ 3.91 (s, 3H), 7.05 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.66-7.71 (m, 1H), 7.80-7.86 (m, 1H), 8.16-8.23 (m, 3H), 8.33 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.76-8.84 (m, 3H), 9.05 (d, J = 4.5 Hz, 1H)	356.96 [M+H <sup>+</sup> ], 713.17 [2M+H <sup>+</sup> ].
193		N-(6-(2-클로로페닐)피리미딘-4-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드	$\delta$ 7.42-7.46 (m, 2H), 7.53-7.57 (m, 1H), 7.63-7.71 (m, 3H), 7.80-7.85 (m, 1H), 8.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.79-8.82 (m, 2H), 8.97 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 9.05 (d, J = 4.2 Hz, 1H)	360.93 [M+H <sup>+</sup> ].
194		N-(6-(4-(하이드록시메틸)페닐)피리미딘-4-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드	$\delta$ 4.82 (s, 2H), 4.54 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.63-7.72 (m, 2H), 7.81-7.86 (m, 1H), 8.18-8.24 (m, 3H), 8.34 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.89 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 9.04-9.06 (m, 3H)	356.96 [M+H <sup>+</sup> ], 713.03 [2M+H <sup>+</sup> ].
195		tert-부틸 4-(6-(퀴놀린-4-카르복스아미도)피리미딘-4-일)벤조에이트	$\delta$ 1.63 (s, 9H), 7.60 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.64-7.69 (m, 1H), 7.78-7.83 (m, 1H), 8.12-8.15 (m, 2H), 8.18-8.23 (m, 3H), 8.29 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.99 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 9.31 (s, 1H)	426.94 [M+H <sup>+</sup> ], 853.24 [2M+H <sup>+</sup> ].
196		tert-부틸 2-(6-(퀴놀린-4-카르복스아미도)피리미딘-4-일)벤조에이트	$\delta$ 1.46 (s, 9H), 7.50-7.60 (m, 4H), 7.63-7.68 (m, 1H), 7.77-7.85 (m, 2H), 8.18 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.77 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.98 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 9.15 (s, 1H)	426.94 [M+H <sup>+</sup> ], 853.17 [2M+H <sup>+</sup> ].
197		N-(6-(4-아세틸페닐)피리미딘-4-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드	$\delta$ 2.67 (s, 3H), 7.69-7.89 (m, 4H), 8.14-8.22 (m, 4H), 8.31 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 8.89 (s, 1H), 9.08-9.11 (m, 2H)	368.95 [M+H <sup>+</sup> ], 737.47 [2M+H <sup>+</sup> ].



[0809] <실시예 198> N-(6-클로로피리미딘-4-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드의 제조



[0810]

[0811] 상기 실시예 127에서 3-클로로-5-(메틸티오)벤젠아민을 사용하는 대신에 6-클로로피리미딘-4-아민을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 127과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물(23%)을 얻었다.

[0812]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.68-7.73 (m, 1H), 7.76 (d,  $J$  = 4.3 Hz, 1H), 7.84-7.88 (m, 1H), 8.14 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 9.06 (d,  $J$  = 4.3 Hz, 1H), 12.08 (s, 1H); LC/MS 284.92 [M + H], 835.28 [2M + H].

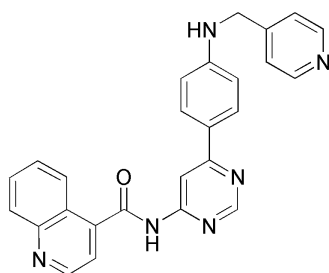
[0813] <실시예 199 내지 200> 상기 실시예 67과 동일한 방법으로 수행하여 하기 표 31의 화합물을 제조하였다.

표 31

[0814]

실시예	구조식	화합물명	$^1\text{H}$ NMR	LC/MS
199		tert-부틸 3-(6-(퀴놀린-4-카르복스아미도)피리미딘-4-일)벤조에이트	$\delta$ 1.60 (s, 9H), 7.69-7.79 (m, 1H), 7.78-7.83 (m, 3H), 7.84-7.89 (m, 1H), 8.10-8.21 (m, 3H), 8.40 (d, $J$ = 7.9 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.86 (d, $J$ = 1.1 Hz, 1H), 9.06 (d, $J$ = 4.3 Hz, 1H), 9.09 (d, $J$ = 1.1 Hz, 1H), 11.88 (s, 1H)	426.94 [M+H], 853.17 [2M+H].
200		N-(6-(3-플루오로페닐)피리미딘-4-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드	$\delta$ 7.22-7.27 (m, 1H), 7.48-7.56 (m, 1H), 7.61 (d, $J$ = 4.2 Hz, 1H), 7.66-7.71 (m, 1H), 7.81-7.85 (m, 1H), 7.91-7.98 (m, 1H), 8.22 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 8.32 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 9.03 (d, $J$ = 4.2 Hz, 1H)	344.89 [M+H], 689.00 [2M+H].

[0815] <실시예 201> N-(6-(4-(피리딘-4-일메틸아미노)페닐)피리미딘-4-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드의 제조



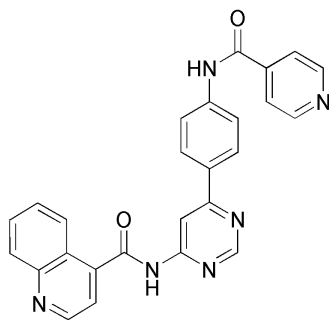
[0816]

[0817] 상기 실시예 85에서, 출발물질로 실시예 83에서 제조된 화합물을 사용하는 대신에 N-(6-(4-포르밀페닐)피리미딘-4-일)퀴놀린-4-카르복실산을 사용하고, (4-플루오로페닐)메탄아민을 사용하는 대신에 피리딘-4-일메탄아민을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 85와 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물(49%)을 얻었다.

[0818]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  4.42 (s, 1H), 4.44 (s, 1H), 6.72 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 7.08-7.12 (m, 1H), 7.36 (d,  $J$  = 5.7 Hz, 1H), 7.82-7.87 (m, 1H), 7.94 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 8.11-8.17 (m, 2H), 8.51 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 9.04 (d,  $J$  = 4.5 Hz, 1H), 11.62 (s, 1H); LC/MS 432.94 [M +

H<sup>+</sup>], 866.06 [2M + H<sup>+</sup>].

[0819] <실시예 202> (6-(4-(이소니코틴아미도)페닐)피리미딘-4-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드의 제조

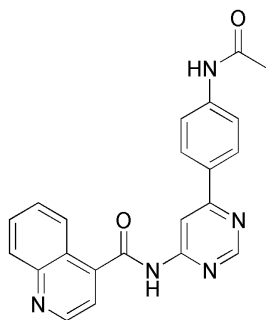


[0820]

[0821] 상기 실시예 1에 있어서 벤조[b]티오펜-2-카르복실산을 사용하는 대신에 이소니코틴산을 사용하고, 4-아미노바이페닐을 사용하는 대신에 N-(6-(4-아미노페닐)피리미딘-4-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드를 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 1과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물(65%)을 얻었다.

[0822] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.69-7.75 (m, 1H), 7.79 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.84-7.92 (m, 3H), 8.04 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.14-8.25 (m, 4H), 8.81-8.83 (m, 3H), 9.02 (s, 1H), 9.07 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 10.79 (s, 1H), 11.82 (s, 1H); LC/MS 446.90 [M + H<sup>+</sup>], 893.07 [2M + H<sup>+</sup>].

[0823] <실시예 203> N-(6-(4-아세트아미도페닐)피리미딘-4-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드의 제조



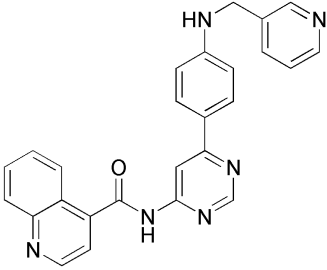
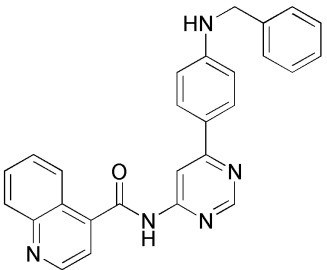
[0824]

[0825] 상기 실시예 98에 있어서, 실시예 75에서 제조된 화합물을 사용하는 대신에 N-(6-(4-아미노페닐)피리미딘-4-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드를 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 98과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물(73%)을 얻었다.

[0826] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.06 (s, 3H), 7.65-7.70 (m, 1H), 7.73-7.85 (m, 4H), 8.09-8.16 (m, 4H), 8.72 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 9.02 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 10.22 (s, 1H), 11.74 (s, 1H); LC/MS 383.92 [M + H<sup>+</sup>], 767.07 [2M + H<sup>+</sup>].

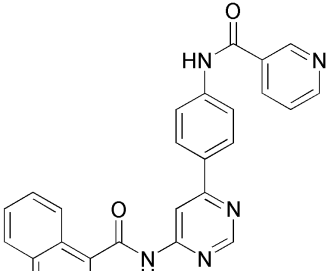
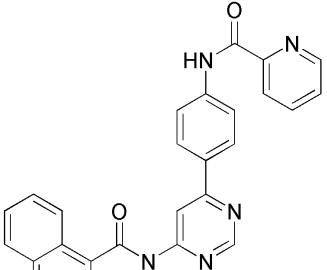
[0827] <실시예 204 내지 205> 상기 실시예 85과 동일한 방법으로 수행하여 하기 표 32의 화합물을 제조하였다.

표 32

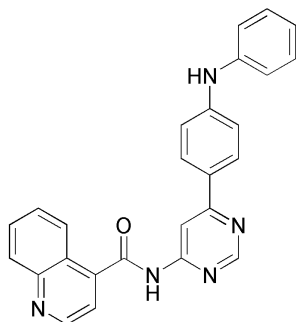
실시예	구조식	화합물명	<sup>1</sup> H NMR	LC/MS
204		N-(6-(4-(피리딘-3-일메틸아미노)페닐)피리미딘-4-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드	δ 4.42 (s, 1H), 4.44 (s, 1H), 6.78 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.01-7.05 (m, 1H), 7.35-7.39 (m, 1H), 7.68-7.79 (m, 3H), 7.83-7.88 (m, 1H), 7.95 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.12-8.17 (m, 2H), 8.12-8.18 (m, 2H), 8.46-8.48 (m, 1H), 8.62 (s, 2H), 8.85 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 9.05 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 11.63 (s, 1H)	432.87 [M+ H+], 865.12 [2M+ H+].
205		N-(6-(4-(벤질아미노)페닐)피리미딘-4-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드	δ 4.37 (s, 1H), 4.39 (s, 1H), 6.75 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.99-7.76 (m, 1H), 7.25-7.40 (m, 5H), 7.67-7.28 (m, 1H), 7.75 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.83-7.88 (m, 1H), 7.93 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.12-8.18 (m, 2H), 8.60 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 9.04 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 11.61 (s, 1H)	431.93 [M+ H+], 863.30 [2M+ H+].

<실시예 206 내지 207> 상기 실시예 1과 동일한 방법으로 수행하여 하기 표 33의 화합물을 제조하였다.

표 33

실시예	구조식	화합물명	<sup>1</sup> H NMR	LC/MS
206		N-(6-(4-(니코틴아미도)페닐)피리미딘-4-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드	δ 7.58-7.62 (m, 1H), 7.69-7.74 (m, 1H), 7.79 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.84-7.89 (m, 1H), 8.03 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.13-8.22 (m, 4H), 8.32-8.36 (m, 1H), 8.78-8.81 (m, 2H), 9.02 (s, 1H), 9.06 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 9.15 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 10.75 (s, 1H), 11.81 (s, 1H)	446.97 [M+ H+], 893.20 [2M+ H+].
207		N-(6-(4-(피롤린아미도)페닐)피리미딘-4-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드	δ 7.69-7.74 (m, 2H), 7.79 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.85-7.89 (m, 1H), 8.08-8.19 (m, 8H), 8.78-8.81 (m, 2H), 9.02 (s, 1H), 9.07 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 10.95 (s, 1H), 11.82 (s, 1H)	417.97 [M+ H+], 835.21 [2M+ H+].

[0831] <실시예 208> N-(6-(4-(페닐아미노)페닐)피리미딘-4-일)퀴놀린-4-카르복사마이드의 제조



[0832]

[0833] 상기 실시예 105에서, 출발물질로서 실시예 75에서 제조된 화합물을 사용하는 대신에 N-(6-(4-아미노페닐)피리미딘-4-일)퀴놀린-4-카르복사마이드를 사용하고, 4-브로모피리딘을 사용하는 대신에 3-브로모벤젠을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 105와 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물(38%)을 얻었다.

[0834]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  6.06 (s, 1H), 7.05-7.09 (m, 1H), 7.13-7.22 (m, 4H), 7.32-7.38 (m, 2H), 7.63 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.65-7.71 (m, 1H), 7.80-7.86 (m, 1H), 8.12 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.22 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.78 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 9.05 (d, J = 3.6 Hz, 1H); LC/MS 417.97 [M + H] $^+$ , 835.21 [2M + H] $^+$ .

[0835] <실시예 209 내지 210> 상기 실시예 85와 동일한 방법으로 수행하여 하기 표 34의 화합물을 제조하였다.

표 34

[0836]

실시예	구조식	화합물명	$^1\text{H}$ NMR	LC/MS
209		N-(2-(메틸티오)-6-(4-(피리딘-4-일메틸아미노)페닐)피리미딘-4-일)퀴놀린-4-카르복사마이드	$\delta$ 2.53 (s, 3H), 4.43 (s, 1H), 4.45 (s, 1H), 6.72 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.10-7.20 (m, 1H), 7.36 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 7.69-7.75 (m, 2H), 7.80-7.88 (m, 1H), 7.93 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.11-8.16 (m, 2H), 8.51 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 9.03 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 11.60 (s, 1H)	478.94 [M+H] $^+$ , 957.33 [2M+H] $^+$ .
210		N-(2-(메틸티오)-6-(4-(피리딘-3-일메틸아미노)페닐)피리미딘-4-일)퀴놀린-4-카르복사마이드	$\delta$ 2.53 (s, 3H), 4.43 (s, 2H), 6.76 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.08 (s, 1H), 7.37-7.39 (m, 1H), 7.69-7.82 (m, 3H), 7.85-7.88 (m, 1H), 7.94 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.12-8.16 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 8.42-8.56 (m, 1H), 8.62 (s, 1H), 9.02-9.04 (m, 1H), 11.61 (s, 1H)	478.94 [M+H] $^+$ , 957.26 [2M+H] $^+$ .

[0837] <실시예 211 내지 213> 상기 실시예 1과 동일한 방법으로 수행하여 하기 표 35의 화합물을 제조하였다.

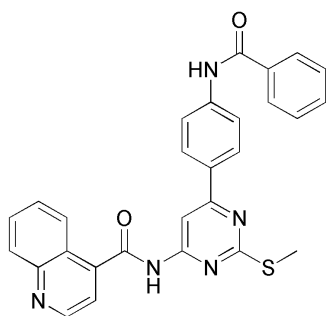
표 35

[0838]

실시예	구조식	화합물명	<sup>1</sup> H NMR	LC/MS
211		N-(2-(메틸티오)-6-(4-(니코틴아미도)페닐)피리미딘-4-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드	$\delta$ 2.59 (s, 3H), 7.58-7.63 (m, 1H), 7.69-7.74 (m, 1H), 7.78 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.84-7.89 (m, 1H), 8.02 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.12-8.23 (m, 4H), 8.32-8.35 (m, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.79 (dd, J = 1.5, 4.7 Hz, 1H), 9.05 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 9.15 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 10.76 (s, 1H), 11.78 (s, 1H)	492.97 [M+ H+], 985.21 [2M+ H+].
212		N-(2-(메틸티오)-6-(4-(피콜린아미도)페닐)피리미딘-4-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드	$\delta$ 2.59 (s, 3H), 7.71-7.78 (m, 3H), 7.84-7.89 (m, 1H), 8.09-8.19 (m, 8H), 8.49 (s, 1H), 8.78 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 9.05 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 10.95 (s, 1H), 11.78 (s, 1H)	492.97 [M+ H+], 985.21 [2M+ H+].
213		N-(6-(4-(이소니코틴아미도)페닐)-2-(메틸티오)피리미딘-4-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드	$\delta$ 2.55 (s, 3H), 7.65-7.70 (m, 1H), 7.74 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.81-7.88 (m, 1H), 7.87 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 7.99 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.09-8.20 (m, 4H), 8.46 (s, 1H), 8.78 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 9.02 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 10.77 (s, 1H), 11.75 (s, 1H)	492.90 [M+ H+], 985.07 [2M+ H+].

[0839]

<실시예 214> N-(6-(4-벤즈아미도페닐)-2-(메틸티오)피리미딘-4-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드의 제조



[0840]

[0841]

상기 실시예 16에 있어서, 4-아미노 바이페닐을 사용하는 대신에 실시예 143에서 제조된 화합물을 사용하고, 아세틸클로라이드를 사용하는 대신에 벤조일클로라이드를 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 16과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물(60%)을 얻었다.

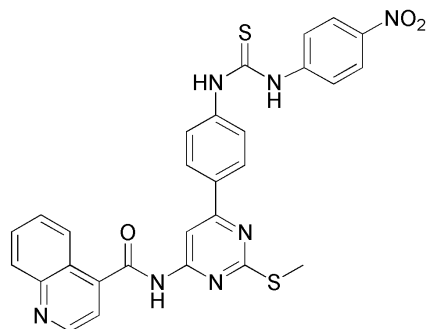
[0842]

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  2.55 (s, 3H), 7.49-7.61 (m, 3H), 7.73-7.78 (m, 1H), 7.88-8.02 (m, 6H), 8.14-8.21 (m, 4H), 8.43 (s, 1H), 9.13 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 10.56 (s, 1H), 11.82 (s, 1H); LC/MS 491.89 [M + H+], 983.18 [2M + H+].

