

명세서

발명의 명칭: SOS1 억제제 및 이의 용도

기술분야

- [1] 본 발명은 SOS1 억제 활성을 갖는 신규 화합물, 이의 용매화물, 입체이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 이를 유효성분으로 포함하는 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물, 및 이의 의약적 용도에 관한 것이다.

배경기술

- [2] RAS 유전자의 돌연변이는 인간 암에서 발생률이 높은 주요 종양 유전자로, 인간 암의 20 내지 30%에서 관찰되며, 특히, 폐암, 결장암, 직장암 및 췌장암에서 높은 비율로 발견된다. RAS 패밀리 단백질 (RAS-family protein)은 KRAS, NRAS 또는 HRAS를 포함한다.
- [3] RAS 단백질은 GTP-결합 또는 GDP-결합 상태로 세포에 존재하는 작은 GTPase으로, 활성 GTP 결합 상태와 비활성 GDP 결합 상태의 사이를 순환하는 분자 스위치이다. RAS 유전자의 돌연변이는 GTP를 가수분해하는 GTPase RAS의 능력을 감소시켜서 이러한 분자 스위치가 항상적으로 활성인 GTP-결합 형태를 유지하도록 함으로써 발암성 하류 신호 전달(예컨대, Raf-MEK-ERK 경로 또는 PI3K-PDK1-Akt 경로)을 유도한다.
- [4] 한편, NF1과 같은 GTPase 활성화 단백질(GAP)의 결합은 RAS 단백질의 약한 고유 GTPase 활성을 가속화하여 활성 RAS를 하향 조절하고 비활성 형태로 복귀하게 한다. 반면에, SOS1과 같은 구아닌 뉴클레오티드 교환인자(guanine nucleotide exchange factors, GEF)의 결합은 RAS 단백질로부터 GDP 방출을 촉진하고, GTP-결합 활성 상태를 증가시킨다.
- [5] 종래에 RAS를 직접적 또는 간접적으로 억제하는 방법에 대한 다양한 연구가 수행되었다. 그러나, 결합 부위에 대한 GTP의 피코몰 수준의 친화성, 다른 잘 정의된 포켓의 결여, 소분자 약물을 적용하기 어려운 넓고 편평한 단백질-단백질 상호작용 표면을 통하여 RAS가 GEF, GAP 및 이펙터와 상호작용하는 점 등으로 인하여 RAS의 직접적인 억제는 극도로 어려운 것이 밝혀졌다. 더불어, 파르네실 트랜스퍼라제를 표적으로 하여 RAS를 간접적으로 억제하는 방식 또한 시도되었으나, 아직 승인된 약물이 제작된 바 없는 실정이다. 이러한 직접 및 간접적 RAS 억제 실패를 기초로 RAS는 일반적으로 약물 개발의 타겟이 되기 어려운 것으로 간주되어 왔다.
- [6] 이러한 상황 하에 RAS와 GEF의 상호작용을 억제하여 GTP의 재로딩을 방지함으로써 RAS를 억제하는 방안이 새롭게 대두되었다.
- [7] SOS1 (Son of Sevenless 1)는 구아닌 뉴클레오티드 교환 인자 (GEF)의 일종으로, RAS 패밀리 단백질이 GDP를 방출하는 것을 촉진시켜 GTP가 결합할 수 있도록 촉진하여 RAS 패밀리 단백질 신호전달을 조절한다. Son of Sevenless(SOS)

단백질은 두 가지 동형인 SOS1, SOS2 상태로 존재하며, SOS1만이 ERK에 의해 인산화된다. SOS1의 성장 인자 유도 인산화는 대부분 ERK에 의해 매개되며, 이는 SOS1의 C-말단 영역에서 적어도 4개의 세린 잔기를 인산화한다. 이것은 SOS1이 KRAS 경로의 음성 피드백 조절에서 중요한 역할을 함을 시사한다. SOS1 단백질은 1333개의 아미노산(150 kDa)으로 구성되어 있다. SOS1은 2개의 탠덤 N-말단 히스톤 도메인(HD)에 이어진 Dbl 상동성 도메인(DH), 플렉스트린 상동성 도메인(PH), 나선형 링커(HL), RAS 교환 모티프(REM), CDC25 상동성 도메인 및 C-말단 프롤린 풍부 도메인(PR)을 가지는 다중 도메인 단백질이다. SOS1은 RAS 패밀리 단백질에 대한 2개의 결합 부위(즉, GDP-결합 RAS 패밀리 단백질에 결합하여 구아닌 뉴클레오티드의 교환을 촉진하는 촉매 부위, 및 GTP-결합 RAS 패밀리 단백질의 결합에 의해 SOS1의 촉매 부위 활성을 상향 조절하는 알로스테릭 부위)를 가진다 (J. Med. Chem. 2021, 64, 10, 6569-6580). RAS 패밀리 단백질에 대한 SOS1의 촉매 부위 결합의 선택적인 약리학적 억제제는 GTP-결합 형태로 RAS-패밀리 단백질의 SOS1-매개 활성화를 방지할 것으로 예상된다.

- [8] 따라서, SOS1 억제제 화합물은 RAS-패밀리 단백질의 하위 세포에서 신호전달(예를 들어, ERK 인산화)을 억제할 것으로 예상되므로, SOS1 촉매 부위에 결합하고 RAS 패밀리 단백질과의 결합 및 활성화를 방지하는 신규 SOS1 억제제 화합물들이 개발되고 있다.
- [9] 암에서 돌연변이 KRAS 활성화 및 종양성 신호전달에 SOS1이 결정적으로 관여함이 보고되었다(Current Opinion in Chemical Biology, 2021, 62: 109-118). SOS1 수준을 고갈시키면 KRAS 돌연변이를 갖는 종양 세포의 생존은 감소하였으나, KRAS 야생형 세포주에서는 그러한 효과가 확인되지 않았다. 상기 SOS1 고갈 효과는 촉매 부위가 손상된 SOS1^{F929A} 돌연변이 또는 알로스테릭 부위에서 GTP-KRAS 결합에 결합이 생긴 SOS1 돌연변이(SOS1^{L687E/R688A})에 의해 구제될 수 없고, 이는 SOS1의 촉매 부위 또는 알로스테릭 부위의 표적화가 KRAS 돌연변이 암의 치료에 유효한 선택이 될 수 있음을 시사한다.
- [10] 또한, SOS1은 RAS 패밀리 단백질의 돌연변이 이외의 메커니즘을 통해 암에서 RAS 패밀리 단백질 신호전달의 활성화에 결정적으로 관여한다. SOS1은 어댑터 단백질 Grb2와 상호작용하여 SOS1/Grb2 복합체를 형성한다. 상기 복합체는 활성화/인산화된 수용체 티로신 키나아제(예컨대, EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4, PDGFR-A/B, FGFR1/2/3, IGF1R, INSR, ALK, ROS, TrkA, TrkB, TrkC, RET, c-MET, VEGFR1/2/3, AXL)에 결합한다. SOS1은 또한 T 세포 수용체(TCR), B 세포 수용체(BCR) 및 단핵구 집락 자극 인자 수용체와 같은 다른 인산화된 세포 표면 수용체에 위치하여, 결과적으로 RAS 패밀리 단백질을 활성화한다고 보고되었다.
- [11] 나아가, SOS1은 GTPase RAC1 (Ras-관련 C3 보툴리눔 독소 기질 1)의 활성화를 위한 GEF이다. RAC1은 RAS-패밀리 단백질과 같이 다양한 암 및 다른 질환의

발병에 관련되어 있다고 알려져 있다.

- [12] 현재 SOS1 활성 억제제로서 BI-3406, BI-1701963, MRTX0902 등이 개발 중이지만 아직 개발 초기 단계로서, SOS1을 억제하여 암을 치료하기 위한 신규 화합물 및 이를 포함하는 약학적 조성물의 개발이 당업계에서 여전히 요구되고 있다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

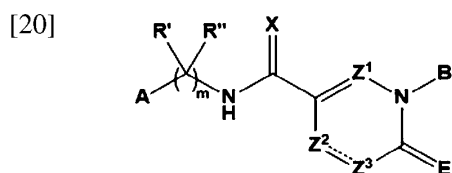
- [13] 본 발명의 목적은, 화학식 I의 화합물, 이의 용매화물, 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염을 제공하는 것이다.
- [14] 본 발명의 또 다른 목적은, 화학식 I의 화합물, 이의 용매화물, 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학적 조성물을 제공하는 것이다.
- [15] 본 발명의 또 다른 목적은, 화학식 I의 화합물, 용매화물, 입체이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하여 SOS1 매개된 질환을 예방 또는 치료하는 방법을 제공하는 것이다.

과제 해결 수단

- [16] 본 출원에서 개시된 각각의 설명 및 실시형태는 각각의 다른 설명 및 실시 형태에도 적용될 수 있다. 즉, 본 출원에서 개시된 다양한 요소들의 모든 조합이 본 출원의 범주에 속한다. 또한, 하기 기술된 구체적인 서술에 의하여 본 출원의 범주가 제한된다고 볼 수 없다.

- [17]
- [18] 본 발명의 일 양상은, 하기 화학식 I의 화합물, 용매화물, 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다.

- [19] [화학식 I]



- [21] 상기 화학식 I에서,
- [22] -----는 단일 결합 또는 이중 결합이고;
- [23] E는 O 또는 S이고; X는 O 또는 S이고;
- [24] Z¹는 N 또는 CH이고, Z²는 N, NH, CR¹ 또는 CHR¹이고, Z³는 CR¹ 또는 CHR¹이 되, Z¹, Z² 및 Z³ 중 1개 이하는 N 또는 NH이고,
- [25] R¹은 각각 독립적으로 H, 할로겐, OH, CN, NR^bR^c, 1 내지 3개의 산소 원자 또는 질소 원자로 임의로 중단되고/되거나 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬, 임의로 치환된 C₂-C₆ 알켄일, 임의로 치환된 C₂-C₆ 알킨일, 임의로 치환된 C₁-C₆ 알콕시, 임의로 치환된 C₁-C₆ 아실아미노, 임의로 치환된 (C₁-C₆ 알킬)설폰일아미노, 임의로 치환된 C₃-C₆ 사이클로알킬, 임의로 치환된 4원 내지 7원 헤테로사이클로알킬,

- 임의로 치환된 C₆-C₁₀ 아릴, 임의로 치환된 C₆-C₁₀ 아릴옥시, 임의로 치환된 (C₆-C₁₀ 아릴)-(C₁-C₆ 알킬)옥시-, 임의로 치환된 (C₆-C₁₀ 아릴)아미노 및 임의로 치환된 5원 내지 10원 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 선택되거나; 또는
- [26] Z¹는 N이고, -----은 이중 결합이고, Z² 및 Z³이 모두 CR¹인 경우, 2개의 R¹은 임의로 서로 연결되어 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 1개의 N, O 또는 S를 포함하는 5원 헤테로아릴을 형성하고;
- [27] R' 및 R''는 각각 독립적으로 H 또는 C₁-C₃ 알킬이거나, 동일한 탄소 또는 서로 인접한 탄소에 결합한 R' 및 R''은 이들이 결합된 탄소원자와 함께 C₃-C₄ 사이클로알킬을 형성할 수 있고, 상기 C₁-C₃ 알킬 및 C₃-C₄ 사이클로알킬은 하나 이상의 할로젠, OH, CN, C₁-C₃ 알콕시 또는 NR^bR^c로 임의로 치환될 수 있고;
- [28] m은 1 내지 3의 정수이고;
- [29] A는 Cy₁ 또는 Cy₁-Y-Cy₂이고;
- [30] Y는 NR^d, CR^dR^e, O, S, 또는 직접 결합이고;
- [31] Cy₁ 및 Cy₂는 각각 독립적으로 C₃-C₈ 사이클로알킬과 임의로 융합된 C₆-C₁₀ 아릴, 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴이고;
- [32] 상기 Cy₁ 및 Cy₂는 각각 1 내지 3개의 R²로 임의로 치환될 수 있고;
- [33] R²는 H, 할로젠, OH, CN, 옥소, 아미노, -NR^bR^c, -N=S(O)R^b, -N=S(O)NR^bR^c, -SF₅, -Si(C₁-C₃ 알킬)₃, -SO₂R^b, -C(O)R^b, 1 내지 3개의 산소 원자 또는 질소 원자로 임의로 중단되고/되거나 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬, 임의로 치환된 C₁-C₆ 알콕시 및 임의로 치환된 C₃-C₆ 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [34] B는 H, 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬, -(CH₂)_o-Cy₃ 또는 -(CH₂)_o-Cy₃-W-Cy₄이고;
- [35] o는 0 내지 3의 정수이고;
- [36] W는 NR^d, CR^dR^e, C(O), O, S, 또는 직접 결합이고;
- [37] Cy₃ 및 Cy₄는 각각 독립적으로 5원 내지 10원 헤테로사이클로알킬 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴이 임의로 융합된, C₃-C₆ 모노사이클릭 사이클로알킬 또는 C₃-C₆ 모노사이클릭 사이클로알켄일; 바이사이클릭, 트리사이클릭 또는 테트라사이클릭 가교, 융합 또는 스피로 C₅-C₂₀ 사이클로알킬 또는 C₅-C₂₀ 사이클로알켄일; 5원 내지 10원 헤테로사이클로알킬이 임의로 융합된 C₆-C₁₀ 아릴; C₃-C₆ 사이클로알킬이 임의로 융합된 5원 내지 10원 모노사이클릭 헤테로아릴; 5원 내지 10원 바이사이클릭 헤테로아릴; C₃-C₆ 사이클로알킬이 임의로 융합된, 4원 내지 10원 포화 또는 부분 불포화 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬; 및 5원 내지 10원 바이사이클릭 가교, 융합 또는 스피로 헤테로사이클로알킬로 구성된 군으로부터 선택되고;
- [38] 상기 Cy₃ 및 Cy₄는 각각 독립적으로 1 내지 3개의 R³로 임의로 치환될 수 있고;
- [39] R³은 H, 중수소, 할로젠, OH, CN, 옥소, -NR^bR^c, -N=S(O)R^b, -N=S(O)NR^bR^c, -SO₂R^b, -C(O)R^b, -C(O)OR^b, -CONR^bR^c, -NR^bCOR^c, -NR^bC(O)OR^c, -NR^bSO₂R^c, -NHCO-(C₃-C₆ 사이클로알킬), 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬, 임의로 치환된 C₁-C₆ 알콕시 및 임의로 치환된 C₃-C₆ 사이클로알킬로 구성된 군으로부터 선택되고;

- [40] R^b 및 R^c 는 각각 독립적으로 H 또는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이고;
- [41] R^d 및 R^e 는 각각 독립적으로 H 또는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이다.
- [42]
- [43] 본 개시내용에서, 치환기 정의에서 사용된 “임의로 치환된”은 해당 구조가 하기로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 치환되지 않음을 의미할 수 있다:
- [44] (i) 할로젠, OH, CN, 옥소, NH_2 , $NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, 또는 $N(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$;
- [45] (ii) 할로젠, OH, CN, 옥소, NH_2 , $NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 및 $N(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$ 로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬;
- [46] (iii) 할로젠, OH, CN, 옥소, NH_2 , $NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 및 $N(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$ 로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_1-C_3 알콕시; 및
- [47] (iv) 할로젠, OH, CN, 옥소, NH_2 , $NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 및 $N(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$ 로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_3-C_6 사이클로알킬.
- [48] 일 구체예에서, 상기 임의로 치환된 모이어티는 할로젠, OH, CN, NH_2 , $NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $N(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$ 및 C_1-C_3 알콕시로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 동일 또는 상이한 치환기로 치환될 수 있다.
- [49] 일 구체예에서, “임의로 치환된” 기는 중수소, 할로젠, OH, CN, 옥소, 아미노, C_1-C_6 알킬아미노, 디(C_1-C_6 알킬)아미노, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_1-C_6 시아노알킬, C_1-C_6 아미노알킬 및 C_1-C_6 알콕시로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있다. 이 경우, 2개 이상의 치환기가 동일 원자 또는 상이한 원자에 치환될 수 있다. 예컨대, 1-플루오로-2-옥소프로필은 프로필기의 상이한 탄소 원자에 각각 옥소와 플루오로로 치환된 알킬기로서 본 개시내용의 “임의로 치환된 알킬”에 포함된다. 본 명세서에서 2개 이상의 치환기가 동일 모이어티에 치환되는 경우, 해당 모이어티의 동일 원자 또는 상이한 원자에 치환될 수 있다.
- [50] 상기 화학식 1에서 E는 O 또는 S일 수 있고, 예컨대 E는 O일 수 있다.
- [51] 화학식 1에서, X는 O 또는 S일 수 있다. 예컨대, X는 O일 수 있다.
- [52] 상기 화학식 1에서, Z^1 는 N 또는 CH이고, Z^2 는 N, NH, CR^1 또는 CHR^1 이고, Z^3 는 CR^1 또는 CHR^1 일 수 있다. -----은 단일 결합 또는 이중 결합일 수 있다. 다만, Z^1 , Z^2 및 Z^3 중 1개 이하는 N 또는 NH이다.
- [53] 대안적으로, Z^1 는 N이고, -----은 이중 결합이고, Z^2 및 Z^3 가 모두 CR^1 인 경우, 2개의 R^1 은 임의로 서로 연결되어 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 1개의 N, O 또는 S를 포함하는 5원 헤테로아릴 고리를 형성할 수 있다.
- [54] 상기 화학식 1에서 m은 1 내지 3의 정수일 수 있고, 예컨대, m은 1 또는 2일 수 있다. 일 구체예에서, m은 1일 수 있다. m이 2 또는 3인 경우, 알킬렌쇄의 각 탄소에 결합된 R' 은 서로 동일 또는 상이할 수 있다. m이 2 또는 3인 경우, 알킬렌쇄의 각 탄소에 결합된 R'' 은 서로 동일 또는 상이할 수 있다.
- [55] 일 구체예에서, R' 및 R'' 은 각각 독립적으로 H 또는 C_{1-3} 알킬, 예컨대, $-CH_3$, $-CH$

[59] 일 구체예에서, R¹은 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬, 임의로 치환된 C₂-C₆ 알켄일, 또는 임의로 치환된 C₂-C₆ 알킨일, 바람직하게는 임의로 치환된 C₁-C₃ 알킬일 수 있다. 이 경우, 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬 또는 C₁-C₃ 알킬, 임의로 치환된 C₂-C₆ 알켄일, 또는 임의로 치환된 C₂-C₆ 알킨일은 상기한 치환기 (i) 내지 (iv)로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있다. 이 때, 하나 이상의 치환기는 (i), (ii), (iii) 및 (iv) 중 어느 하나로부터 선택된 2 이상의 치환기의 조합 또는 (i), (ii), (iii) 및 (iv) 중 2 이상으로부터 각각 선택된 2 이상의 치환기의 조합, 또는 이들의 조합을 포함할 수 있으며, 치환기가 2 이상인 경우 이들은 서로 상이하거나 동일할 수 있다. 예컨대, 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬 또는 C₁-C₃ 알킬은 1개 내지 5개, 1개 내지 4개, 1개 내지 3개, 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 치환된 것일 수 있고, 예컨대, 2개의 F 및 1개의 OH로 치환된 -CF₂CH₂OH, 3개의 F로 치환된 -CF₃ 등을 포함할 수 있다.

- [60] 상기 C_1 - C_6 알킬은 1 내지 3개의 산소 원자 또는 질소 원자로 임의로 중단될 수 있고, 예컨대, 메톡시메틸, 메톡시메톡시메틸, 에톡시메틸, 에톡시에톡시메틸, 메틸아미노메틸, 메틸아미노에틸, 디메틸아미노메틸, 디메틸아미노에틸 등을 포함할 수 있지만 이에 제한되지 않는다.
- [61] 일부 실시태양에서, R^1 은 임의로 치환된 4원 내지 7원 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 C_6 - C_{10} 아릴, 임의로 치환된 C_6 - C_{10} 아릴옥시, 임의로 치환된 (C_6 - C_{10} 아릴)-(C_1 - C_6 알킬)옥시-, 임의로 치환된 (C_6 - C_{10} 아릴)아미노 또는 임의로 치환된 5원 내지 10원 헤테로아릴일 수 있다. 이 경우, 임의로 치환될 수 있는 치환기는 앞서 설명한 바와 같다. 일 구체예에서, R^1 은 N, O 및 S로부터 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 4원 내지 7원 헤테로사이클로알킬일 수 있고, 예컨대, 아제티딘일, 옥세탄일, 피롤리딘일, 테트라하이드로퓨란일, 피페리딘일 또는 피페라진일일 수 있지만 이에 제한되지 않는다. 일 구체예에서, R^1 은 N, O 및 S로부터 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 5원 내지 10원 헤테로아릴, 예컨대, 비제한적으로 인돌릴, 피리딘일, 피리미딘일, 피라진일, 피리다진일, 티오펜일, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 이미다졸릴, 또는 트리아졸릴을 포함할 수 있다. 일 구체예에서, R^1 은 페닐 또는 나프틸일 수 있다.
- [62] 본 발명의 화학식 1에서, A는 Cy_1 또는 Cy_1 -Y- Cy_2 일 수 있다. 이 경우, Y는 NR^d , CR^dR^e , O, S, 또는 직접 결합일 수 있다. R^d 및 R^e 는 각각 H 또는 임의로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 바람직하게는 H 또는 임의로 치환된 C_1 - C_3 알킬일 수 있다. 이 때, 임의로 치환될 수 있는 치환기는 앞서 설명한 바와 같다.
- [63] 상기 화학식 1의 A에서, Cy_1 및 Cy_2 는 각각 독립적으로 C_6 - C_{10} 아릴, C_3 - C_8 사이클로알킬과 융합된 C_6 - C_{10} 아릴, 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴일 수 있다.
- [64] 일 구체예에서, 상기 Cy_1 은 C_6 - C_{10} 아릴, 또는 N, O 또는 S 중 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 5원 내지 6원 헤테로아릴일 수 있다. 일 구체예에서, Cy_1 은 C_6 - C_{10} 아릴일 수 있다. 다른 구체예에서, Cy_1 은 1개 또는 2개의 N 또는 S를 포함하는 5원 내지 6원 헤테로아릴일 수 있다. 예컨대, Cy_1 은 페닐, 나프탈렌일, 티아졸일, 티오펜일 또는 피라졸일을 포함할 수 있다.
- [65] 일 구체예에서, 상기 Cy_2 는 C_3 - C_6 사이클로알킬과 융합된 C_6 - C_{10} 아릴, C_6 - C_{10} 아릴, 또는 N, O 또는 S 중 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 5원 내지 6원 헤테로아릴일 수 있다. 일 구체예에서, Cy_2 는 C_3 - C_5 사이클로알킬과 융합된 C_6 - C_{10} 아릴, 또는 C_6 - C_{10} 아릴일 수 있다. 다른 구체예에서, Cy_2 는 1개 또는 2개의 N 또는 S를 포함하는 5원 내지 6원 헤테로아릴일 수 있다. 예컨대, Cy_2 는 페닐, 2,3-디하이드로인덴일 또는 바이사이클로[4.2.0]옥타-1,3,5-트리엔일, 피라졸일, 티오펜일, 피리딘일, 2-옥소-1,2-디하이드로피리딘일 또는 피롤일을 포함할 수 있다.
- [66] 일부 실시태양에서, A는 Cy_1 이고, Cy_1 은 C_6 - C_{10} 아릴, 예컨대 페닐 또는 나프틸일 수 있다. 일부 실시태양에서, A는 Cy_1 이고, Cy_1 은 5원 내지 10원

헤테로아릴일 수 있다. 일부 실시태양에서, A는 Cy_1-Y-Cy_2 이고, Cy_1 및 Cy_2 는 각각 C_6-C_{10} 아릴이고, Y는 O일 수 있다. 예컨대, A는 페닐-O-페닐일 수 있다. 일부 실시태양에서, A는 Cy_1-Y-Cy_2 이고, Cy_1 는 C_6-C_{10} 아릴이고, Cy_2 는 5원 내지 10원 헤테로아릴일 수 있다. 일부 실시태양에서, A는 Cy_1-Y-Cy_2 이고, Cy_1 는 5원 내지 10원 헤테로아릴이고, Cy_2 는 C_6-C_{10} 아릴일 수 있다.

- [67] 일부 구체적 실시태양에서, 상기 Cy_1 또는 Cy_2 의 5원 내지 10원 헤테로아릴은 인돌릴, 피리딘일, 피리미딘일, 피라진일, 피리다진일, 티오펜일, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 이미다졸릴, 또는 트리아졸릴일 수 있지만 이에 한정되지 않는다.
- [68] 또한, 상기 Cy_1 및 Cy_2 는 각각 1 내지 3개의 R^2 로 임의로 치환될 수 있다. R^2 는 할로젠, OH, CN, 옥소, 아미노, $-NR^bR^c$, $-N=S(O)R^b$, $-N=S(O)NR^bR^c$, $-SF_5$, $-Si(C_1-C_3\text{알킬})_3$, $-SO_2R^b$, $-C(O)R^b$, 1 내지 3개의 산소 원자 또는 질소 원자로 임의로 중단된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 알콕시 및 임의로 치환된 C_3-C_6 사이클로알킬이고, 이 때 임의로 치환될 수 있는 치환기는 앞서 설명한 바와 같다. 또한, R^2 의 구체적인 치환기는 하기 화학식 I에서 설명하는 바와 같다.
- [69] 본 발명의 화학식 1에서, A가 Cy_1-Y-Cy_2 인 경우, 이 경우, Cy^1 은 1개 내지 3개의 R^{2a} 로 임의로 치환될 수 있고, Cy^2 는 1개 내지 3개의 R^{2b} 로 임의로 치환될 수 있다. R^{2a} 및 R^{2b} 는 이하 화학식 I에서 설명되는 바와 같다.
- [70] 본 발명의 화학식 1에서, B는 H, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, $-(CH_2)_o-Cy_3$ 또는 $-(CH_2)_o-Cy_3-W-Cy_4$ 일 수 있다. 이 경우, o는 0 내지 3의 정수일 수 있다. 또한, o는 0 또는 1일 수 있다.
- [71] 일부 실시태양에서, B는 $-(CH_2)_o-Cy_3$ 일 수 있다. 일부 실시태양에서 B는 $-(CH_2)_o-Cy_3-W-Cy_4$ 일 수 있다. 이 경우, W는 NR^d , CR^dR^e , O, S, 또는 직접 결합될 수 있고, R^d 및 R^e 는 각각 H 또는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 바람직하게는 H 또는 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬일 수 있다. 이 때, 임의로 치환될 수 있는 치환기는 앞서 설명한 바와 같다.
- [72] 본 발명의 화학식 1에서, Cy_3 및 Cy_4 는 각각 독립적으로 C_3-C_6 모노사이클릭 사이클로알킬 또는 C_3-C_6 모노사이클릭 사이클로알켄일이 되, 상기 사이클로알킬 또는 사이클로알켄일에는 5원 내지 10원 헤테로사이클로알킬 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴이 임의로 융합될 수 있다. 일 구체예에서 Cy_3 및 Cy_4 는 각각 독립적으로 사이클로프로필; 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실; 사이클로부텐일; 사이클로펜텐일, 사이클로헥센일; 피라졸, 피페라진 또는 테트라하이드로피란이 융합된, 사이클로헥실 또는 사이클로펜틸일 수 있다. 일 구체예에서, 상기 사이클로알킬 또는 사이클로알켄일에 융합되는 5원 내지 10원 헤테로아릴은 인돌릴, 피리딘일, 피리미딘일, 피라진일, 피리다진일, 티오펜일, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 이미다졸릴, 또는

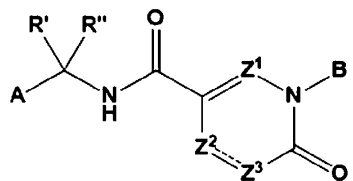
트리아졸릴을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 일 구체예에서, 상기 사이클로알킬 또는 사이클로알켄일에 융합되는 5원 내지 10원 헤테로사이클로알킬은 테트라하이드로피란일, 피페리딘일, 테트라하이드로퓨란일, 또는 테트라하이드로 2H-티오피란일을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

- [73] 일부 실시태양에서, Cy₃ 및 Cy₄는 각각 독립적으로 바이사이클릭, 트리사이클릭 또는 테트라사이클릭 가교, 융합 또는 스피로 C₅-C₂₀ 사이클로알킬 또는 C₅-C₂₀ 사이클로알켄일일 수 있다. 일 구체예에서, Cy₃ 및 Cy₄는 각각 독립적으로 바이사이클릭 또는 트리사이클릭 가교 또는 융합 C₅-C₁₅ 사이클로알킬 또는 C₅-C₁₅ 사이클로알켄일일 수 있다. 일 구체예에서, Cy₃는 바이사이클릭 또는 트리사이클릭 가교 C₅-C₁₀ 사이클로알킬 또는 C₅-C₁₀ 사이클로알켄일일 수 있다. 일 구체예에서, 상기 Cy₃는 바이사이클로[2.2.2]옥탄일, 아다만틸, 바이사이클로[2.2.1]헵탄일, 또는 바이사이클로[2.2.1]헵트-2-엔일, 바이사이클로[1.1.1]펜탄일일 수 있지만, 이에 제한되지 않는다.
- [74] 일부 실시태양에서, Cy₃ 및 Cy₄는 각각 독립적으로 C₆-C₁₀ 아릴일 수 있다. 일 구체예에서, Cy₃는 페닐 또는 나프틸일 수 있다.
- [75] 일부 실시태양에서, Cy₃ 및 Cy₄는 각각 독립적으로 Cy₃는 5원 내지 10원 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로아릴, 5원 내지 10원 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬, 또는 5원 내지 10원 바이사이클릭 가교, 융합 또는 스피로 헤테로사이클로알킬일 수 있고, 상기 5원 내지 10원 모노사이클릭 헤테로아릴 및 5원 내지 10원 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬에는 C₃-C₆ 사이클로알킬이 임의로 융합될 수 있다. 일 구체예에서, 상기 5원 내지 10원 헤테로아릴은 N, O 또는 S 중 1개 또는 2개의 헤테로원자를 함유할 수 있고, 상기 5원 내지 10원 헤테로사이클로알킬은 N, O 또는 S 중 1개의 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원 헤테로사이클로알킬일 수 있다. 일 구체예에서, 상기 5원 내지 10원 헤테로아릴은 인돌릴, 피리딘일, 피리미딘일, 피라진일, 피리다진일, 티오펜일, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 이미다졸릴, 또는 트리아졸릴을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 일 구체예에서, 상기 5원 또는 6원 헤테로사이클로알킬은 테트라하이드로피란일, 피페리딘일, 테트라하이드로퓨란일, 또는 테트라하이드로 2H-티오피란일을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 일 구체예에서, 상기 5원 내지 10원 헤테로아릴 또는 5원 내지 10원 헤테로사이클로알킬에는 C₃-C₆ 사이클로알킬 또는 C₃-C₆ 사이클로알켄일이 임의로 융합될 수 있고, 예컨대, 사이클로헥실이 융합된 피라졸릴, 피페라진 또는 테트라하이드로피란을 형성할 수 있다. 일 구체예에서, 상기 5원 내지 10원 헤테로사이클로알킬은 바이사이클릭 가교, 융합 또는 스피로 헤테로사이클로알킬일 수 있으며, 예컨대, 3-옥사바이사이클로[2.1.1]헥산일

또는 2-옥사바이사이클로[2.1.1]헥산일일 수 있지만, 이에 제한되지 않는다. 일 구체예에서, Cy₃는 페닐, 나프틸, 피리딘일, 티오펜일, 테트라하이드로피란일 또는 피페리딘일 수 있다.