[0843]

<실시예 215> N-(2-(메틸티오)-6-(4-(3-(4-나이트로페닐)티오우레이도)페닐)피리미딘-4-일)퀴놀린-4-카르복스아

마이드의 제조



[0844]

[0845]

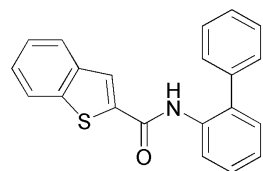
상기 실시예 93에 있어서, 출발물질로서 실시예 75에서 제조된 화합물을 사용하는 대신에 실시예 143에서 제조된 화합물을 사용하고, 페닐이소티오시아네이트를 사용하는 대신에 4-나이트로페닐이소티오시아네이트를 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 93과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물(29%)을 얻었다.

[0846]

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2.55 (s, 3H), 7.65-7.85 (m, 7H), 8.09-8.22 (m, 6H), 8.45 (s, 1H), 9.02 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 10.54 (s, 1H), 11.76 (s, 1H); LC/MS 567.79 [M + H].

[0847]

<실시예 216> N-(바이페닐-2-일)벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드의 제조



[0848]

[0849]

벤조[b]티오펜-2-카르복실산(159 mg, 0.892 mmol), 2-아미노바이페닐(156 mg, 0.922 mmol), DCC(393 mg, 1.90 mmol) 및 DMAP(26 mg, 0.21 mmol)을 다이클로로메탄(20 mL)에 용해시키고, 상온에서 14시간 동안 교반시켰다. 얇은 막 크로마토그래피(TLC) 확인 시, 새로운 스팟이 생성되면, 반응혼합물에 물을 가한 후, 다이클로로메탄으로 2회 추출하였다. 추출된 유기층은 마그네슘 설페이트로 건조시키고, 감압농축하였다. 농축된 반응혼합물을 컬럼 크로마토그래피(실리카겔, 에틸아세테이트/n-헥산=1/9)로 정제하여 백색 고체의 목적화합물(102 mg, 35%)을 얻었다.

[0850]

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.21-7.27 (m, 1H, ArH), 7.31-7.61 (m, 10H), 7.77-7.84 (m, 2H), 7.98 (s, br, 1H); MS (EI) m/e 329.1.

[0851]

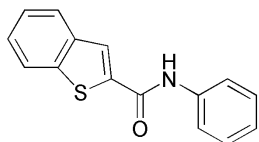
<실시예 217 내지 218> 상기 실시예 216과 동일한 방법으로 수행하여 하기 표 36의 화합물을 제조하였다.

표 36

[0852]

실시예	구조식	화합물명	$^1\text{H}$ NMR	LC/MS
217		N-(바이페닐-2-일)-5-메틸티오펜-2-카르복스아마이드	$\delta$ 6.66-6.68 (m, 1H), 6.98 (d, $J$ = 3.7 Hz, 1H), 7.19 (td, $J$ = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.29 (dd, $J$ = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.38-7.56 (m, 6H), 7.77 (s, br, 1H), 8.48 (dd, $J$ = 8.3, 1.1 Hz, 1H)	293.97 [M+ H+] 586.90 [2M+ H+]
218		N-(바이페닐-2-일)-1H-인돌-2-카르복스아마이드	$\delta$ 6.38-6.39 (m, 1H), 7.10-7.16 (m, 1H), 7.21-7.36 (m, 3H), 7.43-7.60 (m, 8H), 8.04(s, br, 1H), 8.52-8.55 (m, 1H), 9.28 (s, br, 1H)	313.04 [M+ H+] 624.97 [2M+ H+]

[0853] <실시예 219> N-페닐벤조[b]티오펜-2-카르복사마이드의 제조

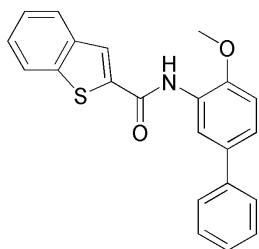


[0854]

[0855] 상기 실시예 17에서 3-클로로벤조[b]티오펜-2-카르복실산을 사용하는 대신에 5-메틸티오펜-2-카르복실산을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 17과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물(27%)을 얻었다.

[0856]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.10-7.15 (m, 1H), 7.35-7.40 (m, 2H), 7.43-7.52 (m, 2H), 7.77 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 8.00-8.07 (m, 2H), 8.37 (s, 1H), 10.51 (s, 1H); MS (EI) m/e 253.0 (M $^+$ , 3), 161.0 (100).

[0857] <실시예 220> N-(4-메톡시바이페닐-3-일)벤조[b]티오펜-2-카르복사마이드의 제조

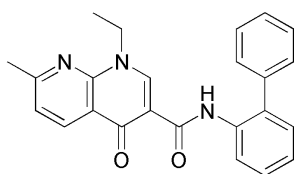


[0858]

[0859] 상기 실시예 216에서 2-아미노바이페닐을 사용하는 대신에 4-메톡시바이페닐-3-아민을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 216과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물(34%)을 얻었다.

[0860]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.96 (s, 3H), 6.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.35-7.47 (m, 4H), 7.63 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.81-7.91 (m, 3H), 8.56 (s, 1H), 8.82 (s, 1H); LC/MS 359.88 [M $^+$  H $^+$ ], 718.80 [2M $^+$  H $^+$ ].

[0861] <실시예 221> N-(바이페닐-2-일)-1-에틸-7-메틸-4-옥소-1,4-다이하이드로-1,8-나프틸리딘-3-카르복사마이드의 제조

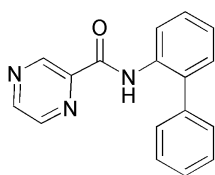


[0862]

[0863] 상기 실시예 1에서 벤조[b]티오펜-2-카르복실산을 사용하는 대신에 1-에틸-7-메틸-4-옥소-1,4-다이하이드로-1,8-나프틸리딘-3-카르복실산을 사용하고, 4-아미노바이페닐을 사용하는 대신에 2-아미노바이페닐을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 1과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물(18%)을 얻었다.

[0864]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.49 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 2.66 (s, 3H), 4.53 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 7.16-7.34 (m, 3H), 7.35-7.52 (m, 6H), 8.36 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.92 (s, 1H), 11.76 (s, 1H); LC/MS 383.89 [M + H $^+$ ], 766.94 [2M + H $^+$ ].

[0865] <실시예 222> N-(바이페닐-2-일)피라진-2-카르복사마이드의 제조



[0866]

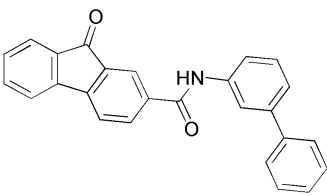
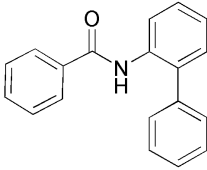
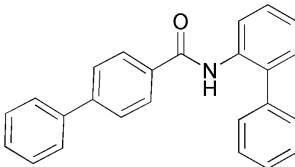
[0867] 2-피라진카르복실산(163 mg, 1.31 mmol), 2-아미노바이페닐(169 mg, 1.00 mmol), O-벤조트리아졸-N,N,N,N-테트라메틸-유로니움-헥사플루오로-포스페이트(HBTU, 398 mg, 1.05 mmol), 다이이소프로필에틸아민(DIPEA, 269 mg,

2.08 mmol)을 다이메틸포름아마이드(DMF, 5 mL)에 용해시킨 후 상온에서 4시간 동안 교반시켰다. 얇은 막 크로마토그래피(TLC) 확인 시, 새로운 스팟이 생성되면, 반응혼합물을 농축하여 컬럼 크로마토그래피(실리카겔, 에틸아세테이트/n-헥산=1/3 내지 1/2)로 정제하여 황색 고체의 목적화합물(221 mg, 80%)을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDC13): δ 7.30-7.61 (m, 8H), 8.37 (s, 1H), 8.62 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 9.93 (s, br, 1H); LC/MS 275.98 [M + H<sup>+</sup>], 550.86 [2M + H<sup>+</sup>].

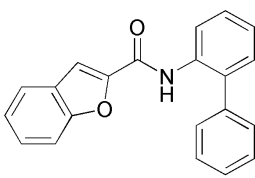
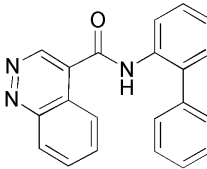
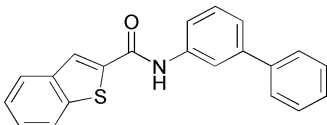
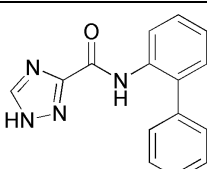
<실시예 223 내지 225> 상기 실시예 222와 동일한 방법으로 수행하여 하기 표 37의 화합물을 제조하였다.

표 37

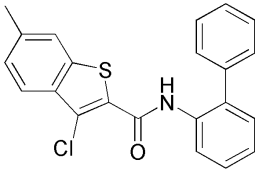
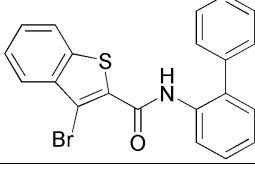
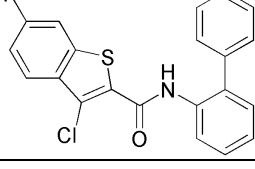
실시예	구조식	화합물명	<sup>1</sup> H NMR	LC/MS
223		N-(바이페닐-3-일)-9-옥소-9H-플루오렌-2-카르복스아마이드	δ 7.28-7.56 (m, 12H), 7.64-7.74 (m, 3H), 7.87 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 7.8 Hz, 1H)	375.2 [M <sup>+</sup> , 12], 207.1 [100]
224		N-(바이페닐-2-일)벤즈아마이드	δ 7.16-7.63 (m, 11H), 8.02 (s, br, 1H), 8.53 (d, J = 8.1 Hz, 1H)	273.2 [M <sup>+</sup> , 14], 169.1 [36], 105.0 [100]
225		N-(바이페닐-2-일)바이페닐-4-카르복스아마이드	δ 7.19-7.71 (m, 17H), 8.05 (s, br, 1H), 8.57 (d, J = 8.1 Hz, 1H)	349.3 [M <sup>+</sup> , 67], 181.0 [100]

<실시예 226 내지 232> 상기 실시예 1과 동일한 방법으로 수행하여 하기 표 38의 화합물을 제조하였다.

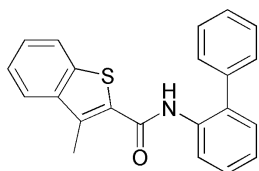
표 38

실시예	구조식	화합물명	<sup>1</sup> H NMR	LC/MS
226		N-(바이페닐-2-일)벤조퓨란-2-카르복스아마이드	δ 7.18-7.31 (m, 3H), 7.33-7.58 (m, 9H), 7.64 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.60 (s, br, 1H)	313.91 [M <sup>+</sup> H <sup>+</sup> ], 626.86 [2M <sup>+</sup> H <sup>+</sup> ]
227		N-(바이페닐-2-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드	δ 7.28-7.54 (m, 8H), 7.76-7.98 (m, 3H), 8.32 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 9.17 (s, 1H)	325.91 [M <sup>+</sup> H <sup>+</sup> ], 650.89 [2M <sup>+</sup> H <sup>+</sup> ]
228		N-(바이페닐-3-일)벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드	δ 7.18-7.49 (m, 7H), 7.56-7.66 (m, 2H), 7.81-7.94 (m, 4H), 7.99 (s, 1H)	329.1 [M <sup>+</sup> , 68], 160.9 [100]
229		N-(바이페닐-2-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-카르복스아마이드	δ 7.24-7.36 (m, 2H), 7.39-7.56 (m, 6H), 8.17 (s, 1H), 8.41 (d, J = 8.1 Hz, 1H)	264.93 [M <sup>+</sup> H <sup>+</sup> ], 528.85 [2M <sup>+</sup> H <sup>+</sup> ]



230		N-(바이페닐-2-일)-3-클로로-6-메틸벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드	$\delta$ 2.48 (s, 3H), 7.17-7.32 (m, 4H), 7.39-7.56 (m, 6H), 7.57-7.63 (m, 1H), 8.58 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.93 (s, 1H)	378.0 [M+ H+]
231		N-(바이페닐-2-일)-3-클로로-6-메틸벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드	$\delta$ 7.18-7.33 (m, 1H), 7.38-7.54 (m, 9H), 7.69-7.76 (m, 1H), 7.79-7.85 (m, 1H), 8.57 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.99 (s, 1H)	407.93 [M+ H+]
232		N-(바이페닐-2-일)-3-클로로-6-플루오로벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드	$\delta$ 7.14-7.32 (m, 2H), 7.38-7.54 (m, 8H), 7.63-7.72 (m, 1H), 8.57 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.90 (s, 1H)	381.98 [M+ H+]

[0873] <실시예 233> N-(바이페닐-2-일)-3-메틸벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드의 제조



[0874]

[0875] 단계 1:

[0876] 3-메틸벤조[b]티오펜-2-카복실산(150 mg, 0.780 mmol), 2-아미노바이페닐(169 mg, 1.00 mmol), 1-에틸-3-(3-다이메틸아미노프로필)카르보다이이미드 염산염(EDCI·HCl, 250 mg, 1.30 mmol) 및 하이드록시벤조트리아졸 수화물(HOBT·H<sub>2</sub>O, 180 mg, 1.33 mmol)을 다이클로로메탄(10 mL)에 용해시키고, 상온에서 14시간 동안 교반시킨 다음, 40℃에서 12시간 동안 교반시켰다. 얇은 막 크로마토그래피(TLC) 확인 시, 새로운 스팟이 생성되면, 반응혼합물을 감압농축하였다. 농축된 반응혼합물을 컬럼 크로마토그래피(실리카겔, 에틸아세테이트/n-헥산=1/3 내지 1/2)로 정제하여 백색 고체의 화합물(150 mg, 56%)을 얻었다.

[0877] 단계 2:

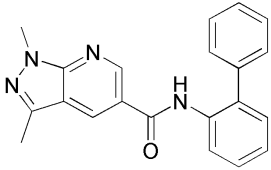
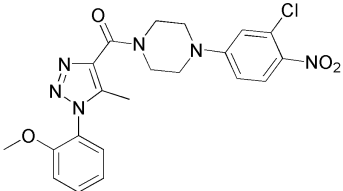
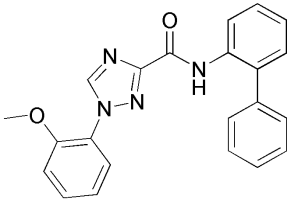
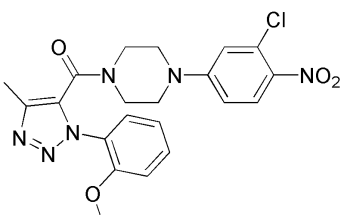
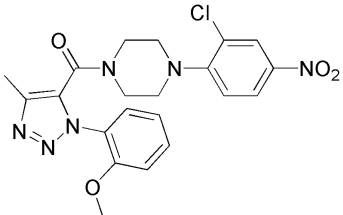
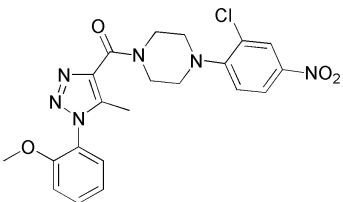
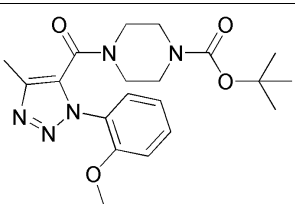
[0878] 상기 단계 1에서 제조된 화합물(150 mg, 0.437 mmol), 2-아미노바이페닐(150 mg, 1.00 mmol) 및 트라이에틸아민(100 mg, 0.99 mmol)을 다이메틸포름아마이드(3 mL)에 용해시킨 후 전자파(microwave) 반응기에서 120℃에서 15분 동안 교반시켰다. 얇은 막 크로마토그래피(TLC) 확인 시, 새로운 스팟이 생성되면, 반응혼합물을 감압농축하였다. 농축된 반응혼합물을 컬럼크로마토그래피(실리카겔, 에틸아세테이트/n-헥산=1/3 내지 1/2)로 정제하여 백색 고체의 목적화합물(30 mg, 11%)을 얻었다.

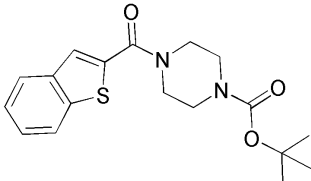
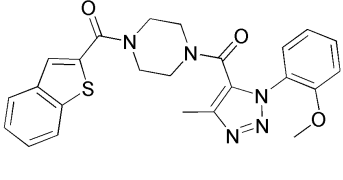
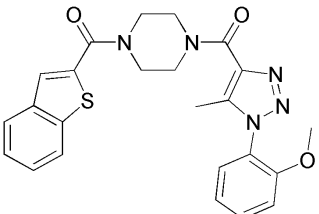
[0879] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2.51 (s, 3H), 7.18-7.31 (m, 2H), 7.36-7.56 (m, 8H), 7.70-7.79 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 8.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H); LC/MS 344.04 [M + H+]

[0880] <실시예 234 내지 243> 상기 실시예 1과 동일한 방법으로 수행하여 하기 표 39의 화합물을 제조하였다.

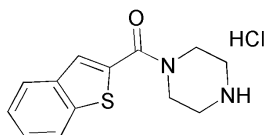
표 39

[0881]

실시예	구조식	화합물명	<sup>1</sup> H NMR	LC/MS
234		N-(바이페닐-2-일)-1,3-다이메틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-카르복사마이드	δ 2.55 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 7.21-7.28 (m, 1H), 7.33 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.42-7.58 (m, 6H), 8.00 (s, br, 1H), 8.29 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.48-8.54 (m, 1H), 8.69 (d, J = 2.1 Hz, 1H)	342.1 [M <sup>+</sup> , 100]
235		(4-(3-클로로-4-나이트로페닐)피페라진-1-일)(1-(2-메톡시페닐)-5-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메타논	δ 2.37 (s, 3H), 3.13-3.28 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 3.92-3.40 (m, 2H), 4.36-4.46 (m, 2H), 7.01-7.15 (m, 4H), 7.34 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.49-7.56 (m, 1H), 7.81 (d, J = 8.7 Hz, 1H)	457.02 [M <sup>+</sup> , H <sup>+</sup> ], 913.36 [2M <sup>+</sup> H <sup>+</sup> ]
236		N-(바이페닐-2-일)-1-(2-메톡시페닐)-1H-1,2,4-트리아졸-3-카르복사마이드	δ 2.84 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 7.06-7.14 (m, 2H), 7.21 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.39-7.56 (m, 7H), 8.53 (dd, J = 8.2, 1.0 Hz, 1H), 9.29 (s, 1H)	384.1 [M <sup>+</sup> , 99], 234.0 [34] 188.1 [100]
237		(4-(3-클로로-4-나이트로페닐)피페라진-1-일)(3-(2-메톡시페닐)-5-메틸-3H-1,2,3-트리아졸-4-일)메타논	δ 2.47 (s, 3H), 2.83 (s, br, 2H), 3.04 (s, br, 2H), 3.44 (s, br, 2H), 3.78 (s, br, 2H), 3.82 (s, 3H), 7.01-7.17 (m, 4H), 7.46-7.56 (m, 2H), 7.82 (d, J = 8.7 Hz, 1H)	457.1 [M <sup>+</sup> , 1], 398.3 [3], 188.0 [100]
238		(4-(2-클로로-4-나이트로페닐)피페라진-1-일)(3-(2-메톡시페닐)-5-메틸-3H-1,2,3-트리아졸-4-일)메타논	δ 2.48 (s, 3H), 2.94 (s, br, 2H), 3.13 (s, br, 2H), 3.48 (s, br, 2H), 3.82 (s, br, 5H), 6.97 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 8.4, 1.0 Hz, 1H), 7.13 (td, J = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 7.45-7.52 (m, 1H), 7.54 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 8.11 ...	457.1 [M <sup>+</sup> , 1], 398.3 [3], 188.0 [100]
239		(4-(2-클로로-4-나이트로페닐)피페라진-1-일)(1-(2-메톡시페닐)-5-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메타논	δ 2.40 (s, 3H), 3.34 (s, br, 4H), 3.82 (s, 3H), 4.01 (s, br, 2H), 4.48 (s, br, 2H), 7.06-7.17 (m, 3H), 7.35 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.51-7.58 (m, 1H), 8.13 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 2.6 Hz, 1H)	456.1 (M <sup>+</sup> , 2.7), 245.1 (100).
240		tert-부틸 4-(3-(2-메톡시페닐)-5-메틸-3H-1,2,3-트리아졸-4-카보닐)피페라진-1-카르복실레이트	δ 1.45 (s, 9H), 2.44 (s, 3H), 3.23 (s, br, 4H), 3.37 (s, br, 2H), 3.57 (s, br, 2H), 3.79 (s, 3H), 7.04 (dd, J = 8.3, 0.9 Hz, 1H), 7.11 (td, J = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 7.42-7.53 (m, 2H)	402.09 [M <sup>+</sup> , H <sup>+</sup> ], 803.30 [2M <sup>+</sup> + H <sup>+</sup> ].

241		tert-부틸 4-(벤조[b]티오펜-2-카보닐)피페라진-1-카르복실레이트	$\delta$ 1.48 (s, 9H), 3.48-3.57 (m, 4H), 3.70-3.79 (m, 4H), 7.37-7.44 (m, 2H), 7.49 (d, J= 0.3 Hz, 1H), 7.78-7.89 (m, 2H)	346.0 [M+, 100], 289.9 [68].
242		벤조[b]티오펜-2-일(4-(3-(2-메톡시페닐)-5-메틸-3H-1,2,3-트리아졸-4-카보닐)피페라진-1-일)메타논	$\delta$ 2.47 (s, 3H), 3.36 (s, br, 2H), 3.52 (s, br, 2H), 3.70 (s, br, 4H), 3.81 (s, 3H), 7.07 (dd, J = 8.3, 0.8 Hz, 1H), 7.13 (td, J = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 7.38-7.54 (m, 5H), 7.79-7.89 (m, 2H)	461.97 [M+ H+], 923.26 [2M+ H+].
243		벤조[b]티오펜-2-일(4-(1-(2-메톡시페닐)-5-메틸-3H-1,2,3-트리아졸-4-카보닐)피페라진-1-일)메타논	$\delta$ 2.40 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.84-4.01 (m, 6H), 4.38 (s, br, 2H), 7.08-7.16 (m, 2H), 7.35 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.38-7.46 (m, 2H), 7.51-7.58 (m, 2H), 7.81-7.91 (m, 2H)	461.97 [M+ H+], 923.26 [2M+ H+].

[0882] <실시예 244> 벤조[b]티오펜-2-일(피페라진-1-일)메타논 염산염의 제조

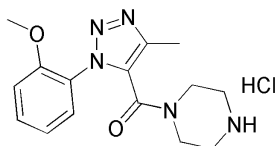


[0883]

[0884] 상기 실시예 241에서 제조된 화합물(850 mg, 2.45 mmol)을 1,4-다이옥산(10 mL)에 용해시키고, conc. HCl(3.0 mL)을 첨가한 후, 상온에서 15시간 동안 교반시켰다. 얇은 막 크로마토그래피(TLC) 확인 시, 새로운 스팟이 생성되면, 반응혼합물 중 생성된 백색 고체를 감압 여과하여 목적화합물(675 mg, 97%)을 얻었다.

[0885]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  3.42-3.56 (m, 4H), 4.07-4.21 (m, 4H), 7.57-7.67 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 8.02-8.15 (m, 2H); LC/MS 247.19 [M + H<sup>+</sup>], 493.13 [2M + H<sup>+</sup>].

[0886] <실시예 245> (3-(2-메톡시페닐)-5-메틸-3H-1,2,3-트리아졸-4-일)(피페라진-1-일)메타논 염산염의 제조

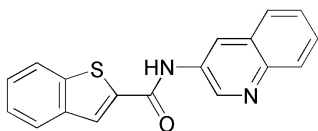


[0887]

[0888] 상기 실시예 240에서 제조된 화합물(112 mg, 0.279 mmol)을 1,4-다이옥산(2 mL)에 용해시키고, conc. HCl(0.5 mL)을 첨가한 후, 상온에서 2시간 동안 교반시켰다. 얇은 막 크로마토그래피(TLC) 확인 시, 새로운 스팟이 생성되면, 반응혼합물을 농축하고, 메탄올에 다시 용해시켰다. 상기 반응혼합물에 에틸아세테이트를 첨가하여 생성되는 침전물을 감압 여과하여 백색 고체의 목적화합물(87.5 mg, 93%)을 얻었다.

[0889]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.36 (s, 3H), 3.00 (s, br, 2H), 3.12 (s, br, 2H), 3.56 (s, br, 2H), 3.69 (s, br, 2H), 3.79 (s, 3H), 7.11-7.18 (m, 1H), 7.24-7.31 (m, 2H), 7.48-7.58 (m, 2H), 9.57 (s, br, 2H); LC/MS 302.08 [M + H<sup>+</sup>], 603.11 [2M + H<sup>+</sup>].

[0890] <실시예 246> N-(퀴놀린-3-일)벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드의 제조

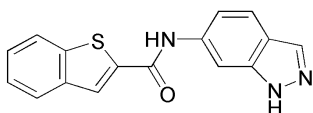


[0891]

[0892] 벤조[b]티오펜-2-카르복실산(50 mg, 0.28 mmol)을 다이클로로메탄(3 mL)에 용해시키고, 티오닐클로라이드( $\text{SOCl}_2$ , 0.50 mL)과 다이메틸포름아마이드(2 방울)를 첨가한 후, 50°C에서 20분 교반시켰다. 그 후, 반응혼합물을 감압농축하고, 다이클로로메탄(3 mL)에 푼 후, 퀴놀린-3-아민(50.0 mg, 0.347 mmol) 및 트라이에틸아민(100 mg, 0.988 mmol)을 첨가하고 상온에서 15시간 동안 교반시켰다. 얇은 막 크로마토그래피(TLC) 확인 시, 새로운 스팟이 생성되면, 반응혼합물을 감압농축하고, 분취 실리카겔 박층 크로마토그래피(preparative TLC, 에틸아세테이트/n-헥산=2/1)로 정제하여 백색 고체의 목적화합물(23.0 mg, 27%)을 얻었다.

[0893]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7.47-7.56 (m, 2H), 7.57-7.72 (m, 2H), 7.96-8.12 (m, 4H), 8.46 (s, 1H), 8.83 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1H), 9.17 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 1H), 10.98 (s, 1H); MS (EI)  $m/e$  304.0 ( $M^+$ , 12), 160.9 (100).

[0894] <실시예 247> N-(1H-인다졸-6-일)벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드의 제조

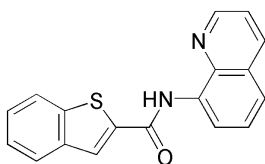


[0895]

[0896] 상기 실시예 246에서 퀴놀린-3-아민을 사용하는 대신에 1H-인다졸-6-아민을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 246과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물(34%)을 얻었다.

[0897]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7.40 (dd,  $J$  = 8.7, 1.7 Hz, 1H), 7.45-7.54 (m, 2H), 7.74 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 7.99-8.09 (m, 3H), 8.23 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 10.62 (s, 1H), 12.99 (s, 1H); MS (EI)  $m/e$  293.1 ( $M^+$ , 12), 161.0 (100).

[0898] <실시예 248> N-(퀴놀린-8-일)벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드의 제조

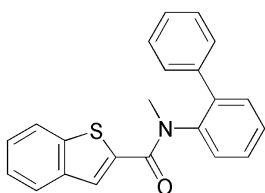


[0899]

[0900] 상기 실시예 17에서 3-클로로벤조[b]티오펜-2-카르복실산을 사용하는 대신에 벤조[b]티오펜-2-카르복실산을 사용하고, 바이페닐-2-아민을 사용하는 대신에 퀴놀린-8-아민을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 17과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물(42%)을 얻었다.

[0901]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7.47-7.57 (m, 2H), 7.65-7.73 (m, 2H), 7.79 (dd,  $J$  = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 8.06-8.15 (m, 2H), 8.40 (s, 1H), 8.49 (dd,  $J$  = 8.3, 1.6 Hz, 1H), 8.65 (dd,  $J$  = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 9.02 (dd,  $J$  = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 10.76 (s, 1H); LC/MS 305.04 [ $M + H^+$ ].

[0902] <실시예 249> N-(바이페닐-2-일)-N-메틸벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드의 제조



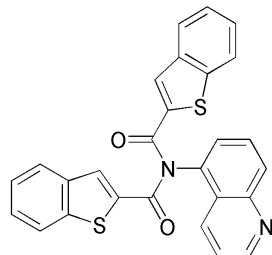
[0903]

[0904] 상기 실시예 216에서 제조된 화합물(50 mg, 0.152 mmol)에 용해시키고, 60% 소듐하이드라이드(7.9 mg, 0.197

mmol)를 첨가하고, 상온에서 20분 동안 교반시켰다. 상기 반응혼합물에 다이메틸설폭사이드(DMSO, 31.5 mg, 0.250 mmol)를 첨가하고 상온에서 1시간 동안 교반시켰다. 얇은 막 크로마토그래피(TLC) 확인 시, 새로운 스팟이 생성되면, 반응혼합물을 감압농축하고, 분취 실리카겔 박층 크로마토그래피(preparative TLC, 에틸아세테이트/n-헥산=1/3)로 정제하여 백색 고체의 목적화합물(40.1 mg, 77%)을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.17 (s, 3H), 7.04 (s, 1H), 7.19-7.54 (m, 11H), 7.61 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 7.8 Hz, 1H); LC/MS 344.12 [M + H<sup>+</sup>], 687.20 [2M + H<sup>+</sup>].

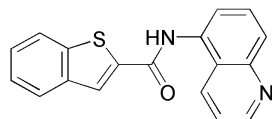
<실시예 250> N-(벤조[b]티오펜-2-카보닐)-N-(퀴놀린-5-일)벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드의 제조



상기 실시예 17에서 3-클로로벤조[b]티오펜-2-카르복실산 1당량을 사용하는 대신에 벤조[b]티오펜-2-카르복실산 2당량을 사용하고, 바이페닐-2-아민을 사용하는 대신에 퀴놀린-5-아민을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 17과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물(4%)을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.33-7.46 (m, 4H), 7.52 (dd, J = 8.6, 4.2, 1H), 7.59 (dd, J = 7.4, 1.0 Hz, 1H), 7.70-7.82 (m, 5H), 7.92 (s, 2H), 8.22 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 9.01 (dd, J = 4.2, 1.6 Hz, 1H); LC/MS 465.00 [M + H<sup>+</sup>], 929.33 [2M + H<sup>+</sup>].

<실시예 251> N-(퀴놀린-5-일)벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드의 제조



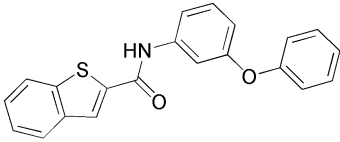
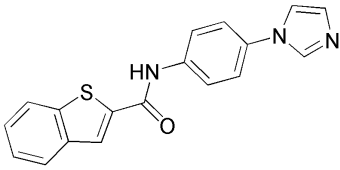
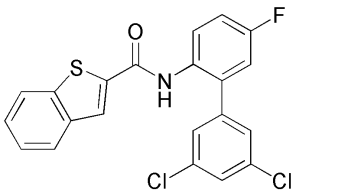
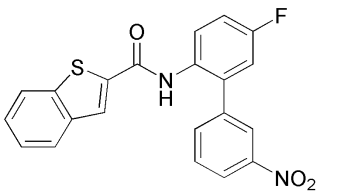
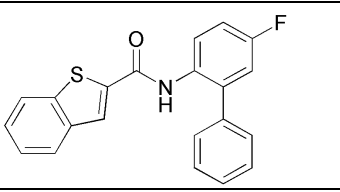
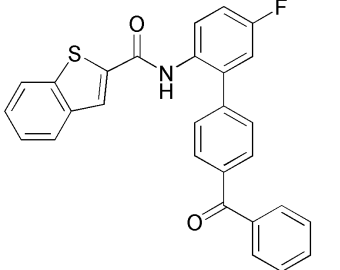
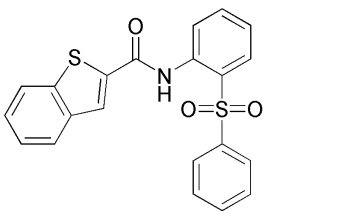
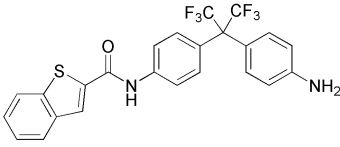
상기 실시예 233에서 3-메틸벤조[b]티오펜-2-카복실산을 사용하는 대신에 벤조[b]티오펜-2-카복실산을 사용하고, 2-아미노바이페닐을 사용하는 대신에 퀴놀린-5-아민을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 233과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물(43%)을 얻었다.

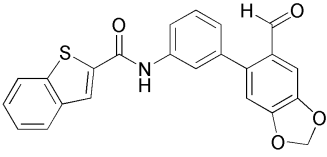
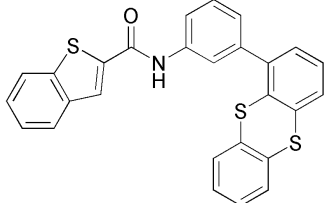
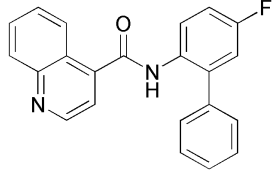
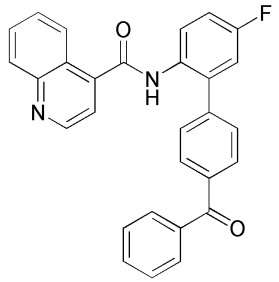
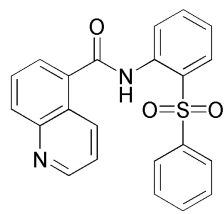
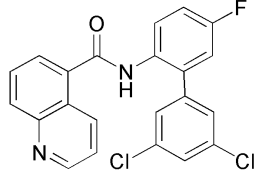
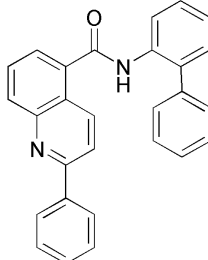
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.42-7.54 (m, 3H), 7.74 (dd, J = 8.4, 7.7, 1H), 7.86-7.95 (m, 3H), 8.01-8.09 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.26-8.32 (, 1H), 8.95 (dd, J = 4.2, 1.6 Hz, 1H); LC/MS 305.18 [M + H<sup>+</sup>], 609.18 [2M + H<sup>+</sup>].