- [76] 일부 실시태양에서, B는 $-(CH_2)_o-Cy_3-W-Cy_4$ 이 되, Cy₃ 및 W는 상기 설명된 바와 같고, Cy₄는 페닐 또는 나프틸일 수 있다. 일 구체예에서, Cy₃ 및 Cy₄는 각각 페닐이고, W는 직접 결합일 수 있다.
- [77] 일 구체예에서, B는 $-(CH_2)_o-Cy_3-W-Cy_4$ 이 되, Cy₃는 C₃-C₆ 사이클로알킬, C₃-C₆ 사이클로알켄일, N, O 또는 S 중 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원 포화 또는 부분 불포화 헤테로사이클로알킬, 가교 바이사이클릭 C₅₋₁₀ 사이클로알킬, N, O 또는 S 중 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원 헤테로사이클로알킬이 임의로 융합된 C₆-C₁₀ 아릴, 및 N, O 또는 S 중 1개 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 5원 또는 6원 모노사이클릭 헤테로아릴 또는 5원 내지 10원 바이사이클릭 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 선택될 수 있다. 이 경우, W는 NH, C(O) 또는 직접 결합일 수 있다. 또한, Cy₄는 N, O 또는 S 중 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 포화 또는 부분 불포화 4원 내지 10원 헤테로사이클로알킬, C₆-C₁₀ 아릴, 및 N, O 또는 S 중 1개 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원 모노사이클릭 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 선택될 수 있다.
- [78] 본 발명의 화학식 1의 B에서, 상기 Cy₃ 및 Cy₄는 각각 독립적으로 1 내지 3개의 R³로 임의로 치환될 수 있다. R³는 할로젠, OH, CN, 옥소, 아미노, -NR^bR^c, -N=S(O)R^b, -N=S(O)NR^bR^c, -SO₂R^b, -C(O)R^b, -CONR^bR^c, -NR^bCOR^c, NR^bSO₂R^c, 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬, 임의로 치환된 C₁-C₆ 알콕시 및 임의로 치환된 C₃-C₆ 사이클로알킬일 수 있고, 이 때 R^b 및 R^c는 H 또는 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬, 바람직하게는 임의로 치환된 C₁-C₃ 알킬일 수 있다. 이 경우, 임의로 치환될 수 있는 치환기는 앞서 설명한 바와 같다.
- [79] 본 발명의 화학식 1에서, B가 $-(CH_2)_o-Cy_3-W-Cy_2$ 인 경우, Cy³은 1개 내지 3개의 R^{3a}로 임의로 치환될 수 있고, Cy⁴는 1개 내지 3개의 R^{3b}로 임의로 치환될 수 있다. R^{3a} 및 R^{3b}는 이하 화학식 I에서 설명되는 바와 같다.
- [80] 상기 화학식 1의 각 구조 및 치환기에 대한 한정사항은 적용가능한 경우 하기 화학식 I에도 동일하게 적용될 수 있다. 마찬가지로, 하기 화학식 I의 각 구조에 및 치환기에 대한 한정사항은 적용가능한 경우 상기 화학식 1에 동일하게 적용될 수 있다.
- [81]
- [82] 본 발명의 일 양상은, 하기 화학식 I의 화합물, 용매화물, 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:
- [83] [화학식 I]

[84]

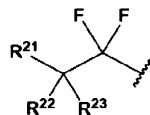


[85] 상기 화학식 I에서,

[86] -----는 단일 결합 또는 이중 결합이고;

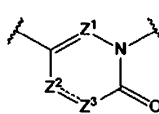
[87] Z¹은 N 또는 CH이고;[88] Z¹이 N인 경우, Z² 및 Z³가 모두 CHR¹이고, -----은 단일 결합이거나, Z² 및 Z³가 모두 CR¹이고 -----은 이중 결합이고;[89] Z¹이 CH인 경우, Z²는 N 또는 CR¹이고, Z³은 CR¹이고, -----은 이중 결합이고; 또는[90] Z¹이 N이고, Z² 및 Z³가 모두 CR¹이고 -----은 이중 결합인 경우, 2개의 R¹은 임의로 서로 연결되어 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 티오펜 또는 피롤 고리를 형성할 수 있고;[91] R¹은 각각 독립적으로 H, 할로젠, CN, OH, NR^bR^c, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 아실아미노, C₁-C₆ 알킬설폰일아미노, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알켄일, C₂-C₆ 알킨일, C₃-C₆ 사이클로알킬, C₆C₁₀ 아릴, C₆C₁₀ 아릴옥시, (C₆C₁₀ 아릴)-(C₁-C₆ 알킬)옥시 및 C₆C₁₀ 아릴아미노로 구성된 군으로부터 선택되고;[92] R' 및 R''은 각각 독립적으로 H 또는 C₁-C₃ 알킬이거나, R' 및 R''은 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 C₃-C₄ 사이클로알킬을 형성할 수 있고, 상기 C₁-C₃ 알킬 및 C₃-C₄ 사이클로알킬은 하나 이상의 할로젠, OH, CN, C₁-C₃ 알콕시 또는 NR^bR^c로 임의로 치환될 수 있고;[93] A는 Cy₁ 또는 Cy₁-Y-Cy₂이고;

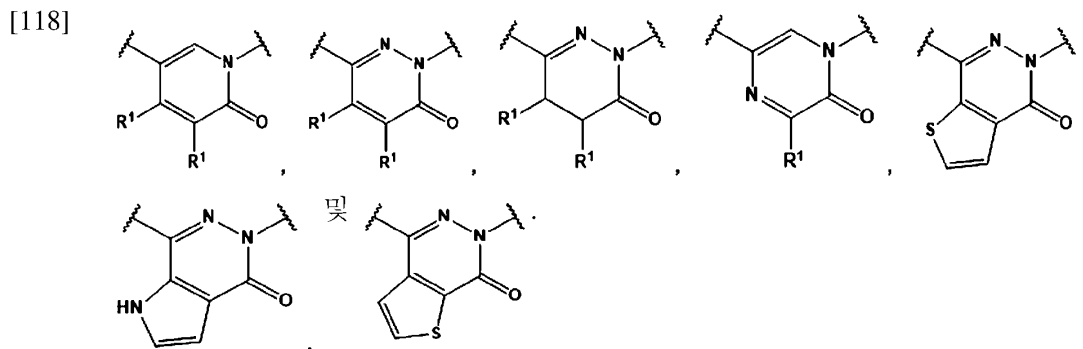
[94] Y는 O, S, 또는 직접 결합이고;

[95] Cy₁은 C₆-C₁₀ 아릴, 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원 헤테로아릴이고;[96] Cy₁은 1 내지 3개의 R^{2a}로 임의로 치환될 수 있고;[97] R^{2a}는 H, 할로젠, OH, CN, 옥소, SF₅, NR^bR^c, -Si(C₁₋₃ 알킬)₃, -SO₂R^b, -C(O)R^b, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 할로알콕시, C₃-C₆ 사이클로알킬 및 로 구성되는 군으로부터 선택되고,[98] R²¹은 H, 할로젠, OH, NR^bR^c, C₁-C₆ 알콕시 또는 C₁-C₆ 아실옥시이고, R²² 및 R²³은 각각 독립적으로 H, 할로젠 또는 C₁-C₂ 알킬이고;[99] Cy₂는 C₆-C₁₀ 아릴, C₃-C₆ 사이클로알킬과 융합된 페닐, 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원 헤테로아릴이고;[100] Cy₂는 1개 내지 3개의 R^{2b}로 임의로 치환될 수 있고;

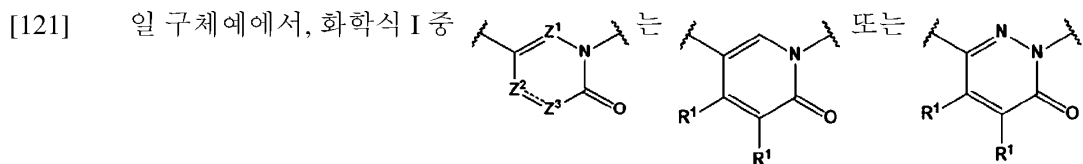
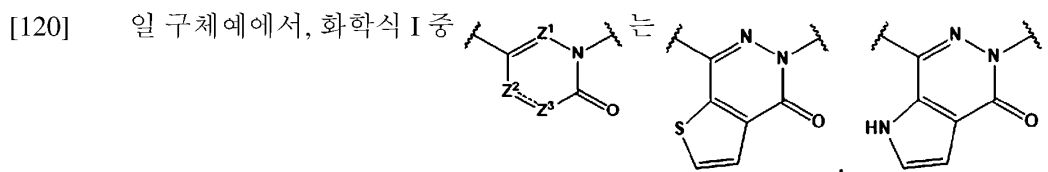
- [101] R^{2b} 는 H, 할로젠, OH, CN, 옥소, NR^bR^c ; C_1C_6 알킬; 할로젠, CN, OH, NR^bR^c 또는 C_1C_6 알콕시로 치환된 C_1C_6 알킬; 1개 내지 3개의 산소 원자 및/또는 질소 원자로 임의로 중단된 C_1-C_6 알킬; 및 하이드록시- $(C_1-C_6$ 알킬)아미노-로 치환된 C_1C_6 알킬로 구성된 군으로부터 선택되고;
- [102] B는 H, C_1C_6 알킬, C_1C_6 할로알킬, C_1C_6 하이드록시알킬, C_1C_6 알콕시- C_1C_6 알킬, NR^bR^c 로 치환된 C_1C_6 알킬, $-(CH_2)_o-Cy_3$ 또는 $-(CH_2)_o-Cy_3-W-Cy_4$ 이고;
- [103] W는 NH, C(O) 또는 직접 결합이고;
- [104] o는 0 또는 1의 정수이고;
- [105] Cy_3 는 C_3C_8 사이클로알킬, C_3C_8 사이클로알켄일, N, O 및 S로부터 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원 포화 또는 부분 불포화 헤테로사이클로알킬, 가교 바이사이클릭 C_{5-10} 사이클로알킬, C_6-C_{10} 아릴, N, O 및 S로부터 선택된 1개의 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원 사이클릭 기가 융합된 페닐, 및 N, O 및 S로부터 선택된 1개 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 5원 내지 10원 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 선택되고;
- [106] Cy_3 는 1 내지 3개의 R^{3a} 로 임의로 치환될 수 있고,
- [107] R^{3a} 는 H, 할로젠, OH, CN, 옥소, C_1C_6 알킬; 할로젠, OH, CN 또는 C_1C_6 알콕시로 치환된 C_1C_6 알킬; C_3-C_6 사이클로알킬, C_1C_6 알콕시, C_1C_6 할로알콕시, C_1C_6 할로알킬아미노, C_1C_6 하이드록시알킬아미노, $(C_3-C_6$ 사이클로알킬)카본일아미노, $-NR^bR^c$, $-NR^bCOR^c$, $-NR^bC(O)OR^c$, $-SO_2R^b$, $-C(O)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-NR^bSO_2R^c$ 및 $-CONR^bR^c$ 로 구성된 군으로부터 선택되고;
- [108] Cy_4 는 N, O 또는 S로부터 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 포화 또는 부분 불포화 4원 내지 10원 헤테로사이클로알킬, C_6-C_{10} 아릴, 및 N, O 및 S로부터 선택된 1개 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 선택되고;
- [109] Cy_4 는 1개 내지 3개의 R^{3b} 로 임의로 치환될 수 있고,
- [110] R^{3b} 는 H, 중수소, 할로젠, OH, CN, 옥소, NR^bR^c , C_1C_6 알킬, 중수소로 치환된 C_1C_6 알킬, C_1C_6 할로알킬, C_1C_6 하이드록시알킬, C_1C_6 알콕시- C_1C_6 알킬, C_1C_6 알콕시 또는 C_1C_6 할로알콕시이고;
- [111] R^b 및 R^c 는 각각 독립적으로 H 또는 C_1C_6 알킬이고;
- [112] R^{b1} 및 R^{c1} 중 하나는 H 또는 C_1C_6 알킬이고, R^{b1} 및 R^{c1} 중 나머지 하나는 H, C_1C_6 알킬, NR^bR^c 로 치환된 C_1C_6 알킬, 또는 C_1C_6 알콕시로 치환된 C_1C_6 알킬이다.
- [113]
- [114] 상기 본 발명의 화학식 I에서, Z^1 이 N인 경우, Z^2 및 Z^3 가 모두 CR^1 이고 -----은 이중 결합일 수 있다. 또한, Z^2 및 Z^3 가 모두 CHR^1 이고, -----은 단일 결합일 수 있다.
- [115] 대안적으로, Z^1 이 N이고, Z^2 및 Z^3 가 모두 CR^1 이고 -----은 이중 결합인 경우, 2개의 R^1 은 임의로 서로 연결되어 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 티오펜 또는 피롤 고리를 형성할 수 있다.

[116] 상기 화학식 I에서, Z^1 이 CH인 경우, Z^2 는 N 또는 CR^1 이고, Z^3 은 CR^1 이고, $-----$ 은 이중 결합일 수 있다.

[117] 본 발명의 화학식 I에서, 는 하기 구조로부터 선택될 수 있다:



[119] (상기 구조에서 동일 고리에 치환된 2개의 R^1 은 서로 동일하거나 상이하다.)



일 수 있다.

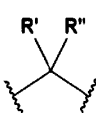
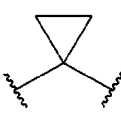
[122] 상기 화학식 I의 R^1 은 각각 독립적으로 H, 할로젠, CN, OH, NR^bR^c , C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 아실아미노, C_1-C_6 알킬설폰일아미노, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알켄일, C_2-C_6 알킨일, C_3-C_6 사이클로알킬, C_6C_{10} 아릴, C_6C_{10} 아릴옥시, (C_6C_{10} 아릴)-(C_1-C_6 알킬)옥시 및 C_6C_{10} 아릴아미노로 구성된 군으로부터 선택될 수 있다. 여기서, R^b 및 R^c 는 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬이다. 예컨대, R^1 은 각각 독립적으로 H, 할로젠, CN, OH 또는 C_1-C_6 알콕시일 수 있다. 예컨대, R^1 은 NR^bR^c , C_1-C_6 아실아미노, C_1-C_6 알킬설폰일아미노 또는 C_6C_{10} 아릴아미노와 같은 치환 또는 비치환된 아미노기일 수 있다. 예컨대, R^1 은 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알켄일 또는 C_2-C_6 알킨일과 같은 탄화수소기일 수 있다. 예컨대, R^1 은 C_3-C_6 사이클로알킬, C_6C_{10} 아릴, C_6C_{10} 아릴옥시 또는 (C_6C_{10} 아릴)-(C_1-C_6 알킬)옥시와 같은 고리 치환기일

수 있다.

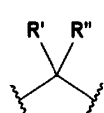
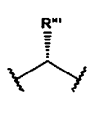
[123] 일 구체예에서, 동일 고리에 치환된 2개의 R¹이 존재하는 경우, 하나는 H이고, 나머지 하나는 H가 아닐 수 있다. 다른 구체예에서, 동일 고리에 치환된 2개의 R¹은 모두 H일 수 있다.

[124] 예컨대, R¹은 H, F, Br, Cl, I, CN, OH, OCH₃, 아미노, 메틸아미노, 디메틸아미노, 에틸아미노, 아세틸아미노, 메틸설포닐아미노, 에틸설포닐아미노, 메틸, 에틸, 에텐일, 에틴일, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 페닐, 페녹시, 벤질옥시 또는 페닐아미노를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[125] 본 발명의 화학식 I에서, R' 및 R''는 각각 독립적으로 H 또는 C₁-C₃ 알킬이거나, R' 및 R''은 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 C₃-C₄ 사이클로알킬을 형성할 수 있다. 임의로, 상기 C₁-C₃ 알킬 및 C₃-C₄ 사이클로알킬은 하나 이상의 할로젠, OH, CN, C₁-C₃ 알콕시 또는 NR^bR^c로 치환될 수 있다. 여기서, R^b 및 R^c는 각각 독립적으로 H 또는 C₁-C₆ 알킬이다.

[126] 예컨대, R' 및 R''는 각각 독립적으로 H 또는 C₁-C₃ 알킬일 수 있다. 예컨대, R' 및 R''은 임의로 이들이 결합한 탄소 원자와 함께 사이클로프로판 고리를 형성할 수 있으며, 이 경우 화학식 A 중의  는  일 수 있다.

[127] 일 구체예에서, R' 및 R''은 서로 동일 또는 상이할 수 있으며, R' 및 R''이 상이한 경우, 이들이 결합된 탄소는 키랄 중심이 되고, 화학식 I의 화합물은 입체이성질체를 가지며, 이러한 임의의 입체이성질체는 또한 본 발명의 범위에 포함된다.

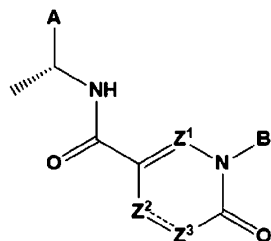
[128] 예컨대, R' 및 R'' 중 어느 하나가 H인 경우, 화학식 I 중  는  또는

 의 입체 구조를 갖는다(R'''은 C₁-C₃ 알킬이고, 예컨대 메틸 또는 에틸이다).

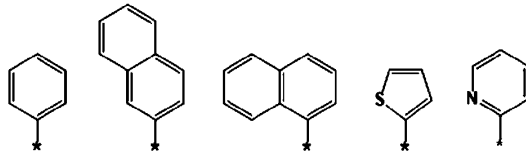
[129] 일 구체예에서, 본 발명의 화학식 I은 하기 화학식 IA로 표시되는, 화합물, 또는 이의 용매화물, 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염일 수 있다:

[130] [화학식 IA]

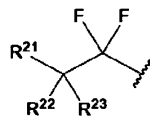
[131]



- [132] (상기 화학식 IA에서, A, Z¹, Z², Z³ 및 B는 화학식 I에서 정의된 바와 같다.)
- [133] 본 발명의 화학식 I에서, A는 Cy₁일 수 있다. 이 경우, Cy₁은 C₆-C₁₀ 아릴, 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원 헤테로아릴일 수 있다.
- [134] 일 구체예에서, Cy₁은 C₆-C₁₀ 아릴, 또는 N 및 S로부터 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원 헤테로아릴일 수 있다. 일 구체예에서, Cy₁은 페닐, 나프탈렌일, 티오펜일 또는 피리딘일일 수 있다.
- [135] 예컨대, Cy₁은 1 내지 3개의 R^{2a}로 임의로 치환된 임의의 하기 고리 구조를 가질 수 있다:

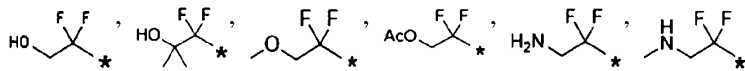


- [136] 본 발명의 화학식 I에서, A가 Cy₁일 경우, Cy₁은 1 내지 3개의 R^{2a}로 임의로 치환될 수 있다. 예컨대, Cy₁은 1개, 2개 또는 3개의 R^{2a}로 치환될 수 있다.
- [137] R^{2a}는 H, 할로젠, OH, CN, 옥소, SF₅, NR^bR^c, -Si(C₁₋₃ 알킬)₃, -SO₂R^b, -C(O)R^b, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 할로알콕시, C₃-C₆ 사이클로알킬 및



로 구성되는 군으로부터 선택되고, R²¹는 H, 할로젠, OH, NR^bR^c, C₁-C₆ 알콕시 또는 C₁-C₆ 아실옥시이고, R²² 및 R²³은 각각 독립적으로 H, 할로젠 또는 C₁-C₆ 알킬일 수 있다. 이 경우, R^b 및 R^c는 각각 독립적으로 H 또는 C₁-C₆ 알킬일 수 있다.

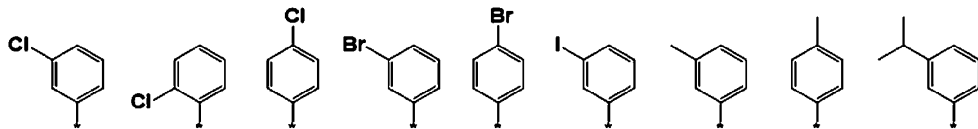
- [138] 일 구체예에서, R^{2a}는 각각 독립적으로 H, F, Cl, Br, I, OH, CN, SF₅, -Si(CH₃)₃, CH₃SO₂-, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, CF₃, CHF₂, CH₂F, NH₂, CH₃NH₂-, (CH₃)₂N-, 메톡시, 에톡시, OCF₃, OCHF₂, OCH₂F, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸,



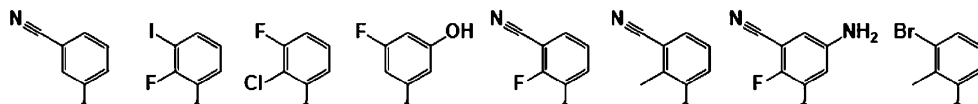
로 구성되는 군으로부터 선택될 수 있지만, 이에 제한되지 않는다.

- [139] A가 Cy₁인 경우, 본 발명의 화학식 I 중 A는 하기 구조로부터 선택될 수 있다:

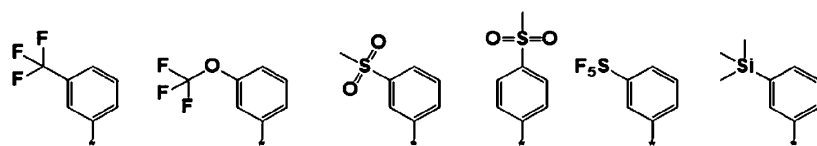
[140]



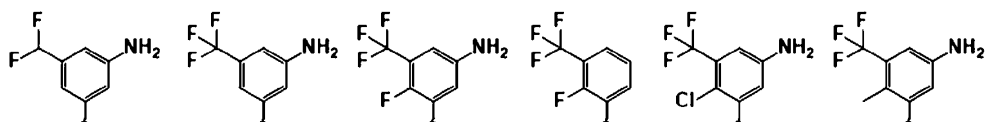
[141]



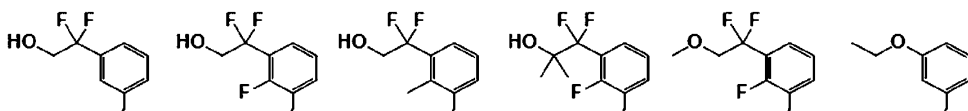
[142]



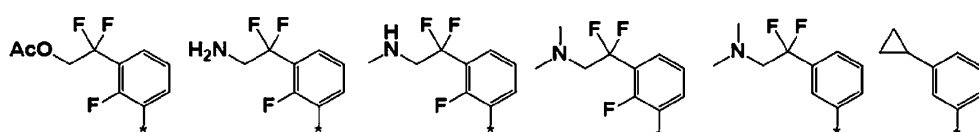
[143]



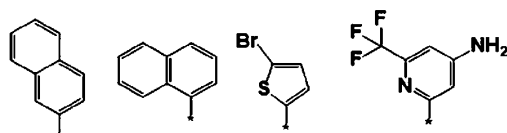
[144]



[145]

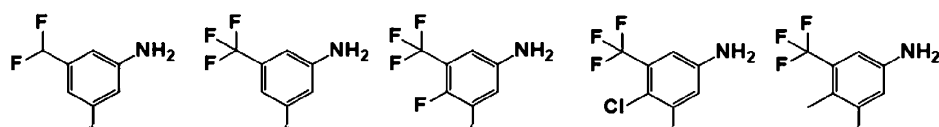


[146]

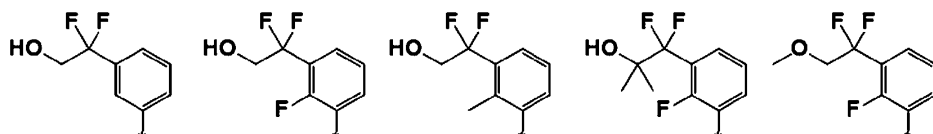


[147] 예컨대, 화학식 I 중 A는 하기 구조로부터 선택될 수 있다:

[148]

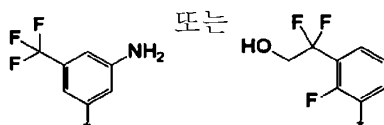


[149]



[150]

예컨대, 화학식 I 중 A는



또는

일 수 있다.

[151]

본 발명의 화학식 I에서, A는 Cy_1-Y-Cy_2 일 수 있다. 이 경우, Y는 O, S, 또는 직접 결합일 수 있다. 예컨대, Y는 O 또는 직접 결합일 수 있다. 예컨대, Y는 직접 결합일 수 있다.

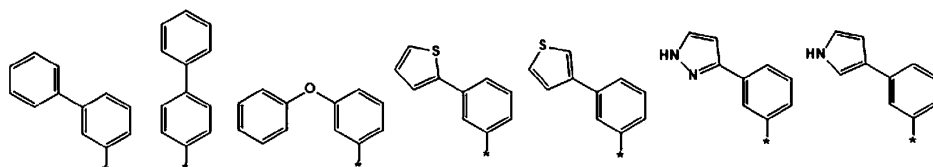
[152]

화학식 I에서, A가 Cy_1-Y-Cy_2 인 경우, Cy_1 은 C_6-C_{10} 아릴, 또는 N, O 또는 S 중 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 5원 내지 6원 헤테로아릴일 수 있다. 일 구체에서, Cy_1 은 C_6-C_{10} 아릴, 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원 헤테로아릴일 수 있다. 일 구체에서, C_6-C_{10} 아릴, 또는 N 및 S로부터 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 5원

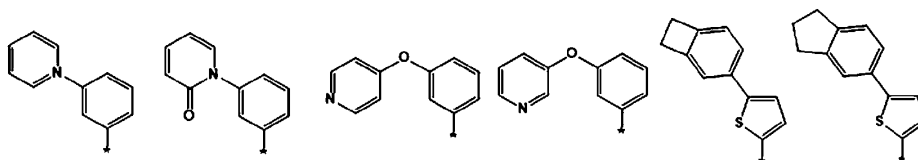
또는 6원 헤테로아릴일 수 있다. 예컨대, Cy_1 은 페닐, 나프탈렌일, 티아졸일, 티오펜일 또는 피라졸일을 포함할 수 있다.

- [153] 화학식 I에서, A가 Cy_1-Y-Cy_2 인 경우, Cy_2 는 C_3-C_6 사이클로알킬과 융합된 C_6-C_{10} 아릴, C_6-C_{10} 아릴, 또는 N, O 또는 S 중 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 5원 내지 6원 헤테로아릴일 수 있다. 일 구체예에서, Cy_2 는 C_6-C_{10} 아릴, C_3-C_6 사이클로알킬과 융합된 페닐, 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원 헤테로아릴일 수 있다. 다른 구체예에서, Cy_2 은 C_6-C_{10} 아릴, C_3-C_5 사이클로알킬과 융합된 페닐, 또는 N 및 S로부터 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원 헤테로아릴일 수 있다. 예컨대, Cy_2 는 페닐, 2,3-디하이드로인덴일 또는 바이사이클로[4.2.0]옥타-1,3,5-트리엔일, 피라졸일, 티오펜일, 피리딘일, 2-옥소-1,2-디하이드로피리딘일 또는 피롤일을 포함할 수 있다.
- [154] 일 구체예에서, Cy_1 은 C_6-C_{10} 아릴, 또는 N 및 S로부터 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원 헤테로아릴이고; Y는 O 또는 직접 결합이고; Cy_2 은 C_6-C_{10} 아릴, C_3-C_5 사이클로알킬과 융합된 페닐, 또는 N 및 S로부터 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원 헤테로아릴일 수 있다.
- [155] 예컨대, 화학식 I에서 A가 Cy_1-Y-Cy_2 인 경우, Cy_1 은 페닐이고, Cy_2 는 페닐, 피롤일, 피라졸일, 티오펜일, 피리딘일, 또는 2-옥소-1,2-디하이드로피리딘일일 수 있다. 이 경우, Y는 O 또는 직접 결합일 수 있다. 일 구체예에서, Y는 직접 결합일 수 있다. 일 구체예에서, Cy_1 는 페닐이고, Y는 O이고, Cy_2 는 페닐 또는 피리딘일일 수 있다.
- [156] 다른 구체예에서, Cy_1 은 티아졸일, 티오펜일 또는 피라졸일이고, Cy_2 는 페닐, 2,3-디하이드로인덴일 또는 바이사이클로[4.2.0]옥타-1,3,5-트리엔일일 수 있다. 예컨대, Cy_1 은 티오펜일이고, Cy_2 는 페닐일 수 있다.
- [157] 일 구체예에서, Cy_1-Y-Cy_2 는 R^{2a} 및 R^{2b} 로 임의로 치환된 하기 고리 구조를 갖는 것일 수 있다:

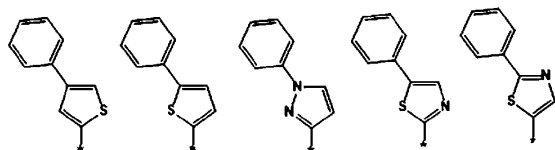
[158]



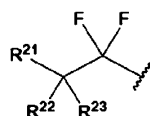
[159]



[160]

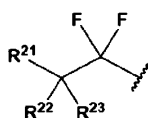


[161] 화학식 I에서 A가 Cy_1-Y-Cy_2 인 경우, 상기 Cy_1 및 Cy_2 는 각각 1 내지 3개의 R^2 로 임의로 치환될 수 있다. 이 경우, R^2 는 각각 독립적으로 H, 할로젠, OH, CN, 옥소, SF_5 , $-Si(C_1C_3 \text{ 알킬})_3$, C_1C_6 알킬설폰일, C_1C_6 알킬카본일, 아미노, C_1C_6 알킬아미노, 디(C_1C_6 알킬)아미노; 할로젠, CN, OH, C_1C_6 알콕시, 아미노, C_1C_6 알킬아미노, 디(C_1C_6 알킬)아미노 또는 하이드록시-(C_1C_6 알킬)아미노-로 임의로 치환된 C_1C_6 알킬; C_1C_6 알콕시, C_1C_6 할로알콕시, C_3C_6 사이클로알킬 및



로 구성된 군으로부터 선택될 수 있다. 여기서, R^{21} 는 H, 할로젠, OH, C_1C_6 알콕시, C_1C_6 아실옥시, 아미노, C_1C_6 알킬아미노 또는 디(C_1C_6 알킬)아미노이고, R^{22} 및 R^{23} 은 각각 독립적으로 H, 할로젠 또는 C_1C_2 알킬일 수 있다.

[162] 화학식 I에서 A가 Cy_1-Y-Cy_2 인 경우, 상기 Cy_1 은 1 내지 3개의 R^{2a} 로 임의로 치환될 수 있다. 이 경우, R^{2a} 는 H, 할로젠, OH, CN, 옥소, SF_5 , NR^bR^c , $-Si(C_{1-3} \text{ 알킬})_3$, $-SO_2R^b$, $-C(O)R^b$, C_1C_6 알킬, C_1C_6 할로알킬, C_1C_6 알콕시, C_1C_6 할로알콕시, C_3C_6 사이클로알킬 및



로 구성되는 군으로부터 선택될 수 있다. 상기 R^{21} 는 H, 할로젠, OH, NR^bR^c , C_1C_6 알콕시 또는 C_1C_6 아실옥시이고, R^{22} 및 R^{23} 은 각각 독립적으로 H, 할로젠 또는 C_1C_2 알킬일 수 있다. 일 구체예에서, Cy_1 은 1개의 R^{2a} 로 임의로 치환되고, R^{2a} 는 H, 할로젠, OH, CN, 아미노, C_1C_6 알킬, C_1C_6 할로알킬, C_1C_6 알콕시 또는 C_1C_6 할로알콕시일 수 있다. 예컨대, R^{2a} 는 H, 할로젠, OH 또는 CN을 포함할 수 있다. 예컨대, R^{2a} 는 H 또는 할로젠일 수 있다. 예컨대, R^{2a} 는 H일 수 있다.

[163] 화학식 I에서 A가 Cy_1-Y-Cy_2 인 경우, 상기 Cy_2 는 1개 내지 3개의 R^{2b} 로 임의로 치환될 수 있다. 예컨대, Cy_2 는 1개 내지 3개의 R^{2b} 로 임의로 치환될 수 있다.

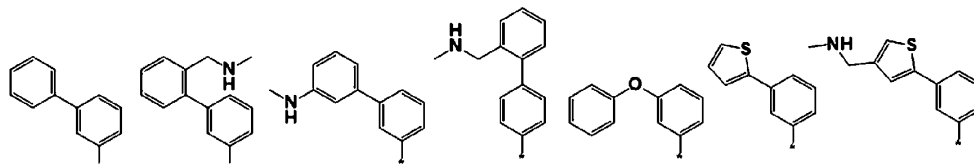
[164] 이 경우, R^{2b} 는 H, 할로젠, OH, CN, 옥소, NR^bR^c ; C_1C_6 알킬; 할로젠, CN, OH, NR^bR^c 또는 C_1C_6 알콕시로 치환된 C_1C_6 알킬; 1개 내지 3개의 산소 원자 및/또는 질소 원자로 임의로 중단된 C_1C_6 알킬; 및 하이드록시-(C_1C_6 알킬)아미노-로 치환된 C_1C_6 알킬로 구성된 군으로부터 선택될 수 있다.

[165] 예컨대, R^{2b} 는 각각 독립적으로 H, F, Cl, Br, I, OH, CN, 옥소, 아미노, CH_3NH- , $(CH_3)_2N-$, $(CH_3)_2NCH_2-$ 메틸, 에틸, 시아노메틸, 하이드록시메틸, 아미노메틸, CH_3NHCH_2- , $C_2H_5NHCH_2-$ 또는 $HOC_2H_4NHCH_2-$ 일 수 있지만, 이에 제한되지 않는다.

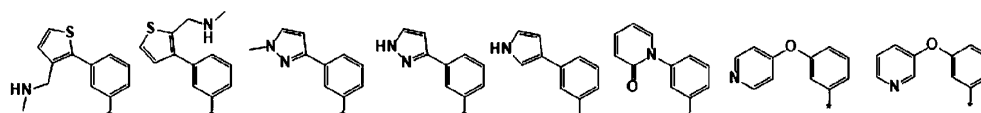
예컨대, R^{2b} 는 H, 할로젠, C_1-C_6 알킬; 또는 아미노, C_1-C_6 알킬아미노 또는 디(C_1-C_6 알킬)아미노로 치환된 C_1-C_6 알킬일 수 있다.