<실시예 252 내지 268> 상기 실시예 17과 동일한 방법으로 수행하여 하기 표 40의 화합물을 제조하였다.

표 40

실시예	구조식	화합물명	<sup>1</sup> H NMR	LC/MS
252		N-(3-(벤질옥시)페닐)벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드	δ 5.10 (s, 2H), 6.76-6.83 (m, 1H), 7.08-7.14 (m, 1H), 7.22-7.28 (m, 1H), 7.29-7.50 (m, 7H), 7.54 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.84-7.92 (m, 3H)	360.16 [M+H <sup>+</sup> ], 719.33 [2M+H <sup>+</sup> ].
253		N-(3-벤질페닐)벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드	δ 4.12 (s, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.17-7.28 (m, 3H), 7.31-7.46 (m, 7H), 7.58 (s, 1H), 7.72-7.77 (m, 1H), 7.82-7.87 (m, 1H), 8.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H)	344.19 [M+H <sup>+</sup> ], 687.40 [2M+H <sup>+</sup> ].

254		N-(3-페녹시페닐)벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드	$\delta$ 4.12 (s, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.17-7.28 (m, 3H), 7.31-7.46 (m, 7H), 7.58 (s, 1H), 7.72-7.77 (m, 1H), 7.82-7.87 (m, 1H), 8.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H)	346.15 [M+H+]
255		N-(4-(1H-이미다졸-1-일)페닐)벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드	$\delta$ 7.08-7.13 (m, 1H), 7.44-7.56 (m, 2H), 7.67 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.73 (t, J = 1.3 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.99-8.11 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.38 (s, 1H)	320.14 [M+H+], 639.15 [2M+H+].
256		N-(3',5'-다이플로로-5-플루오로바이페닐-2-일)벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드	$\delta$ 7.04 (dd, J = 8.6, 2.9 Hz, 1H), 7.13-7.22 (m, 1H), 7.38 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 7.40-7.52 (m, 3H), 7.65 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.81-7.89 (m, 2H), 8.35 (dd, J = 9.1, 5.3 Hz, 1H)	416.11 [M+H+].
257		N-(5-플루오로-5'-나이트로바이페닐-2-일)벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드	$\delta$ 7.33-7.51 (m, 4H), 7.57 (dd, J = 8.7, 5.4 Hz, 1H), 7.70 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.88-7.96 (m, 2H), 8.01 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.18 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 10.4 (s, 1H)	393.12 [M+H+], 785.28 [2M+H+].
258		N-(5-플루오로바이페닐-2-일)벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드	$\delta$ 7.05 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 7.09-7.18 (m, 1H), 7.35-7.61 (m, 8H), 7.75-7.90 (m, 3H), 8.43 (dd, J = 9.0, 5.3 Hz, 1H)	348.06 [M+H+], 695.21 [2M+H+].
259		N-(4'-(벤조일)-5-플루오로바이페닐-2-일)벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드	$\delta$ 7.11 (dd, J = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 7.15-7.23 (m, 1H), 7.37-7.45 (m, 2H), 7.46-7.54 (m, 2H), 7.57-7.66 (m, 4H), 7.74 (s, 1H), 7.79-7.88 (m, 4H), 7.96-8.01 (m, 2H), 8.37 (dd, J = 9.0, 2.3 Hz, 1H)	452.09 [M+H+].
260		N-(2-(페닐설폰닐)페닐)벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드	$\delta$ 7.23-7.31 (m, 2H), 7.39-7.57 (m, 5H), 7.83-7.99 (m, 6H), 8.61 (dd, J = 8.4, 0.9 Hz, 1H), 10.76 (s, 1H)	394.07 [M+H+]
261		N-(4-(2-(4-아미노페닐)-1,1,1,3,3,3-헥사플루오로프로판-2-일)페닐)벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드	$\delta$ 7.87-7.93 (m, 3H), 7.83 (s, 1H), 7.66 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.40-7.51 (m, 4H), 7.15 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.65 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 3.82 (s, br, 2H)	495.06 [M+H+], 989.39 [2M+H+]

262		N-(3-(6-포르밀벤조[d][1,3]다이옥솔-5-일)페닐)벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드	$\delta$ 9.79 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.85-7.92 (m, 2H), 7.69-7.75 (m, 2H), 7.38-7.52 (m, 4H), 7.14 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.10 (s, 2H)	402.06 [M+H+]
263		N-(3-(1,3-벤조티안트렌-1-일)페닐)벤조[b]티오펜-2-카르복스아마이드	$\delta$ 47.13-7.28 (m, 5H), 7.34-7.54 (m, 6H), 7.61 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.77-7.89 (m, 3H), 7.91 (s, 1H), 7.94 (s, 1H)	468.01 [M+H+], 935.39 [2M+H+]
264		N-(5-플루오로바이페닐-2-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드	$\delta$ 7.07 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 7.15-7.23 (m, 1H), 7.29 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.35-7.48 (m, 5H), 7.54-7.61 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.75 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.40 (dd, J = 8.8, 5.3 Hz, ...)	343.14 [M+H+], 685.29 [2M+H+]
265		N-(4'-벤조일-5-플루오로바이페닐-2-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드	$\delta$ 7.14 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.23-7.29 (m, 1H), 7.37 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.57-7.66 (m, 2H), 7.69-7.81 (m, 4H), 7.87 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 8.12-8.19 (m, 2H), 8.32-8.39 (m, 1H), ...	447.17 [M+H+], 893.54 [2M+H+]
266		N-(2-(페닐설폰닐)페닐)퀴놀린-5-카르복스아마이드	$\delta$ 7.31-7.41 (m, 3H), 7.51-7.75 (m, 6H), 7.79-7.87 (m, 1H), 8.09 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 8.18-8.27 (m, 2H), 8.64 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 9.09 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 10.26 (s, br, 1H)	389.11 [M+H+], 777.43 [2M+H+]
267		N-(3',5'-다이클로로-5-플루오로바이페닐-2-일)퀴놀린-5-카르복스아마이드	$\delta$ 7.06 (dd, J = 8.5, 2.8 Hz, 1H), 7.17-7.26 (m, 1H), 7.28-7.42 (m, 4H), 7.52-7.67 (m, 2H), 7.71-7.81 (m, 1H), 8.08-8.17 (m, 2H), 8.20 (dd, J = 8.9, 5.2 Hz, 1H), 8.88 (d, J = 4.3 Hz, 1H)	411.02 [M+H+]
268		N-(바이페닐-2-일)-2-페닐퀴놀린-5-카르복스아마이드	$\delta$ 7.28-7.59 (m, 12H), 7.72-7.79 (m, 2H), 7.83 (s, 1H), 8.02-8.08 (m, 2H), 8.18 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 8.3 Hz, 1H)	401.18 [M+H+], 801.53 [2M+H+]

[0916]

<실시예 269 내지 272> 상기 실시예 85와 동일한 방법으로 수행하여 하기 표 41의 화합물을 제조하였다.

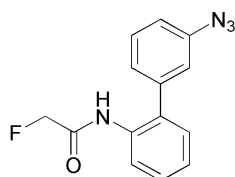
표 41

[0917]

실시예	구조식	화합물명	<sup>1</sup> H NMR	LC/MS
269		N-(5-플루오로-4'-((4-플루오로페닐)아미노)페닐)-2-일)벤조[b]티오오픈-2-카르복스아마이드	δ 2.36 (s, 1H), 5.96 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.8, 3.0 Hz, 1H), 7.13 (td, J = 8.6, 3.0 Hz, 1H), 7.29-7.48 (m, 10H), 7.60 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.69-7.75 (m, 1H), 7.77-7.85 (m, 2H), 8.40 (dd, J = 9.0, 5.3 Hz, 1H)	454.12 [M+ H+], 907.58 [2M+ H+]
270		N-(3-(6-((4-플루오로페닐)아미노)메틸)벤조[d][1,3]다iox솔-5-일)페닐)벤조[b]티오오픈-2-카르복스아마이드	δ 4.11 (s, 2H), 5.99 (s, 2H), 6.42-6.49 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.84 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 6.97 (s, 1H), 7.12 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.36-7.50 (m, 4H), 7.59-7.66 (m, 2H), 7.81 (s, 2H), 7.84-7.93 (m, 2H)	497.29 [M + H+]
271		2-플루오로-N-(5'-(5-((4-플루오로페닐)아미노)메틸)벤조[b]티오오픈-2-일)아세트아마이드	δ 4.39 (s, br, 1H), 4.73 (d, J = 0.3 Hz, 1H), 4.84-4.91 (m, 3H), 6.63 (s, 1H), 6.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.14-7.41 (m, 4H), 7.48 (s, 1H), 7.57-7.66 (m, 1H), 7.72-7.80 (m, 1H), 8.04 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.36-8.43 (m, 1H), 8.84-8.89 (m, 1H)	386.21 [M + H+]
272		N-(5'-(벤조[b]티오오픈-2-일)메틸아미노)바이페닐-2-일)-2-플루오로아세트아마이드	δ 4.63 (d, J = 0.8 Hz, 2H), 4.70 (d, J = 47.4 Hz, 2H), 6.64-6.69 (m, 1H), 6.70-6.78 (m, 2H), 7.15-7.41 (m, 8H), 7.66-7.73 (m, 1H), 7.76-7.81 (m, 1H), 8.27 (s, br, 1H), 8.39 (dd, J = 8.2, 0.8 Hz, 1H)	391.27[M+ H+], 781.62 [2M+ H+].

[0918]

<실시예 273> N-(5'-(4-아지도바이페닐-2-일)-2-플루오로아세트아마이드의 제조



[0919]

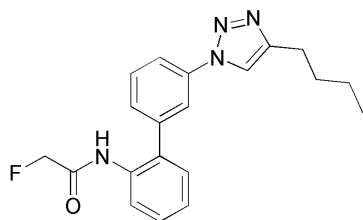
[0920]

상기 실시예 75에서 제조된 화합물(244 mg, 1.00 mmol)을 에틸아세테이트(2 mL) 및 물(0.3 mL)의 혼합용액에 용해시키고, conc. HCl(0.5 mL)을 0℃에서 적가한 후, 상온에서 5분 동안 교반시켰다. 상기 반응혼합물을 소듐 니트라이트 (NaNO<sub>2</sub>, 117 mg, 1.70 mmol) 수용액(1 mL)을 0℃에서 적가하고, 온도를 유지하면서 10분 동안 교반시키고, 소듐아자이드 (111 mg, 1.70 mmol) 수용액 (1 mL)을 첨가한 다음, 0℃에서 30분 동안 교반시켰다. 그 후, 상기 반응혼합물에 물을 가하여 반응을 종료시키고, 에틸아세테이트로 2회 추출하였다. 추출된 유기층을 마그네슘 설페이트로 건조시키고, 감압농축한 후, 재결정(다이클로로메탄/n-헥산)하여 옅은 갈색 고체의 목적화합물 (244 mg, 90%)을 얻었다.



[0921]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.83 (d,  $J$  = 47.4 Hz, 2H), 7.01-7.05 (m, 1H), 7.07-7.18 (m, 2H), 7.21-7.31 (m, 2H), 7.38-7.51 (m, 2H), 8.06 (s, br, 1H), 8.35 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H); LC/MS 271.32 [M + H<sup>+</sup>]

[0922] <실시예 274> N-(5'-(4-부틸-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)바이페닐-2-일)-2-플루오로아세트아마이드의 제조



[0923]

[0924] 상기 실시예 273에서 제조된 화합물(25.5 mg, 0.0994 mmol), 1-헥신(hexyne, 25.5 mg, 0.310 mmol), 소듐 L-아스코르베이트(4.4 mg, 0.022 mmol), 황산구리 5 수화물( $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ , 9.7 mg, 0.039 mmol) 및 트라이에틸아민(16.6 mg, 0.164 mmol)을 다이메틸포름아마이드(0.3 mL)에 용해시키고, 120°C 전자파(microwave) 반응기에서 10분 동안 교반시켰다. 그 후 얇은 막 크로마토그래피(TLC) 확인 시, 새로운 스팟이 생성되면, 반응혼합물을 농축하고, 분취 실리카겔 박층 크로마토그래피(preparative TLC, 에틸아세테이트/n-헥산=1/2)로 정제하여 백색 고체의 목적화합물(30.2 mg, 91%)을 얻었다.

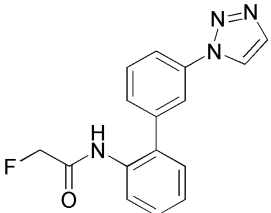
[0925]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.96 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3H), 1.43 (sextet,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 1.67-1.78 (m, 2H), 2.80 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 2.82 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 4.84 (d, 47.4 Hz, 2H), 7.29 (dd,  $J$  = 7.3, 1.0 Hz, 1H), 7.35 (dd,  $J$  = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.41-7.48 (m, 2H), 7.63 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 7.72-7.84 (m, 3H), 8.04 (s, br, 1H), 8.33 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H); LC/MS 353.32 [M + H<sup>+</sup>], 705.67 [2M + H<sup>+</sup>].

[0926] <실시예 275 내지 278> 상기 실시예 274과 동일한 방법으로 수행하여 하기 표 42의 화합물을 제조하였다.

표 42

[0927]

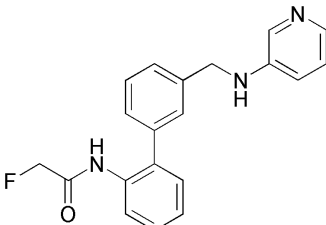
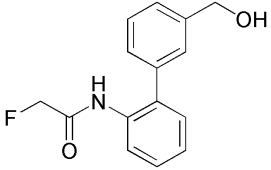
실시예	구조식	화합물명	$^1\text{H}$ NMR	LC/MS
275		2-플루오로-N-(5'-(4-페닐-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)바이페닐-2-일)아세트아마이드	$\delta$ 4.85 (d, 47.4 Hz, 2H), 7.28-7.33 (m, 1H), 7.35-7.42 (m, 2H), 7.43-7.52 (m, 3H), 7.64-7.72 (m, 1H), 7.84-7.95 (m, 4H), 8.06 (s, 1H), 8.33 (d, $J$ = 8.2 Hz, 1H)	373.27 [M+H <sup>+</sup> ], 745.64 [2M+H <sup>+</sup> ]
276		2-플루오로-N-(5'-(4-피리딘-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)바이페닐-2-일)아세트아마이드	$\delta$ 4.86 (d, 47.4 Hz, 2H), 7.26-7.32 (m, 2H), 7.37 (dd, $J$ = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.43-7.53 (m, 2H), 7.68 (t, $J$ = 7.9 Hz, 1H), 7.81 (dd, $J$ = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.84-7.93 (m, 2H), 8.07 (s, br, 1H), 8.23-8.29 (m, 1H), 8.34 (d, $J$ = 8.1 Hz, 1H), 8.60-8.64 (m, 1H), 8.65 (s, 1H)	374.21 [M+H <sup>+</sup> ], 747.59 [2M+H <sup>+</sup> ]
277		2-플루오로-N-(5'-(4-피리딘-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)바이페닐-2-일)아세트아마이드	$\delta$ 4.86 (d, 47.4 Hz, 2H), 7.29-7.34 (m, 1H), 7.35-7.54 (m, 4H), 7.65-7.74 (m, 1H), 7.83-7.91 (m, 2H), 8.06 (s, br, 1H), 8.28 (t, $J$ = 1.9 Hz, 1H), 8.29-8.35 (m, 2H), 8.63 (dd, $J$ = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 9.08 (d, $J$ = 1.8 Hz, 1H)	374.28 [M+H <sup>+</sup> ], 747.59 [2M+H <sup>+</sup> ]

278		N-(5'-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)바이페닐-2-일)-2-플루오로아세트아마이드	$\delta$ 4.84 (d, 47.4 Hz, 2H), 7.27-7.32 (m, 1H), 7.33-7.39 (m, 1H), 7.42-7.51 (m, 2H), 7.62-7.71 (m, 1H), 7.78-7.90 (m, 3H), 7.99-8.09 (m, 2H), 8.32 (d, J = 8.1 Hz, 1H)	297.25 [M+ H <sup>+</sup> ], 593.37 [2M+ H <sup>+</sup> ]
-----	---	--	--	---

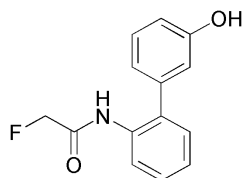
[0928] <실시예 279 내지 280> 상기 실시예 85와 동일한 방법으로 수행하여 하기 표 43의 화합물을 제조하였다.

표 43

[0929]

실시예	구조식	화합물명	<sup>1</sup> H NMR	LC/MS
279		2-플루오로-N-(5'-((피리딘-3-일아미노)페닐)-2-일)아세트아마이드	$\delta$ 4.41 (s, 2H), 4.80 (d, J = 47.4 Hz, 2H), 6.86-6.92 (m, 1H), 7.04-7.12 (m, 1H), 7.19-7.52 (m, 8H), 7.98 (s, br, 1H), 8.08 (s, br, 1H), 8.36 (d, J = 7.9 Hz, 1H)	336.20 [M+ H <sup>+</sup> ], 671.32 [2M+ H <sup>+</sup> ]
280		2-플루오로-N-(5'-(하이드록시메틸)페닐)-2-일)아세트아마이드	$\delta$ 2.00 (s, br, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.80 (d, J = 47.4 Hz, 2H), 7.19-7.33 (m, 3H), 7.36-7.51 (m, 4H), 8.13 (s, br, 1H), 8.35 (dd, J = 8.2, 0.8 Hz, 1H)	260.27 [M+ H <sup>+</sup> ], 519.35 [2M+ H <sup>+</sup> ]

[0930] <실시예 281> 2-플루오로-N-(5'-(하이드록시바이페닐-2-일)아세트아마이드의 제조

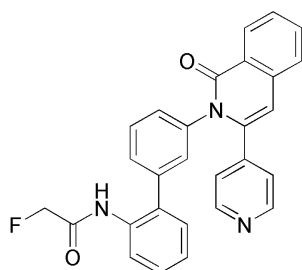


[0931]

[0932] 상기 실시예 67에서, 출발물질로서 실시예 64에서 제조된 화합물을 사용하는 대신에 실시예 127에서 제조된 화합물을 사용하고, 피리딘-4-보론산을 사용하는 대신에 3-(하이드록시메틸)페닐보론산을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 67과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물(51%)을 얻었다.

[0933] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  4.82 (d, J = 47.4 Hz, 2H), 5.43 (s, br, 1H), 6.79-6.95 (m, 3H), 7.17-7.43 (m, 4H), 8.18 (s, br, 1H), 8.35 (d, J = 8.2 Hz, 1H); LC/MS 246.20 [M + H<sup>+</sup>]

[0934] <실시예 282> 2-플루오로-N-(5'-(1-옥소-3-(피리딘-4-일)이소퀴놀린-2(1H)-일)바이페닐-2-일)아세트아마이드의 제조



[0935]

[0936] 단계 1:

[0937] 상기 실시예 75에서 제조된 화합물(210 mg, 0.861 mmol)과 4-피리딘카르복스알데하이드(92.2 mg, 0.861 mmol)를 에탄올(8 mL)에 용해시키고, 15시간 동안 환류교반하였다. 얇은 막 크로마토그래피(TLC)로 확인 시, 새로운 스팟이 생성되면, 상기 반응혼합물을 농축하여, 황색 오일의 혼합물을 별도의 정제없이 정량적으로 얻어 다음 반응에 사용하였다.

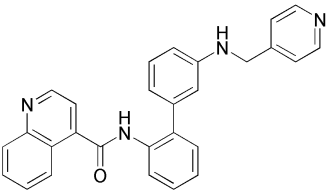
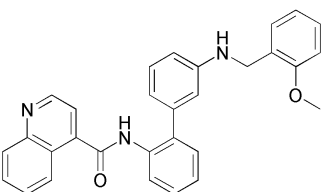
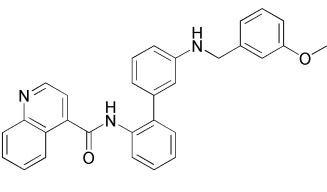
[0938] 단계 2:

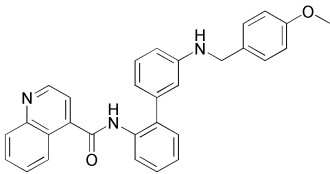
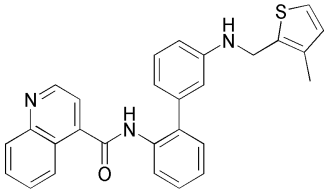
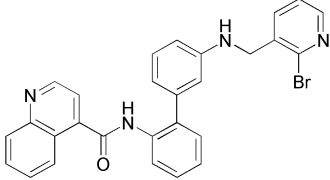
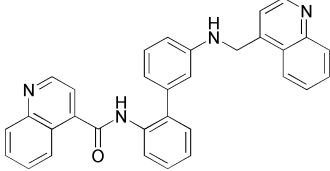
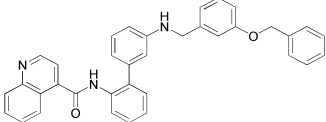
[0939] 상기 단계 1에서 얻은 혼합물(50.0 mg, 0.150 mmol), 프탈라이드(23 mg, 0.171 mmol), 중성  $Al_2O_3$ (36 mg, 0.35 mmol) 및 CsF(46 mg, 0.30 mmol)을 다이메틸포름아마이드(0.5 mL)에 용해시키고, 전자파(microwave) 반응기를 이용하여, 140℃에서 10분 동안 교반시켰다. 그 후, 반응혼합물을 농축하고, 분취 실리카겔 박층 크로마토그래피(preparative TLC, 에틸아세테이트/n-헥산=2/1)로 정제하여 옅은 황색 고체의 목적화합물(25.0 mg, 37%)을 얻었다.

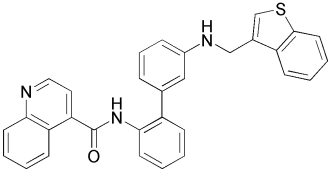
[0940]  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  4.89 (d, J = 47.1 Hz, 2H), 6.67 (s, 1H), 7.06-7.14 (m, 3H), 7.16-7.22 (m, 3H), 7.29 (s, 1H), 7.35-7.46 (m, 2H), 7.55-7.64 (m, 2H), 7.71-7.79 (m, 1H), 7.91 (s, br, 1H), 8.23 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.44-8.52 (m, 3H); LC/MS 450.27 [M + H<sup>+</sup>], 899.88 [2M + H<sup>+</sup>].

[0941] <실시예 283 내지 291> 상기 실시예 85와 동일한 방법으로 수행하여 하기 표 44의 화합물을 제조하였다.

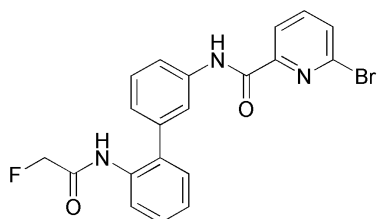
표 44

실시예	구조식	화합물명	$^1H$ NMR	LC/MS
283		N-(5'-(4-에틸아미노)-2-퀴놀린-4-카르복스아마이드	$\delta$ 4.31 (s, 2H), 4.77 (s, 1H), 6.52-6.61 (m, 2H), 6.77 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.16-7.41 (m, 5H), 7.43-7.63 (m, 2H), 7.73-7.82 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.17 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.44-8.67 (m, 4H), 8.94 (d, J = 4.3 Hz, 1H)	431.19 [M <sup>+</sup> H <sup>+</sup> ], 861.74 [2M <sup>+</sup> H <sup>+</sup> ]
284		N-(5'-(2-메톡시벤질아미노)-2-퀴놀린-4-카르복스아마이드	$\delta$ 3.81 (s, 3H), 4.27 (s, 2H), 6.59-6.70 (m, 3H), 6.77-6.87 (m, 2H), 7.13-7.36 (m, 7H), 7.43-7.51 (m, 1H), 7.52-7.62 (m, 1H), 7.69-7.78 (m, 1H), 7.95 (s, br, 1H), 8.13 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.88 (d, J = 4.4 Hz, 1H)	460.32 [M <sup>+</sup> H <sup>+</sup> ], 920.00 [2M <sup>+</sup> H <sup>+</sup> ]
285		N-(5'-(3-메톡시벤질아미노)-2-퀴놀린-4-카르복스아마이드	$\delta$ 3.69 (s, 3H), 4.08 (s, 2H), 6.50-6.56 (m, 2H), 6.64 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.05-7.14 (m, 3H), 7.15-7.29 (m, 4H), 7.39 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.62-7.70 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 4.5 Hz, 1H)	460.12 [M <sup>+</sup> H <sup>+</sup> ], 919.53 [2M <sup>+</sup> H <sup>+</sup> ]

286		N-(5'-(4-메톡시벤질아미노)바이페닐-2-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드	$\delta$ 3.69 (s, 3H), 4.16 (s, 2H), 6.52-6.61 (m, 2H), 6.64-6.74 (m, 2H), 6.75-6.82 (m, 2H) 7.06-7.34 (m, 6H), 7.37-7.45 (m, 1H), 7.48-7.57 (m, 1H), 7.66-7.74 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.84 (d, J = 3.6 Hz, 1H)	460.12 [M+ H+], 919.53 [2M+ H+]
287		N-(5'-((3-메틸티오펜-2-일)메틸아미노)바이페닐-2-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드	$\delta$ 2.17 (s, 3H), 4.31 (s, 2H), 6.60-6.67 (m, 2H), 6.71-6.80 (m, 2H), 7.01 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.18-7.38 (m, 5H), 7.43-7.52 (m, 1H), 7.53-7.62 (m, 1H), 7.70-7.79 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.91 (d, J = 4.3 Hz, 1H)	450.14 [M+ H+], 899.41 [2M+ H+]
288		N-(5'-((2-브로모피리딘-3-일)메틸아미노)바이페닐-2-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드	$\delta$ 4.30 (s, 2H), 4.42 (s, br, 1H), 6.48-6.58 (m, 2H), 6.75 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.98-7.09 (m, 1H), 7.14-7.36 (m, 4H), 7.40-7.61 (m, 3H), 7.68-7.78 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.14-8.26 (m, 2H), 8.49 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.88 (d, J = 3.3 Hz, 1H)	509.09 [M+ H+]
289		N-(5'-(퀴놀린-4-일메틸아미노)바이페닐-2-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드	$\delta$ 4.77 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 6.41-6.50 (m, 1H), 6.60 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.08-7.17 (m, 1H), 7.29-7.64 (m, 8H), 7.70-7.81 (m, 2H), 7.87 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.99-8.09 (m, 2H), 8.15 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.94 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 10.19 (s, 1H)	481.23 [M+ H+]
290		N-(5'-(3-(벤질옥시)벤질아미노)바이페닐-2-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드	$\delta$ 4.20 (s, 2H), 5.01 (s, 2H), 6.54-6.63 (m, 2H), 6.70 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.80-6.88 (m, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.13-7.24 (m, 2H), 7.27-7.42 (m, 9H), 7.42-7.50 (m, 1H), 7.68-7.76 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.87 (d, J = 4.2 Hz, 1H)	536.28 [M+ H+]

291		N-(5'-(벤조[b]티오펜-3-일메틸아미노)-2-퀴놀린-4-카르복스아마이드	$\delta$ 4.09 (s, br, 1H), 4.45 (s, 2H), 6.61-6.69 (m, 2H), 6.75 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.18-7.58 (m, 9H), 7.65-7.76 (m, 2H), 7.81-7.89 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.88 (d, J = 4.2 Hz, 1H)	486.09 [M+H <sup>+</sup> ], 971.64 [2M+H <sup>+</sup> ]
-----	---	--	---	---

[0943] <실시예 292> 6-브로모-N-(2'-(2-플루오로아세트아미도)바이페닐-3-일)피콜린아마이드의 제조

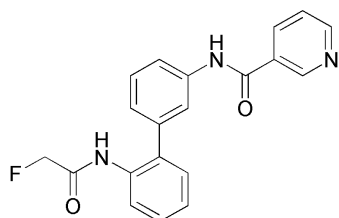


[0944]

[0945] 상기 실시예 17에서 3-클로로벤조[b]티오펜-2-카르복실산을 사용하는 대신에 6-브로모피콜린산을 사용하고, 바이페닐-2-아민을 사용하는 대신에 실시예 75에서 제조된 화합물을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 17과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물(49%)을 얻었다.

[0946] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  4.85 (d, J = 47.4 Hz, 2H), 7.16-7.25 (m, 2H), 7.35 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.38-7.45 (m, 1H), 7.52 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.74-7.84 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 8.26 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 9.77 (s, 1H); LC/MS 428.02 [M + H<sup>+</sup>].

[0947] <실시예 293> N-(2'-(2-플루오로아세트아미도)바이페닐-3-일)니코틴아마이드의 제조



[0948]

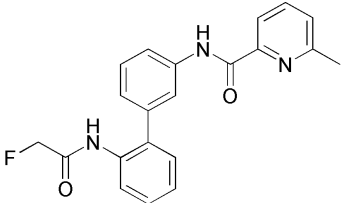
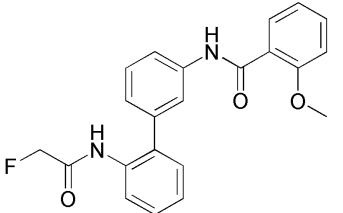
[0949] 상기 실시예 16에 있어서, 4-아미노 바이페닐을 사용하는 대신에 실시예 75에서 제조된 화합물을 사용하고, 아세틸클로라이드를 사용하는 대신에 니코티노일 클로라이드를 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 16과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물(86%)을 얻었다.

[0950] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  4.85 (d, J = 47.3 Hz, 2H), 7.15-7.51 (m, 6H), 7.64-7.75 (m, 3H), 8.10-8.29 (m, 3H), 8.44 (s, 1H), 8.74 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 9.09 (d, J = 1.8 Hz, 1H); LC/MS 350.08 [M + H<sup>+</sup>], 699.26 [2M + H<sup>+</sup>].

[0951] <실시예 294 내지 295> 상기 실시예 17과 동일한 방법으로 수행하여 하기 표 45의 화합물을 제조하였다.

표 45

[0952]

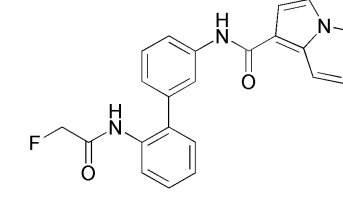
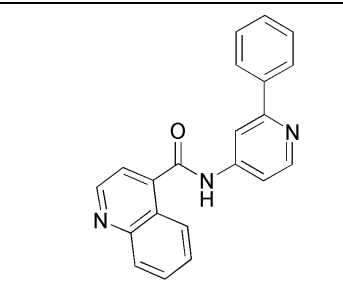
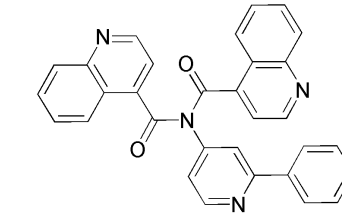
실시예	구조식	화합물명	<sup>1</sup> H NMR	LC/MS
294		N-(2'-(2-플루오로아세트아미도)바이페닐-3-일)-6-메틸피콜린아마이드	δ 2.64 (s, 3H), 4.84 (d, J = 47.3 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.19-7.24 (m, 1H), 7.31-7.44 (m, 3H), 7.46-7.54 (m, 1H), 7.75-7.90 (m, 3H), 8.10 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 10.18 (s, 1H)	364.10 [M + H <sup>+</sup> ], 727.41 [2M + H <sup>+</sup> ]
295		N-(2'-(2-플루오로아세트아미도)바이페닐-3-일)-2-메톡시벤즈아마이드	δ 4.06 (s, 3H), 4.84 (d, J = 47.4 Hz, 2H), 7.12-7.25 (m, 4H), 7.32-7.61 (m, 4H), 7.72 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.16-8.23 (m, 1H), 8.28 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 9.92 (s, 1H)	379.00 [M + H <sup>+</sup> ]

[0953]

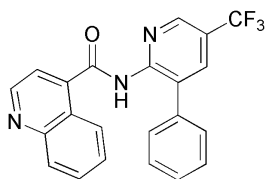
<실험예 296 내지 298> 상기 실시예 127과 동일한 방법으로 수행하여 하기 표 46의 화합물을 제조하였다.

표 46

[0954]

실시예	구조식	화합물명	<sup>1</sup> H NMR	LC/MS
296		N-(2'-(2-플루오로아세트아미도)바이페닐-3-일)피콜린진-1-카르복스아마이드	δ 4.84 (d, J = 47.4 Hz, 2H), 6.56 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 6.68-6.78 (m, 2H), 7.13 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.18-7.25 (m, 1H), 7.29-7.51 (m, 4H), 7.68 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.82-7.94 (m, 3H), 8.20 (s, 1H), 8.34 (d, J = 8.1 Hz, 1H)	388.03 [M + H <sup>+</sup> ], 775.27 [2M + H <sup>+</sup> ]
297		N-(2-페닐피리딘-4-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드	δ 7.40-7.57 (m, 3H), 7.67-7.85 (m, 2H), 7.80 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.86 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 8.10-8.20 (m, 2H), 8.31 (s, 1H), 8.62 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 9.08 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 11.23 (s, 1H)	326.02 [M + H <sup>+</sup> ], 651.20 [2M + H <sup>+</sup> ]
298		N-(2-페닐피리딘-4-일)-N-(퀴놀린-4-카보닐)퀴놀린-4-카르복스아마이드	δ 7.23-7.29 (m, 1H), 7.37-7.51 (m, 5H), 7.57-7.85 (m, 7H), 7.98 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.06 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.68 (d, J = 4.3 Hz, 2H), 8.77 (d, J = 5.3 Hz, 1H)	481.03 [M + H <sup>+</sup> ], 961.11 [2M + H <sup>+</sup> ]

[0955] <실시예 299> N-(3-페닐-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드의 제조



[0956]

[0957] 상기 실시예 17에서 3-클로로벤조[b]티오펜-2-카르복실산을 사용하는 대신에 퀴놀린-4-카르복실산을 사용하고, 바이페닐-2-아민을 사용하는 대신에 3-페닐-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-아민을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 17과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물(31%)을 얻었다.

[0958]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.34 (d,  $J$  = 4.2 Hz, 1H), 7.39-7.57 (m, 6H), 7.69-7.78 (m, 1H), 7.89-7.95 (m, 1H), 7.97 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 8.10 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.86 (d,  $J$  = 3.9 Hz, 1H); LC/MS 393.90 [M + H<sup>+</sup>], 787.02 [2M + H<sup>+</sup>].