[166] A가 Cy_1-Y-Cy_2 인 경우, 본 발명의 화학식 I 중 A는 하기 구조로부터 선택될 수 있다:

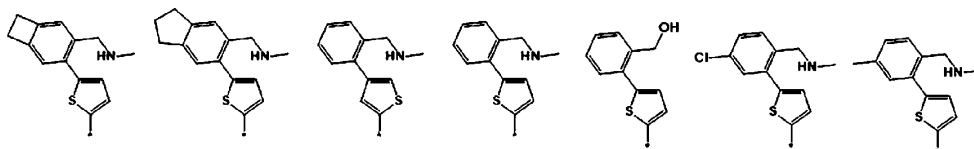
[167]



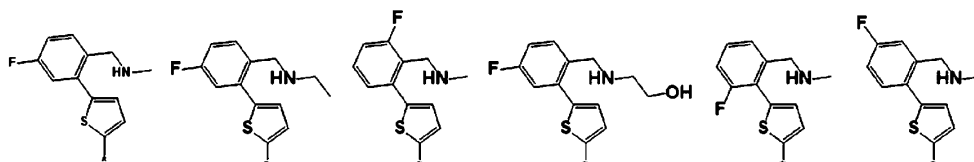
[168]



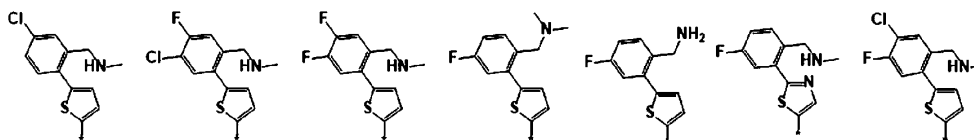
[169]



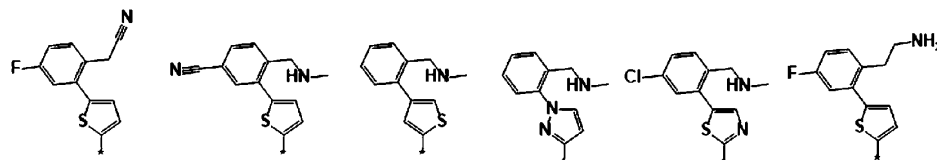
[170]



[171]

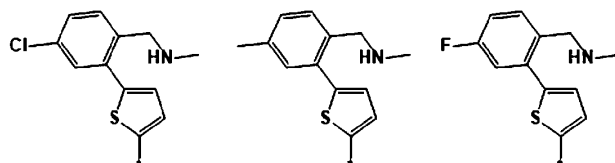


[172]

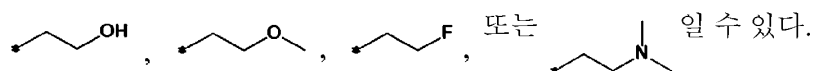


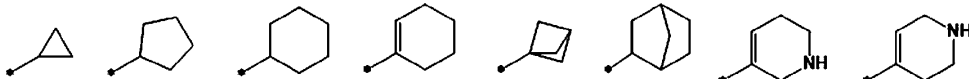
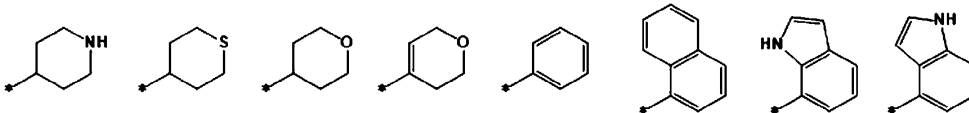
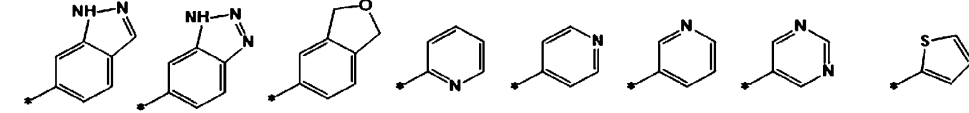
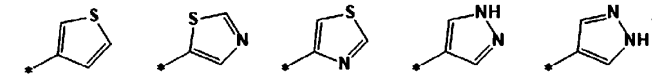
[173] 예컨대, 화학식 I 중 A는 하기 구조로부터 선택될 수 있다:

[174]



[175] 본 발명의 화학식 I에서, B는 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_1-C_6 알콕시- C_1-C_6 알킬, 또는 NR^bR^c 로 치환된 C_1-C_6 알킬일 수 있다. 여기서 R^b 및 R^c 는 각각 H 또는 C_1-C_6 알킬이다. 예컨대, B는 H, CH_3 ,

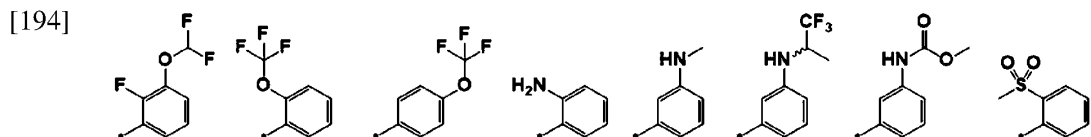
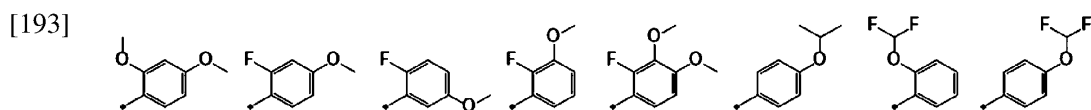
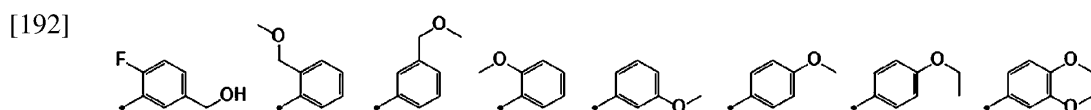
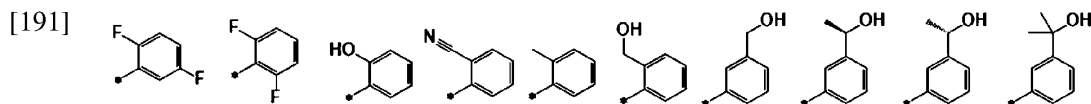
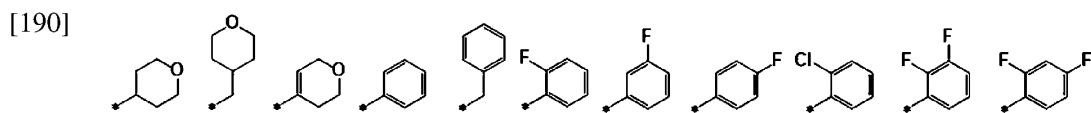
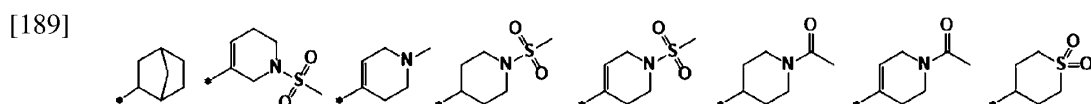
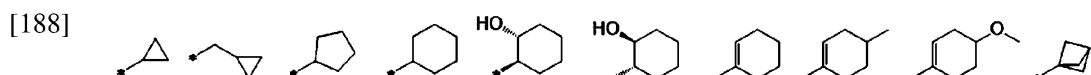


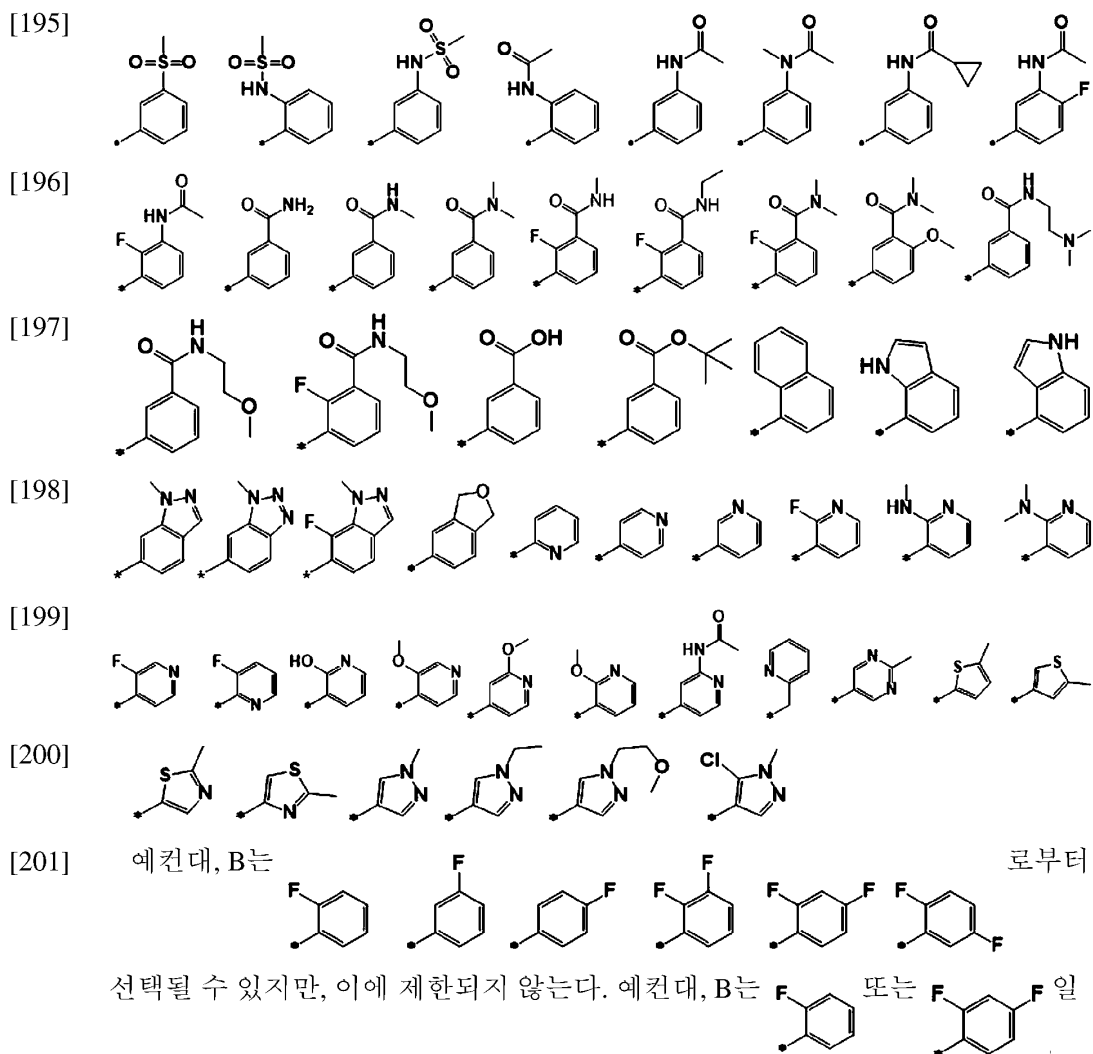
- [176] 본 발명의 화학식 I에서, B는 $-(CH_2)_o-Cy_3$ 일 수 있다. 이 경우, o는 0 또는 1일 수 있다.
- [177] 본 발명의 화학식 I에서, B는 $-(CH_2)_o-Cy_3$ 일 경우, Cy_3 는 C_3-C_8 사이클로알킬, C_3-C_8 사이클로알켄일, N, O 및 S로부터 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원 포화 또는 부분 불포화 헤테로사이클로알킬, 가교 바이사이클릭 C_{5-10} 사이클로알킬, C_6-C_{10} 아릴, N, O 및 S로부터 선택된 1개의 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원 사이클릭 기가 융합된 페닐, 및 N, O 및 S로부터 선택된 1개 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 5원 내지 10원 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 선택될 수 있다.
- [178] 일 구체예에서, Cy_3 는 C_3-C_8 사이클로알킬, C_3-C_8 사이클로알켄일, 1개의 N, O 또는 S를 포함하는 6원 포화 또는 부분 불포화 헤테로사이클로알킬, 가교 바이사이클릭 C_{5-8} 사이클로알킬, C_6-C_{10} 아릴, 1개의 N, O 또는 S를 포함하는 5원 헤테로사이클로알킬이 융합된 페닐, N 또는 S 중 1개 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 5원 또는 6원 헤테로아릴 및 1개 내지 3개의 N을 포함하는 9원 또는 10원 바이사이클릭 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 선택될 수 있다.
- [179] 예컨대, Cy_3 는 C_3-C_6 사이클로알킬, C_3-C_6 사이클로알켄일, 테트라하이드로피란일, 디하이드로피란일, 티안일, 1,1-디옥스티안일, 피페리딘일, 디하이드로피리딘일, 테트라하이드로피리딘일, 바이사이클로[1.1.1]펜탄일, 바이사이클로[2.2.1]헵탄일, C_{6-10} 아릴, 티오펜일, 티아졸일, 피라졸일, 피리딘일, 피리미딘일, 디하이드로이소벤조퓨란일, 인돌일, 인다졸일 또는 벤조트리아졸일일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [180] 상기 Cy_3 는 하기 고리 구조 중 어느 하나를 포함할 수 있으며, 이는 R^{3a} 로 임의로 치환될 수 있다:
- [181] 
- [182] 
- [183] 
- [184] 
- [185] 상기 Cy_3 는 1 내지 3개의 R^{3a} 로 임의로 치환될 수 있고, R^{3a} 는 H, 할로젠, OH, CN, 옥소, C_1-C_6 알킬; 할로젠, OH, CN 또는 C_1-C_6 알콕시로 치환된 C_1-C_6 알킬; C_3-C_6 사이클로알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 할로알킬아미노, C_1-C_6

하이드록시알킬아미노, (C_3 - C_6 사이클로알킬)카본일아미노, $-NR^bR^c$, $-NR^bCOR^c$, $-NR^bC(O)OR^c$, $-SO_2R^b$, $-C(O)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-NR^bSO_2R^c$ 및 $-CONR^bR^c$ 로 구성된 군으로부터 선택될 수 있다. 이 경우, R^b 및 R^c 는 각각 독립적으로 H 또는 C_1 - C_6 알킬일 수 있다. 또한, R^b 및 R^c 중 하나는 H 또는 C_1 - C_6 알킬이고, R^b 및 R^c 중 나머지 하나는 H, C_1 - C_6 알킬, NR^bR^c 로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 또는 C_1 - C_6 알콕시로 치환된 C_1 - C_6 알킬일 수 있다.

- [186] 예컨대, R^{3a} 는 H, F, Cl, Br, I, OH, CN, 옥소, 메틸, 에틸, 아미노, CH_3NH -, $(CH_3)_2NH$ -, 1,1,1-트리플루오로프로판-2-일아미노, CH_3CONH -, $(CH_3CO)(CH_3)N$ -, CH_3OCONH -, 사이클로프로필카본일아미노, 하이드록시메틸, 1-하이드록시에틸, 2-하이드록시프로판-2-일, 메톡시, 에톡시, 이소프로폭시, 메톡시메틸, 2-메톡시에틸, $OCHF_2$, OCF_3 , CH_3SO_2 -, CH_3CO -, CH_3SO_2NH -, $-COOH$, $-COOC(CH_3)_3$, $-CONH_2$, $-CONHCH_3$, $-CONHC_2H_5$, $-CON(CH_3)_2$, $-CONHC_2H_4OCH_3$ 또는 $-CONHC_2H_4N(CH_3)_2$ 를 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

- [187] B가 $-(CH_2)_6$ - Cy_3 인 경우, 본 발명의 화학식 I 중 B는 하기 구조로부터 선택될 수 있다:





수 있지만, 이에 제한되지 않는다.

[202] 본 발명의 화학식 I에서, B는 $-(CH_2)_o-Cy_3-W-Cy_4$ 일 수 있다. 이 경우, o는 0 또는 1일 수 있다. 예컨대, o는 0일 수 있다. 또한, W는 NH, C(O) 또는 직접 결합일 수 있다.

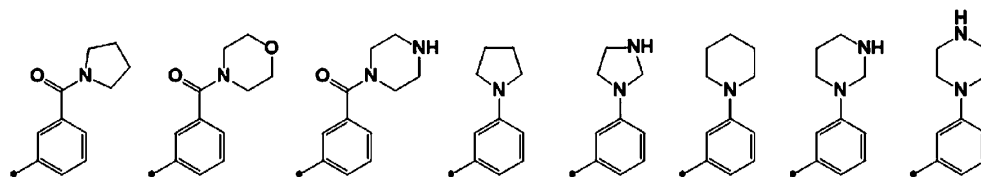
[203] B가 $-(CH_2)_o-Cy_3-W-Cy_4$ 인 경우, Cy_3 는 C_3-C_8 사이클로알킬, C_3-C_8 사이클로알켄일, N, O 및 S로부터 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원 포화 또는 부분 불포화 헤테로사이클로알킬, 가교 바이사이클릭 C_{5-10} 사이클로알킬, C_6-C_{10} 아릴, N, O 및 S로부터 선택된 1개의 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원 사이클릭 기가 융합된 페닐, 및 N, O 및 S로부터 선택된 1개 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 5원 내지 10원 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 선택될 수 있다.

[204] 일 구체예에서, Cy_3 는 C_6-C_{10} 아릴, 또는 N 또는 S로부터 선택된 1개 또는 2개의

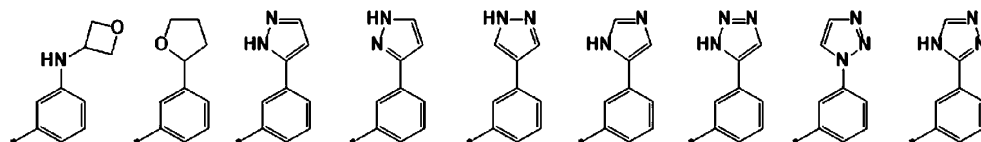
헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원 헤테로아릴일 수 있다.

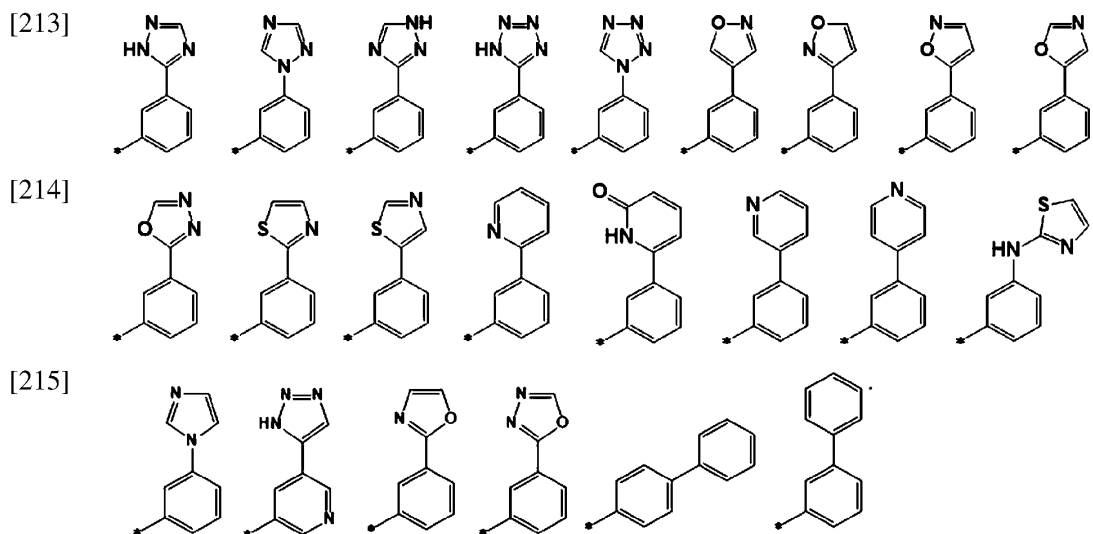
- [205] B가 $-(CH_2)_0-Cy_3-W-Cy_4$ 인 경우, Cy_4 는 N, O 또는 S로부터 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 포화 또는 부분 불포화 4원 내지 10원 헤테로사이클로알킬, C_6-C_{10} 아릴, 및 N, O 및 S로부터 선택된 1개 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 선택될 수 있다.
- [206] 일 구체예에서, Cy_4 는 N, O 또는 S로부터 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 포화 또는 부분 불포화 4원 내지 7원 헤테로사이클로알킬, C_6-C_{10} 아릴, 및 N, O 및 S로부터 선택된 1개 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 선택될 수 있다.
- [207] 일 구체예에서, B는 $-(CH_2)_0-Cy_3-W-Cy_4$ 이고, Cy_3 는 페닐 또는 피리딘일일 수 있다. 또한, Cy_4 는 옥세탄일, 테트라하이드로퓨란일, 피롤리딘일, 2-옥소-피롤리딘일, 피페리딘일, 모르폴린일, 이미다졸리딘일, 2-옥소-이미다졸리딘일, 피페라진일, 2-옥소-피페라진일, 헥사하이드로피리미딘일, 2-옥소-헥사하이드로피리미딘일, 페닐, 옥사졸일, 이속사졸일, 티아졸일, 피라졸일, 이미다졸일, 옥사디아졸일, 트리아졸일, 테트라졸일, 피리딘일 또는 2-옥소-피리딘일일 수 있다. 예컨대, Cy_3 는 페닐이고, Cy_4 는 피라졸일, 이미다졸일, 트리아졸일 또는 테트라졸일일 수 있다. 예컨대, Cy_3 는 페닐이고, Cy_4 는 트리아졸일일 수 있다. 예컨대, Cy_3 는 피리딘일이고, Cy_4 는 트리아졸일일 수 있다.
- [208] 일 구체예에서, W는 NH, C(O) 또는 직접 결합일 수 있다. 예컨대, W는 직접 결합일 수 있다.
- [209] 일 구체예에서, Cy_3 는 C_6-C_{10} 아릴이고, Cy_4 는 N, O 또는 S로부터 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 포화 또는 부분 불포화 4원 내지 7원 헤테로사이클로알킬이고, W는 NH 또는 C(O)일 수 있다.
- [210] 상기 Cy_3-W-Cy_4 는 하기 고리 구조 중 어느 하나를 포함할 수 있고, Cy_3 및 Cy_4 에 대응되는 고리는 각각 R^{3a} 및 R^{3b} 로 임의로 치환될 수 있다:

[211]



[212]





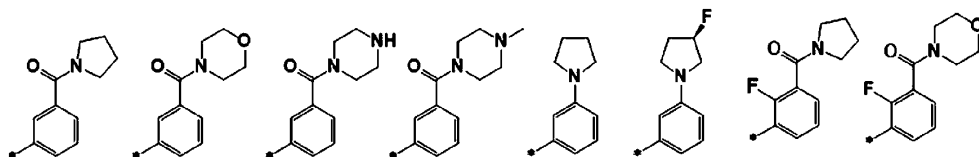
- [216] 일 구체예에서, 상기 Cy₃ 및 Cy₄는 각각 독립적으로 1 내지 3개의 R³로 임의로 치환될 수 있다.
- [217] B가 -(CH₂)₀-Cy₃-W-Cy₄인 경우, Cy₃ 및 Cy₄에 각각 독립적으로 치환되는 상기 R³는 H, 중수소, 할로젠, OH, CN, 옥소, C₁-C₆ 알킬, 중수소로 치환된 C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 하이드록시알킬, C₁-C₆ 알콕시-C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 할로알콕시, C₁-C₆ 할로알킬아미노, (C₃-C₆ 사이클로알킬)카본일아미노, -NR^bR^c, -NR^bCOR^c, -NR^bC(O)OR^c, -SO₂R^b, -C(O)R^b, -C(O)OR^b, -NR^bSO₂R^c 또는 -CONR^bR^c일 수 있다. 이 경우, R^b 및 R^c는 각각 독립적으로 H 또는 C₁-C₆ 알킬일 수 있다. 또한, R^b 및 R^c 중 하나는 H 또는 C₁-C₆ 알킬이고, 나머지 하나는 H, C₁-C₆ 알킬; 또는 아미노, C₁-C₆ 알킬아미노, 디(C₁-C₆ 알킬)아미노 또는 C₁-C₆ 알콕시로 치환된 C₁-C₆ 알킬일 수 있다.
- [218] 일 구체예에서, Cy₃는 1 내지 3개의 R^{3a}로 임의로 치환될 수 있다. R^{3a}는 H, 할로젠, OH, CN, 옥소, C₁-C₆ 알킬; 할로젠, OH, CN 또는 C₁-C₆ 알콕시로 치환된 C₁-C₆ 알킬; C₃-C₆ 사이클로알킬, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 할로알콕시, C₁-C₆ 할로알킬아미노, C₁-C₆ 하이드록시알킬아미노, (C₃-C₆ 사이클로알킬)카본일아미노, -NR^bR^c, -NR^bCOR^c, -NR^bC(O)OR^c, -SO₂R^b, -C(O)R^b, -C(O)OR^b, -NR^bSO₂R^c 및 -CONR^bR^c로 구성된 군으로부터 선택될 수 있다. 여기서, R^b 및 R^c는 각각 독립적으로 H 또는 C₁-C₆ 알킬이고; R^b 및 R^c 중 하나는 H 또는 C₁-C₆ 알킬이고, R^b 및 R^c 중 나머지 하나는 H, C₁-C₆ 알킬, NR^bR^c로 치환된 C₁-C₆ 알킬, 또는 C₁-C₆ 알콕시로 치환된 C₁-C₆ 알킬일 수 있다.
- [219] 일 구체예에서, 상기 Cy₃는 1개 또는 2개의 R^{3a}로 임의로 치환될 수 있다. 이 경우, R^{3a}는 H, 할로젠, OH, CN, 옥소, 아미노, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로알킬 또는 C₁-C₆ 할로알콕시일 수 있다. 예컨대, R^{3a}는 H, 할로젠, OH 또는 CN를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 예컨대, R^{3a}는 H 또는 F일 수 있지만, 이에 제한되지 않는다. 예컨대, R^{3a}는 H일 수 있다.

[220] 상기 Cy₄는 1개 내지 3개의 R^{3b}로 임의로 치환될 수 있다. 이 경우, R^{3b}는 H, 중수소, 할로젠, OH, CN, 옥소, NR^bR^c, C₁-C₆ 알킬, 중수소로 치환된 C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 하이드록시알킬, C₁-C₆ 알콕시-C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알콕시 또는 C₁-C₆ 할로알콕시일 수 있다. 여기서, R^b 및 R^c는 H 또는 C₁-C₆ 알킬이다. 예컨대, R^{3b}는 H, 중수소, 할로젠, OH, CN, 옥소, C₁-C₆ 알킬, 중수소로 치환된 C₁-C₆ 알킬 또는 C₁-C₆ 할로알킬을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 예컨대, R^{3b}는 H 또는 C₁-C₆ 알킬일 수 있다. 예컨대, R^{3b}는 H, F, 옥소, 메틸, 에틸, CHF₂ 및 CD₃를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 예컨대, R^{3b}는 H 또는 메틸일 수 있다.

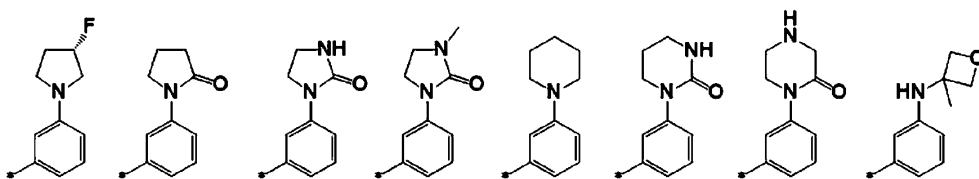
[221] 일 구체예에서, Cy₃는 1개 또는 2개의 R^{3a}로 임의로 치환될 수 있고, R^{3a}는 H, 할로젠, OH 또는 CN이고; Cy₄는 1개 내지 3개의 R^{3b}로 임의로 치환될 수 있고, R^{3b}는 H, 중수소, 할로젠, OH, CN, 옥소, C₁-C₆ 알킬, 중수소로 치환된 C₁-C₆ 알킬 또는 C₁-C₆ 할로알킬일 수 있다.

[222] B가 -(CH₂)₀-Cy₃-W-Cy₄인 경우, 화학식 I 중 B는 하기 구조로부터 선택될 수 있다:

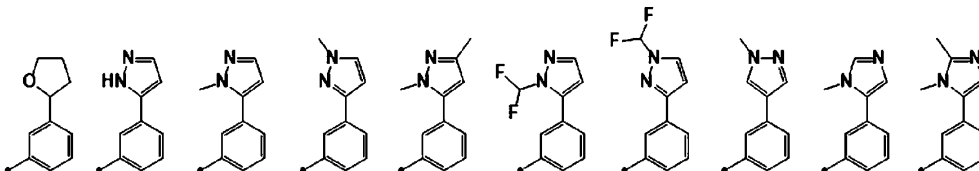
[223]



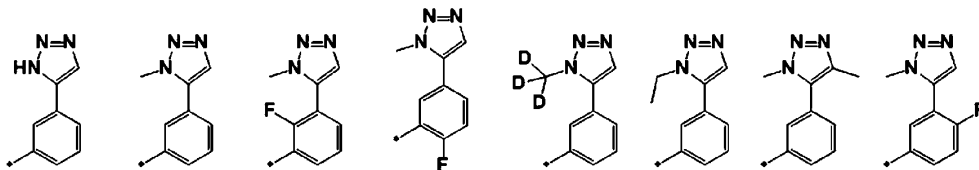
[224]



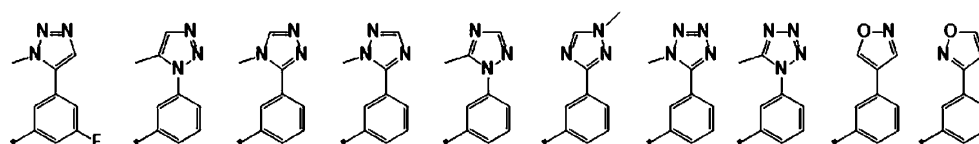
[225]

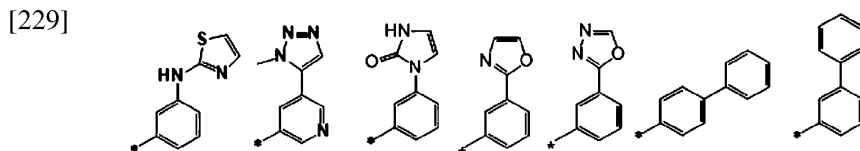
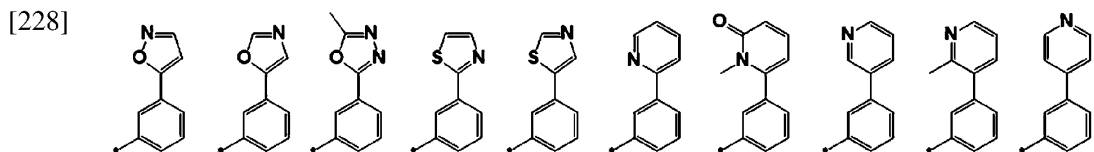


[226]

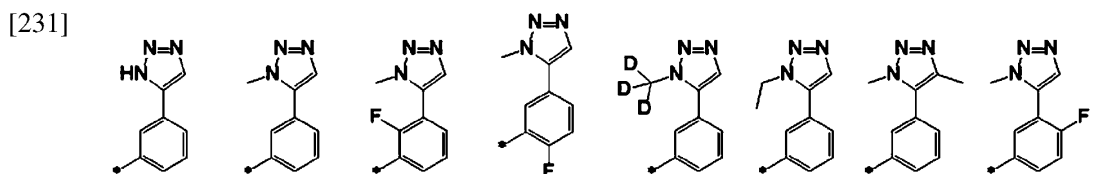


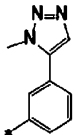
[227]





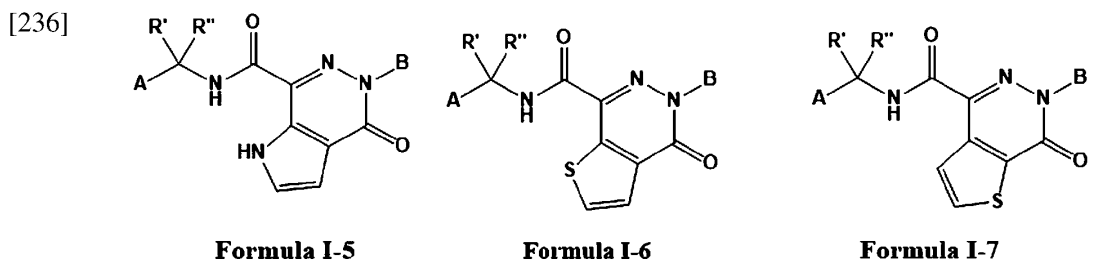
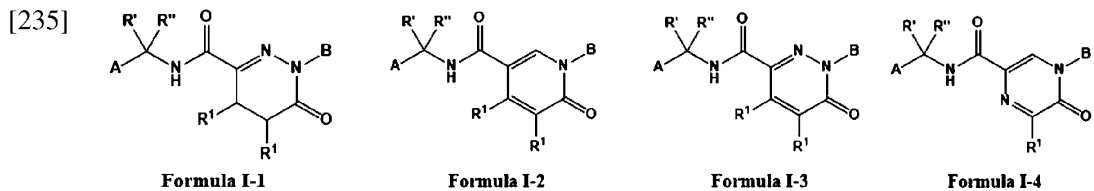
[230] 예컨대, B는 하기 구조로부터 선택될 수 있다:



[232] 예컨대, B는  일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[233]

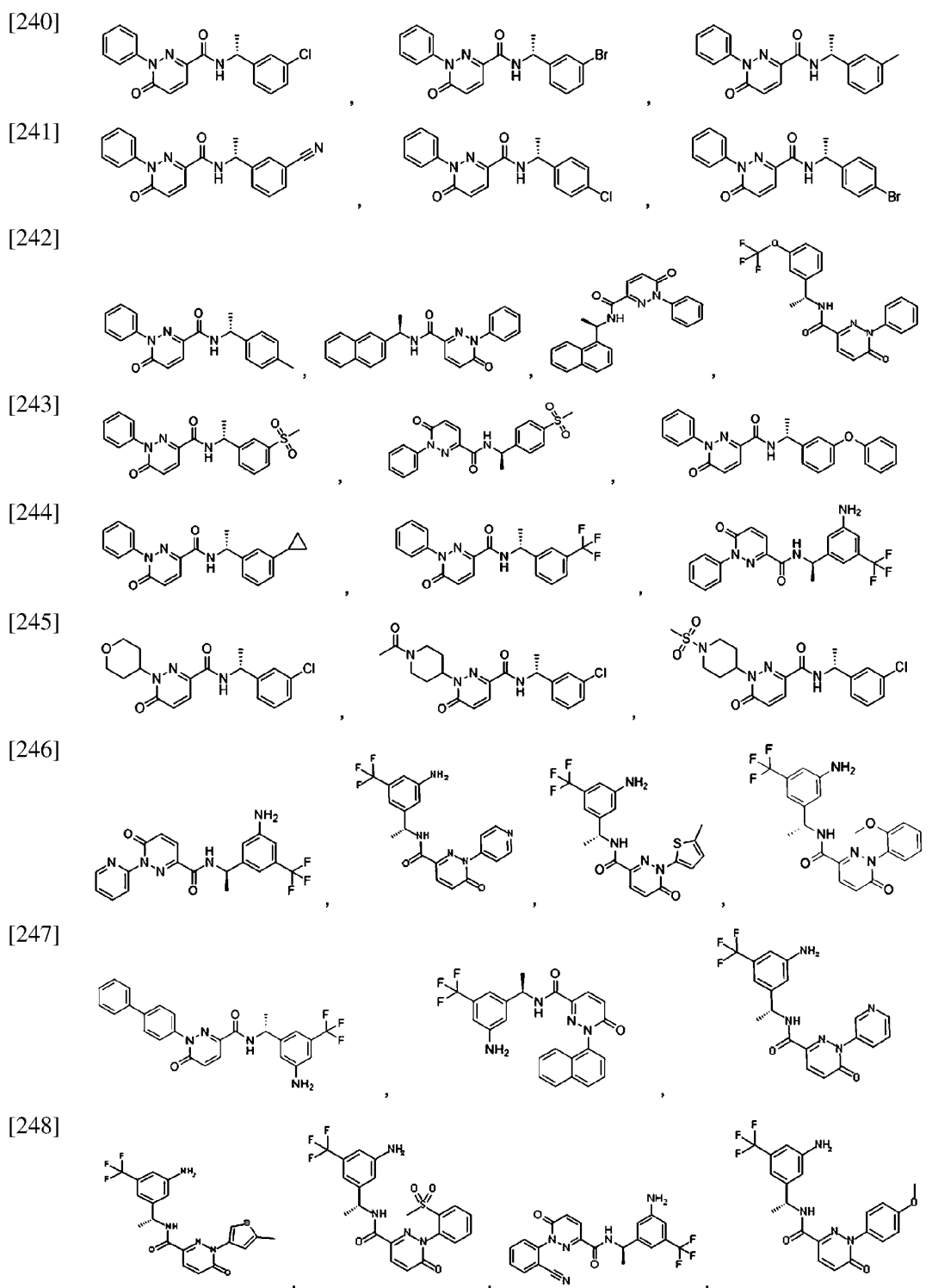
[234] 일 구체예에서, 본 발명의 화학식 I은 하기 I-1, I-2, I-3, I-4, I-5, I-6, I-7 중 어느 하나로 표시될 수 있다:



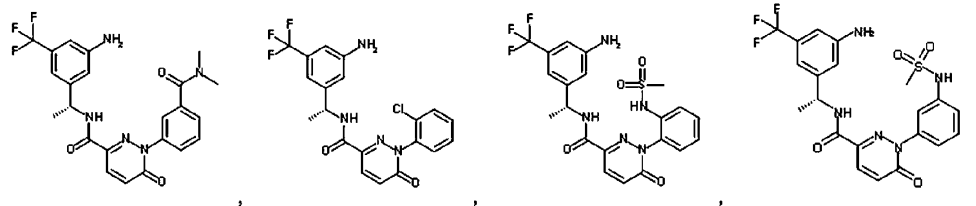
[237] (상기 화학식 I-1, I-2, I-3, I-4, I-5, I-6, 및 I-7에서, A, R', R'', R1 및 B는 화학식 I에 대해 정의된 바와 같고, 각각의 R1은 동일 또는 상이할 수 있다.)

[238]

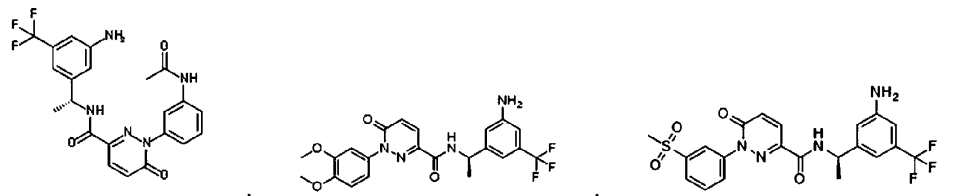
[239] 일부 실시태양에서, 화학식 I의 화합물은 하기 군으로부터 선택되는 화합물일 수 있다:



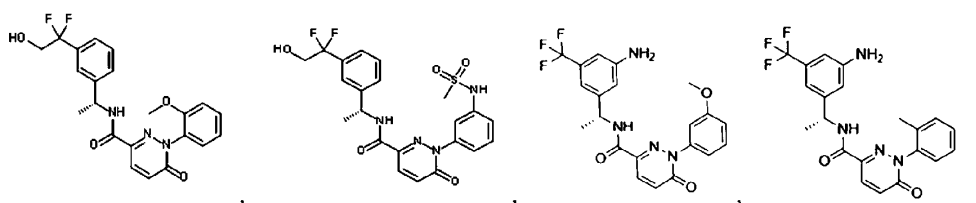
[249]



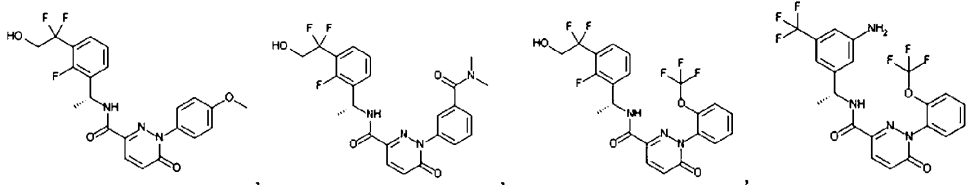
[250]



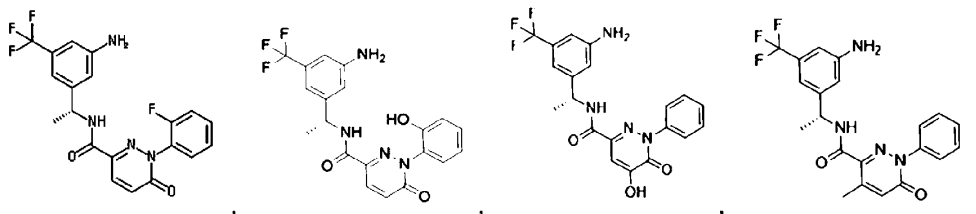
[251]



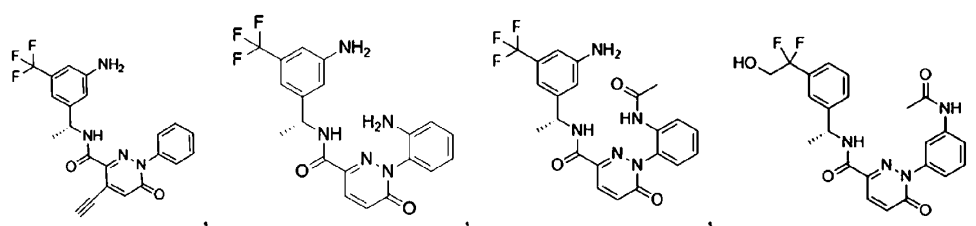
[252]



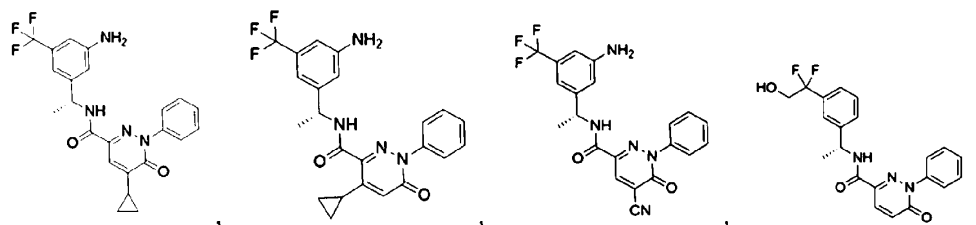
[253]



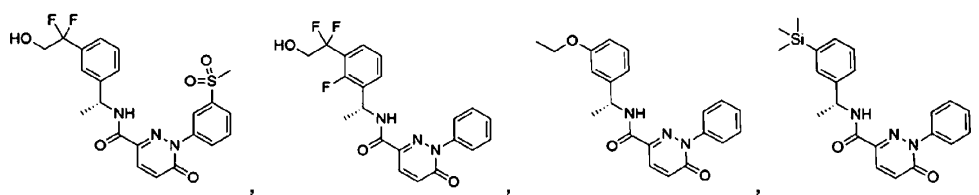
[254]



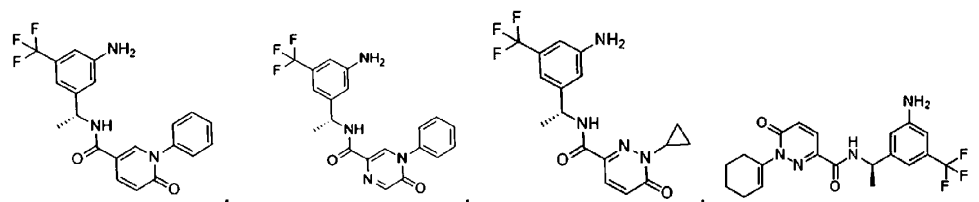
[255]



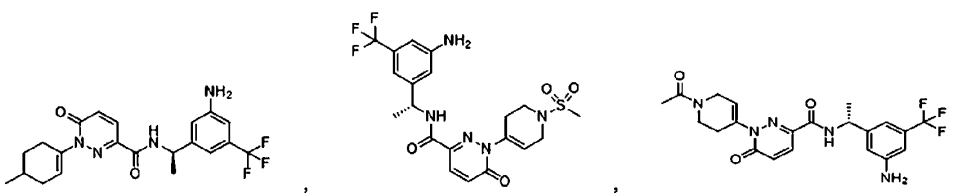
[256]



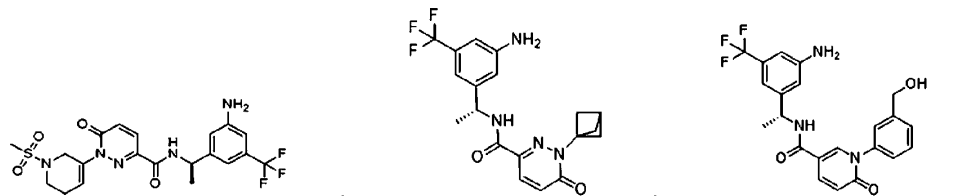
[257]



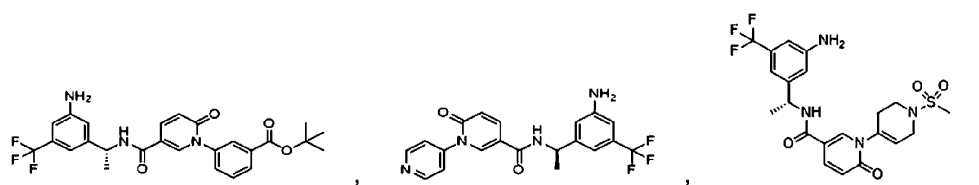
[258]



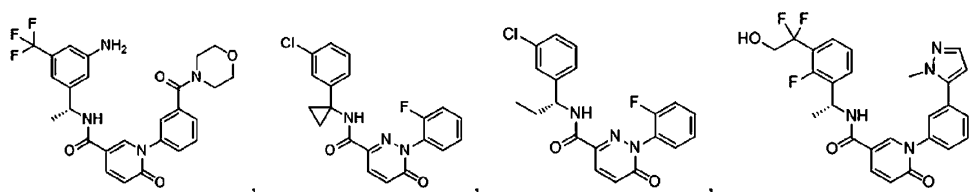
[259]



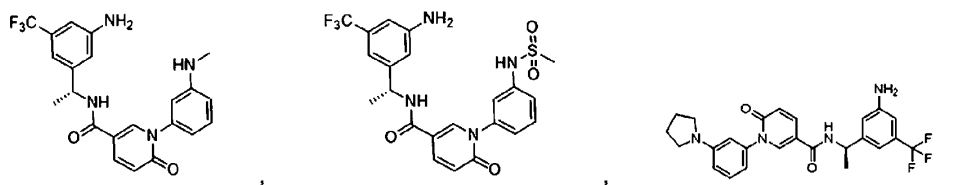
[260]



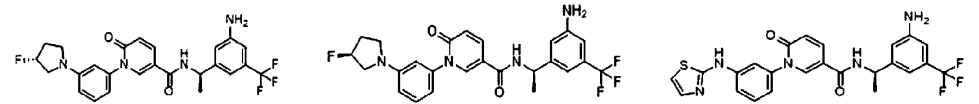
[261]



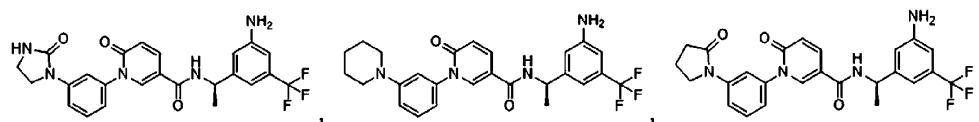
[262]



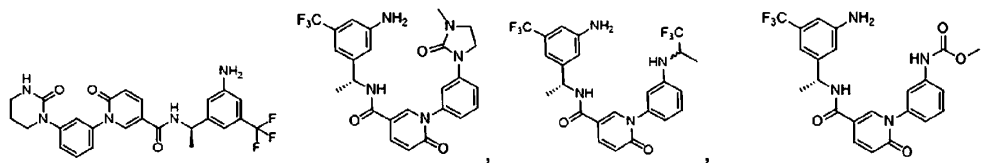
[263]



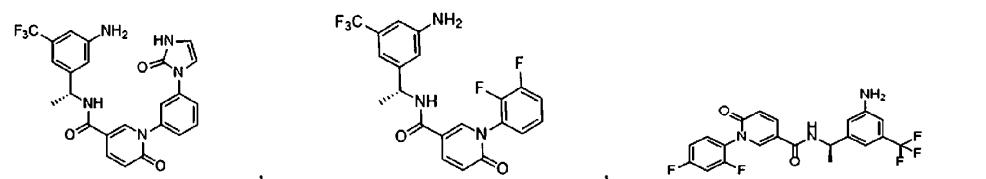
[264]



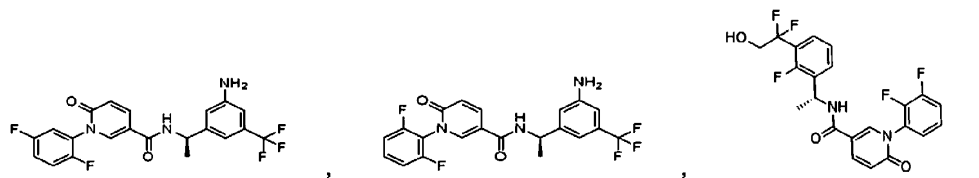
[265]



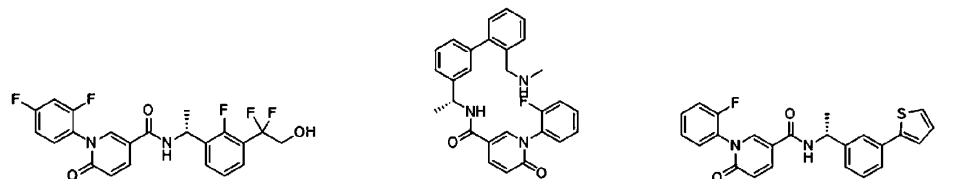
[266]



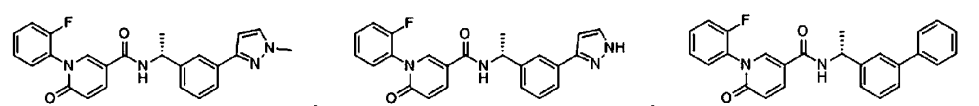
[267]



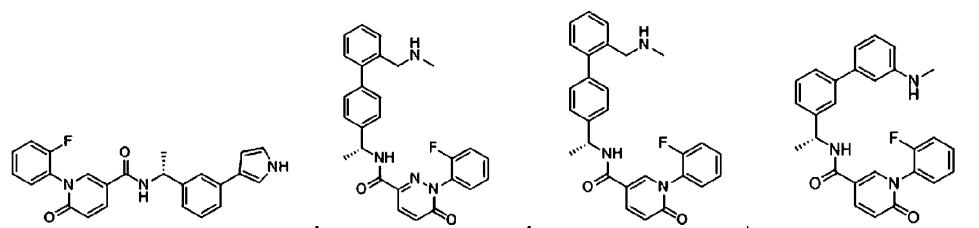
[268]



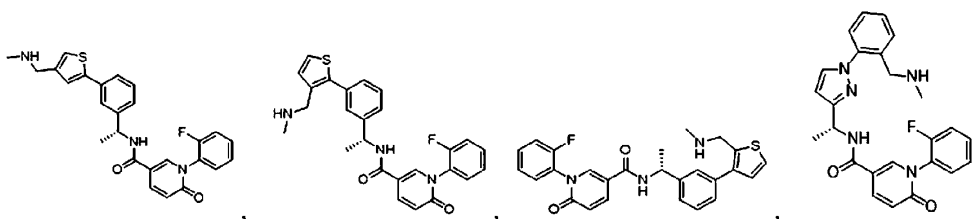
[269]

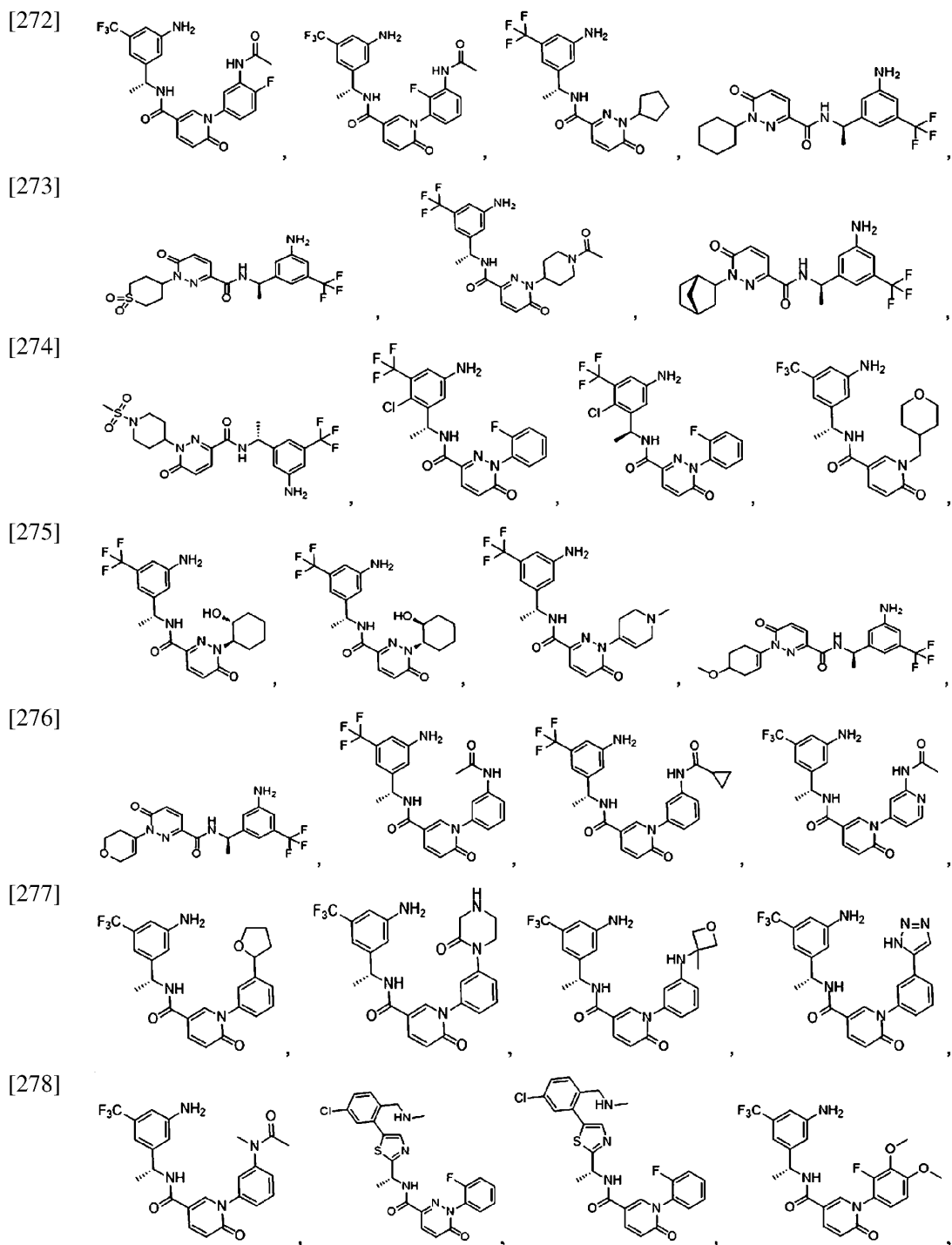


[270]

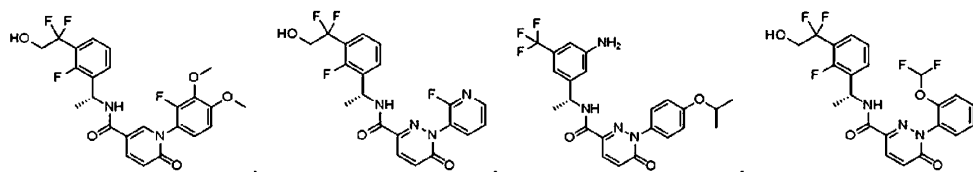


[271]

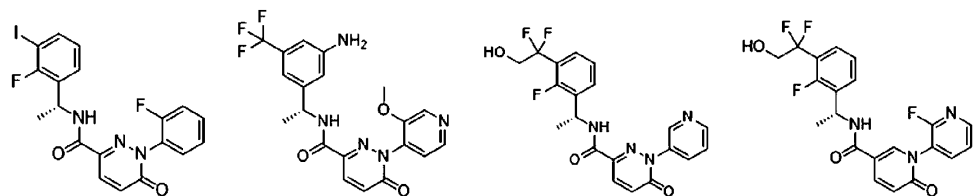




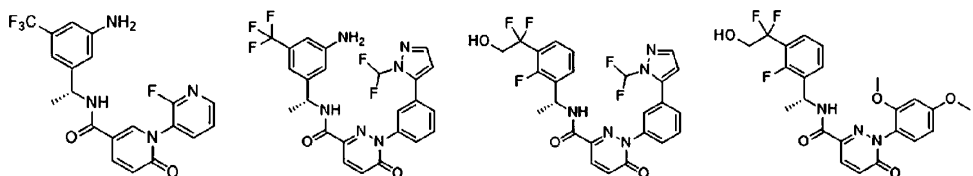
[279]



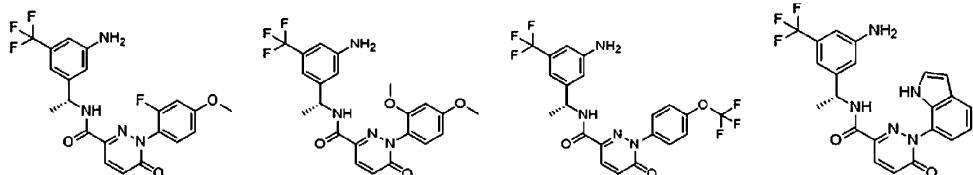
[280]



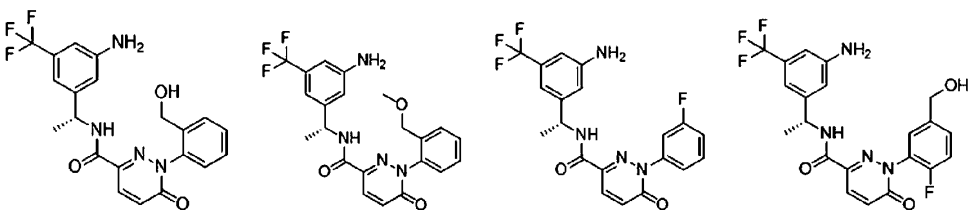
[281]



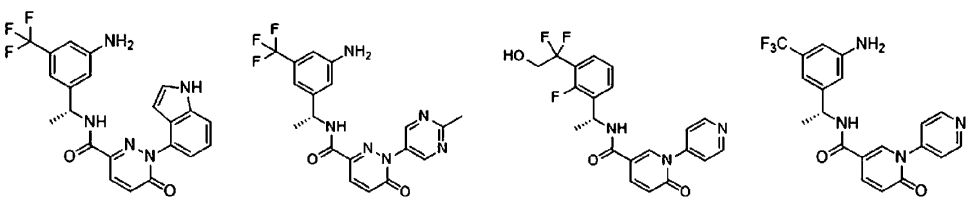
[282]



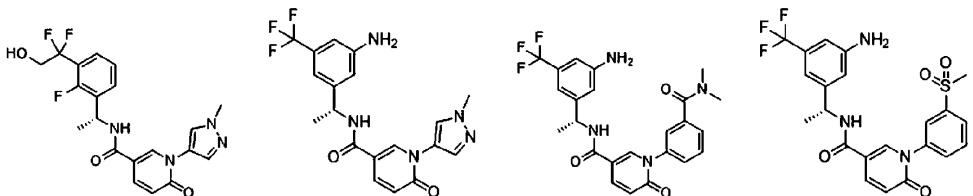
[283]



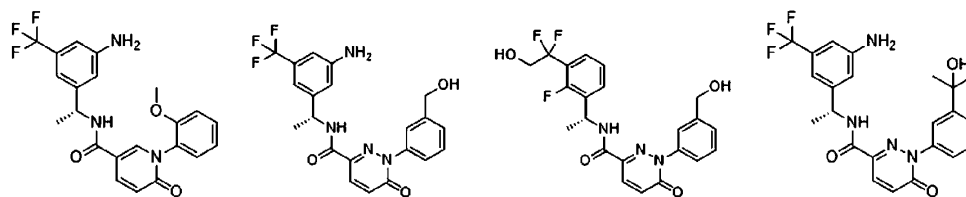
[284]



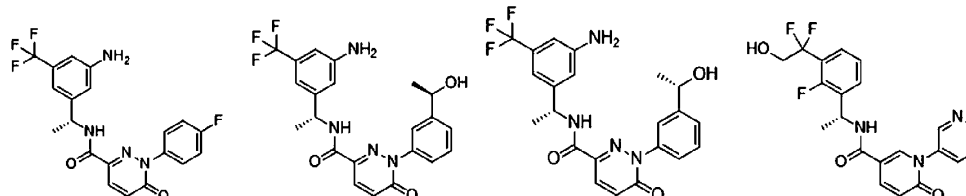
[285]



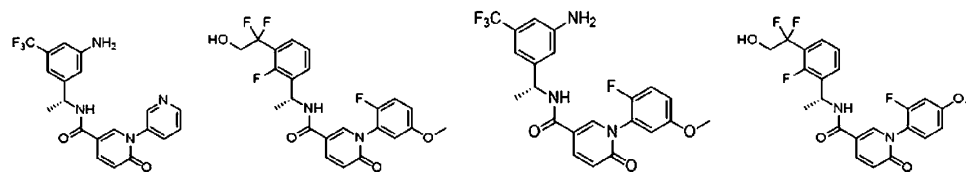
[286]



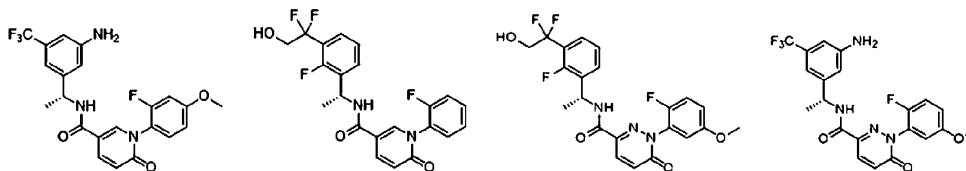
[287]



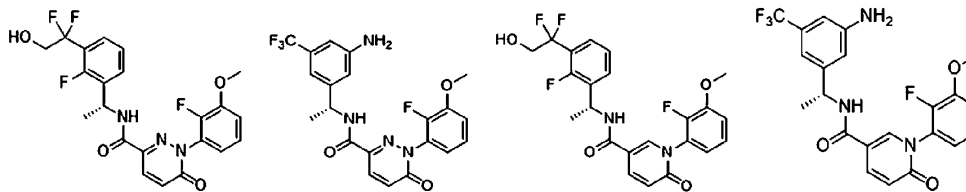
[288]



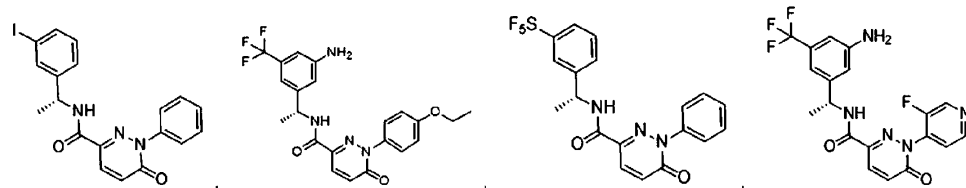
[289]



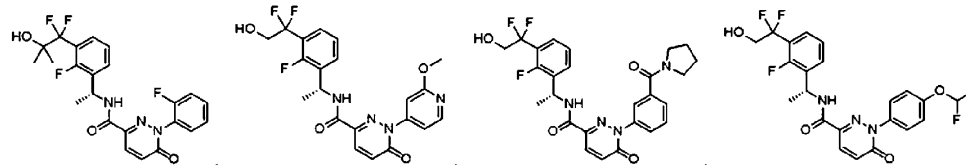
[290]

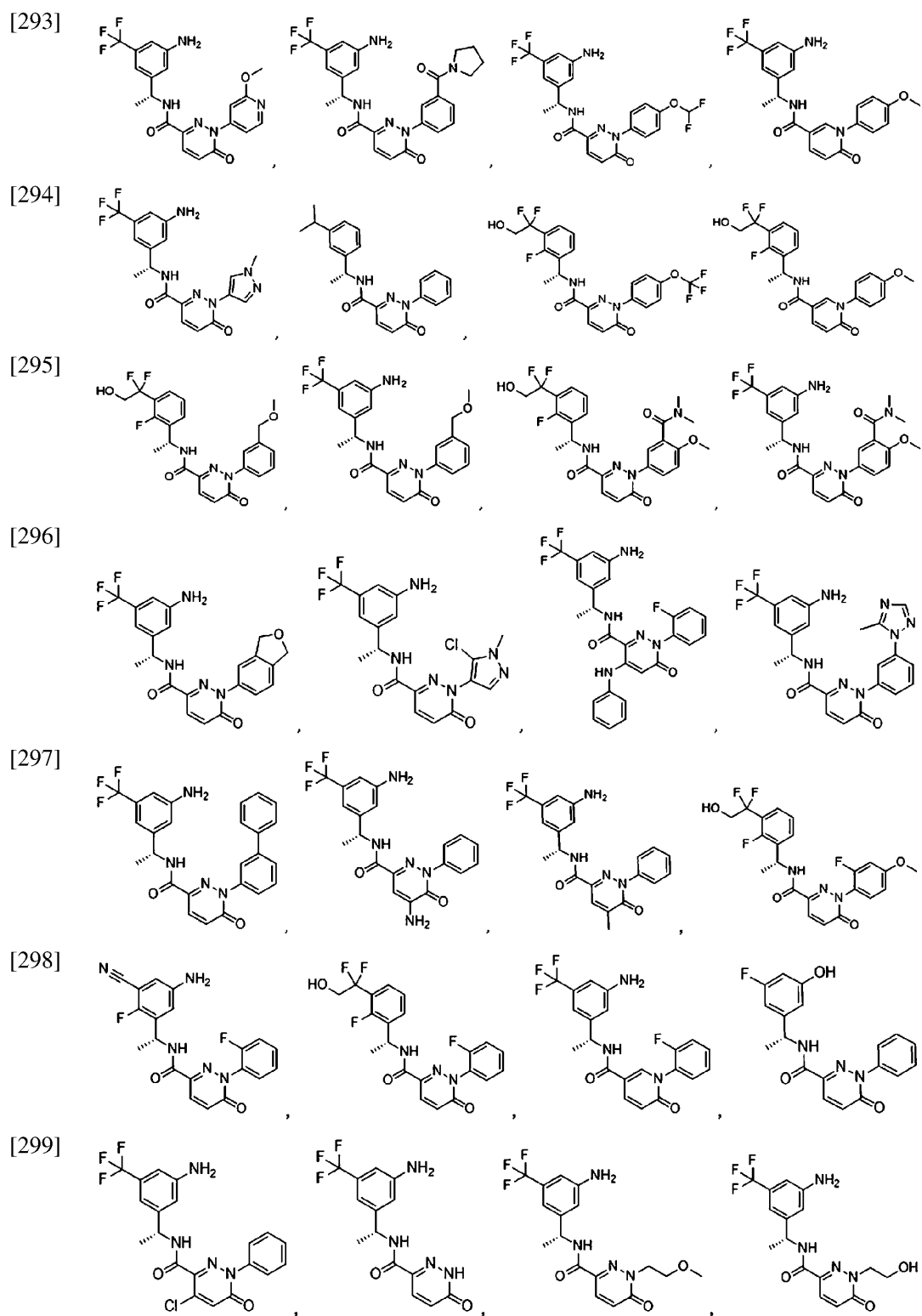


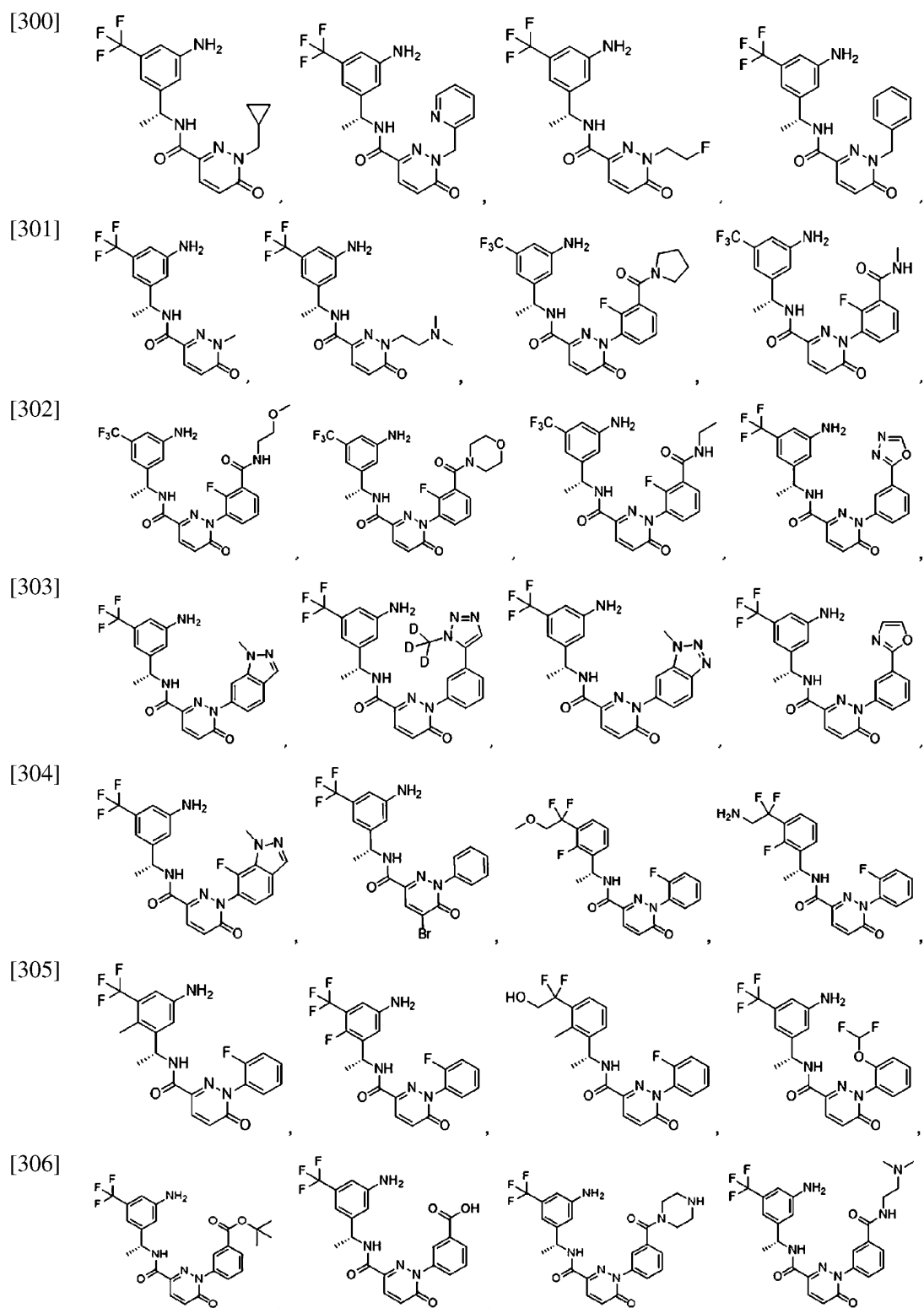
[291]