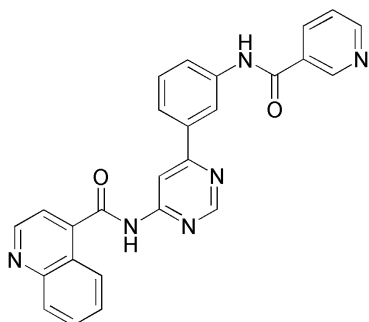
[0959] <실시예 300 내지 301> 상기 실시예 67과 동일한 방법으로 수행하여 하기 표 47의 화합물을 제조하였다.

표 47

[0960]

실시예	구조식	화합물명	$^1\text{H}$ NMR	LC/MS
300		N-(6-(3-아미노페닐)피리미딘-4-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드	$\delta$ 3.87 (s, 2H), 6.82-6.88 (m, 1H), 7.27-7.35 (m, 1H), 7.49-7.57 (m, 2H), 7.60 (d, $J$ = 4.2 Hz, 1H), 7.63-7.72 (m, 1H), 7.77-7.86 (m, 1H), 8.21 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 8.31 (d, $J$ = 8.7 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 9.02 (d, $J$ = 4.2 Hz, 2H)	342.06 [M+H <sup>+</sup> ], 683.20 [2M+H <sup>+</sup> ]
301		N-(6-(4-아미노페닐)피리미딘-4-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드	$\delta$ 5.83 (s, 2H), 6.70 (d, $J$ = 8.7 Hz, 2H), 7.65-7.78 (m, 2H), 7.81-7.96 (m, 3H), 8.15 (t, $J$ = 9.3 Hz, 2H), 8.61 (s, 1H), 8.85 (d, $J$ = 0.9 Hz, 1H), 9.05 (d, $J$ = 4.2 Hz, 1H), 11.60 (s, 1H)	342.06 [M+H <sup>+</sup> ]

[0961] <실시예 302> N-(6-(3-(니코틴아미도)페닐)피리미딘-4-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드의 제조



[0962]

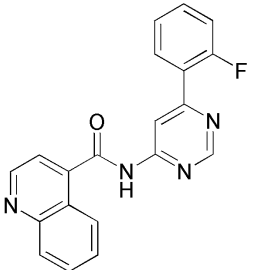
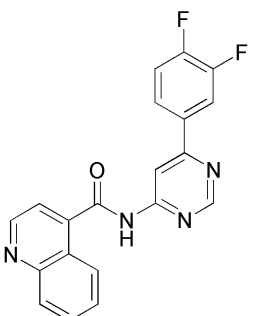
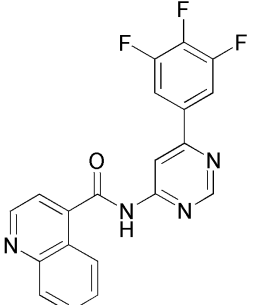
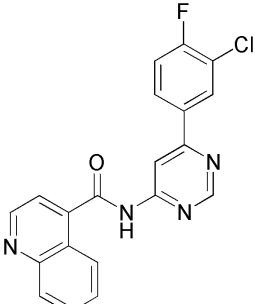
[0963] 상기 실시예 17에서 3-클로로벤조[b]티오펜-2-카르복실산을 사용하는 대신에 니코틴산을 사용하고, 바이페닐-2-아민을 사용하는 대신에 실시예 300에서 제조된 화합물을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 17과 동일한

방법으로 수행하여 목적화합물(8%)을 얻었다.

[0964]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$  + 1 방울  $\text{MeOH-d}_4$ ):  $\delta$  7.46-7.52 (m, 1H), 7.59 (t,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 7.66-7.74 (m, 2H), 7.84 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 7.95 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 8.16-8.28 (m, 3H), 8.33 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.72-8.78 (m, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 9.05 (d,  $J$  = 4.2 Hz, 1H), 9.16 (s, 1H); LC/MS 446.97 [M + H<sup>+</sup>], 893.34 [2M + H<sup>+</sup>].

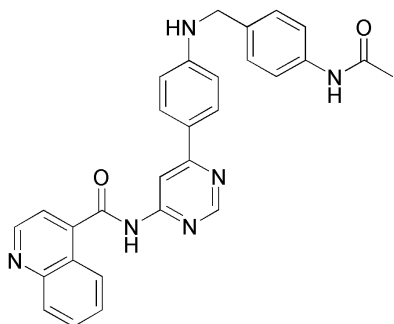
[0965] <실시예 303 내지 306> 상기 실시예 67과 동일한 방법으로 수행하여 하기 표 48의 화합물을 제조하였다.

표 48

실시예	구조식	화합물명	$^1\text{H}$ NMR	LC/MS
303		N-(6-(2-플루오로페닐)피리미딘-4-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드	$\delta$ 7.19-7.38 (m, 2H), 7.46-7.56 (m, 1H), 7.63 (d, $J$ = 4.5 Hz, 1H), 7.63-7.72 (m, 1H), 7.78-7.88 (m, 1H), 8.12 (td, $J$ = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 8.21 (d, $J$ = 8.1 Hz, 1H), 8.32 (d, $J$ = 7.8 Hz, 1H), 8.82-8.96 (m, 3H), 9.04 (d, $J$ = 4.5 Hz, 1H)	344.89 [M+ H <sup>+</sup> ], 688.87 [2M+ H <sup>+</sup> ]
304		N-(6-(3,4-다이플루오로페닐)피리미딘-4-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드	$\delta$ 7.28-7.39 (m, 1H), 7.62 (d, $J$ = 4.2 Hz, 1H), 7.69 (t, $J$ = 7.5 Hz, 1H), 7.78-7.88 (m, 1H), 7.91-7.99 (m, 1H), 8.03-8.14 (m, 1H), 8.22 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 8.32 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 9.04 (d, $J$ = 4.5 Hz, 1H)	362.89 [M+ H <sup>+</sup> ], 724.71 [2M+ H <sup>+</sup> ]
305		N-(6-(3,4,5-트라이플루오로페닐)피리미딘-4-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드	$\delta$ 7.63 (d, $J$ = 4.5 Hz, 1H), 7.65-7.76 (m, 1H), 7.79-7.95 (m, 3H), 8.23 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 8.32 (d, $J$ = 7.8 Hz, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 9.05 (d, $J$ = 4.2 Hz, 1H)	361.1 [M+ H <sup>+</sup> ]
306		N-(6-(3-클로로-4-플루오로페닐)피리미딘-4-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드	$\delta$ 7.31 (t, $J$ = 8.9 Hz, 1H), 7.64 (d, $J$ = 4.3 Hz, 1H), 7.66-7.74 (m, 1H), 7.79-7.88 (m, 1H), 8.06-8.14 (m, 1H), 8.23 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 8.27-8.37 (m, 2H), 8.72 (s, 1H), 8.83 (d, $J$ = 1.2 Hz, 1H), 8.92 (d, $J$ = 1.2 Hz, 1H), 9.06 (d, $J$ = 4.3 Hz, 1H)	379.1 [M+ H <sup>+</sup> ]



[0967] <실시예 307> N-(6-(4-(4-아세트아미도벤질아미노)페닐)피리미딘-4-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드의 제조

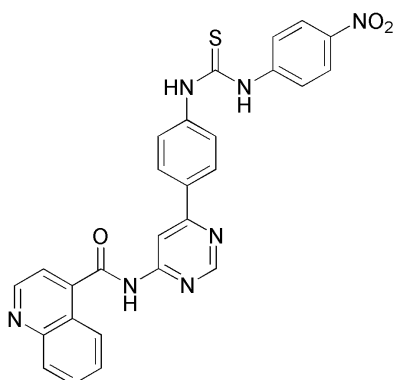


[0968]

[0969] 상기 실시예 85에서, 출발물질로 실시예 83에서 제조된 화합물을 사용하는 대신에 실시예 197에서 제조된 화합물을 사용하고, (4-플루오로페닐)메탄아민을 사용하는 대신에 N-(4-(아미노메틸)페닐)아세트아마이드를 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 85와 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물(26%)을 얻었다.

[0970]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2.02 (s, 3H), 4.31 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 6.74 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.91-6.98 (m, 1H), 7.29 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.67-7.73 (m, 1H), 7.75 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.82-7.88 (m, 1H), 7.93 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.11-8.17 (m, 2H), 8.60 (s, 1H), 8.84 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 9.04 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 9.91 (s, 1H), 11.60 (s, 1H); LC/MS 488.99 [M + H<sup>+</sup>], 977.38 [2M + H<sup>+</sup>].

[0971] <실시예 308> N-(6-(4-(3-(4-나이트로페닐)티오우레이도)페닐)피리미딘-4-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드의 제조

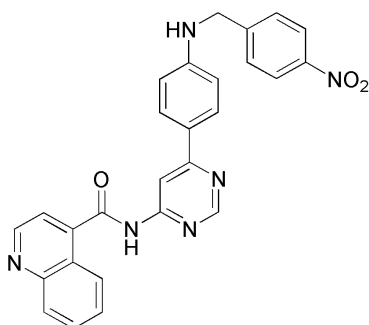


[0972]

[0973] 상기 실시예 93에서, 출발물질로서 실시예 75에서 제조된 화합물을 사용하는 대신에 실시예 301에서 제조된 화합물을 사용하고, 페닐이소티오시아네이트를 사용하는 대신에 4-나이트로페닐이소티오시아네이트를 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 93과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물(63%)을 얻었다.

[0974]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.68-7.75 (m, 1H), 7.76-7.81 (m, 3H), 7.83-7.91 (m, 3H), 8.11-8.27 (m, 6H), 8.80 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 9.03 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 9.06 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 10.56 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 11.82 (s, 1H); 521.91 [M + H<sup>+</sup>].

[0975] <실시예 309> N-(6-(4-(4-나이트로벤질아미노)페닐)피리미딘-4-일)퀴놀린-4-카르복스아마이드의 제조



[0976]

- [0977] 상기 실시예 85에서, 출발물질로 실시예 83에서 제조된 화합물을 사용하는 대신에 실시예 197에서 제조된 화합물을 사용하고, (4-플루오로페닐)메탄아민을 사용하는 대신에 (4-나이트로페닐)메탄아민을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 85와 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물(8%)을 얻었다.
- [0978]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  4.55 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 6.74 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.18 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.59-7.78 (m, 4H), 7.82-7.89 (m, 1H), 7.94 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.10-8.18 (m, 2H), 8.23 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.60 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.85 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 9.04 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 11.62 (s, 1H); LC/MS 476.85 [M + H].
- [0979] <실험예 1> 인플루엔자 바이러스에 대한 항바이러스 활성 평가 1
- [0980] 본 발명에 따른 화학식 1의 화합물의 인플루엔자 바이러스에 대한 항바이러스 활성을 평가하기 위하여 세포 병변 효과 감소에 대한 하기와 같은 실험을 수행하였다.
- [0981] 1. 준비
- [0982] MDCK(Madin-Darby canine kidney) 세포는 미국 ATCC에서 구입하였으며, 10% 소혈청(fetal bovine serum, FBS)이 포함된 MEM(minimal essential medium)에서 배양하였으며, 배양기의 온도는 37℃, 이산화탄소 농도는 5%로 유지하였다.
- [0983] 인플루엔자 바이러스 A/Puerto Rico/8/1934 (H1N1) (이하, "PR8"이라 함)와 A/Hong Kong/8/1968 (H3N2) (이하, "HK"이라 함)는 ATCC에서 구입하였으며, 10일된 계란에 접종하여 37℃에서 증식시켰다.
- [0984] 인플루엔자 바이러스 B/Brisbane/60/2008 (이하, "BB"이라 함)는 미국 질병관리본부[the Center for Disease Control and Prevention (CDC), Atlanta, GA]에서 분양한 것이며, 한국 질병관리본부를 통해 입수하였다. 인플루엔자 바이러스 A/Taiwan/1/1986 (H1N1) (이하, "TWA"이라 함)와 B/Panama/45/1990 (이하, "PNM"이라 함)는 한국 질병관리본부로부터 분양을 받은 것이다. 그 외의 타입 B 인플루엔자 바이러스인 B/Taiwan/2/62 (이하, "TWB"이라 함)와 B/Lee/1940 (이하, "LE"이라 함)는 미국 ATCC에서 구입하였다.
- [0985] HK 바이러스를 제외한 모든 바이러스는 MDCK 세포에 감염시켜 증식시켰다. 이때 배양액에는 혈청이 없는 상태이며, 2 g/ml의 TPCK-트립신(Sigma, St. Louis, MO)이 첨가되었다. 배양 온도는 LE와 BB는 35℃, TWA, PNM 그리고 TWB는 33℃를 유지하였다. 감염 3일 후에, 계란의 요막 액(allantoic fluids) 또는 세포 배양액을 1,000 rpm에서 5 분간 원심분리하여 불순물을 정제함으로써 증식된 바이러스를 획득하였다. 바이러스 역가는 닭 적혈구에 포함된 혈구응집소(hemagglutinin, HA)를 이용하거나, MDCK 세포에 바이러스를 감염시켜 바이러스 플라크(plaque) 수를 측정하였다. 각 바이러스를 분주하여 70℃에서 보관하였다.
- [0986] 2. 세포 병변 효과(cytopathic effect)의 감소 평가
- [0987] 96-웰 플레이트에 충분히 자란 MDCK 세포를 인산완충식염수(phosphate-buffered saline, PBS)로 세척을 한 뒤, 50-100 플라크 형성 단위 (plaque forming units, PFU)의 인플루엔자 바이러스를 웰 마다 접종하였다. 1시간 가량 바이러스가 세포에 감염이 되도록 방치하는데, 이때 TWA 및 PNM 바이러스는 33℃에서, HK 바이러스는 35℃에서 감염이 되도록 하였다. 바이러스가 포함된 배양액을 제거하고 인산 완충 식염수로 세척을 한 후, 각 실시예 화합물이 다양한 농도로 희석된 2  $\mu\text{g/ml}$  TPCK-트립신 포함 MEM 배양액을 웰 마다 첨가하였다. 감염 후 3일째 되는 날, 아세트초산 플루오레세인(FDA, fluorescein diacetate)을 이용하여 세포 생존도(cell viability)를 측정하였다(비특허문헌 8 및 9 참조).
- [0988] 보다 구체적으로, 세포 배양액을 제거하고 웰 마다 100  $\mu\text{l}$ 의 아세트초산 플루오레세인 용액(FDA, 300 g/ml)을 첨가하고 35℃에서 20 분간 방치하고, 485 nm에서 흡광, 538 nm에서 발광이 일어나도록 설정하여, 형광측정기(모델명: SpectraMax M3 plate reader, 제조사: Molecular Devices, Sunnyvale, CA)를 이용하여 형광의 세기를 측정하였다. 이때, 50% 세포 독성 농도(CC<sub>50</sub>, 정상 세포의 50%의 손상을 가하는 화합물의 농도) 및 50% 유효 농도(EC<sub>50</sub>, 바이러스 감염으로 인한 세포 독성을 50% 정상화시키는 농도)를 계산하였으며, 대조군으로는 종래의 표준 항바이러스제인 아만타딘(AMT; Sigma), 오셀타미버 카르복실레이트(oseltamivir carboxylate)(OSV-C; US Biological, Swampscott, MA) 및 리바비린(RBV; Sigma)이 사용되었으며, 세포독성 여부를 확인하기 위하여, 바이러스가 감염되지 않은 정상 세포에 각 실시예 화합물을 처리하여 세포손상 정도를 평가하였다. 그 결과를 하기 표 49에 나타내었다.