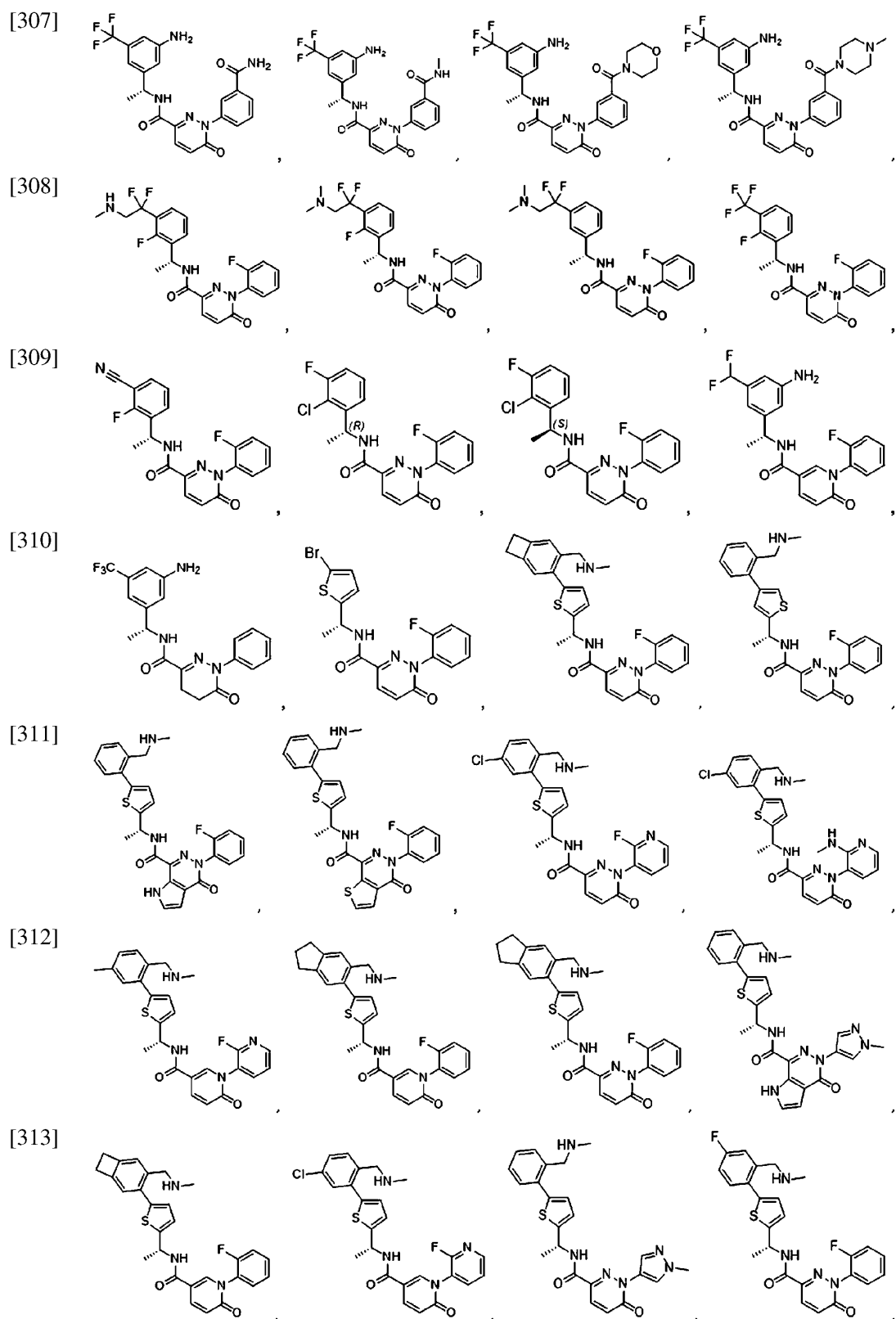


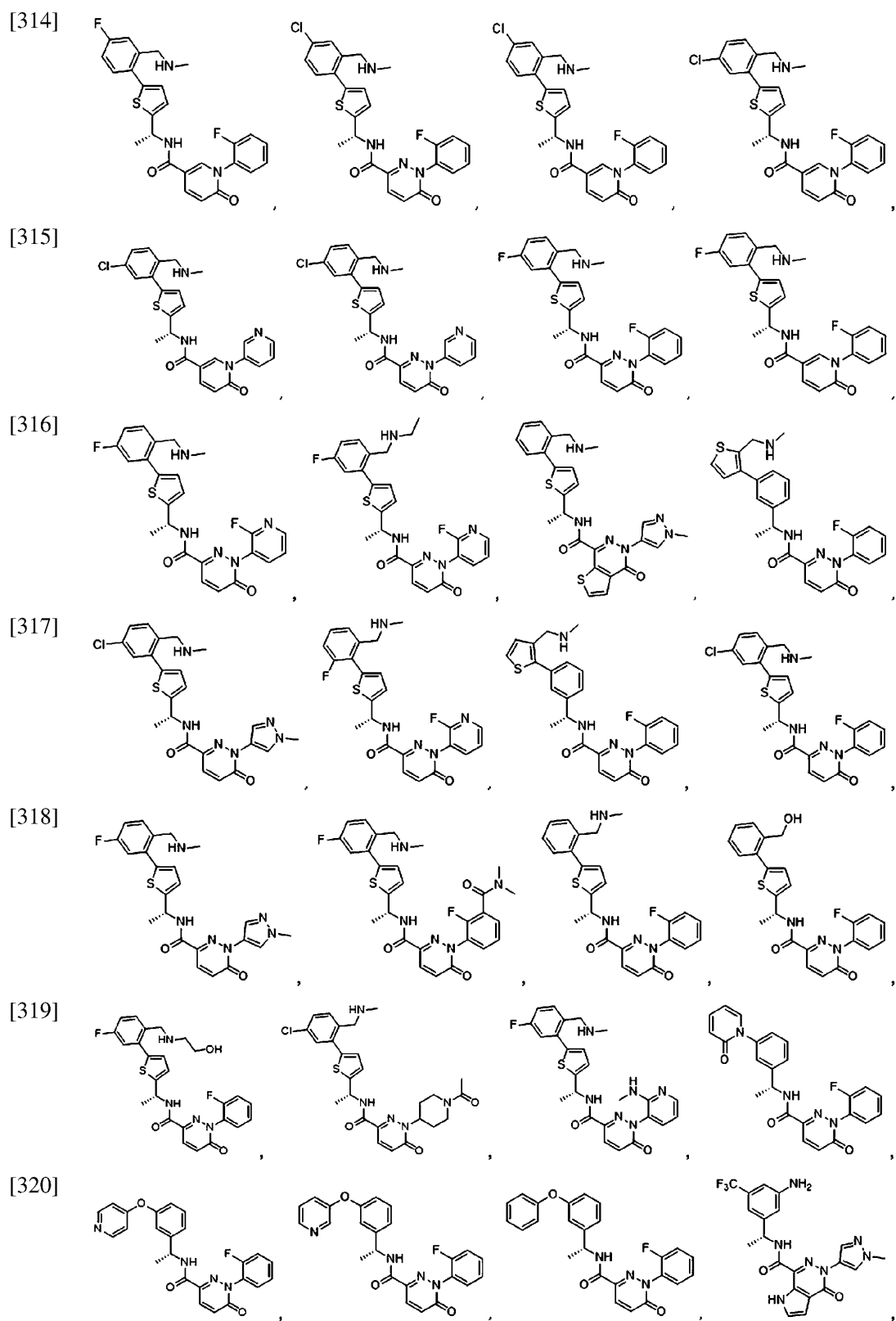
[292]

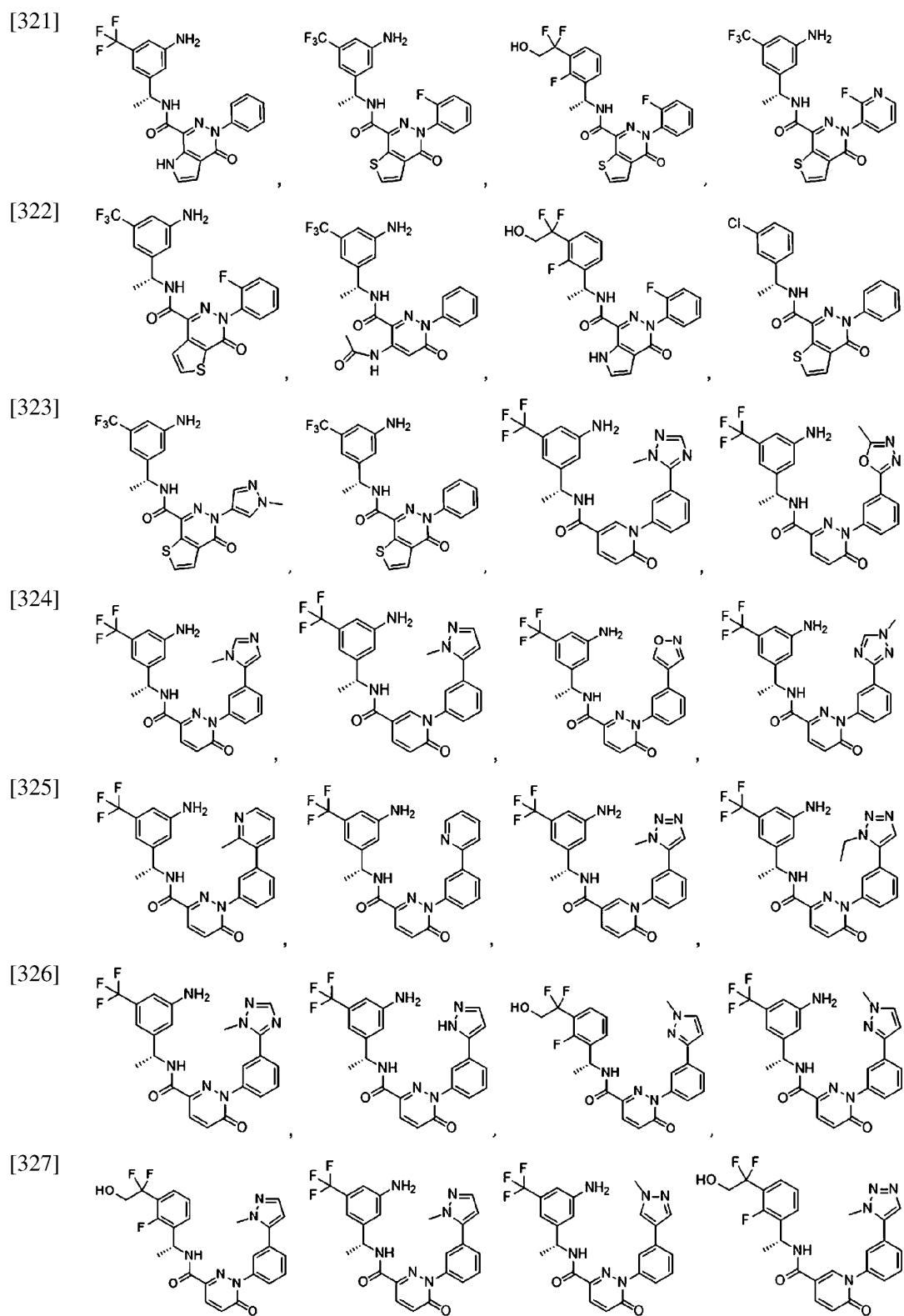


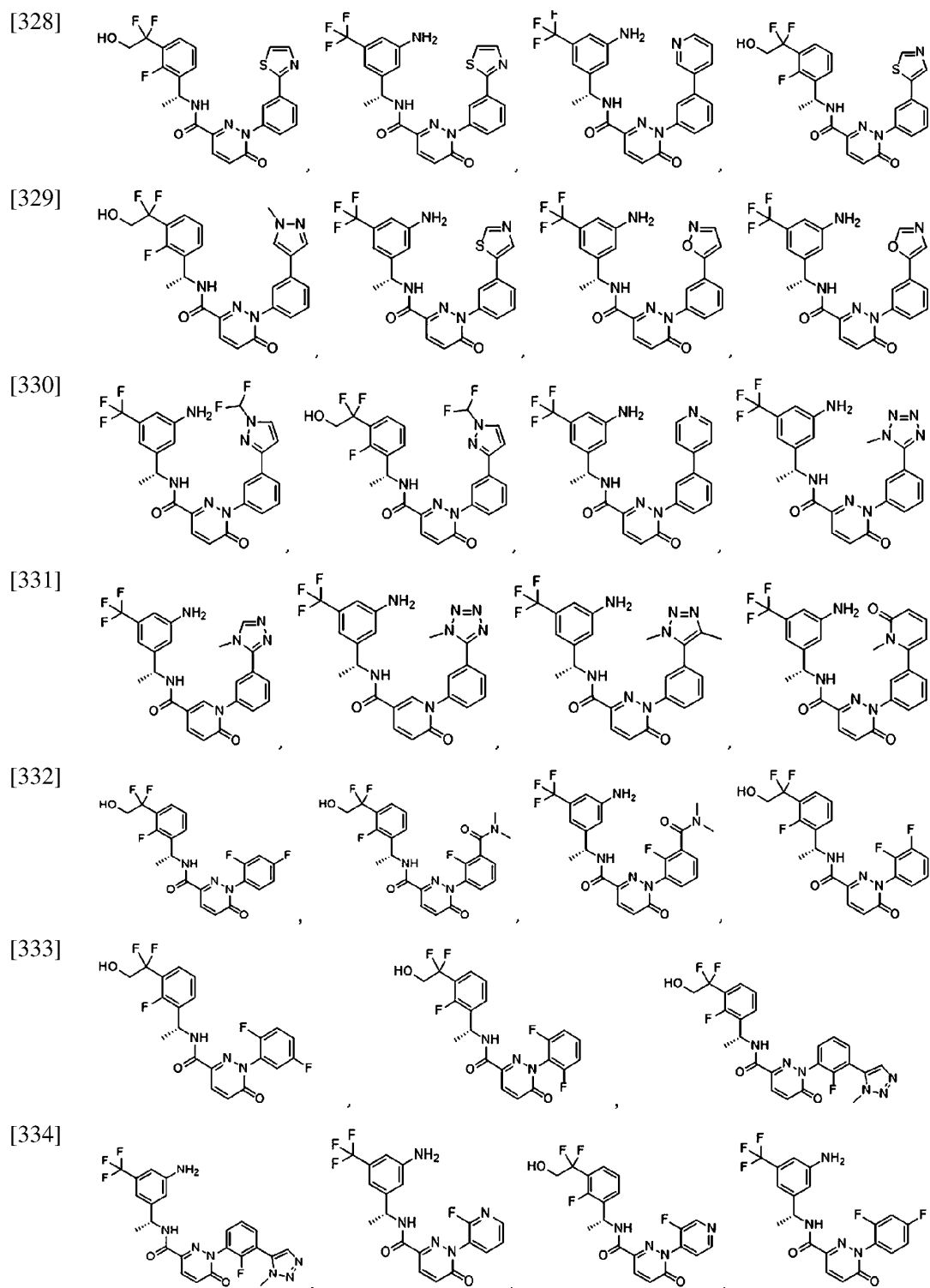


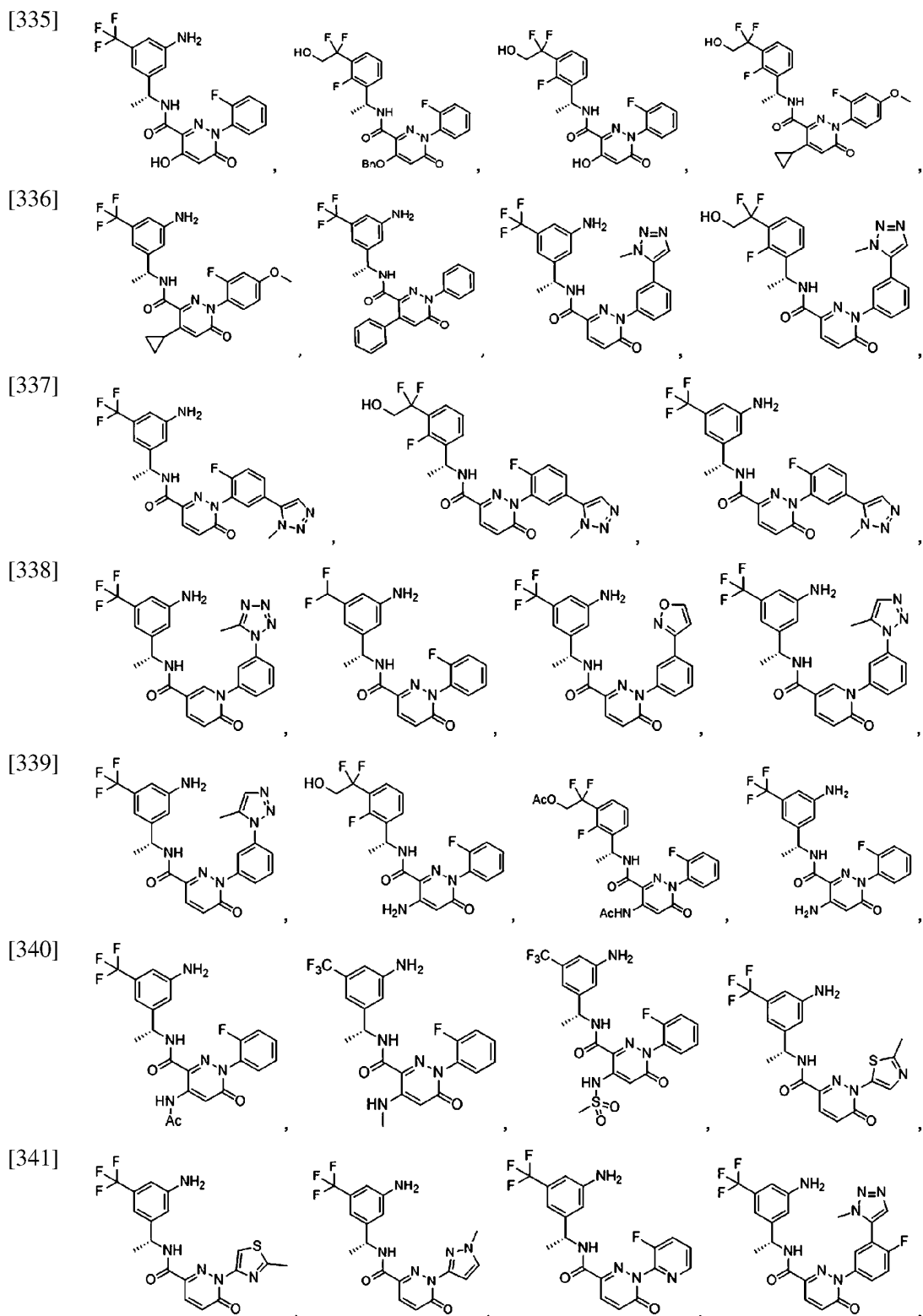


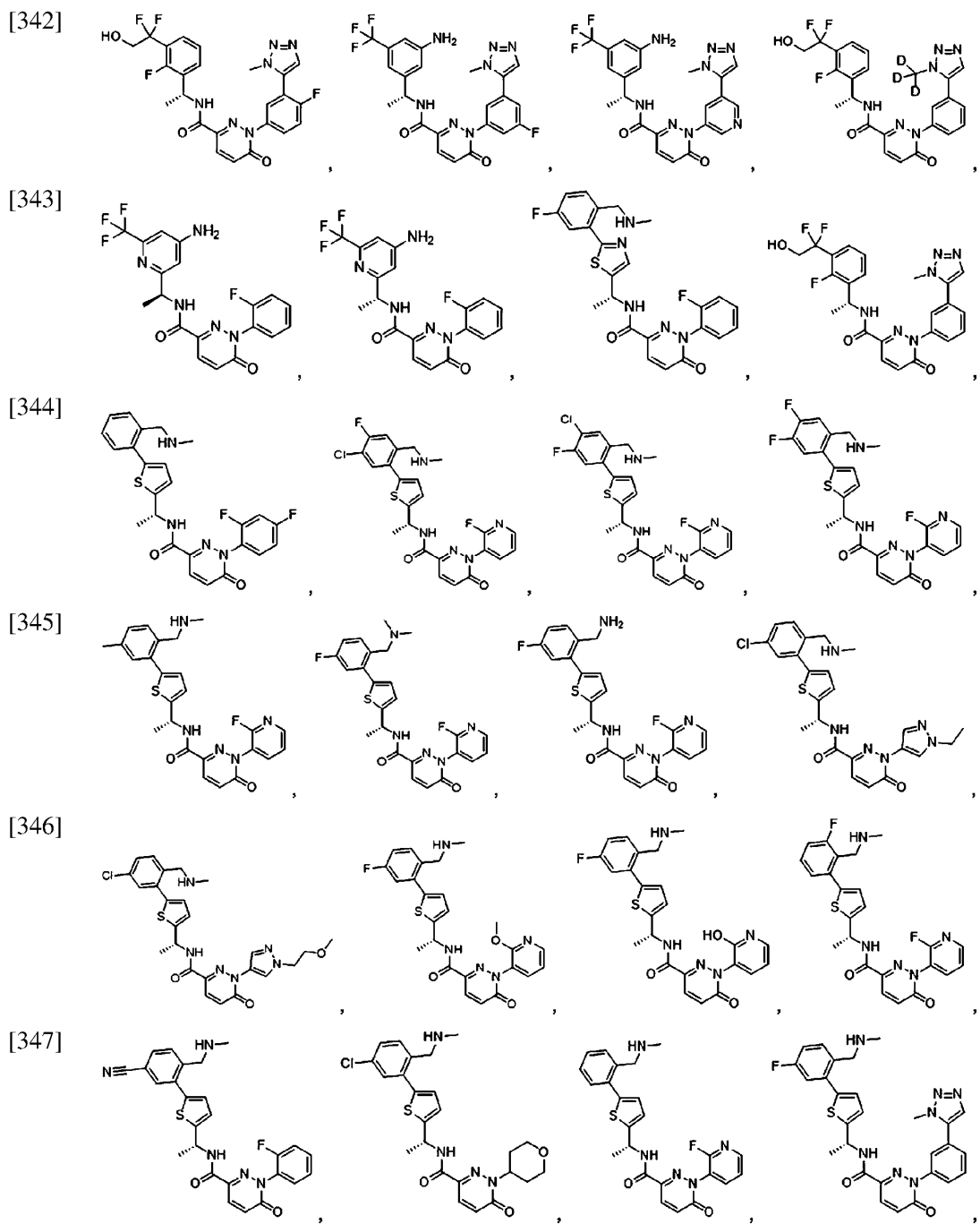


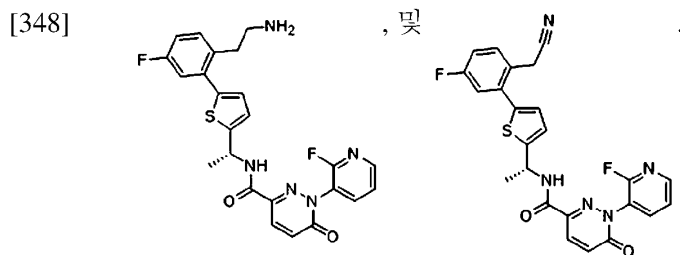












[349]

[350] 정의

[351] 본원에서 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 당업자에게 일반적으로 이해되는 의미를 가지며, 달리 언급되지 않으면, 약리학, 약품 제조학, 질량 분광법, NMR, HPLC, 생화학 등의 종래 기술을 기초로 종래의 측정 방법, 제조 방법, 종래의 성분 또는 물질이 사용된다.

[352] 본원 명세서에 기술되고 예시된 각각의 구현예의 개별적 특징 및 구성 요소는 본 개시의 범위 또는 사상을 벗어나지 않으면서, 임의의 다른 구현예의 특징 및 구성 요소와 함께 조합될 수 있다.

[353] 달리 명시되지 않는 한, 본 명세서 및 첨부된 청구범위에서, "또는"과 "및"은 "및/또는"을 의미한다. 용어 "포함하다" 및 "포함된"은 개방형의 의미로서, 화합물, 조성물 또는 방법이 열거된 특정 또는 성분 이외에 추가의 특징 또는 성분을 포함할 수 있음을 의미한다.

[354] 본 명세서에서, 용어 "내지"를 이용하여 표시된 수치 범위는 용어 "내지" 전과 후에 기재되는 수치를 각각 하한 및 상한으로서 포함하는 범위를 말한다.

[355] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "임의의" 또는 "임의로"는 후속적으로 기재된 사건 또는 상황이 일어날 수 있거나 일어나지 않을 수 있는 것과, 설명이 상기 사건 또는 상황이 일어나는 경우와 일어나지 않는 경우를 포함하는 것을 의미한다. 일례로, 용어 "임의로 치환된"은 명시된 치환기로 치환되거나 치환되지 않은 경우를 모두 포함하는 것을 의미한다.

[356] **화합물**

[357] 본 명세서에서 사용된 용어 "알킬"은 완전 포화된 분지형 또는 비분지형 (또는 직쇄 또는 선형) 탄화수소를 말한다. 상기 알킬은 치환 또는 비치환된 알킬기일 수 있다. 상기 알킬은 하나 이상의 산소 원자 또는 질소 원자로 임의로 중단될 수 있으며, 상기 산소 원자 또는 질소 원자로 중단된 알킬기는 알킬쇄의 탄소 원자 간에 산소 원자 또는 질소 원자가 삽입된 알킬기를 의미한다. 예컨대, 산소 원자 또는 질소 원자로 중단된 알킬은 알콕시알킬, 알킬아미노알킬 등을 포함하며, 하이드록시알킬 또는 아미노알킬과 같이 산소 원자 또는 질소 원자가 치환기의 말단에 위치한 경우를 포함한다. 상기 C₁C₆ 알킬은 C₁ 내지 C₆, C₁ 내지 C₅, C₁ 내지 C₄, C₁ 내지 C₃, 또는 C₁ 내지 C₂인 알킬기일 수 있다. 상기 알킬의 비제한적인 예로는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, n-펜틸,

이소펜틸, 네오펜틸, iso-아밀, 또는 n-헥실일 수 있다.

- [358] 본 명세서에서 용어 "알켄일"은 임의의 위치에 1 이상의 2중 결합을 갖는 탄소수 2 내지 6, 탄소수 2 내지 5, 탄소수 2 내지 4의 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소기를 지칭한다. 예컨대, 비닐, 프로펜일, 이소프로펜일, 부텐일, 이소부텐일, 프렌일, 부타다이엔일, 펜텐일, 이소펜텐일, 펜타다이엔일, 헥센일, 이소헥센일, 헥사다이엔일 등을 들 수 있다.
- [359] 본 명세서에서 용어, "알킨일"은 적어도 1개의 삼중 결합을 함유하는 탄화수소기를 지칭하며, 탄소수 2 내지 6, 탄소수 2 내지 5, 탄소수 2 내지 4의 직쇄 또는 분지쇄 알킨일을 포함한다. 예컨대, 에틴일, 프로핀일, 부틴일, 펜틴일, 헥신일 등을 들 수 있다.
- [360] 본 명세서에서 용어, "알콕시"는 다른 언급이 없으면, 치환 또는 비치환된 직쇄 또는 분지쇄 알킬 잔기가 산소에 의해 다른 화학 구조에 연결되는 치환기를 나타낸다. 상기 알콕시는 예를 들면, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 및 부톡시, 또는 이소프로폭시, 이소부톡시, 및 t-부톡시와 같이 이들의 가능한 모든 이성질체들을 제한없이 포함할 수 있다.
- [361] 본 명세서에서, 용어 "사이클로알킬"은 명시된 수의 탄소원자를 고리 원소로서 갖는 포화 탄화수소 고리를 말한다(즉, C₃-C₈ 사이클로알킬은 고리 원소로서 3, 4, 5, 6, 7 또는 8개의 탄소원자를 갖는 사이클로알킬기를 말한다). 상기 사이클로알킬은 C₃-C₆ 모노사이클릭 또는 C₅-C₂₀ 폴리사이클릭(예컨대, 바이사이클릭, 트리사이클릭 또는 테트라사이클릭)일 수 있다. 예컨대, 모노사이클릭 사이클로알킬은 C₃-C₆, C₃-C₅, 또는 C₃-C₄ 사이클로알킬일 수 있다. 모노사이클릭 사이클로알킬은 예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 등일 수 있다. 바이사이클릭, 트리사이클릭 또는 테트라사이클릭 사이클로알킬은 C₅-C₁₈ 사이클로알킬, C₅-C₁₅ 사이클로알킬, C₅-C₁₁ 사이클로알킬, C₅-C₁₀ 사이클로알킬일 수 있다. 폴리사이클릭 사이클로알킬은 2 이상의 사이클로알킬이 가교(bridged), 융합(fused) 또는 스피로(spiro) 결합된 것일 수 있고, 트리사이클릭 또는 테트라사이클릭 사이클로알킬은 각각의 사이클로알킬 고리가 가교, 융합 및 스피로 결합 중 2 이상의 형태로 결합될 수 있다. 예컨대, 폴리사이클릭 가교, 융합 또는 스피로 사이클로알킬은 바이사이클로[1.1.1]펜탄일, 바이사이클로[2.2.2]옥탄일, 아다만틸, 바이사이클로[2.2.1]헵탄일, 바이사이클로[3.1.0]헥산일, 바이사이클로[3.2.0]헵탄일, 바이사이클로[3.2.1]옥탄일, 바이사이클로[3.3.1]옥탄일, 바이사이클로[3.3.0]옥탄일, 바이사이클로[4.2.0]옥탄, 스피로[2.3]헥산일, 스피로[2.4]헵탄일, 스피로[3.3]헵탄일, 스피로[2.5]옥탄일, 스피로[3.4]옥탄일, 옥타하이드로-1H-인텐일, 데카하이드로나프탈렌일 등을 포함할 수 있다. 본 명세서에서, 사이클로알킬은 경우에 따라서 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬이 융합된 것(예컨대, 피라졸, 피페라진 또는

테트라하이드로피란이 융합된 사이클로헥실)을 포함할 수 있고, 이 경우 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬은 하기 정의된 바와 같다.

- [362] 본 명세서에서, 용어 "사이클로알켄일"은 1개 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 갖고, 명시된 수의 탄소 원자를 함유하는 비-방향족 불포화 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭 탄화수소 고리를 지칭한다. 예컨대, 모노사이클릭 사이클로알켄일은 사이클로펜트-1-엔-1-일, 사이클로헥스-1-엔-1-일, 사이클로헥스-1,3-다이엔-1-일 등을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 상기 바이사이클릭, 트리사이클릭 또는 테트라사이클릭 사이클로알킬의 탄소 수 및 결합 형태에 관한 사항은 바이사이클릭, 트리사이클릭 또는 테트라사이클릭 사이클로알켄일에도 동일하게 적용된다. 예컨대, 바이사이클릭, 트리사이클릭 또는 테트라사이클릭 사이클로알켄일은 상기 예시된 바이사이클릭, 트리사이클릭 또는 테트라사이클릭 사이클로알킬에서 임의의 위치에 탄소-탄소 이중 결합이 도입된 것들을 포함한다. 본 명세서에서, 사이클로알켄일은 경우에 따라서 이에 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬이 융합된 것(예컨대, 피라졸, 피페라진 또는 테트라하이드로피란이 융합된 사이클로헥센일)을 포함할 수 있고, 이 경우 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬은 하기 정의된 바와 같다.
- [363] 본 명세서에서, 용어 "아릴"은 단환 또는 다환의 방향족 탄화수소기를 의미한다. 상기 아릴은 인접하는 탄소 원자 또는 적합한 이형 원자들 사이에서 이중 결합이 교대(공명)하는 것으로서, 2 이상의 고리가 서로 단순 부착(pendant)되거나 축합된 형태도 포함될 수 있다. 상기 아릴은 예를 들면, C₆-C₁₀ 아릴, 또는 C₆-C₉ 아릴일 수 있고, 예를 들어, 페닐, 나프탈렌일(나프틸), 톨루일, 또는 이들의 가능한 모든 이성질체들을 제한없이 포함할 수 있다. 본 명세서에서 아릴은 사이클로알킬과 융합될 수 있다. 예를 들면, C₆₋₁₀ 아릴은 3원 내지 8원 사이클로알킬과 융합될 수 있다. 이 경우, 페닐과 사이클로부틸이 융합되어 바이사이클로[4.2.0]옥타-1,3,5-트리엔일을 형성하거나, 페닐과 사이클로펜틸이 융합되어 2,3-디하이드로인덴일을 형성할 수 있다. 또한, 본 명세서에서 아릴은 경우에 따라서 헤테로사이클로알킬과 융합될 수 있다. 예를 들면, C₆₋₁₀ 아릴은 5원 내지 10원 헤테로사이클로알킬과 융합될 수 있다. 예컨대, 페닐과 테트라하이드로퓨란일이 융합되어 디하이드로벤조퓨란일 또는 디하이드로이소벤조퓨란일을 형성할 수 있다.
- [364] 본 명세서에서, 용어 "헤테로아릴"은 B, N, O, S, P(=O), Si 및 P 중에서 선택된 적어도 하나의 헤테로 원자를 고리-형성 원자로서 포함하는 헤테로사이클릭 방향족기를 의미한다. 상기 헤테로아릴은 2 이상의 고리가 서로 단순 부착(pendant)되거나 축합된 형태도 포함될 수 있다. 상기 헤테로아릴은 N, O 및 S로부터 선택된 1개 내지 4개의 헤테로원자, 1개 내지 3개의 헤테로원자, 1개 또는 2개의 헤테로원자, 또는 1개의 헤테로원자를 포함할 수 있다. 상기 헤테로아릴은 5개 내지 10개, 또는 5개 내지 6개의 고리 원자를 포함할 수 있다. 모노사이클릭 헤테로아릴의 예로는 티오펜일, 퓨란일, 피롤릴, 피라졸릴,

티아졸릴, 이소티아졸릴, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 테트라졸릴, 피리딘일, 피리다진일, 피리미딘일, 피라진일, 트리아진일 및 이와 유사한 그룹을 들 수 있으나 이들로 제한되는 것은 아니다. 바이사이클릭 헤테로아릴의 예로는 인돌일, 이소인돌릴, 인다졸릴, 인돌리진일, 벤조티오펜일, 벤조퓨란일, 벤즈이미다졸릴, 벤조피라졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤즈티아졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 벤즈티아디아졸릴, 벤즈트리아졸릴, 퀴놀린일, 이소퀴놀린일, 퀴녹살린, 퀴나졸린, 퓨린일, 프탈라진일, 프테리딘일, 퓨로피리딘일, 옥소크로멘, 디옥소이소인돌린, 이미다조피리딘일, 피롤로피리딘일, 피롤로피리미딘일, 피라졸로피리딘일 및 이와 유사한 그룹을 들 수 있으나 이들로 제한되는 것은 아니다. 본 명세서에서 헤테로아릴은 경우에 따라서 이에 사이클로알킬기가 융합된 것(예컨대, 사이클로헥실이 융합된 피라졸릴)을 포함한다. 또한, 헤테로아릴은 고리의 탄소가 옥소, 설파닐디엔(=S), 이미노(=NH 또는 =N(C₁₋₆알킬)) 등으로 치환되어 고리의 방향족성(aromaticity)이 유지되는 작용기, 예를 들면, 피리딘온일(피리돈일), 피리다진온일, 피리미딘온일(피리미돈일), 피라진온일 등을 포함할 수 있다. 헤테로아릴이 고리에 N, B 또는 P를 포함할 경우, 헤테로아릴의 N, B 또는 P가 다른 잔기에 연결될 수 있다.

- [365] 본 명세서에서, 용어 "헤테로사이클로알킬"은 다른 언급이 없으면, B, N, O, S, P(=O), Si 및 P로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 포함하고, 명시된 수의 고리 원소를 갖는 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭 포화 또는 부분 불포화 고리 시스템을 지칭한다(즉, 3원 내지 7원 헤테로사이클로알킬은 헤테로원자를 포함하여 3, 4, 5, 6 또는 7개의 고리원소를 갖는 헤테로사이클로알킬기를 말한다). 폴리사이클릭 헤테로사이클로알킬은 2 이상의 헤테로사이클로알킬 고리가 서로 단순 부착(pendant)되거나 가교 또는 축합되거나, 또는 스피로 형태도 포함할 수 있다. 상기 헤테로사이클로알킬은 N, O 및 S로부터 선택된 1개 내지 4개의 헤테로원자, 1개 내지 3개의 헤테로 원자, 1개 또는 2개의 헤테로원자, 또는 1개의 헤테로원자를 포함할 수 있다. 또한, 상기 헤테로사이클로알킬은 5개 내지 10개, 4개 내지 7개, 5개 또는 6개의 고리 원자를 포함할 수 있다. 예컨대, 상기 헤테로사이클로알킬기는 비제한적으로 아제티딘일, 옥세탄일, 티에탄일, 피롤리딘일, 피롤린, 디하이드로퓨란, 테트라하이드로퓨란일(옥산일), 디하이드로티오펜일, 테트라하이드로티오펜일, 설펜일(sulfolanyl), 티안일, 디옥솔란일, 이미다졸린일, 이미다졸리딘일, 피라졸린일, 피라졸리딘일, 티아졸린일, 티아졸리딘일, 이소티아졸린일, 이소티아졸리딘일, 옥사졸린일, 옥사졸리딘일, 이속사졸린일, 이속사졸리딘일, 트리아졸린일, 트리아졸리딘일, 테트라졸린일, 테트라졸리딘일, 피란일, 디하이드로피란일, 테트라하이드로피란일, 티오피란일, 테트라하이드로 2H-티오피란일, 디하이드로티오피란일, 디옥산일, 테트라하이드로트리아진일, 헥사하이드로트리아진일, 모르폴린일, 티오모르폴린일, 피페리딘일,

디하이드로피리딘일, 테트라하이드로피리딘일, 피페라진일,
 헥사하이드로피리미딘일, 테트라하이드로피리미딘일, 디하이드로피리미딘일,
 디하이드로피리다진일, 테트라하이드로피리다진일, 테트라하이드로옥사진일,
 헥사하이드로아제핀일, 퍼하이드로아제핀일, 퍼하이드로옥세핀일, 인돌린일,
 이소인돌린일, 디하이드로벤즈이미다졸릴, 디하이드로벤조퓨란일,
 디하이드로벤조사졸릴, 디하이드로벤조티아졸릴, 크로만, 이소크로만,
 3-옥사바이사이클로[2.1.1]헥산일, 2-옥사바이사이클로[2.1.1]헥산일,
 2-아자바이사이클로[2.1.1]헥산일, 3-아자바이사이클로[2.1.1]헥산일,
 아자바이사이클로[2.2.1]헵탄일, 3-아자바이사이클로[3.2.1]헵탄일,
 7-아자바이사이클로[4.1.0]-헵탄일, 2,5-디아자바이사이클로[2.2.1]헵탄일,
 2-옥사-5-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄일, 트로판일,
 2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄일, 및 이들의 N-옥사이드, 설폰 또는
 설폭사이드를 포함한다. 본 명세서에서 헤테로사이클로알킬은 경우에 따라서
 이에 사이클로알킬기가 융합된 것(예컨대, 사이클로헥실이 융합된
 피페리딘일)을 포함한다. 헤테로사이클로알킬이 고리에 N, B 또는 P를 포함할
 경우, 헤테로사이클로알킬의 N, B 또는 P가 다른 잔기에 연결될 수 있다.

- [366] 본 명세서에서 고리 원자 간의 화학 결합을 나타내기 위해 사용된 "-----"은 2개의 원자가 단일 결합 또는 이중 결합으로 결합됨을 나타내며, 각 원자는 원자가가 허용하는 수의 H 또는 치환기를 가질 수 있다. 예컨대, ----- 이 2개의 고리 탄소 원자를 연결하기 위해 사용되는 경우, $-\text{CH}=\text{CH}-$ 또는 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 를 나타내며, 각 H는 적절한 치환기로 치환될 수 있다.
- [367] 본 명세서에서 사용된 용어 "할로젠"은 주기율표의 17족에 속하는 원자를 말한다. 할로젠 원자는 불소, 염소, 브롬, 및 요오드 등을 포함하며, 할로젠으로 구성된 1가 작용기를 의미하는 용어 "할로"와 상호교환적으로 사용될 수 있다.
- [368] 본 명세서에서 사용된 용어 "시아노"는 $-\text{CN}$ 으로서, 탄소 원자와 질소 원자 사이에 삼중결합으로 이루어진 작용기를 말한다.
- [369] 본 명세서에서 사용된 용어 "하이드록시"는 $-\text{OH}$ 기능기(수산기)를 말한다.
- [370] 본 명세서에서 사용된 용어 "옥시"는 $-\text{O}-$ 의 2가 작용기를 말한다.
- [371] 본 명세서에서, 용어 "옥소"는 구조 $=\text{O}$ 를 갖는 치환체를 지칭하며, 치환체가 결합되는 원자와 산소 원자 사이에 이중 결합이 존재한다.
- [372] 본 명세서에서 사용된 용어 "카보닐"은 $-\text{C}(=\text{O})-$ 의 2가 작용기를 말한다.
- [373] 본 명세서에서 사용된 용어 "아실(acyl)"은 알킬의 1번 위치의 탄소가 옥소로 치환된 작용기를 지칭하며, "포르밀"과 "알킬카본일"을 포함한다. 예를 들면, C_{16} 아실은 C_{16} 알킬의 1번 위치의 탄소가 옥소로 치환된 것으로서, 포르밀($\text{HC}(\text{O})-$), 아세틸($\text{CH}_3\text{C}(\text{O})-$), 프로피온일($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$), 부타노일($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$), 펜타노일($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-$), 헥사노일($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$) 등을 포함할 수 있다.
- [374] 본 명세서에서 사용된 용어 "아실옥시"는 옥시의 일 말단에 아실이 결합된

작용기를 지칭하며, "포르밀옥시"와 "알킬카본일옥시"를 포함한다. 예를 들면, C_{1-3} 아실옥시는 포르밀옥시, 아세틸옥시(아세트옥시), 프로피온일옥시 등을 포함할 수 있다.

- [375] 본 명세서에서 사용된 용어 "카복시"는 $-COOH$ 를 말한다.
- [376] 본 명세서에서 사용된 용어 "설폰일"은 $-S(O)_2-$ 의 2가 작용기를 말한다. 예를 들면, C_{1-6} 알킬설폰일은, 메틸설폰일, 에틸설폰일, 프로필설폰일, 부틸설폰일, 펜틸설폰일, 헥실설폰일 등을 포함할 수 있다.
- [377] 본 명세서에서 사용된 용어 "아미노"는 $-NH_2$ 를 의미한다.
- [378] 본 명세서에서 사용된 용어 "알킬아미노" 아미노의 1개 수소가 알킬로 치환된 작용기를 말한다. 예를 들면, C_{1-6} 알킬아미노는 $-NH(C_{1-6} \text{ 알킬})$ 로서 메틸아미노, 에틸아미노, 프로필아미노, 부틸아미노 등을 비제한적으로 포함할 수 있다.
- [379] 본 명세서에서 사용된 용어 "디알킬아미노"는 아미노의 2개 수소가 각각 알킬로 치환된 작용기를 말한다. 이 경우, 치환된 알킬은 서로 같거나 상이할 수 있다. 예를 들면, 디(C_{1-6} 알킬)아미노는 $-N(C_{1-6} \text{ 알킬})_2$ 로서 디메틸아미노, 디에틸아미노, 디프로필아미노, 디부틸아미노, 에틸메틸아미노, 메틸프로필아미노, 에틸프로필아미노 등을 비제한적으로 포함할 수 있다.
- [380] 본 명세서에서 사용된 용어 "아실아미노"는 알킬아미노 중 알킬의 1번 위치의 탄소가 옥소로 치환된 작용기를 의미하며, "포르밀아미노"와 "알킬카본일아미노"를 포함한다.
- [381] 본 명세서에서 사용된 용어 "카바모일"은 $-CONH_2$ 를 말한다.
- [382] 본 명세서에서 사용된 용어 "알킬카바모일"은 카바모일의 1개 수소가 알킬로 치환된 작용기를 말한다. 예를 들면, C_{1-6} 알킬카바모일은 $-CONH(C_{1-6} \text{ 알킬})$ 로서 $-CONHCH_3$, $-CONHCH_2CH_3$, $-CONHCH_2CH_2CH_3$, $-CONHCH_2CH_2CH_2CH_3$ 등을 비제한적으로 포함할 수 있다.
- [383] 본 명세서에서 사용된 용어 "디알킬카바모일"은 카바모일의 2개 수소가 각각 알킬로 치환된 작용기를 말한다. 예를 들면, C_{1-6} 알킬카바모일은 $-CON(C_{1-6} \text{ 알킬})_2$ 로서 $-CON(CH_3)_2$, $-CON(CH_2CH_3)_2$, $-CON(CH_3)(CH_2CH_3)$ 등을 비제한적으로 포함할 수 있다.
- [384] 본 명세서에서 용어, "치환된" 기는 하나 이상의 수소 원자가 하나 이상의 비-수소원자로 대체된 것이나, 단 원자가(valence) 요구조건이 만족되어야 하고 화학적으로 안정한 화합물이 치환으로부터 발생되어야 한다. 본 명세서 내에서, 명시적으로 "비치환된"이라고 기재되지 않은 한, 모든 치환기는 치환 또는 비치환될 수 있는 것으로 해석되어야 한다.
- [385] 본 명세서에서 특정 치환기의 한정 없이 언급된 "임의로 치환된"은 임의의 치환기로 치환 또는 비치환된 모이어티를 포괄할 수 있다. 예컨대, "임의로 치환된" 모이어티는 하기 치환기로 치환된 모이어티를 지칭할 수 있다:
- [386] (i) 할로젠, OH, CN, 옥소, NH_2 , $NH(C_{1-6} \text{ 알킬})$, 또는 $N(C_{1-6} \text{ 알킬})_2$;
- [387] (ii) 할로젠, OH, CN, 옥소, NH_2 , $NH(C_{1-6} \text{ 알킬})$ 및 $N(C_{1-6} \text{ 알킬})_2$ 로 구성된

- 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C₁-C₃ 알킬;
- [388] (iii) 할로젠, OH, CN, 옥소, NH₂, NH(C₁-C₆ 알킬) 및 N(C₁-C₆ 알킬)₂ 로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C₁-C₃ 알콕시; 또는
- [389] (iv) 할로젠, OH, CN, 옥소, NH₂, NH(C₁-C₆ 알킬) 및 N(C₁-C₆ 알킬)₂로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C₃-C₆ 사이클로알킬.
- [390] 본 명세서에서, 치환기의 조합이 하나의 기, 예를 들어, 아릴알킬, 사이클로알킬알킬 등과 같이 지칭될 경우, 일반적으로 마지막으로 언급된 기가 분자의 마지막에 부착된 원자를 함유한다.
- [391] 본 명세서에서 "꺾", "*" 또는 "-" 는 치환기가 화합물의 나머지 잔기에 결합하는 위치를 나타내기 위해 사용된다. 예컨대, 치환기의 말단에 -가 표시된 경우, 그 말단이 화합물의 나머지 잔기에 결합됨을 의미한다. 또한, 2개 이상의 치환기가 "-"로 연결된 경우, "-" 직전의 치환기가 "-" 직후의 치환기의 치환 가능한 원자에 결합됨을 의미한다.
- [392] 본 명세서에서 사용된 용어 "용매화물(solvate)"은 비공유적 분자간력에 의해 결합된 화학양론적 또는 비화학양론적의 용매를 포함하고 있는 본 발명의 화합물 또는 그것의 염을 의미할 수 있다. 그에 관한 바람직한 용매들로는 휘발성, 비독성, 및/또는 인간에게 투여되기에 적합한 용매들일 수 있다.
- [393] 본 명세서에서 사용된 용어, "입체이성질체(stereoisomer)"는 동일한 화학식 또는 분자식을 가지지만 광학적 또는 입체적으로 다른 본 발명의 화합물 또는 그것의 염을 의미할 수 있고, 구체적으로, 부분입체이성질체, 거울상이성질체, 또는 기하이성질체일 수 있다.
- [394] 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 하나 이상의 비대칭 중심을 포함하여, 라세미체, 단일 거울상 이성질체, 거울상 이성질체의 혼합물, 단일 부분입체이성질체, 부분입체이성질체의 혼합물 등의 형태일 수 있다. 일 실시예에서, 비대칭 중심의 성질 또는 제한된 회전으로 인하여 본 발명의 화합물은 거울상 이성질체 또는 부분입체이성질체의 형태로 존재할 수 있다.
- [395] 2 이상의 비대칭 중심이 본 발명의 화합물에 존재하는 경우, 본원에 개시된 화학 구조의 여러 부분입체이성질체 및 거울상 이성질체가 존재할 수 있으며, 순수한 이성질체, 분리된 이성질체, 부분적으로 순수한 이성질체, 또는 라세미 혼합체 등이 모두 본 발명의 범위에 속하는 것으로 의도된다.
- [396] 상기 이성질체의 정제 및 이성질체 혼합물의 분리는 당업계에 공지된 표준 기술에 의해 달성될 수 있다. 예컨대, 부분입체이성질체 혼합물은 크로마토그래피 공정 또는 결정화에 의해 각각의 부분입체이성질체로 분리될 수 있고, 라세미체는 키랄 상의 크로마토그래피 공정 또는 분할에 의해 각각 거울상 이성질체로 분리될 수 있다.
- [397] 본 발명의 화합물은 무기산 또는 유기산으로부터 유도된 약학적으로 허용 가능한 염 형태로 사용될 수 있으며, 예를 들면 상기 염은 염산, 브롬화수소산,

황산, 인산, 질산, 아세트산, 글리콜산, 락트산, 피루브산, 말론산, 석신산, 글루타르산, 푸마르산, 말산, 만델산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 팔미트산, 말레산, 하이드록시말레산, 벤조산, 하이드록시벤조산, 페닐아세트산, 신남산, 살리실산, 메탄술폰산, 벤젠술폰산 또는 톨루엔술폰산 등으로부터 유도된 염일 수 있다.

[398] 상기 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염은, 화학식 I의 화합물을 수산화성 유기용매, 예를 들면 아세톤, 메탄올, 에탄올, 또는 아세토니트릴 등에 녹이고 과량의 유기산을 가하거나 무기산의 산 수용액을 가한 후 침전시키거나 결정화시켜서 제조할 수 있다. 이어서 이 혼합물에서 용매나 과량의 산을 증발시킨 후 건조시켜서 부가염을 얻거나 또는 석출된 염을 흡인 여과시켜 제조할 수 있다.

[399]

[400] 화합물의 일반적 제조방법

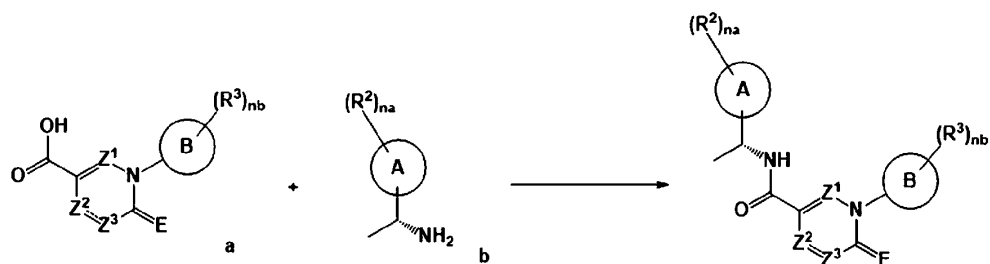
[401] 본 발명에 따른 화합물은 하기에 대표적으로 도시된 방법에 따라 유기/의약 화학 기술 분야의 통상의 기술자에게 잘 알려진 화학적 변경을 통하여 제조할 수 있다.

[402] 하기 일반 반응식은 화학식 I의 화합물의 대표적인 제조 방법을 일반적으로 예시한 것으로서, 통상의 기술자라면 본원 실시예에 구체적으로 개시된 제조방법을 기초로, 목적하는 화합물에 적합한 출발물질, 반응 온도, 반응 조건, 촉매, 용매, 처리방법 등을 적절히 선택하여 화학식 I의 화합물을 용이하게 제조할 수 있을 것이다. 이하, 반응식 1 내지 9에서 화학식 I의 각 치환기의 표시는 달리 한정되지 않는 한, 화학식 I에서 대응 위치의 치환기의 표시와 동일하다. 또한, 반응식 1 내지 9에서 동일한 변수는 동일하게 정의되며, 반복된 정의는 기재를 생략한다.

[403] 일 양상으로, 화학식 I의 화합물은 하기 반응식 1의 방법에 따라서 중간체 a 및 중간체 b를 반응시켜서 제조할 수 있다.

[404] [반응식 1]

[405]



Compound of Formula 1

[406] (반응식 1에서, na 및 nb 는 각각 독립적으로 상기 화학식 I에 정의된 R^2 및 R^3 의 갯수를 만족하는 적절한 정수이다.)

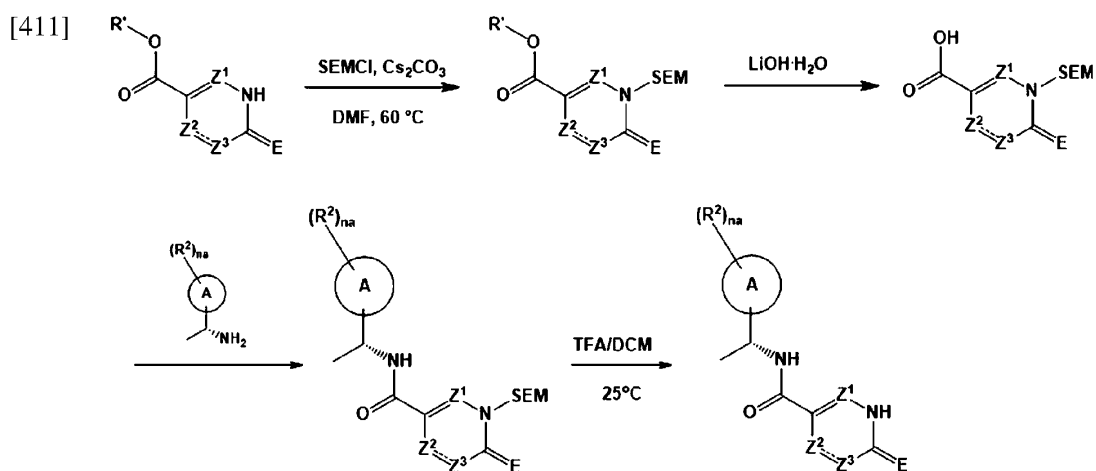
[407] 예컨대, 중간체 화합물 **a**를 중간체 화합물 **b**와 HATU를 사용한 아미드 커플링

반응을 통하여 결합시켜서 화학식 I의 화합물을 제조할 수 있다. 일 구체예에서, R²가 NO₂기인 경우, 환원 반응 조건 하에서 NH₂기로 환원시켜서, 고리 B에 NH₂ 치환기를 갖는 화학식 I의 화합물을 제조할 수 있다.

[408] 통상의 기술자는 관련 분야의 기술 상식을 기초로 하여 상기 반응식 1에서 사용된 반응 시약을 아미드 커플링 반응을 수행하기 위한 다양한 시약으로 변경할 수 있고, 이에 따라서 적절한 반응시간 및 반응 온도 등의 반응 조건을 선택할 수 있을 것이다. 일 구체예에서, 중간체 a 및 b는 HATU, TEA 및 DMF 중에서 약 20°C 내지 약 실온에서 약 2시간 내지 약 3시간 동안 반응시킬 수 있다. 대안으로서, 중간체 a 및 b는 HATU, DIEA 및 DMF 중에서 약 10°C 내지 약 30°C에서 약 2시간 내지 약 15시간 동안 반응시킬 수 있다. 대안으로서, 중간체 a 및 b는 EDCI, HOBT, DMAP 및 DCM 중에서 약 10°C 내지 약 20°C에서 약 10시간 내지 약 15시간 동안 반응시킬 수 있다. 대안으로서, 중간체 a 및 b는 TEA, HOBT, EDCI 및 DCM 중에서 약 20°C 내지 약 30°C에서 약 2시간 내지 약 5시간 동안 반응시킬 수 있다. 대안으로서, 중간체 a 및 b는 DIEA, HOBT, EDCI 및 DMF 중에서 약 15°C 내지 약 25°C에서 약 2시간 내지 약 15시간 동안 반응시킬 수 있다.

[409] 일 실시태양에서, 화학식 I의 화합물은 하기 반응식 1A의 반응에 따라 제조될 수 있다.

[410] [반응식 1A]



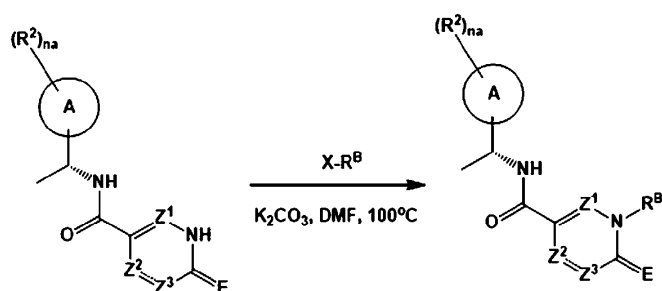
[412] (반응식 1A에서, R'은 알킬이다.)

[413] 예컨대, 반응식 1A에 따라 중간체 a의 고리 중 질소 원자를 SEM으로 보호하고 중간체 b와 반응시킨 후, SEM을 제거하여 고리의 질소 원자가 비치환된 화학식 I의 화합물을 제조할 수 있다.

[414] 일 실시태양에서, 화학식 I의 화합물은 하기 반응식 1B의 반응에 따라 제조될 수 있다.

[415] [반응식 1B]

[416]



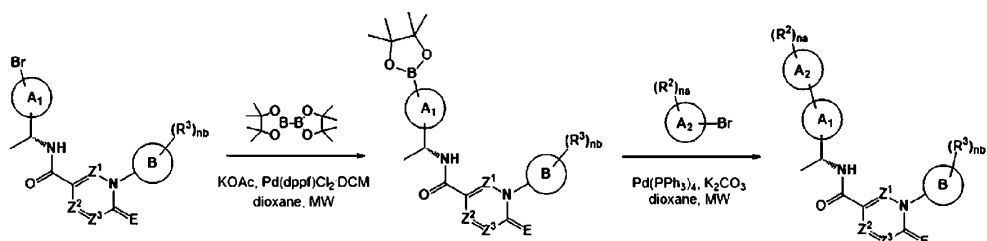
[417] (반응식 1B에서, R^B 는 에컨대, 할로젠, 하이드록시, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴 또는 사이클로알킬로 임의로 치환된 알킬이다.)

[418] 에컨대, 반응식 1A에 따라 제조된 화합물을 R^B 의 할로겐화물과 반응시켜 상기 질소 원자에 R^B 를 도입할 수 있다.

[419] 일 실시태양에서, 화학식 I의 화합물은 하기 반응식 1C의 방법에 따라서 제조될 수 있다.

[420] [반응식 1C]

[421]



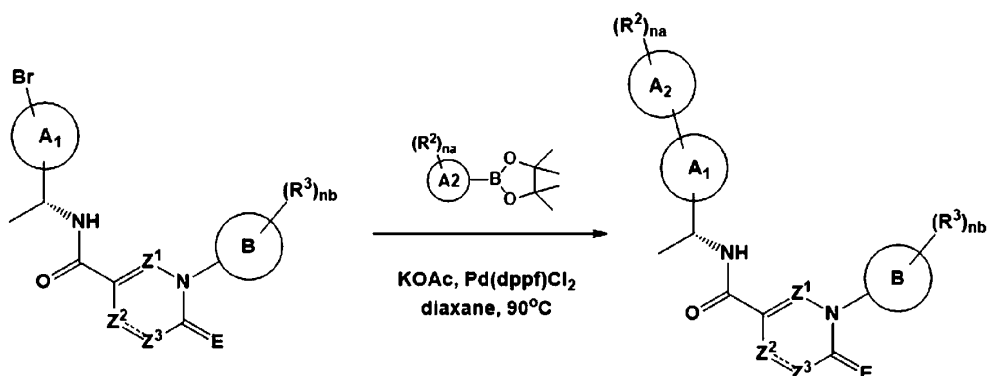
[422] (반응식 1C에서, A^1 및 A^2 는 각각 화학식 I의 Cy^1 및 Cy^2 에 대응되는 구조이다.)

[423] 에컨대, 반응식 1C에 따르면, 고리 A_1 이 할로겐화된 출발 물질을 비스(피나콜라토)디보란과 적절한 촉매(예를 들면, $Pd(dppf)Cl_2$) 하에서 커플링하여 피나콜보란 화합물을 합성한 후, 이를 고리 A_2 의 할로겐화물과 커플링하여 화학식 I의 화합물을 제조할 수 있다.

[424] 일 실시태양에서, 화학식 I의 화합물은 하기 반응식 1D의 방법에 따라서 제조될 수 있다.

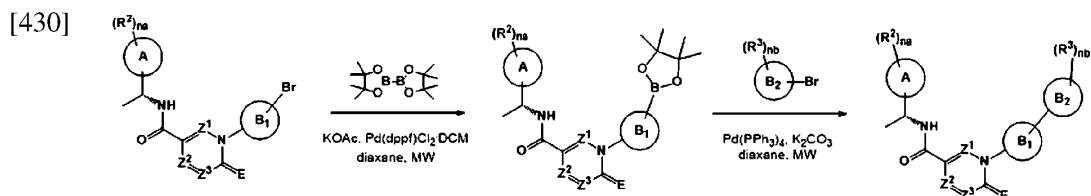
[425] [반응식 1D]

[426]



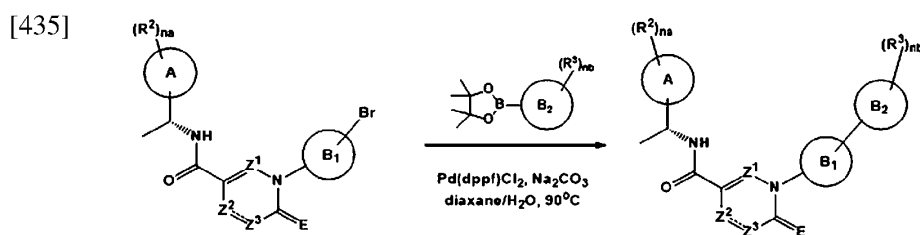
- [427] 예컨대, 반응식 1D에 따라 고리 A₁이 할로젠화된 출발 물질을 고리 A₂의 피나콜보란 또는 보론산 유도체와 적절한 촉매(예를 들면, Pd(dppf)Cl₂) 하에서 커플링하여 화학식 I의 화합물을 제조할 수 있다.
- [428] 일 실시태양에서, 화학식 I의 화합물은 하기 반응식 1E의 방법에 따라서 제조될 수 있다.

[429] [반응식 1E]



- [431] (반응식 1E에서, B₁ 및 B₂는 각각 화학식 I의 Cy³ 및 Cy⁴에 대응되는 구조이다.)
- [432] 예컨대, 반응식 1E에 따라 고리 B₁이 할로젠화된 출발 물질을 비스(피나콜라토)디보란과 적절한 촉매(예를 들면, Pd(dppf)Cl₂) 하에서 커플링하여 피나콜보란 화합물을 합성한 후, 이를 고리 B₂의 할로젠화 유도체와 커플링하여 화학식 I의 화합물을 제조할 수 있다.
- [433] 일 실시태양에서, 화학식 I의 화합물은 하기 반응식 1F의 방법에 따라서 제조될 수 있다.

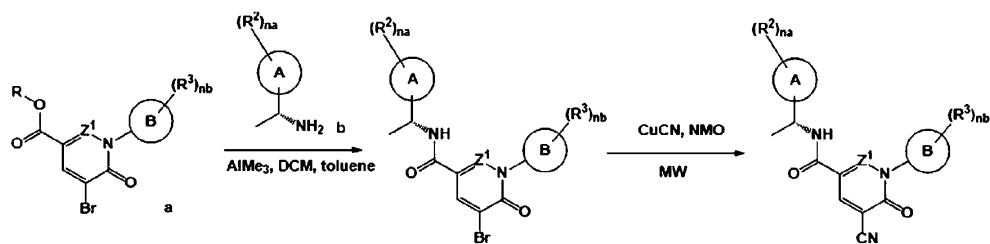
[434] [반응식 1F]



- [436] 예컨대, 반응식 1F에 따라 고리 B₁이 할로젠화된 출발 물질을 고리 B₂의 피나콜보란 또는 보론산 화합물과 적절한 촉매(예를 들면, Pd(dppf)Cl₂) 하에서 커플링하여 화학식 I의 화합물을 제조할 수 있다.
- [437] 일 실시태양에서, 화학식 I의 R¹기는 중간체 b가 중간체 a와 커플링된 후에 도입될 수 있다. 예컨대, 하기 반응식 2에 예시된 바와 같이, R¹이 CN인 경우, 고리 B가 결합된 적절한 할로젠화 중간체 a를 적절한 용매(예: DCM, 톨루엔) 중에서 필요하다면 적절한 촉매(예: AlMe₃) 존재 하에서 중간체 b와 커플링시킨 후, 적절한 용매(예: N-메틸-2-피롤리돈) 하에 CuCN을 이용하여 CN이 치환된 화학식 I의 화합물을 제조할 수 있다.

[438] [반응식 2]

[439]



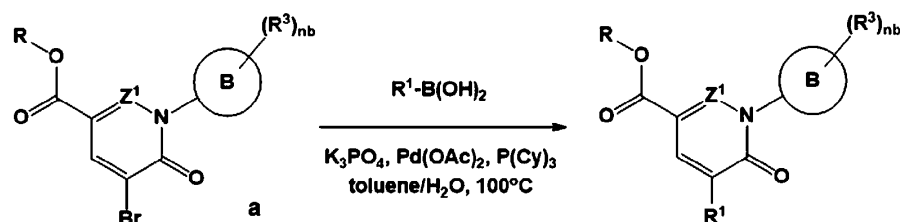
Compound of Formula 1

[440] (반응식 2에서 R은 H 또는 알킬이다.)

[441] 일 실시태양에서, R¹이 치환된 중간체 a는 하기 반응식 2A의 방법에 따라서 제조할 수 있다.

[442] [반응식 2A]

[443]



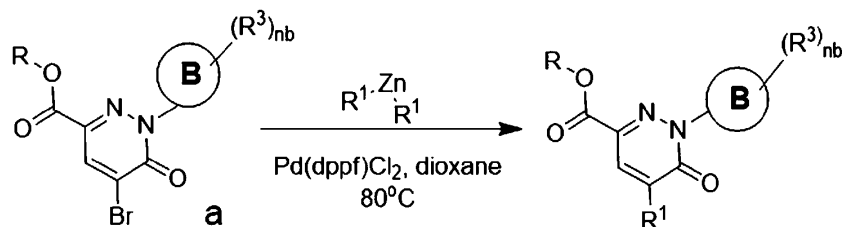
[444] (반응식 2A에서, R은 H 또는 알킬이다.)

[445] 예컨대, 반응식 2A에 따라서 고리 B가 결합된 적절한 할로젠화 중간체 a를 R¹의 보론산 화합물과 반응시켜서, R¹이 도입된 중간체 a를 제조할 수 있다.

[446] 다른 실시태양에서, R¹이 알킬인 중간체 a는 하기 반응식 2B의 방법에 따라서 제조될 수 있다.

[447] [반응식 2B]

[448]



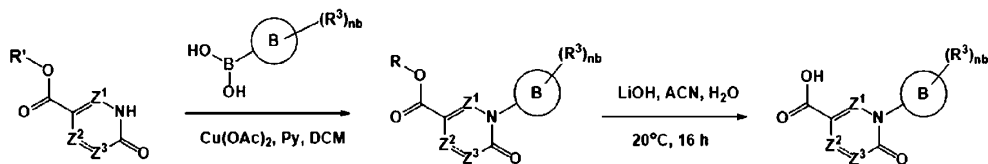
[449] (반응식 2B에서 R¹은 알킬이다.)

[450] 예컨대, 적절한 용매(예: THF, 디옥산 등) 중에서 적절한 촉매(예: Pd(PPh₃)₄, Pd(dppf)Cl₂ 등)의 존재 하에 고리 B가 결합된 적절한 할로젠화 중간체 a를 디알킬 아연과 반응(Zn Negishi 반응)시켜서 R¹으로서 알킬기를 도입한 중간체 a를 제조할 수 있다.

[451] 일 실시태양에서, 중간체 a는 하기 반응식 3의 방법에 따라서 제조할 수 있다.