【표 49】

실시예	EC <sub>50</sub> (μM)			CC <sub>50</sub>	실시예	EC <sub>50</sub> (μM)			CC <sub>50</sub>
	TVA	PM	HK			TVA	PM	HK	
1	>60	42.95	31.09	>60	157	6.21	<1.2	8.12	>100
2	>100	>100	>100	>100	158	<1.2	<1.2	2.28	>100
3	>100	N/T	N/T	>100	159	6.65	>100	26.3	>100
4	>100	72.39	69.72	>100	160	>100	10.01	87.65	>100
5	>100	>100	>100	>100	161	2.36	1.39	5.79	75.98
6	>100	>100	>100	>100	162	7.33	3.9	>100	>100
7	>100	<1.2	>100	>100	163	33.3	2.74	6.54	>100
8	>20.4	>20.4	8.6	20.4	164	<1.2	<1.2	3.58	>100
9	>17.2	>17.2	>17.2	17.2	165	15.45	17.24	89.26	66.23
10	>100	>100	>100	>100	166	2.86	>100	73.86	>100
11	4.2	2.4	5.5	>100	167	>100	>100	>100	>100
12	12.5	3.2	13.4	>100	168	>31.63	>31.63	29.87	31.63
13	>100	>100	>100	>100	169	22.19	28.27	67.59	>100
14	<1.2 2.54	<1.23 >100	<1.2 1.73	>100 >100	170	13.00	19.76	26.40	79.02
15	>100	>100	>100	>100	171	6.73	6.75	>27.06	27.06
16	>100	>100	>100	>100	172	20.46	7.7	49.6	>100
17	>100	3.89	>100	>100	173	46.05	24.96	>100	>100
18	>100	>100	>100	<100	174	29.97	11.10	>51.14	51.14
19	>100	>100	>100	>100	175	27.85	10.78	59.89	>100

[0989]

20	>100	>100	>100	<100	176	25.33	>100	28.02	>100
21	82.38	>100	65.23	>100	177	21.27	7.70	20.23	50.98
22	>100	>100	>100	>100	178	>100	>100	>100	>100
23	>100	57.74	86.09	>100	179	20.74	10.10	>56.34	56.34
24	2.14	<8.61	<8.61	8.61	180	>100	>100	>100	>100
25	71.92	>100	>100	>100	181	14.32	4.61	>55.66	55.66
26	<46.57	<46.57	<46.57	46.57	182	6.82	>100	22.89	>100
27	30.30	>100	>100	>100	183	4.01	2.34	62.45	>100
28	>100	16.28	>100	>100	184	30.63	2.66	>77.30	77.30
29	10.18	8.98	>100	>100	185	>100	>100	>100	>100
30	>1.99	>1.99	>1.99	1.99	186	>100	>100	>100	>100
31	>7.12	<1.2	>7.12	7.12	187	4.61	<1.2	18.50	60.69
32	49.70	75.98	67.41	>100	188	17.89	3.80	71.11	>100
33	>100	>100	>100	>100	189	6.42	>100	14.62	>100
34	56.78	>100	>100	>100	190	13.76	1.34	17.79	>100
35	>100	78.03	57.74	>100	191	5.34	4.77	28.15	>100
36	7.70	2.62	7.12	>100	192	>100	2.69	80.27	>100
37	>100	>100	>100	>100	193	4.93	<1.2	51.73	>100
38	>100	>100	>100	>100	194	>100	6.42	>100	>100
39	>81.12	31.25	>81.12	81.12	195	90.50	87.17	>100	>100
40	>100	>100	>100	>100	196	>100	83.27	>100	>100

[0990]

41	>100	>100	>100	>100	197	>100	25.33	>100	>100
42	>7.57	>7.57	>7.57	7.57	198	19.59	12.28	>100	>100
43	35.56	17.03	87.65	>100	199	>75.21	>75.21	>75.21	75.21
44	69.34	>100	93.36	>100	200	31.36	<1.2	26.34	>100
45	>6.25	1.85	>6.25	6.25	201	19.45	<1.2	>100	>100
46	>51.53	6.59	>51.53	51.53	202	15.90	<1.2	22.48	>100
47	>15.10	3.35	>15.10	15.10	203	>100	<1.2	75.00	>100
48	>41.09	10.01	>41.09	41.09	204	<1.2	<1.2	>100	>100
49	>100	>100	>100	>100	205	1.48	<1.2	>100	>100
50	50.86	5.34	21.85	>100	206	>100	>100	>100	>100
51	78.34	5.15	>100	>100	207	>100	>100	>100	>100
52	52.57	3.29	18.95	>100	208	>88.51	>88.51	33.30	88.51
53	>100	>100	>100	>100	209	57.74	18.31	3.05	>100
54	>100	95.86	>100	>100	210	>100	>100	5.96	>100
55	95.86	100	82.38	>100	211	54.68	>100	52.61	>100
56	>27.87	>27.87	>27.87	27.87	212	11.10	33.30	33.30	>100
57	>16.02	<1.2	>16.02	16.02	213	N/T	N/T	N/T	N/T
58	>6.42	1.67	>6.42	6.42	214	N/T	N/T	N/T	N/T
59	6.29	3.06	8.14	>100	215	N/T	N/T	N/T	N/T
60	8.27	>22.42	>22.42	22.42	216	<6.7	<6.7	>19.17	19.17
61	32.13	8.88	>51.02	51.02	217	60	<6.7	38.31	>60

[0991]



41	>100	>100	>100	>100	197	>100	25.33	>100	>100
42	>7.57	>7.57	>7.57	7.57	198	19.59	12.28	>100	>100
43	35.56	17.03	87.65	>100	199	>75.21	>75.21	>75.21	75.21
44	69.34	>100	93.36	>100	200	31.36	<1.2	26.34	>100
45	>6.25	1.85	>6.25	6.25	201	19.45	<1.2	>100	>100
46	>51.53	6.59	>51.53	51.53	202	15.90	<1.2	22.48	>100
47	>15.10	3.35	>15.10	15.10	203	>100	<1.2	75.00	>100
48	>41.09	10.01	>41.09	41.09	204	<1.2	<1.2	>100	>100
49	>100	>100	>100	>100	205	1.48	<1.2	>100	>100
50	50.86	5.34	21.85	>100	206	>100	>100	>100	>100
51	78.34	5.15	>100	>100	207	>100	>100	>100	>100
52	52.57	3.29	18.95	>100	208	>88.51	>88.51	33.30	88.51
53	>100	>100	>100	>100	209	57.74	18.31	3.05	>100
54	>100	95.86	>100	>100	210	>100	>100	5.96	>100
55	95.86	100	82.38	>100	211	54.68	>100	52.61	>100
56	>27.87	>27.87	>27.87	27.87	212	11.10	33.30	33.30	>100
57	>16.02	<1.2	>16.02	16.02	213	N/T	N/T	N/T	N/T
58	>6.42	1.67	>6.42	6.42	214	N/T	N/T	N/T	N/T
59	6.29	3.06	8.14	>100	215	N/T	N/T	N/T	N/T
60	8.27	>22.42	>22.42	22.42	216	<6.7	<6.7	>19.17	19.17
61	32.13	8.88	>51.02	51.02	217	60	<6.7	38.31	>60

[0992]

62	>100	78.10	>100	>100	218	>60	>60	>60	>60
63	>100	9.31	>100	>100	219	>60	14.19	>60	>60
64	>100	19.25	58.84	>100	220	>60	>60	>60	>60
65	29.36	5.34	30.30	>100	221	>100	>100	>100	>100
66	>100	70.03	46.35	>100	223	>100	>100	>100	>100
67	>54.79	>54.79	59.89	54.79	222	>100	>100	>100	>100
68	29.50	>100	>100	>100	224	30	>100	>100	>100
69	>100	>100	>100	>100	225	>100	>100	>100	>100
70	>100	>100	54.92	>100	226	>100	>100	30.5	>100
71	84.07	55.22	>100	>100	227	>100	>100	>100	>100
72	2.71	<1.2	<1.2	>100	228	2.5	3.1	>12.7	12.7
73	4.73	<1.2	<1.2	>100	229	45.4	44.1	14.7	>100
74	>100	2.45	9.34	>100	230	>100	>100	>100	>100
75	>100	>100	83.96	>100	231	59.27	18.31	>100	>100
76	4.76	1.29	3.91	>100	232	>23.56	>23.56	>23.56	23.6
77	4.57	1.46	<1.2	>100	233	>100	11.1	<93.36	93.36
78	>100	>100	>100	>100	234	>100	>100	>100	>100
79	32.41	64.44	>100	>100	235	11.1	>100	75.08	>100
80	1.44	1.46	2.12	>100	236	>100	>100	>100	>100
81	39	7.65	22.31	>100	237	61.84	68.8	>100	>100
82	1.84	1.63	6.16	51.73	238	>100	>100	0.07	>100

[0993]

83	2.06	<1.2	2.73	>100	239	18.06	26.95	>100	>100
84	<1.2	<1.2	<1.2	>100	240	>100	>100	>100	>100
85	48.07	9.6	18.28	>100	241	95.86	>100	>100	>100
86	3.35	<1.2	<1.2	>100	242	>100	>100	>100	>100
87	<1.2	<1.2	<1.2	>100	243	>88.51	>88.51	>88.51	88.51
88	<1.2	<1.2	<1.2	>100	244	>100	>100	>100	>100
89	<1.2	2.50	8.12	>100	245	>100	>100	>100	>100
90	3.86	<1.2	<1.2	>100	246	43.87	1.99	10.63	>100
91	2.71	2.11	7.51	78.64	247	15.63	10.67	41.33	>100
92	3.50	2.55	8.32	>100	248	>32.47	>32.47	>32.47	32.47
93	36.46	1.47	18.55	100	249	7.41	>31.17	>31.17	31.17
94	4.51	1.61	66.23	93.56	250	>20.77	7.11	>20.77	20.77
95	1.95	1.72	3.32	14	251	6.42	<1.2	28.79	>100
96	12.40	7.16	17.72	>100	252	>11.1	3.03	>11.1	11.1
97	14.23	7.70	35.70	>100	253	4.23	2.05	22.08	48.85
98	8.36	3.99	24.35	>100	254	9.4	2.08	10.62	20.6
99	<1.2	1.56	3.08	>100	255	>100	>100	>100	>100
100	2.48	1.40	5.78	>100	256	>4.42	<1.2	>4.42	4.42
101	<1.2	<1.2	53.38	>100	257	1.54	1.82	3.01	6.34
102	>100	1.36	3.17	>100	258	5.13	1.2	8.87	19.38
103	1.83	<1.2	2.30	>100	259	>100	>100	>100	>100

[0994]



104	5.84	1.20	7.36	84.45	260	6.9	1.84	6.79	16.59
105	2.54	<1.2	4.03	>100	261	>22.97	>22.97	>22.97	22.97
106	<1.2	<1.2	5.05	>100	262	10.27	3.04	>12.43	12.43
107	<1.2	<1.2	2.18	63.61	263	>100	>100	>100	>100
108	<1.2	<1.2	5.25	>100	264	>100	>100	>100	>100
109	<1.2	<1.2	1.83	>100	265	>100	>100	>100	>100
110	<1.2	<1.2	<1.2	>100	266	>100	>100	>100	>100
111	1.83 18.67	<1.2 5.31	2.04 17.49	>100 >100	267	>100	>100	>100	>100
112	<1.2	<1.2	2.14	46.05	268	>61.67	>61.67	>61.67	61.67
113	<1.2	<1.2	8.02	>100	269	>100	>100	10.83	>100
114	1.85	<1.2	5.57	>100	270	>33.30	>33.30	10.47	33.3
115	2.43	6.91	17.24	>100	271	2.45	1.67	4.76	20.82
116	20.08	7.14	20.39	>100	272	6.07	2.29	7.1	>100
117	2.63	2.40	5.65	100	273	5.04	1.96	3.15	>100
118	1.70	4.37	9.63	>100	274	3.03	6.18	13.97	>100
119	<1.2	1.73	4.69	64.81	275	2.83	1.46	8.54	>100
120	<1.2	8.19	13.34	>100	276	5.75	2.59	16.95	>100
121	2.41	3.82	13.84	>100	277	21.48	6.87	12.61	73.7
122	1.27	3.70	7.12	>100	278	<1.2	8.92	9.76	>100
123	>100	>100	>100	>100	279	<1.2	<1.2	1.36	>100
124	<1.2	2.42	>100	>100	280	1.41	<1.2	2.1	>100

[0995]

125	>100	>100	>100	>100	281	<1.2	<1.2	1.63	>100
126	>100	>100	>100	>100	282	7.56	<41.52	21.38	41.52
127	>19.35	>19.35	>19.35	19.35	283	54.57	73.06	>100	>100
128	22.43	30.82	49.35	>100	284	23.53	63.27	57.74	>100
129	32.62	>100	31.67	>100	285	>100	>100	>100	>100
130	10.21	>35.70	7.96	35.70	286	3.53	>100	>100	>100
131	>100	>100	73.31	>100	287	16.78	84.45	69.83	>100
132	>100	>100	17.97	>100	288	>100	>100	>100	>100
133	26.9	>100	>100	>100	289	24.03	>100	51.73	>100
134	32.43	22.4	5.84	>100	290	>100	>100	>100	>100
135	37.66	>100	>100	>100	291	>100	>100	>100	>100
136	>19.81	>19.81	>19.81	19.81	292	2.91	2.01	5.64	>100
137	<1.2	>100	100	>100	293	2.31	1.73	6.74	>100
138	>100	>100	23.88	>100	294	<1.2	<1.2	2.88	>100
139	>19.25	<1.2	>19.25	19.25	295	1.44	<1.2	3.03	>100
140	65.99	2.46	50.48	>100	296	>6.51	>6.51	>6.51	6.51
141	2.61	1.19	14.89	27.63	297	39.00	7.52	48.78	>100
142	4.48	1.36	4.61	96.40	298	>43.17	11.10	26.76	43.17
143	<1.2	<1.2	15.38	>100	299	91.59	33.30	100.00	>100
144	4.42	2.18	21.85	>100	300	>100	>100	73.52	>100
145	4.61	3.94	>60.05	60.05	301	4.87	<1.2	>51.39	51.39

[0996]

146	3.28	80.85	76.45	>100	302	20.27	9.08	42.01	>100
147	10.25	95.34	37.45	>100	303	<1.2	<1.2	11.45	>100
148	>100	>100	100.00	>100	304	1.78	<1.2	82.61	>100
149	>17.79	>17.79	>17.79	17.79	305	10.24	<1.2	82.06	>100
150	68.08	>100	97.36	>100	306	3.51	<1.2	13.74	>100
151	10.67	92.18	37.42	>100	307	<1.2	>100	>100	>100
152	>100	>100	>100	>100	308	>35.56	>35.56	>35.56	35.56
153	2.14	1.35	5.15	>100	309	>100	30.02	>100	>100
154	3.17	2.03	7.7	>100	아만타딘	0.4	1.65	>100	N/T
155	2.86	2.99	7.34	>100	오셀타미 비트 카르 복실레이 드	0.02	<0.01	0.03	N/T
156	5.52	2.85	5.69	100	리바비린	26.76	24.57	38.03	N/T

[0997]

[0998] 상기 표 49에 있어서, N/T는 실험을 수행하지 않았음을 의미한다.

[0999] 상기 표 49에 나타난 바와 같이, 본 발명에 따른 화학식 1의 신규한 화합물은 A형 인플루엔자 바이러스 및 B형 인플루엔자 바이러스에 대하여 항바이러스 활성이 우수한 것을 알 수 있으며, 동시에 세포독성이 낮은 것을 알 수 있다.

[1000] 보다 구체적으로, A형 인플루엔자 바이러스인 TWA(A/Taiwan/1/1986 바이러스) 및 HK(A/KongKong/8/1968 바이러스)에 대하여 약 30  $\mu$ M 이하의 농도에서 50% 바이러스 억제 활성을 나타내는 화합물은 실시예 8, 9, 11, 12, 14, 24, 30, 31, 36, 42, 45, 47, 50, 52, 56-60, 72, 73, 76, 77, 80, 82-84, 86-92, 95, 99, 100, 103, 104, 106-114, 116-122, 127, 130, 136, 139, 141-144, 149, 153-158, 161, 163, 164, 168, 170, 171, 176, 177, 182, 187, 189-191, 193, 200, 202, 212, 216, 228, 232, 249, 250, 252-254, 260, 262, 271-282, 292-296, 303 및 306으로, 전체 309종의 화합물 중 약 33%에 해당한다. 특히, 이들 중에서 68종의 화합물은 10  $\mu$ M 이하의 농도에서 50% 바이러스 억제 활성을 나타내어 A형 인플루엔자 바이러스에 대한 현저히 우수한 항바이러스 효과가 있는 것으로 나타나, 종래 항바이러스제로 사용되고 있는 대조군들과 비교하여 동등한 또는 현저히 우수한 항바이러스 효과가 있는 것을 알 수 있다.

[1001] 또한, B형 인플루엔자 바이러스인 PNM(B/Panama/45/1990 바이러스)에 대하여 약 30  $\mu$ M 이하의 농도에서 50% 바이러스 억제 활성을 나타내는 화합물은 실시예 7, 11, 12, 14, 17, 24, 29-31, 36, 42, 45-47, 50-52, 57-59, 61, 63, 65, 72-74, 76, 77, 80-122, 124, 139-145, 153-158, 161-164, 171, 172, 177, 181, 183, 184, 187, 188, 190-194, 200-205, 216, 217, 228, 246, 250-254, 256-258, 260, 262, 271-281, 292-297, 301 및 303-306으로, 전체 309종의 화합물 중 약 55%에 해당한다. 특히, 이들 중에서 144종의 화합물은 10  $\mu$ M 이하의 농도에서 50% 바이러스 억제 활성을 나타내어 B형 인플루엔자 바이러스에 대한 현저히 우수한 항바이러스 효과가 있는 것으로 나타나, 종래 항바이러스제로 사용되고 있는 대조군들과 비교하여 동등한 또는 현저히 우수한 항바이러스 효과가 있는 것을 알 수 있다.

[1002] 나아가, 본 발명에 따른 화합물은 전체 화합물의 약 85%의 화합물이 약 50  $\mu$ M 이상에서 세포 독성을 나타내는 것으로 확인되어 세포에 대한 독성이 낮은 것을 알 수 있다.

[1003] 따라서, 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 화합물은 A형 인플루엔자 바이러스 및 B형 인플루엔자 바이러스에 대한 억제활성이 우수할 뿐만 아니라 세포독성이 낮아 인체에 무해하므로, 이를 유효성분으로 함유하는 조성물은 인플루엔자 바이러스 감염에 의해 발병되는 독감, 감기, 인후염, 기관지염, 폐렴, 조류독감, 돼지독감, 염소독감 등의 예방 또는 치료용 유용하게 사용될 수 있다.

[1004] <실험예 2> 인플루엔자 바이러스에 대한 항바이러스 활성 평가 2

[1005] 본 발명에 따른 화학식 1의 화합물의 인플루엔자 바이러스에 대한 항바이러스 활성을 평가하기 위하여 MTT 기반

의 세포병리효과에 대한 하기와 같은 실험을 수행하였다.

[1006] 본 실험에서 사용되는 세포 및 인플루엔자 바이러스는 상기 실험예 1과 동일한 것들을 사용하였다.

[1007] 96-웰 플레이트에 충분하게 자란 MDCK 세포에 mock 배양액(mock media, MEM) 또는 인플루엔자 바이러스를 감염시킨다. 이때, 처리하는 바이러스는 웰 당 50-100 플라크 포밍 유닛(plaque forming units, PFU)에 해당한다. 또한, 바이러스에 따라 바이러스에 감염된 세포를 33℃ 또는 35℃의 세포 배양기에 1시간 동안 배양한 후, 테스트 약물과 표준 약물을 2 g/ml TPCK-트립신을 포함하는 MEM 배지에 3배씩 연속 희석하여 mock 또는 바이러스 감염된 세포에 첨가한다. 감염 후 3일째에 세포 배양액을 제거한 후, 3 mg/ml의 3-(4,5-다이메틸티아졸릴-2)-2,5-다이페닐테트라졸리움 브로마이드(3-(4, 5-dimethylthiazolyl-2)-2,5-diphenyltetrazolium bromide, MTT; Sigma)를 100  $\mu$ l씩 넣고 37℃에서 4시간 반응시킨다. MTT 반응은 100  $\mu$ l의 MTT 용액 (이소프로판올에 녹아있는 4 mM HCl, 0.1% 논넷 P-40(Nondet P-40))을 첨가하여 정지시킨다. 실온에서 15분간 플레이트를 흔들어준 후, 590 nm에서 흡광도를 측정하였으며, 이때 620 nm 흡광도를 기준값으로 한다. 흡광도 측정기기는 스펙트라맥스 M3 플레이트 리더(SpectraMax M3 plate reader, Molecular Devices, Sunnyvale, CA)를 사용하였다. CC<sub>50</sub> 및 EC<sub>50</sub>은 소프트맥스 프로 소프트웨어(SoftMax Pro Software, Molecular Devices)를 사용하여 계산하였으며, 그 결과를 하기 표 50에 나타내었다.

【표 50】

실시예	EC <sub>50</sub> (μM)			CC <sub>50</sub>	실시예	EC <sub>50</sub> (μM)			CC <sub>50</sub>
	PR8	HK	Lee B			PR8	HK	Lee B	
12	44.58 26.45	50.59 50.76	64.61 28.15	>100 >100	142	11.1	<1.2	<1.2	>100
14	<1.2 1.86	1.29 1.33	<1.2 <1.23	>100 >100	143	47.6	40.64	58.07	>100
24	1.68	>8.51	>8.51	8.51	144	>100	81.89	>100	>100
26	>44.88	>44.88	>44.88	44.88	146	61.17	48.54	>100	>100
29	>6.02	>6.02	>6.02	6.02	150	6.42	4.57	2.41	30.73
34	>100	>100	>100	>100	152	1.41	1.81	<1.2	>100
50	>100	25.87	>100	>100	153	2.78	5.82	2.45	>100
54	>100	>100	>100	>100	154	3.7	12.5	2.02	>100
55	31.08	55.08	>100	>100	157	1.74	4.71	1.2	>100
56	>16.14	>16.14	>16.14	16.14	158	>100	32.53	>100	>100
59	5.01	6.42	5.87	>100	160	4.52	5.34	2.65	>100
66	39.65	51.41	>100	>100	163	<1.2	1.9	<1.2	>100
67	>100	24.45	>100	>100	168	38.35	56.02	44.21	>100
68	83.76	>100	>100	>100	172	>100	>100	>100	>100
69	>100	>100	>100	>100	173	>64.10	>64.10	>64.10	64.1
70	31.12	16.67	>100	>100	174	56.24	53.57	17.3	>100
71	>100	>100	>100	>100	175	16.14	19.36	32.67	>100
72	<1.2	3.87	<1.2	>100	176	18.75	19.61	>63.20	63.2
75	>100	>100	>100	>100	177	22.81	86.65	57.74	>100
76	1.42	2.53	<1.2	>100	178	25.15	>65.13	>65.13	65.13
77	<1.2	<1.2	1.29	>100	179	70.03	>100	>100	>100
78	>52.11	>52.11	>52.11	52.11	180	23.97	26.39	>62.57	62.57

[1008]



79	>100	>100	>100	>100	213	>100	>100	>100	>100
81	46.57	22.47	100	>100	214	>57.74	>57.74	>57.74	57.74
82	19.25	18.13	23.77	69.34	215	>100	73.06	>100	>100
83	<1.2	1.98	<1.2	>100	216	5.64 5.24	6.42 5.95	4.95 5.49	22.08 19.35
84	<1.2	<1.2	<1.2	>100	228	2.84	>9.11	1.29	9.11
86	<1.2	3.11	1.61	>100	246	2.85	6.16	21.99	>100
87	1.98	3.6	1.52	>100	247	22.68	24.41	24.29	>100
88	1.78	3.66	<1.2	>100	257	2.45	2.95	1.59	7.30
89	>48.07	>48.07	>48.07	48.07	258	16.78	18.70	11.10	66.23
90	<1.2	<1.2	<1.2	>100	260	6.23	6.45	6.08	21.60
92	1.42	2.83	<1.2	>100	264	>100	>100	>100	>100
97	9.42	14.49	6.33	>100	265	8.03	14.22	>100	>100
99	1.35 2.44	2.77 7.66	<1.2 <1.23	>100 >100	266	>100	>100	>100	>100
103	1.2	3.6	<1.2	>100	267	>100	>100	>100	>100
105	<1.2	5.07	3.78	>100	268	>28.41	>28.41	>28.41	28.41
107	<1.2	2.01	<1.2	61.37	273	<1.2	2.79	1.81	>100
109	<1.2	2.04	<1.2	85.94	274	2.86	8.64	6.42	>100
110	<1.2	1.63	<1.2	93.97	275	1.97	6.8	4.38	>100
111	1.81	5.49	<1.2	>100	276	3.8	19.83	7.7	>100
112	<1.2	2.17	1.71	64.61	277	3.7	6.12	5.18	>100
113	5.81	4.33	<1.2	>100	278	<1.2	2.11	<1.2	>100
120	5.95	17.24	2.36	>100	279	1.97	1.85	1.89	>100
121	1.44	3.66	1.51	>100	280	<1.2	1.59	1.36	>100
122	<1.2	3.21	1.62	>100	281	1.46	1.26	<1.2	>100
123	73.06	57.74	>100	>100	283	88.9	66.23	>100	>100
124	>100	34.89	>100	>100	284	63.5	29.87	>100	>100

[1009]

125	>100	>100	>100	>100	285	56.65	63.96	>100	>100
126	>100	>100	>100	>100	286	25.66	29.13	70.03	>100
128	25.54	24.92	52.02	>100	287	>100	23.54	75.08	>100
129	16.78	19.35	>100	>100	289	>100	>100	>100	>100
130	>15.61	>15.61	>15.61	15.61	289	>100	54.55	>100	>100
131	50.76	14.49	>100	>100	290	>100	>100	>100	>100
132	17.56	8.51	>100	>100	291	>100	62.8	>100	>100
133	>100	>100	>100	>100	293	6.98	5.99	4.38	>100
134	25.33	6.86	45.89	>100	295	6.42	5.82	3.38	>100
134	27.42	19.48	26.17	>100	297	16.47	24.13	52.68	>100
135	6.42	9.25	>21.78	21.78	298	12.05	18.7	18.8	63.61
136	67.25	10.65	73.7	>100	299	70.03	57.74	56.48	>100
137	89.4	17.2	>100	>100	오만타딘	>100	1.09	>100	N/T
138	2.96	>8.21	>8.21	8.21	오셀타미비르 카르복실레이트	0.3	<0.005	0.77	N/T
141	<1.2	2.58	<1.2	68.55	리바비린	42.9	22.17	24.87	N/T

[1010]

[1011] 상기 표 50에 있어서, N/T는 실험을 수행하지 않았음을 의미한다.

[1012]

상기 표 50에 나타난 바와 같이, 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 화합물은 A형 인플루엔자 바이러스 및 B형 인플루엔자 바이러스에 대하여 우수한 항바이러스 활성을 갖는 것을 알 수 있으며, 또한, 세포독성이 낮은 것을 알 수 있다.

[1013]

보다 구체적으로, A형 인플루엔자 바이러스인 PR8 (A/Puerto Rico/8/1934 바이러스) 및 HK (A/HongKong/8/1968 (H3N2) 바이러스)에 대하여 인플루엔자 바이러스에 감염된 세포에 처리된 123종 화합물 중 67종의 화합물이 약 30  $\mu$ M 이하의 농도에서 A 인플루엔자 바이러스에 대한 50% 바이러스 억제 활성을 나타냈으며, 이들 중 약 50종의 화합물은 10  $\mu$ M 이하의 농도에서 A형 인플루엔자 바이러스에 대한 현저히 우수한 항바이러스 효과가 있는 것으로 나타나, 종래 항바이러스제로 사용되고 있는 대조군들과 비교하여 동등한 또는 현저히 우수한 항바이러스 효과가 있는 것을 알 수 있다.

[1014]

또한, B형 인플루엔자 바이러스인 Lee B (B/Lee/1940 바이러스)에 대하여 인플루엔자 바이러스에 감염된 세포에 처리된 123종 화합물 중 73종의 화합물이 약 30  $\mu$ M 이하의 농도에서 B 인플루엔자 바이러스에 대한 50% 바이러스 억제 활성을 나타냈으며, 이들 중 약 52종의 화합물은 10  $\mu$ M 이하의 농도에서 A형 인플루엔자 바이러스에 대한 현저히 우수한 항바이러스 효과가 있는 것으로 나타나, 종래 항바이러스제로 사용되고 있는 대조군들과 비교하여 동등한 또는 현저히 우수한 항바이러스 효과가 있는 것을 알 수 있다.

[1015]

나아가, 본 발명에 따른 화합물은 시험된 123종 화합물 중 약 89%의 화합물이 약 50  $\mu$ M 이상에서 세포 독성을 나타내는 것으로 확인되어 세포에 대한 독성이 낮은 것을 알 수 있다.

[1016]

따라서, 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 화합물은 A형 인플루엔자 바이러스 및 B형 인플루엔자 바이러스에 대한 억제활성이 우수할 뿐만 아니라 세포독성이 낮아 인체에 무해하므로, 이를 유효성분으로 함유하는 조성물은 인플루엔자 바이러스 감염에 의해 발병되는 독감, 감기, 인후염, 기관지염, 폐렴, 조류독감, 돼지독감, 염소독감 등의 예방 또는 치료용 유용하게 사용될 수 있다.

[1017]

한편, 본 발명에 따른 상기 화학식 1의 화합물은 목적에 따라 여러 형태로 제제화가 가능하다. 하기는 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 활성성분으로 함유시킨 몇몇 제제화 방법을 예시한 것으로 본 발명이 이에 한정되는 것은 아니다.

[1018]	<b>&lt;제제예 1&gt; 약학적 제제의 제조</b>	
[1019]	<b>1-1. 산제의 제조</b>	
[1020]	화학식 1의 화합물	500 mg
[1021]	유당	100 mg
[1022]	탈크	10 mg
[1023]	상기의 성분들을 혼합하고 기밀포에 충전하여 산제를 제조한다.	
[1024]	<b>1-2. 정제의 제조</b>	
[1025]	화학식 1의 화합물	500 mg
[1026]	옥수수전분	100 mg
[1027]	유당	100 mg
[1028]	스테아린산 마그네슘	2 mg
[1029]	상기의 성분들을 혼합한 후 통상의 정제의 제조방법에 따라서 타정하여 정제를 제조한다.	
[1030]	<b>1-3. 캡슐제의 제조</b>	
[1031]	화학식 1의 화합물	500 mg
[1032]	옥수수전분	100 mg
[1033]	유당	100 mg
[1034]	스테아린산 마그네슘	2 mg
[1035]	통상의 캡슐제 제조방법에 따라 상기의 성분을 혼합하고 젤라틴 캡슐에 충전하여 캡슐제를 제조한다.	
[1036]	<b>1-4. 주사제의 제조</b>	
[1037]	화학식 1의 화합물	500 mg
[1038]	주사용 멸균 증류수	적량
[1039]	pH 조절제	적량
[1040]	통상의 주사제의 제조방법에 따라 1 앰플당(2 ml) 상기의 성분 함량으로 제조한다.	
[1041]	<b>1-5. 액제의 제조</b>	
[1042]	화학식 1의 화합물	100 mg
[1043]	이성화당	10 g
[1044]	만니톨	5 g
[1045]	정제수	적량
[1046]	통상의 액제의 제조방법에 따라 정제수에 각각의 성분을 가하여 용해시키고 레몬 향을 적량 가한 다음 상기의 성분을 혼합한 다음 정제수를 가하여 전체를 정제수를 가하여 전체 100 ml로 조절한 후 갈색 병에 충전하여 멸균시켜 액제를 제조한다.	
[1047]	또한, 본 발명의 화합물들은 목적에 따라 여러 형태로 건강기능성 식품의 제조가 가능하다. 하기에 본 발명의 조성물을 위한 건강기능성 식품의 제조예를 예시한다.	
[1048]	<b>&lt;제조예 1&gt; 유제품(dairy products)의 제조</b>	
[1049]	본 발명의 향인플루엔자 바이러스용 조성물 0.01 - 1 중량부를 우유에 첨가하고, 상기 우유를 이용하여 버터 및 아이스크림과 같은 다양한 유제품을 제조하였다.	
[1050]	<b>&lt;제조예 2&gt; 선식의 제조</b>	

- [1051] 현미, 보리, 찹쌀, 율무를 공지의 방법으로 알파화시켜 건조시킨 것을 배전한 후 분쇄기로 입도 60 메쉬의 분말로 제조하였다. 검정콩, 검정깨, 들깨도 공지의 방법으로 찌서 건조시킨 것을 배전한 후 분쇄기로 입도 60 메쉬의 분말로 제조하였다. 본 발명의 항인플루엔자 바이러스용 조성물을 진공 농축기에서 감압농축하고 건조분말을 얻었다.
- [1052] 상기에서 제조한 곡물류, 종실류 및 항인플루엔자 바이러스용 조성물의 건조분말을 다음의 비율로 배합하여 제조하였다.
- [1053] 곡물류(현미 34 중량부, 율무 19 중량부, 보리 20 중량부),
- [1054] 종실류(들깨 7 중량부, 검정콩 8 중량부, 검정깨 7 중량부),
- [1055] 항인플루엔자 바이러스용 조성물 (2 중량부),
- [1056] 영지(1.5 중량부), 및
- [1057] 지황(1.5 중량부).
- [1058] <제조예 3> 건강기능성 식품의 제조
- |        |  |             |
|--------|--|-------------|
| [1059] | 항인플루엔자 바이러스용 조성물   | 100 mg      |
| [1060] | 비타민 혼합물  | 적량          |
| [1061] | 비타민 A 아세테이트  | 70 $\mu$ g  |
| [1062] | 비타민 E  | 1.0 mg      |
| [1063] | 비타민 B1   | 0.13 mg     |
| [1064] | 비타민 B2   | 0.15 mg     |
| [1065] | 비타민 B6   | 0.5 mg      |
| [1066] | 비타민 B12  | 0.2 $\mu$ g |
| [1067] | 비타민 C  | 10 mg       |
| [1068] | 비오틴  | 10 $\mu$ g  |
| [1069] | 니코틴산아미드  | 1.7 mg      |
| [1070] | 엽산   | 50 $\mu$ g  |
| [1071] | 판토텐산 칼슘  | 0.5 mg      |
| [1072] | 무기질 혼합물  | 적량          |
| [1073] | 황산제1철  | 1.75 mg     |
| [1074] | 산화아연   | 0.82 mg     |
| [1075] | 탄산마그네슘   | 25.3 mg     |
| [1076] | 제1인산칼륨   | 15 mg       |
| [1077] | 제2인산칼슘   | 55 mg       |
| [1078] | 구연산칼륨  | 90 mg       |
| [1079] | 탄산칼슘   | 100 mg      |
| [1080] | 염화마그네슘   | 24.8 mg     |
| [1081] | 상기의 비타민 및 미네랄 혼합물의 조성비는 비교적 건강기능성 식품에 적합한 성분을 바람직한 실시예로 혼합 조성하였지만, 그 배합비를 임의로 변형 실시하여도 무방하며, 통상의 건강기능성 식품 제조방법에 따라 상기의 성분을 혼합한 다음, 과립을 제조하고, 통상의 방법에 따라 건강기능성 식품 조성물 제조에 사용할 수 있다. |             |



[1082] <제조예 4> 건강기능 음료의 제조

[1083]	항인플루엔자 바이러스용 조성물	100 mg
[1084]	구연산	100 mg
[1085]	올리고당	100 mg
[1086]	매실농축액	2 mg
[1087]	타우린	100 mg
[1088]	정제수를 가하여 전체	500 mL

[1089] 통상의 건강음료 제조방법에 따라 상기의 성분을 혼합한 다음, 약 1시간 동안 85?에서 교반 가열한 후, 만들어진 용액을 여과하여 멸균된 1 용기에 취득하여 밀봉 멸균한 뒤 냉장 보관한 다음 본 발명의 건강음료 조성물 제조에 사용한다.

[1090] 상기 조성비는 비교적 기호 음료에 적합한 성분을 바람직한 실시예로 혼합 조성하였지만, 수요계층, 수요국가, 사용 용도 등 지역적, 민족적 기호도에 따라서 그 배합비를 임의로 변형 실시하여도 무방하다.

【심사관 직권보정사항】

【직권보정 1】

【보정항목】 청구범위

【보정세부항목】 청구항 1

【변경전】

신규한 화합물

【변경후】

화합물