[452] [반응식 3]

[453]

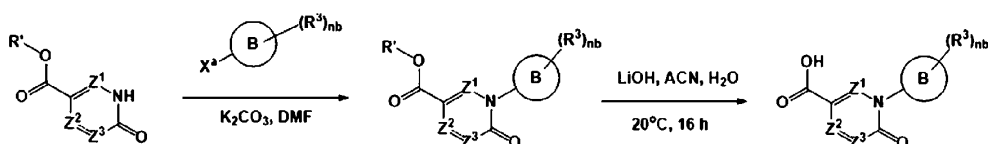


[454] 예컨대, 적절한 출발 물질을 용매(예컨대 DCM)에 용해시키고, 적당량의 염기(예컨대 피리딘)과 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ 를 첨가한 후, 고리 B의 보론산 또는 4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(피나콜보란) 유도체와 반응시키고, 적절한 염기(예컨대 LiOH)를 첨가하여 에스테르기를 가수분해하여 중간체 a를 제조할 수 있다.

[455] 다른 실시태양에서, 중간체 a는 하기 반응식 4의 방법에 따라서 제조될 수 있다.

[456] [반응식 4]

[457]



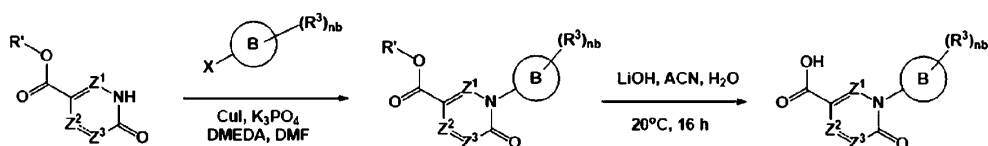
[458] (상기 반응식 4에서, X^a 는 할로젠, 메틸설포닐옥시 또는 트리플루오로메틸설포닐옥시이다.)

[459] 예컨대, 적절한 출발 물질을 용매(예컨대 DMF)에 용해시키고, 적당량의 염기(예컨대 K_2CO_3)를 첨가한 후, 고리 B의 할라이드, 메틸설포네이트 또는 트리플루오로메틸설포네이트 유도체와 반응시키고, 적절한 염기(예컨대 LiOH)를 첨가하여 에스테르기를 가수분해하여 중간체 a를 제조할 수 있다.

[460] 다른 실시태양에서, 중간체 a는 하기 반응식 5의 방법에 따라서 제조될 수 있다.

[461] [반응식 5]

[462]



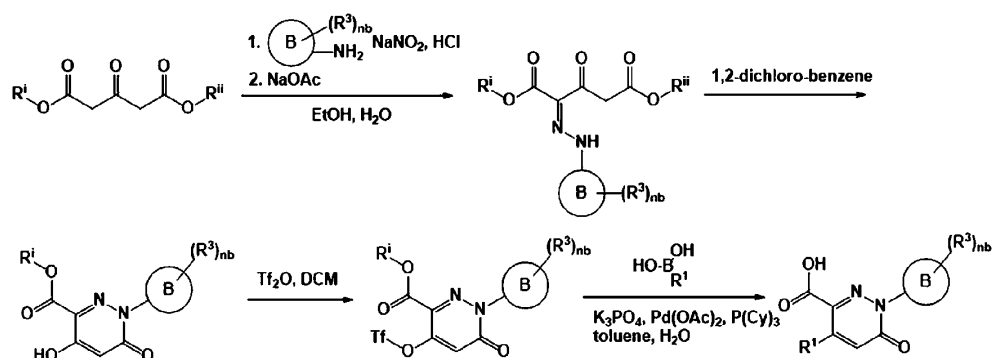
[463] (상기 반응식 5에서, X는 할로젠이다.)

[464] 예컨대, 적절한 출발 물질을 용매(예컨대 DMF)에 용해시키고, 적당량의 DMEDA, K_3PO_4 , CuI를 첨가한 후, 고리 B의 할라이드 화합물과 반응시키고, 적절한 염기(예컨대 LiOH)를 첨가하여 에스테르기를 가수분해하여 중간체 a를 제조할 수 있다.

[465] 다른 실시태양에서, 중간체 a는 하기 반응식 6의 방법에 따라서 제조될 수 있다.

[466] [반응식 6]

[467]

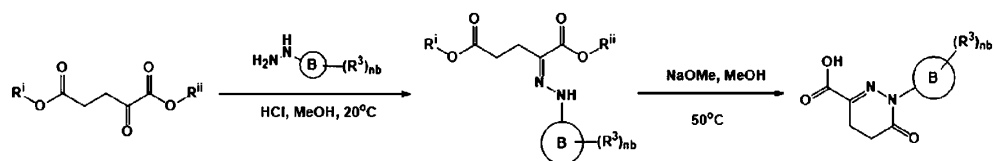
[468] (상기 반응식 6에서, Rⁱ 및 Rⁱⁱ는 각각 알킬이다.)

[469] 예컨대, 아민화된 고리 B 화합물, 물 및 HCl의 혼합물을 NaNO₂로 처리하고, 적절한 용매(예: EtOH, 물) 중의 NaOAc와 3-옥소펜탄디오에이트에 가하여 하이드라존 화합물을 형성시킨 후, 적절한 용매(예: 1,2-디클로로벤젠) 중에 교반하여 하이드록시기 치환된 디하이드로피리다지논 고리를 형성시킨다. 그 다음 적절한 용매(예: DCM) 중에 Tf₂O를 가하여 트리플루오로메틸설포닐옥시기를 도입하고, Rⁱ의 보론산 화합물과 반응시켜서 중간체 a를 제조할 수 있다.

[470] 일 실시태양에서, 중간체 a는 하기 반응식 6A의 방법에 따라서 제조될 수 있다.

[471] [반응식 6A]

[472]

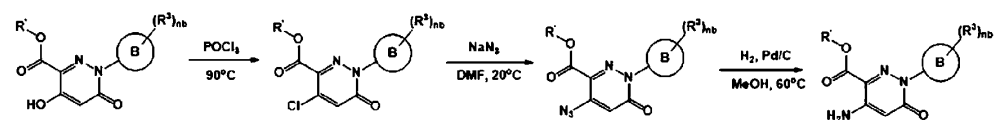


[473] 예컨대, 하이드라진화된 고리 B 화합물과 2-옥소펜탄디오에이트를 MeOH 및 HCl의 존재 하에서 반응시켜 하이드라존 화합물을 형성시킨 후, NaOMe와 MeOH 하에서 교반하여 테트라하이드로피리다지논 고리를 형성시킴으로써 중간체 a를 제조할 수 있다.

[474] 일 실시태양에서, 중간체 a는 하기 반응식 6B의 방법에 따라서 제조될 수 있다.

[475] [반응식 6B]

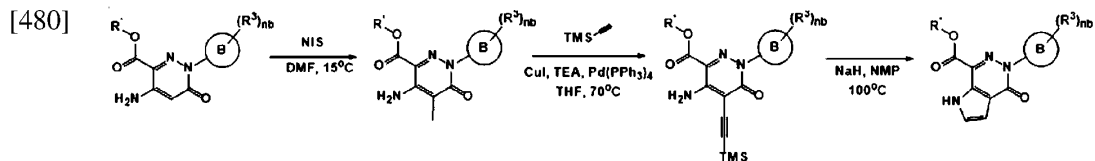
[476]



[477] 예컨대, 반응식 6B에 따라 하이드록시기 치환된 디하이드로피리다지논 에스테르 화합물을 POCl₃ 및 NaN₃와 순차 반응시켜, 하이드록시기를 클로로기를 거쳐 아지도기로 변경하고, 아지도기를 Pd/C 촉매 하에서 환원시켜 Rⁱ으로서 아미노기가 도입된 중간체 a를 제조할 수 있다.

[478] 일 실시태양에서, 중간체 a는 하기 반응식 6C의 방법에 따라서 제조될 수 있다.

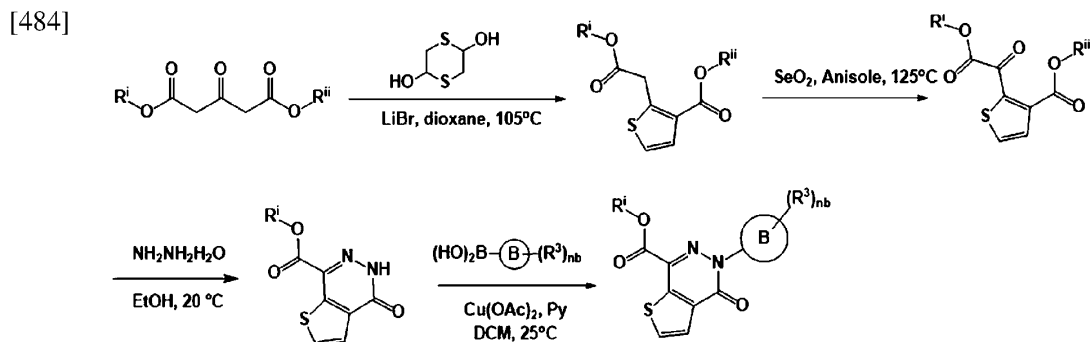
[479] [반응식 6C]



[481] 예컨대, 상기 반응식 6B에 따라서 제조된 중간체 a를 NIS와 반응시켜 요오도기를 도입하고, 에티닐(트리메틸)실란과 커플링하여 트리메틸실릴에티닐기가 도입된 화합물을 합성할 수 있다. 그 후, NaH 및 NMP 조건에서의 고리화 반응을 통해 피롤로다하이드로피리다지는 코어를 갖는 중간체 a를 제조할 수 있다.

[482] 일 실시태양에서, 중간체 a는 하기 반응식 6D의 방법에 따라서 제조될 수 있다.

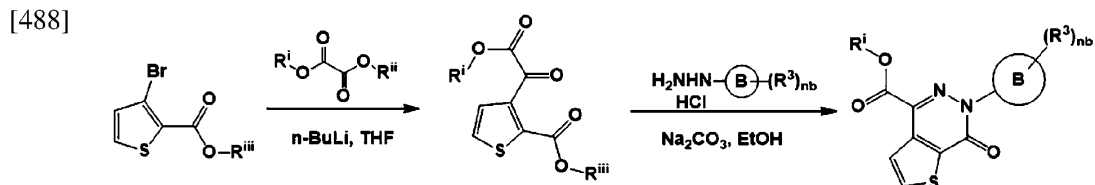
[483] [반응식 6D]



[485] 예컨대, 반응식 6D에 따라 3-옥소펜탄디오에이트 화합물을 LiBr 존재 하에 1,4-디티안-2,5-디올과 반응시켜 티오펜 디에스테르 화합물을 형성할 수 있다. 티오펜 디에스테르 화합물을 아니솔 용매 중에서 SeO₂와 반응시켜 티오펜 디에스테르 화합물에 옥소기를 추가로 도입하고, 하이드라진으로 고리화 반응 후, 고리 B의 보론산 유도체와 반응시켜 티에노다하이드로피리다지는 코어를 갖는 중간체 a를 제조할 수 있다.

[486] 일 실시태양에서, 중간체 a는 하기 반응식 6E의 방법에 따라서 제조될 수 있다.

[487] [반응식 6E]



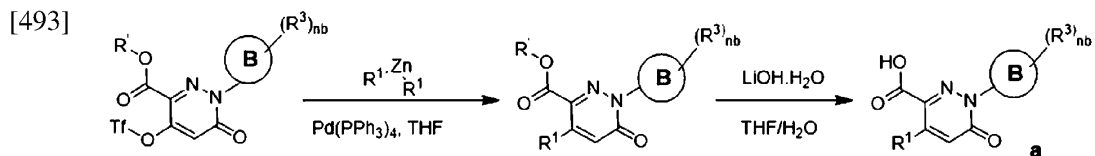
[489] (상기 반응식 6E에서, Rⁱ 내지 Rⁱⁱⁱ은 알킬이다.)

[490] 예컨대, 반응식 6E에 따라 브롬화된 티오펜 에스테르 화합물을 n-BuLi 존재하에 옥살레이트와 반응시켜 티오펜 옥소디에스테르 화합물을 합성한 후, 하이드라진으로 치환된 고리 B 화합물과 반응시켜

티에노디하이드로피리다진은 코어를 갖는 중간체 a를 제조할 수 있다.

[491] 다른 실시태양에서, R¹이 알킬인 중간체 a는 하기 반응식 7의 방법에 따라서 제조될 수 있다.

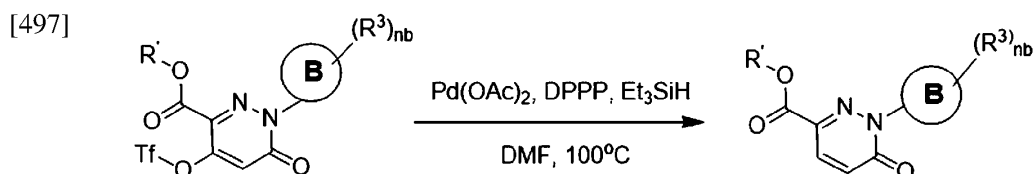
[492] [반응식 7]



[494] 반응식 6의 방법에서 제조된 트리플루오로메틸설포닐옥시기가 도입된 화합물을 적절한 용매(예: THF, 디옥산 등) 중에서 적절한 촉매(예: Pd(PPh₃)₄, Pd(dppf)Cl₂ 등)의 존재 하에 디알킬 아연과 반응(Zn Negishi 반응)시켜서 디하이드로피리다진은 고리에 알킬기를 도입시킨 후, 적절한 염기(예컨대 LiOH)를 첨가하여 에스테르기를 가수분해하여 중간체 a를 제조할 수 있다.

[495] 일 실시태양에서, 중간체 a는 하기 반응식 7A의 방법에 따라서 제조될 수 있다.

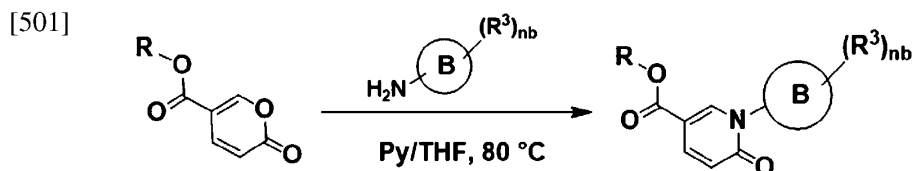
[496] [반응식 7A]



[498] 반응식 7A에 따라 트리플루오로메틸설포닐옥시기가 도입된 화합물을 적절한 용매(예: DMF) 중에서 적절한 촉매(예: Pd(OAc)₂)의 존재 하에서 DPPP 및 Et₃SiH와 반응시켜 트리플루오로메틸설포닐옥시기를 제거할 수 있다.

[499] 일 실시태양에서, 중간체 a는 하기 반응식 8의 방법에 따라서 제조될 수 있다.

[500] [반응식 8]

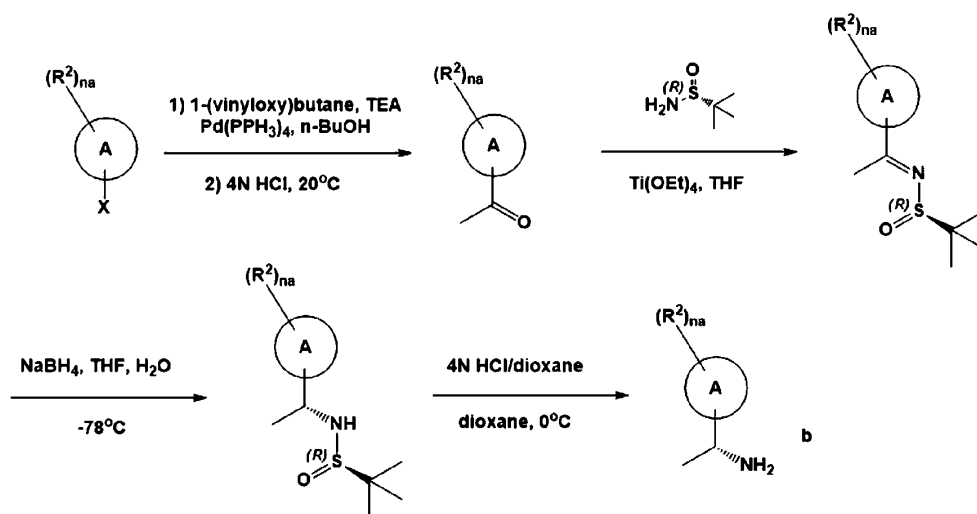


[502] 예컨대, 반응식 8에 따라 쿠타레이트 화합물을 고리 B의 아민 화합물과 피리딘의 존재 하에서 반응시켜 피리딘온 코어를 갖는 중간체 a를 제조할 수 있다.

[503] 일 실시태양에서, 중간체 b는 하기 반응식 9의 방법에 따라서 제조될 수 있다.

[504] [반응식 9]

[505]

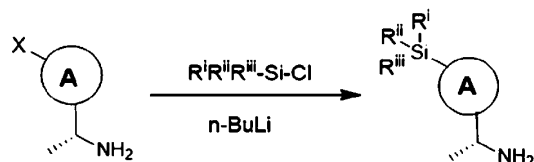


[506] 예컨대, 할로겐화된 고리 A 화합물을 Heck(Heck) 반응 조건 하에서 1-비닐옥시부탄 또는 트리부틸(1-에톡시비닐)스타난과 반응시킨 후, 산으로 처리하여 아세틸화된 고리 A 화합물을 수득한다. 상기 반응은 $\text{Pd}(\text{PP}_3)_4$ 또는 $\text{Pd}(\text{PP}_3)_2\text{Cl}_2$ 의 존재 하에서 수행될 수 있으며, TEA, 부탄올, 디옥산 등의 용매가 사용될 수 있다. 이어서 아세틸화된 고리 A 화합물을 티타늄 알콕사이드 존재 하에서 (R) 배향을 갖는 tert-부틸 설파아미드와 반응시키고, 이민 결합을 아민 결합으로 환원시키고, 산 처리하여 중간체 b를 제조할 수 있다.

[507] 일 실시태양에서, R_2 가 알킬실란기인 경우, 중간체 b는 하기 반응식 10의 방법에 따라서 제조될 수 있다.

[508] [반응식 10]

[509]



[510] (상기 반응식 10에서, R^i , R^{ii} 및 R^{iii} 는 각각 알킬기이며, R^i , R^{ii} 및 R^{iii} 중 2개는 임의로 서로 결합하여 사이클로알킬을 형성할 수 있다.)

[511] 예컨대, 할로겐화된 고리 A 화합물을 n-BuLi 존재 하에 적절한 알킬 실란 할라이드 화합물을 이용하여 고리 A에 알킬실란기를 도입할 수 있다.

[512]

[513] 의약적 용도, 약학적 조성물 및 투여방법

[514] 다른 양상은 상기 화학식 I의 화합물, 입체이성질체, 용매화물, 또는 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는, SOS1 매개된 질환을 예방 또는 치료하기 위한 약학적 조성물을 제공한다. 상기 화학식 I의 화합물, 입체이성질체, 용매화물, 약학적으로 허용가능한 염은 전술한 바와 같다.

[515] 본 명세서에서 용어, "예방하는" 또는 "예방"은 질환을 예방하는 것, 예를 들어

질환, 병태 또는 장애의 성향이 있을 수 있지만 질환의 병리 또는 징후를 아직 경험하지 않았거나 나타내지 않는 개체에서 질환, 병태 또는 장애를 예방하는 것을 말한다.

- [516] 본 명세서에서 용어, "치료하는" 또는 "치료"는 질환을 저해하는 것, 예를 들어, 질환, 병태 또는 장애의 병리 또는 징후를 경험하거나 또는 나타내는 개체에서 질환, 병태 또는 장애를 저해하는 것 즉, 병리 및/또는 징후의 추가적인 발생을 막는 것, 또는 질환을 개선시키는 것, 예를 들어, 질환, 병태 또는 장애의 병리 또는 징후를 경험하거나 또는 나타내는 개체에서 질환, 병태 또는 장애를 개선시키는 것 즉, 병리 및/또는 징후를 반전시키는 것, 예컨대 질환 중증도를 감소시키는 것을 말한다.
- [517] 상기 SOS1 매개된 질환은 SOS1과 RAS 패밀리 단백질, 또는 SOS1과 RAC1의 상호작용을 억제함으로써 예방 또는 치료 가능한 질환을 포함할 수 있다. SOS1 매개된 질환은 SOS1 및/또는 RAS 패밀리 단백질의 비정상적인 활성화와 관련된 질환을 포함할 수 있다. SOS1 매개된 질환은 예를 들어 암일 수 있다. 상기 암은 예를 들어 췌장암, 폐암, 결장직장암, 담관암, 다발성 골수종, 흑색종, 자궁암, 자궁경부암, 자궁내막암, 갑상선암, 만성 림프구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 방광암, 요로상피암, 위암, 두경부 편평세포 암종, 미만성 거대 B 세포 림프종, 식도암, 간세포암, 유방암, 난소암, 전립선암, 교모세포종, 신장암 또는 육종일 수 있다. 일 구체예에서, 상기 암은 췌장암, 폐암 (예컨대, 비소세포폐암), 담관암 또는 결장직장암일 수 있다.
- [518] 상기 암은 예를 들어 RAS 패밀리 및 MAPK 신호 전달 경로에 의존적인 암일 수 있다. 이러한 암은 예컨대, KRAS, NRAS, HRAS, 수용체 티로신 키나제 (예컨대, EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4, PDGFR-A/B, FGFR1/2/3, IGF1R, INSR, ALK, ROS, TrkA, TrkB, TrkC, RET, c-MET, VEGFR1/2/3, AXL), GAP (예컨대 NF1) 및 SOS1와 같은 RAS 패밀리 및 MAPK 신호 전달 경로에서 단백질 또는 유전자의 돌연변이, 유전자 증폭 및/또는 과발현(예컨대 RAF, MEK의 돌연변이, 증폭 또는 과발현)을 나타내는 암을 포함할 수 있다. 또한, 상기 암은 RAC1 의존적 암일 수 있다.
- [519] SOS1 매개된 질환은 예를 들어, RAS 패밀리 단백질 경로 조절 이상과 관련된 질환, 즉 RAS병증(RASopathy)일 수 있다. 상기 RAS병증은 신경섬유종증 1형(Neurofibromatosis type 1, NF1), Noonan 증후군(Noonan Syndrome), 다발성 흑자를 갖는 Noonan 증후군(Noonan Syndrome with Multiple Lentigines(NSML), 레오파드 증후군으로도 불리움), 모세관 기형-뇌동정맥 기형 증후군(Capillary Malformation-Arteriovenous Malformation Syndrom, CM-AVM), 코스텔로 증후군(Costello Syndrome), CFC 증후군(Cardio-Facio-Cutaneous Syndrome), 레기우스 증후군(Legius Syndrome, NF1-유사 증후군이라고도 함) 또는 유전성 치은 섬유증(Hereditary gingival fibromatosis)을 포함할 수 있다.
- [520] 암 치료에 사용하는 경우, 본 발명의 화합물은 단독으로 또는 다른 항암 요법,

에킨대, 방사선 치료, 탁산 유도제(에킨대, 파클리탁셀, 도세탁셀), 백금 화합물(에킨대, 시스플라틴, 카보플라틴), 항대사물질(에킨대, 5-FU, 켄시타빈, 시타라빈), CDK4/6 억제제(에킨대, 아베마시클립, 팔보시클립), 면역요법제(에킨대, 항 CTLA4 항체, 항 PD1 항체), 신생혈관 형성 억제제(에킨대, 베바시주맵), 토포이소머라제 억제제(예, 이리노테칸), ERK 억제제(에킨대, 울릭세르티닙), MDM2 억제제, PARP 억제제, MCL-1 억제제, mTOR 억제제(에킨대, 라파마이신, 템시롤리무스), BET 억제제, CDK9 억제제, IGF1/2 또는 IGF1-R 억제제, PIK 억제제, EGFR 억제제(에킨대, 아파티닙, 오시머티닙, 세툽시맵), ErbB2 (HER2) 억제제(에킨대, 트라스투주맵), ALK 억제제(에킨대, 크리조티닙, 알렉티닙), MEK 억제제(에킨대, 트라메티닙), BCR-ABL 억제제(에킨대, 이마티닙, 닐로티닙, 다사티닙), FGFR1, FGFR2 또는 FGFR3 억제제(닌테다닙), ROS1 억제제(에킨대, 크리조티닙, 엔트렉티닙), c-MET 억제제, AXL 억제제, NTRK1 억제제, RET 억제제, KRAS G12C 억제제(에킨대, 소토라십), SHP2 억제제, mutBRAF 억제제 또는 pan-RAF 억제제 등과 병용하여 투여할 수 있다.

- [521] 일 실시예에 따르면, 화학식 I의 화합물은 SOS1과 RAS 패밀리 단백질, 또는 SOS1과 RAC1의 상호작용을 억제하여, SOS1 또는 RAS 패밀리 단백질의 비정상적인 활성화, 또는 RAS 패밀리 단백질의 경로 조절 이상과 관련된 질환을 치료하는데 사용할 수 있다.
- [522] 일 구체예에서, 상기 약학적 조성물은 통상적인 약학적으로 허용되는 담체, 부형제 또는 첨가제를 포함할 수 있다. 상기 약학적 조성물은 통상적인 방법에 따라 제제화할 수 있으며, 정제, 환제, 산제, 캡슐제, 시럽, 에멀전, 마이크로에멀전 등의 다양한 경구 투여 형태 또는 근육내, 정맥내 또는 피하 투여와 같은 비경구 투여 형태로 제조될 수 있다. 상기 약학적 조성물은 단일 조성물 또는 별도의 조성물일 수 있다. 상기 약학적 조성물은 일 양상에 따른 화합물, 입체이성질체, 용매화물, 또는 약학적으로 허용가능한 염을 상기 약학적 조성물의 유효 성분으로 포함한다.
- [523] 상기 약학적 조성물이 경구 제형의 형태로 제조되는 경우, 사용되는 첨가제 또는 담체의 예로는 셀룰로오스, 규산칼슘, 옥수수전분, 락토오스, 수크로스, 텍스트로스, 인산칼슘, 스테아르산, 스테아르산 마그네슘, 스테아르산 칼슘, 젤라틴, 탈크, 계면활성제, 현탁제, 유화제, 희석제 등을 들 수 있다. 본 발명의 약학적 조성물이 주사제의 형태로 제조되는 경우 상기 첨가제 또는 담체로는 물, 식염수, 포도당 수용액, 유사 당수용액, 알콜, 글리콜, 에테르(예: 폴리에틸렌글리콜 400), 오일, 지방산, 지방산에스테르, 글리세라이드, 계면활성제, 현탁제, 유화제 등을 들 수 있다.
- [524] 상기 약학적 조성물의 투여량은 개체 또는 환자의 치료 또는 예방에 유효한 양으로서, 목적하는 바에 따라 경구 또는 비경구 투여할 수 있다. 경구 투여시는 활성성분을 기준으로 하루에 체중 1 kg당 0.01 내지 1000 mg, 보다 구체적으로는

0.1 내지 300 mg의 양으로 투여되도록, 비경구 투여시는 활성성분을 기준으로 하루에 체중 1 kg당 0.01 내지 100 mg, 보다 구체적으로는 0.1 내지 50 mg의 양으로 투여되도록 1회 내지 수회에 나누어 투여할 수 있다. 특정 개체 또는 환자에 대한 투여 용량은 환자의 체중, 연령, 성별, 건강 상태, 식이, 투여 시간, 투여 방법, 질환의 중증도 등의 여러 관련 인자에 비추어 결정되어야 하는 것이고 전문가에 의해 적절히 가감될 수 있는 것으로 이해되어야 하며, 상기 투여량은 어떠한 면으로든 본 발명의 범위를 한정하기 위한 것은 아니다. 관련 기술 분야의 통상의 기술을 갖는 의사 또는 수의사는 요구되는 제약 조성물의 유효량을 용이하게 결정 및 처방할 수 있다. 예를 들어, 의사 또는 수의사는 제약 조성물에 사용되는 본 발명의 화합물의 용량을 목적하는 치료효과를 달성하는데 요구되는 것보다 낮은 수준에서 출발하여, 목적하는 효과가 달성될 때까지 투여량을 점진적으로 증가시킬 수 있다.

- [525] 일 구체예에서, 상기 약학적 조성물은 유효 성분으로서 치료적 유효량의 일 구체예에 따른 화합물 중 적어도 하나를 단독으로, 또는 제약 담체와의 조합으로 포함하는 제약 조성물을 그의 범주내에 포함한다. 용어 "치료적 유효량" 또는 "유효량"은 유익하거나 원하는 임상 결과를 가져오기에 충분한 양, 예컨대, 질환의 진행을 경감, 개선, 안정화, 역전, 둔화 또는 지연시키기에 충분한 양을 의미한다.
- [526] 임의로, 일 실시예에 따른 화합물은 단독으로, 다른 구체예에 따른 화합물과 조합으로, 또는 하나 이상의 다른 치료제들, 예를 들어 항암제 또는 다른 제약 활성 물질과 동시에, 별도로, 또는 순차적으로 병용 투여될 수 있다. 상기 병용 투여될 수 있는 항암제의 예는 전술한 바와 같다.
- [527]
- [528] 다른 양상은 화학식 I의 화합물, 이의 용매화물, 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염, 또는 이를 포함하는 상기 약학적 조성물을 개체에 투여하는 단계를 포함하는 SOS1 매개된 질환을 예방 또는 치료하는 방법을 제공한다.
- [529] 상기 방법에 대한 설명에서 언급된 용어 또는 요소 중 앞서 언급된 것과 동일한 것은 전술한 바와 같다.
- [530] 상기 투여는 경구 또는 비경구 투여일 수 있다. 경구 투여시는 활성성분을 기준으로 하루에 체중 1 kg당 0.01 내지 1000 mg, 보다 구체적으로는 0.1 내지 300 mg의 양으로 투여되도록, 비경구 투여시는 활성성분을 기준으로 하루에 체중 1 kg당 0.01 내지 100 mg, 보다 구체적으로는 0.1 내지 50 mg의 양으로 투여되도록 1회 내지 수회에 나누어 투여할 수 있다. 특정 개체 또는 환자에 대한 투여 용량은 환자의 체중, 연령, 성별, 건강 상태, 식이, 투여 시간, 투여 방법, 질환의 중증도 등의 여러 관련 인자에 비추어 결정되어야 하는 것이고 전문가에 의해 적절히 가감될 수 있다.
- [531] 본 명세서에서 용어, "개체"는 질병의 치료를 필요로 하는 대상을 의미하고, 보다 구체적으로는, 인간 또는 비-인간인 영장류, 생쥐(mouse), 개, 고양이, 말, 및

소 등의 포유류를 의미한다.

[532]

[533] 다른 양상은 SOS1 매개된 질환의 예방 또는 치료를 위한 상기 화학식 I의 화합물, 이의 용매화물, 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염의 의약적 용도; 또는 SOS1 매개된 질환을 예방 또는 치료하기 위한 의약을 제조하기 위한 상기 화학식 I의 화합물, 이의 용매화물, 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염의 용도를 제공한다.

[534] 상기 방법 또는 용도에 대한 설명에서 언급된 용어 또는 요소 중 이미 언급된 것과 동일한 것은 전술한 바와 같다.

발명의 효과

[535] 화학식 I의 화합물, 이의 용매화물, 입체 이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염은 SOS1에 대해 유효한 억제 활성을 가지며, 특히 SOS1과 RAS 패밀리 단백질, 또는 SOS1과 RAC1의 상호작용을 저해하여, SOS1 매개된 질환, 구체적으로 SOS1 및/또는 RAS 패밀리 단백질의 비정상적인 활성화와 관련된 질환의 예방 또는 치료에 유용하다.

발명의 실시를 위한 형태

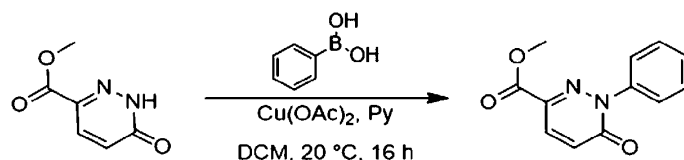
[536] 이하, 본 발명을 실시예에 의해 상세히 설명한다. 단, 하기 실시예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 하기 실시예에 의해 한정되는 것은 아니다.

[537] [제조예]

[538] 제조예 1: 6-옥소-1-페닐-피리다진-3-카복실산

[539] 단계 1: 메틸 6-옥소-1-페닐-피리다진-3-카복실레이트의 합성

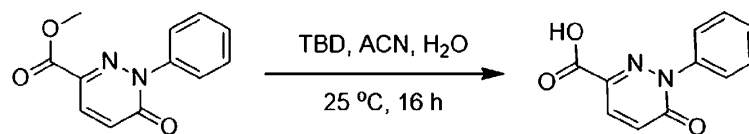
[540]



[541] DCM (10 mL) 중의 페닐보론산 (380 mg, 3.1 mmol), 메틸 6-옥소-1H-피리다진-3-카복실레이트 (504 mg), Cu(OAc)₂ (113 mg, 623 μmol), 피리딘 (1.6 g, 19.8 mmol) 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼징한 후 N₂ 대기하에 20°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 증류수 (20 mL)에 붓고 EtOAc로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수로 세척하여, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압 농축하여 조생성물을 수득하였으며, 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (21% EtOAc in petroleum ether)로 정제하여 메틸 6-옥소-1-페닐-피리다진-3-카복실레이트 (450 mg, 62.7% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.93 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.57-7.53 (m, 4H), 7.52-7.47 (m, 1H), 7.16 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H); LC/MS (ESI) *m/z* = 231.0 [M+H]⁺.

[542] 단계 2: 6-옥소-1-페닐-피리다진-3-카복실산의 합성

[543]

**Intermediate A**

[544]

ACN (5 mL) 및 H₂O (1 mL) 중의 메틸 6-옥소-1-페닐-피리다진-3-카복실레이트 (450 mg, 2.0 mmol) 용액에 3,4,6,7,8,9-헥사하이드로-2H-피리미도[1,2-a]피리미딘 (544 mg, 3.9 mmol)을 첨가하고, 25 °C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 농축하여 잔사를 수득하고, 물 (20 mL)을 첨가하고 1N HCl 수용액으로 산성화(pH = 2.0)한 후, EtOAc로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수로 세척하여, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압 농축하여 중간체 A (410 mg, 조생성물, 95% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.67 (bs, 1H), 7.91 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.52 (m, 5H), 7.13 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H); LC/MS (ESI) *m/z* = 217.0 [M+H]⁺.

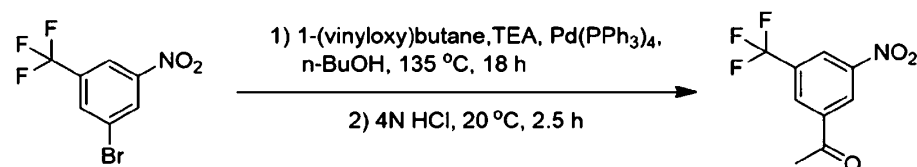
[545]

제조예 2: (1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에탄아민

[546]

단계 1: 1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에탄온의 합성

[547]



[548]

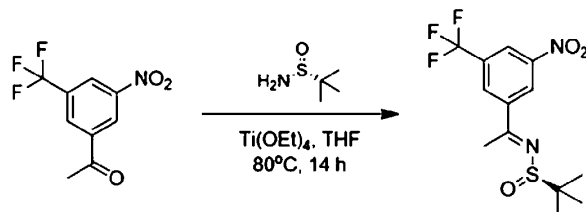
1-비닐옥시부탄 (74.2 g, 741 mmol) 및 TEA (11.2 g, 111 mmol)를 n-BuOH (200 mL) 중의 1-브로모-3-니트로-5-(트리플루오로메틸)벤젠 (20.0 g, 74.1 mmol), Pd(PPh₃)₄ (4.3 g, 3.7 mmol)의 혼합물에 점적하고, 탈기시키고 N₂로 3회 퍼징한 후 N₂ 대기하에 135 °C에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물에 4N HCl 용액 (120 mL) 및 THF (100 mL)를 첨가하고, 혼합물을 20 °C에서 2.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (600 mL)에 붓고 EtOAc로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수로 세척하여, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압 농축하여 잔사를 수득하였으며, 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (PE 중 3% EtOAc)로 정제하여 1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에탄온 (20.45 g, 47.37% 수율)을 황색 오일로 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.94 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 2.75 (s, 3H).

[549]

단계 2:

(R)-2-메틸-N-[1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸리덴]프로판-2-설피아미드의 합성

[550]

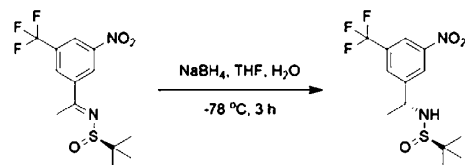


[551] THF (200 mL) 중의 1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에타논 (20.5 g, 87.7 mmol) 용액에 $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (50.0 g, 219 mmol) 및 (R)-2-메틸프로판-2-설펜아미드 (13.8 g, 114 mmol)를 첨가하고, N_2 하에 80 °C에서 14시간 동안 교반하였다. 혼합물을 20°C에서 얼음물 (300 mL)로 쿨링시키고, 침전물을 EtOAc (500 mL)에 용해시키고 여과하였다. 유기층을 진공에서 농축하여 잔사를 수득하고, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (15-20% EtOAc in PE)로 정제하여 (R)-2-메틸-N-[1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸리덴]프로판-2-설펜아미드 (20.4 g, 69.0% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.84 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 2.85 (s, 3H), 1.25 (s, 9H); LC/MS (ESI) m/z = 337.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[552] 단계 3:

(R)-2-메틸-N-[(1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]프로판-2-설펜아미드의 합성

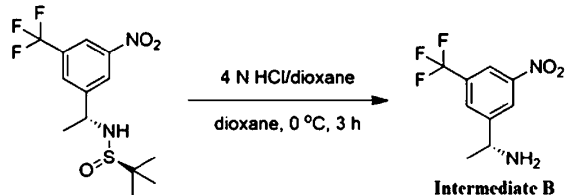
[553]



[554] THF (200 mL) 및 H_2O (4 mL) 중의 (R)-2-메틸-N-[1-(3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐)에틸리덴]프로판-2-설펜아미드 (20.4 g, 60.5 mmol) 용액에 NaBH_4 (1.6 g, 42.4 mmol)를 첨가하고, N_2 하에 -78 °C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 20°C에서 포화 NH_4Cl 수용액 (150 mL)으로 쿨링시킨 후, EtOAc (100 mL)로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 모으고 염수로 세척하여, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 농축하여 잔사를 수득하였다. 95:5 비율의 2개의 부분입체이성질체(diastereomer)를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (20% EtOAc in petroleum ether)로 정제하여 주요 생성물인 (R)-2-메틸-N-[(1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]프로판-2-설펜아미드 (14.3 g, 69.9% 수율, >99% ee)를 담황색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.63 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 6.07 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.73-4.63 (m, 1H), 1.45 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.13 (s, 9H); LC/MS (ESI) m/z = 339.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[555] 단계 4: (1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에탄아민의 합성

[556]



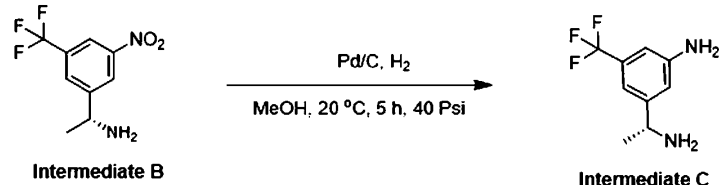
[557]

디옥산 (50 mL) 중의 (R)-2-메틸-N-[(1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]프로판-2-설펜 아마이드 (14.3 g, 42.3 mmol) 용액에 0°C에서 4N HCl/디옥산 용액 (50 mL)을 첨가하고, 3시간 동안 0°C에서 교반하였다. 혼합물을 감압 농축하여 잔사를 수득하고, 20°C에서 20분 동안 MTBE (200 mL)로 연화(trituration)시킨 후, 혼합물을 여과하여 중간체 B (8.4 g, 73.4% 수율)의 HCl 염을 오프 화이트색 고체로 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.90 (br s, 3H), 8.79 (s, 1H), 8.50 (s, 2H), 4.75 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 1.59 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); LC/MS (ESI) *m/z* = 235.1 [M+H]⁺.

[558]

제조예 3: 3-[(1R)-1-아미노에틸]-5-(트리플루오로메틸)아닐린

[559]



[560]

MeOH (30 mL) 중의 중간체 B (3.00g, 11.09 mmol, HCl염) 용액에 Pd/C (600 mg, 10% 순도)를 첨가하고, H₂ (40 Psi) 하에 5시간 동안 20°C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 여액을 감압 하에 농축하여 중간체 C (2.5 g, 93.72% 수율, HCl 염)을 담황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.49 (brs, 3H), 6.97 (s, 1H), 6.84 (brd, *J* = 5.2 Hz, 2H), 5.75 (s, 2H), 4.44-4.24 (m, 1H), 1.47 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); LC/MS (ESI) *m/z* = 205.0 [M+H]⁺.

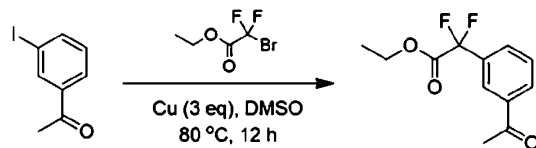
[561]

제조예 4: 2-[3-[(1R)-1-아미노에틸]페닐]-2,2-디플루오로에탄올

[562]

단계 1: 에틸 2-(3-아세틸페닐)-2,2-디플루오로-아세테이트의 합성

[563]



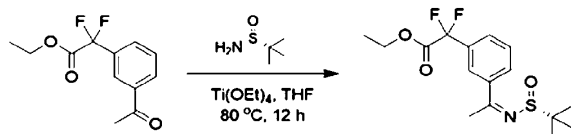
[564]

DMSO (50 mL) 중의 1-(3-요오도페닐)에탄온 (5.0 g, 20.32 mmol)의 용액에 Cu (3.87 g, 60.96 mmol) 및 에틸 2-브로모-2,2-디플루오로-아세테이트 (12.37 g, 60.96 mmol)을 첨가하고, N₂ 하의 80°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (100 mL)에 붓고 EtOAc로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수로 세척하고 Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축하여 조생성물을 수득하였다. 실리카겔 컬럼

크로마토그래피 (8% EtOAc in petroleum ether)로 정제하여 무색 오일의 에틸 2-(3-아세틸페닐)-2,2-디플루오로-아세테이트 (2.93 g, 52.38% 수율)를 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- d) δ 8.19 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.31 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.31 (t, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 243.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[565] 단계 2: 에틸 2-[3-[(Z)-N-[(R)-tert-부틸설피닐]-C-메틸-카보이미도일]페닐]-2,2-디플루오로-아세테이트의 합성

[566]

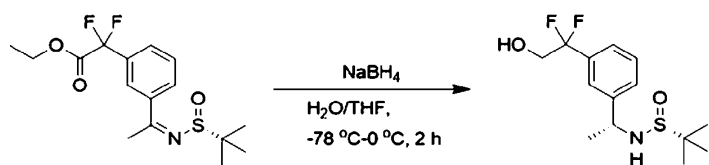


[567] THF (30 mL) 중의 에틸 2-(3-아세틸페닐)-2,2-디플루오로-아세테이트 (2.93 g, 12.10 mmol) 용액에 $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (6.90 g, 30.24 mmol) 및 (R)-2-메틸프로판-2-설피나미드 (1.91 g, 15.73 mmol)를 첨가하고, 80°C에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 20°C에서 얼음물 (80 mL)로 쿨링시키고, 침전물을 EtOAc (200 mL)에 용해시키고 여과하였다. 유기층을 진공에서 농축하여 잔사를 수득하고, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (12% EtOAc in petroleum ether)로 정제하여 에틸 2-[3-[(Z)-N-[(R)-tert-부틸설피닐]-C-메틸-카보이미도일]페닐]-2,2-디플루오로-아세테이트 (3.0g, 63.90% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- d) δ 8.10 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.32 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.80 (s, 3H), 1.34 (s, 12H); LC/MS (ESI) m/z = 346.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[568] 단계 3:

(R)-N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)페닐]에틸]-2-메틸-프로판-2-설피나미드의 합성

[569]

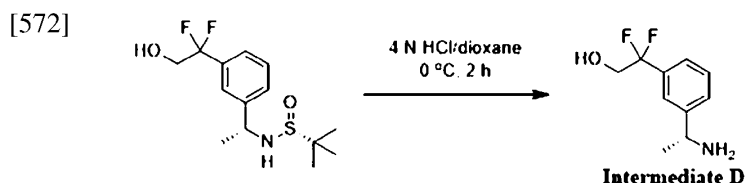


[570] THF (10 mL) 중의 에틸 2-[3-[(Z)-N-[(R)-tert-부틸설피닐]-C-메틸-카보이미도일]페닐]-2,2-디플루오로-아세테이트 (1 g, 2.90 mmol) 용액에 -78°C에서 NaBH_4 (240.97 mg, 6.37 mmol)를 첨가하고, 0°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물은 20°C에서 NH_4Cl 포화 수용액 (40 mL) 용액으로 쿨링하고, EtOAc (30 mL)로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고, 여과하고 감압 하에 농축하여 잔사를 수득하였다. 약 3:1의 비율로 생성된 부분입체이성질체를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (22% EtOAc in petroleum

ether)로 1차 정제하여 생성물을 수득하였다. 생성물은 prep-HPLC (Xtimate C18 150*40 mm*10 μ M, 이동상: [물 ($\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$)-ACN]; B%: 25%-55%, 10분)를 이용하여 주요 생성물을 분리한 후, CH_3CN 을 감압 하에서 제거하고 남은 용매를 동결 건조로 제거하여

(R)-N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)페닐]에틸]-2-메틸-프로판-2-설펜아미드 (613 mg, 46.17% 수율, 99.90% 순도, 94.9% ee)를 무색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.54 (s, 1H), 7.48-7.40 (m, 3H), 4.59-4.50 (m, 1H), 3.95 (t, J = 13.6 Hz, 2H), 3.52 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 1.75 (s, 1H), 1.55 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.23 (s, 9H); LC/MS (ESI) m/z = 306.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[571] 단계 4: 2-[3-[(1R)-1-아미노에틸]페닐]-2,2-디플루오로-에탄올의 합성

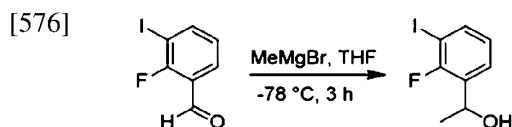


[573] 디옥산 (5 mL) 중의

(R)-N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)페닐]에틸]-2-메틸-프로판-2-설펜아미드 (613 mg, 2.01 mmol) 용액에 4N HCl/디옥산 용액 (5 mL)을 첨가하고 0°C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축하여 중간체 D (400 mg, 미정제)를 담황색 오일로서 수득하였다. LC/MS (ESI) m/z = 202.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[574] 제조예 5: 2-[3-[(1R)-1-아미노에틸]-2-플루오로-페닐]-2,2-디플루오로-에탄올

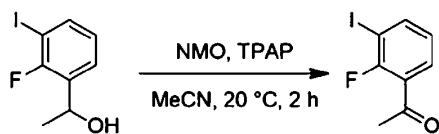
[575] 단계 1: 1-(2-플루오로-3-요오도-페닐)에탄올의 합성



[577] THF (40 mL) 중의 2-플루오로-3-요오도-벤즈알데히드 (4.0 g, 16.00 mmol)의 용액에 MeMgBr (3 M, 8.00 mL)를 -78°C에서 적가하고, 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 NH_4Cl 포화 수용액 (50 mL)에 붓고, EtOAc로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수로 세척하고 Na_2SO_4 로 건조하고 감압 하에 농축하여 조생성물을 수득하였다. 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (7% EtOAc in petroleum ether)로 정제하여 1-(2-플루오로-3-요오도-페닐)에탄올 (4.45 g, 83.63% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{CHLOROFORM}-d$) δ 7.72-7.64 (m, 1H), 7.55-7.45 (m, 1H), 6.93 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.20 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 1.52 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

[578] 단계 2: 1-(2-플루오로-3-요오도-페닐)에탄올의 합성

[579]



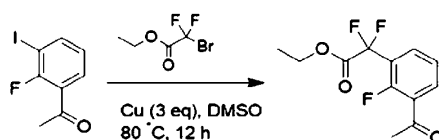
[580]

MeCN (50 mL)에 중의 1-(2-플루오로-3-요오도-페닐)에탄올 (4.45 g, 16.73 mmol) 용액에 TPAP (587.80 mg, 1.67 mmol) 및 NMO (2.94 g, 25.09 mmol)를 첨가하고, 20°C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 감압하에 농축하여 조생성물을 수득한 후, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (0% EtOAc in petroleum ether)로 정제하여 1-(2-플루오로-3-요오도-페닐)에탄올 (3.8 g, 12.95 mmol, 77.44% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 7.97-7.88 (m, 1H), 7.85-7.78 (dm, 1H), 7.00 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 2.65 (d, *J* = 5.2 Hz, 3H).

[581]

단계 3: 에틸 2-(3-아세틸-2-플루오로-페닐)-2,2-디플루오로-아세테이트의 합성

[582]



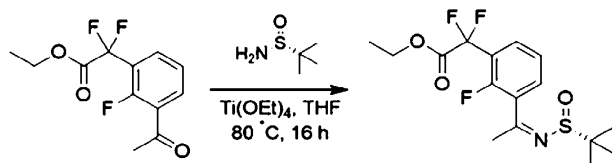
[583]

DMSO (30 mL) 중의 1-(2-플루오로-3-요오도-페닐)에탄올 (3.0 g, 11.36 mmol) 및 에틸 2-브로모-2,2-디플루오로-아세테이트 (6.92 g, 34.09 mmol, 4.38 mL) 용액에 Cu (2.17 g, 34.09 mmol)를 첨가하고, 80°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (50 mL)에 붓고 EtOAc로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수로 세척하고 Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축하여 조생성물을 수득하였다. 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (5% EtOAc in petroleum ether)로 정제하여 에틸 2-(3-아세틸-2-플루오로-페닐)-2,2-디플루오로-아세테이트 (1.8 g, 56.05% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.08-8.00 (m, 1H), 7.87-7.81 (m, 1H), 7.36 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.42-4.37 (m, 2H), 2.66 (d, *J* = 5.2 Hz, 3H), 1.35 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) *m/z* = 261.0 [M+H]⁺.

[584]

단계 4: 에틸 2-[3-[(R)-tert-부틸설피닐]-C-메틸-카보이미도일]-2-플루오로-페닐]-2,2-디플루오로-아세테이트의 합성

[585]



[586]

THF (20 mL) 중의 에틸 2-(3-아세틸-2-플루오로-페닐)-2,2-디플루오로-아세테이트 (1.8 g, 6.92 mmol) 및 (R)-2-메틸프로판-2-설피나미드 (1.26 g, 10.38 mmol) 용액에 Ti(OEt)₄ (4.73 g, 20.75 mmol)를 첨가하고, 80°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (30 mL) 및 EtOAc (30 mL)에 붓고 여과하고 여액을 EtOAc로 추출하였다. 조합한

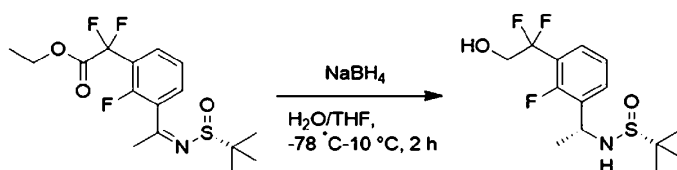
유기층을 염수로 세척하고 Na_2SO_4 로 건조하고 감압 하에 농축하여 조생성물을
수득하였다. 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (6% EtOAc in petroleum
ether)로 정제하여 에틸

2-[3-[(R)-tert-부틸설피닐]-C-메틸-카보이미도일]-2-플루오로-페닐]-2,2-디플루
오로-아세테이트 (1.9 g, 74.09% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR (400
MHz, CHLOROFORM-d) δ 7.86-7.72 (m, 2H), 7.32 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.44-4.30 (m,
2H), 2.77 (s, 3H), 1.32 (s, 9H); LC/MS (ESI) $m/z = 364.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[587] 단계 5:

(R)-N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-2-메
틸-프로판-2-설피아미드의 합성

[588]



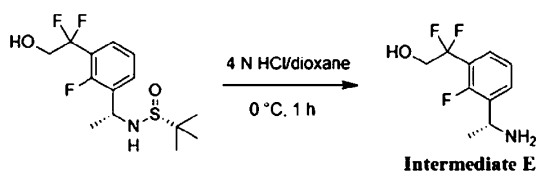
[589] THF (10 mL) 및 H_2O (0.2 mL) 중의 에틸

2-[3-[(R)-tert-부틸설피닐]-C-메틸-카보이미도일]-2-플루오로-페닐]-2,2-디플루
오로-아세테이트 (900 mg, 2.48 mmol) 용액에 -78°C 에서 NaBH_4 (210 mg, 5.55
mmol)를 첨가하고, 10°C 로 천천히 가온한 다음 10°C 에서 2시간 동안 교반하였다.
반응 혼합물을 얼음물(30 mL)에 붓고 EtOAc로 추출하였다. 조합한 유기층을
염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고 감압하에 농축하여 조생성물을
수득하였다. 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (50% EtOAc in petroleum ether)로
1차 정제한 다음, 2개의 부분입체이성질체(약 3:1 비율)를 prep-HPLC (Xtimate
C18150*40mm*10um, 이동상: $[\text{H}_2\text{O}(\text{NH}_3\text{H}_2\text{O})\text{-ACN}]$; B% : 25%-55%, 10분)을
이용하여 분리 정제하였다. CH_3CN 을 감압 하에 제거하고, 남은 용매를 동결
건조로 제거하여 주요 생성물인

(R)-N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-2-메
틸-프로판-2-설피아미드 (440 mg, 50.90% 수율, 92.65% 순도, >99% ee)를 백색
고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.70 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H),
7.48-7.39 (m, 1H), 7.35-7.25 (m, 1H), 5.87 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.70 (t, $J = 6.4$ Hz,
1H), 4.68 (quin, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.90 (dt, $J = 6.4, 14.4$ Hz, 2H), 1.40 (d, $J = 6.8$ Hz,
3H), 1.10 (s, 9H); LC/MS (ESI) $m/z = 324.3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[590] 단계 6: 2-[3-[(1R)-1-아미노에틸]-2-플루오로-페닐]-2,2-디플루오로-에탄올의
합성

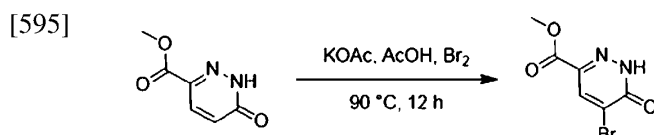
[591]



- [592] 디옥산 (4 mL) 중의
(R)-N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-2-메틸-프로판-2-설펜아미드 (440 mg, 1.36 mmol) 용액에 0°C에서 4N HCl/디옥산 (2 mL)을 첨가하고, 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축하여 중간체 E (347 mg, 100% 수율, HCl 염)를 황색 오일로서 수득하였다. LC/MS (ESI) $m/z = 220.0$ $[M+H]^+$.

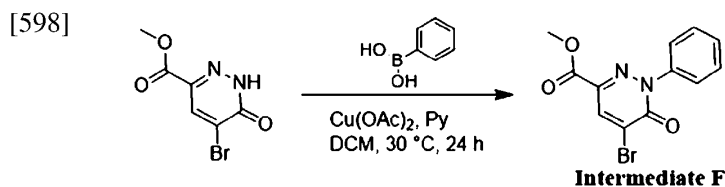
[593] **제조예 6: 메틸 5-브로모-6-옥소-1H-피리다진-3-카복실레이트**

[594] 단계 1: 메틸 5-브로모-6-옥소-1H-피리다진-3-카복실레이트의 합성



- [596] AcOH (60 mL) 중 메틸 6-옥소-1H-피리다진-3-카복실레이트 (3.0g, 19.46 mmol)의 용액에 KOAc (6.69g, 68.13 mmol) 및 Br₂ (6.84g, 42.82 mmol, 2.21 mL)를 첨가하고, 90°C에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 NaHSO₃ 수용액 (500 mL, 3 mol/L)을 첨가하여 퀀칭하고, EtOAc로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수로 세척하고 Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축하여 메틸 5-브로모-6-옥소-1H-피리다진-3-카복실레이트 (3.0g, 54.24% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 13.94 (brs, 1H), 8.26 (s, 1H), 3.85 (s, 3H); LC/MS (ESI) $m/z = 232.9$ $[M+H]^+$.

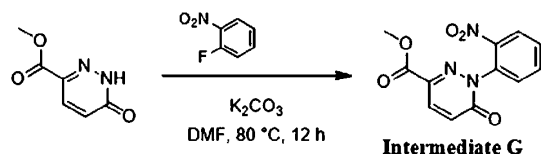
[597] 단계 2: 메틸 5-브로모-6-옥소-1-페닐-피리다진-3-카복실레이트의 합성



- [599] DCM (40 mL) 중 메틸 5-브로모-6-옥소-1H-피리다진-3-카복실레이트 (3.00g, 12.87 mmol) 및 페닐보론산 (2.35g, 19.31 mmol)의 용액에 피리딘 (6.62g, 83.68 mmol) 및 Cu(OAc)₂ (1.17g, 6.44 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 30°C에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (50 mL)에 붓고 EtOAc로 추출하여, 조합한 유기층을 염수로 세척한 후, 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 감압 하에 농축하여 조생성물을 얻었다. 조생성물을 실리카겔 컬럼크로마토그래피(15% EtOAc in petroleum ether)로 정제하여 중간체 F (2.5g, 57.43% 수율)를 담황색 고체로서 수득하였다. LC/MS (ESI) $m/z = 309.0$ $[M+H]^+$.

[600] **제조예 7: 메틸 1-(2-니트로페닐)-6-옥소피리다진-3-카복실레이트**

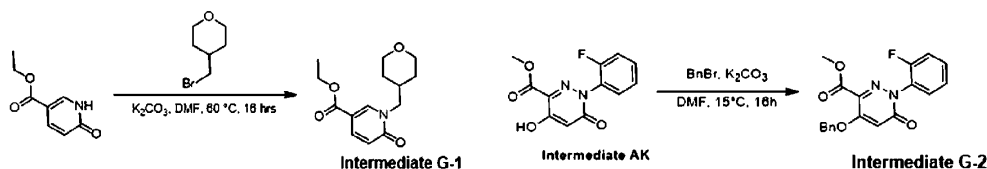
[601]



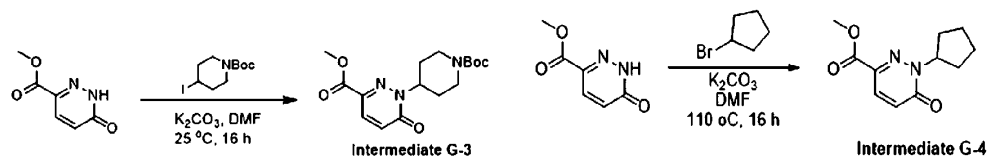
[602] DMF (10 mL) 중의 메틸 6-옥소-1H-피리다진-3-카복실레이트 (1g, 6.49 mmol), 1-플루오로-2-니트로-벤젠(1.10g, 7.79 mmol), K_2CO_3 (1.35g, 9.73 mmol)의 혼합물을 탈기하고 N_2 로 3회 퍼징한 다음, N_2 분위기 하에 80°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (10 mL)에 붓고, EtOAc로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고, 감압 하에 농축하여 조생성물을 얻었다. 조생성물을 플래시 실리카겔 크로마토그래피 (40% EtOAc in petroleum ether)로 정제하여 중간체 G (1.2 g, 57.34% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS (ESI) $m/z = 275.9$ $[M+H]^+$.

[603] 또한, 중간체 G와 유사한 방법으로 하기 중간체 G-1 내지 G-4를 제조하였다.

[604]



[605]

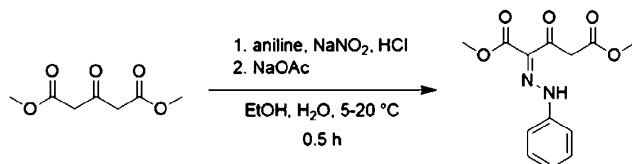


[606] **제조예 8: 메틸**

6-옥소-1-페닐-4-(트리플루오로메틸설포닐옥시)피리다진-3-카복실레이트

[607] 단계 1: 디메틸 3-옥소-2-(페닐하이드라조노)펜탄디오에이트의 합성

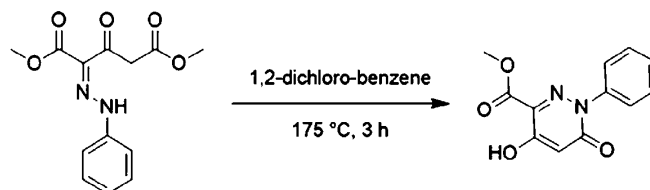
[608]



[609] HCl (10.20g, 100.71 mmol, 10 mL, 36% 순도), 증류수 (20 mL) 및 아닐린 (1.86g, 19.98 mmol, 1.82 mL)의 혼합물을 5°C에서 증류수 (15 mL) 중의 $NaNO_2$ (1.38g, 19.98 mmol) 용액으로 처리하였다. 용액을 EtOH (12 mL) 중의 디메틸 3-옥소펜탄디오에이트(3.48g, 19.98 mmol, 2.88 mL) 및 증류수 (40 mL) 중의 NaOAc(12g, 146.28 mmol)의 혼합물에 붓고, 반응 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수로 세척하고 무수 Na_2SO_4 로 건조하고 감압하에 농축하여 디메틸 3-옥소-2-(페닐하이드라조노)펜탄디오에이트 (5.5g, 89.02% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.99 (s, 1H), 7.49-7.40 (m, 4H), 7.19-7.10 (m, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.62 (s, 3H).

[610] 단계 2: 메틸 4-하이드록시-6-옥소-1-페닐피리다진-3-카복실레이트의 합성

[611]



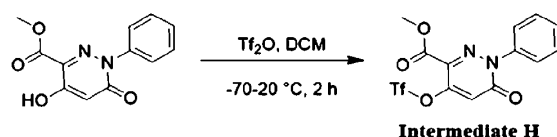
[612] 1,2-디클로로벤젠 (50 mL) 중 디메틸

3-옥소-2-(페닐하이dra조노)펜탄디오에이트 (5.30g, 19.05 mmol)의 용액을 175°C에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실리카겔 컬럼크로마토그래피(35% EtOAc in petroleum ether)로 정제하여 메틸 4-하이드록시-6-옥소-1-페닐-피리다진-3-카복실레이트 (2.6g, 52.67% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 13.10-10.54 (m, 1H), 7.58-7.42 (m, 5H), 6.21 (s, 1H), 3.88-3.78 (m, 3H).

[613] 단계 3: 메틸

6-옥소-1-페닐-4-(트리플루오로메틸설포닐옥시)피리다진-3-카복실레이트의 합성

[614]



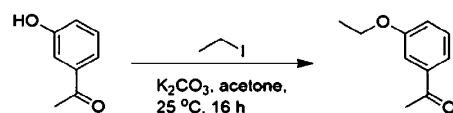
[615] -70°C에서 DCM (4 mL) 중 메틸

4-하이드록시-6-옥소-1-페닐-피리다진-3-카복실레이트 (200 mg, 812.29 μmol)의 용액에 DCM (10 mL) 중의 트리플루오로메탄설포산 무수물 (Tf₂O, 297.93 mg, 1.06 mmol, 174.23 uL)을 적가하고 혼합물을 20°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (20 mL)에 붓고, EtOAc로 추출한 다음, 조합한 유기층을 염수로 세척한 후, Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축하여 조생성물을 얻었다. 조생성물을 실리카겔 컬럼크로마토그래피 (12% EtOAc in petroleum ether)로 정제하여 중간체 H (220 mg, 71.60% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. LC/MS (ESI) m/z = 379.0 [M+H]⁺.

[616] 제조예 9: (1R)-1-(3-에톡시페닐)에탄아민

[617] 단계 1: 1-(3-에톡시페닐)에탄온의 합성

[618]

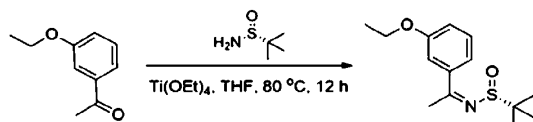


[619] 아세톤 (50 mL) 중 1-(3-하이드록시페닐)에탄온 (5.00g, 36.7 mmol) 및 요오도에탄(10.5g, 67.2 mmol)의 혼합물에 K₂CO₃ (10.2g, 73.5 mmol)를 첨가하고, N₂ 하에 16시간 동안 25°C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 감압 농축하여 잔사를 수득하였다. 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(6%

EtOAc in petroleum ether)로 정제하여 1-(3-에톡시페닐)에탄온 (5.65g, 93.69% 수율)을 백색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.52 (td, J = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 7.49-7.45 (m, 1H), 7.36 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.05-7.13 (m, 1H), 4.08 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.60-2.58 (m, 3H), 1.43 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

[620] 단계 2: (R)-N-[1-(3-에톡시페닐)에틸리덴]-2-메틸-프로판-2-설피나미드의 합성

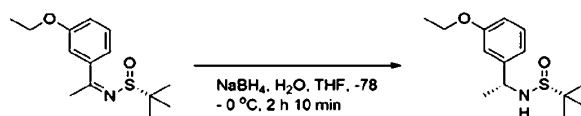
[621]



[622] THF (20 mL) 중 1-(3-에톡시페닐)에탄온 (1.50g, 9.14 mmol) 및 (R)-2-메틸프로판-2-설피나미드 (1.66g, 13.7 mmol)의 용액에 $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (6.25g, 27.4 mmol)를 첨가하고, 80°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (50 mL)에 부은 다음, 다량의 백색 고체를 수득하고, 혼합물을 여과하였다. 필터 케이크를 EtOAc로 세척한 다음, 여액을 모아서 분리하고, 유기층을 Na_2SO_4 로 건조하고 감압 하에 농축하여 잔사를 얻었다. 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(0-18% EtOAc in petroleum ether)로 정제하여 (R)-N-[1-(3-에톡시페닐)에틸리덴]-2-메틸-프로판-2-설피나미드 (2.20g, 90.07% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.50-7.36 (m, 2H), 7.32 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 4.07 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.75 (s, 3H), 1.43 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.32 (s, 9H); LC/MS (ESI) m/z = 268.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

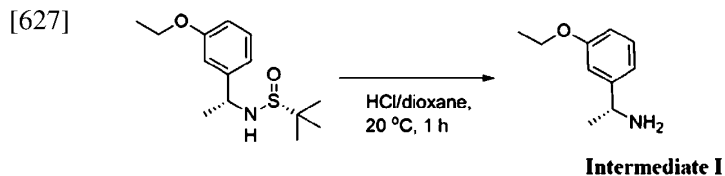
[623] 단계 3: (R)-N-[(1R)-1-(3-에톡시페닐)에틸]-2-메틸-프로판-2-설피나미드의 합성

[624]



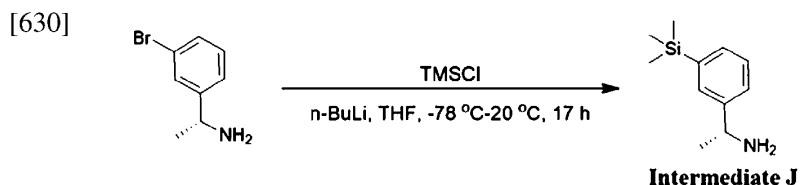
[625] -78°C에서 THF (10 mL) 및 H_2O (0.2 mL) 중의 (R)-N-[1-(3-에톡시페닐)에틸리덴]-2-메틸-프로판-2-설피나미드 (900 mg, 3.37 mmol)의 용액에 NaBH_4 (285 mg, 7.53 mmol)를 적가한 후, -78°C에서 10분 동안 교반하고, 0°C로 가온하였다. 생성된 혼합물을 0°C에서 추가로 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (20 mL)로 희석하고, 이를 EtOAc로 추출하고, 유기층을 모아서 염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고 감압 하에 농축하여 부분입체이성질체의 혼합물의 잔사를 수득하였다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(0-17% EtOAc in petroleum ether)로 정제하여 주요 생성물로서 (R)-N-[(1R)-1-(3-에톡시페닐)에틸]-2-메틸-프로판-2-설피나미드 (716 mg, 78.96% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 7.29 (s, 1H), 7.28-7.30 (m, 1H), 6.92-6.97 (m, 2H), 6.84 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 4.51-4.58 (m, 1H), 4.04-4.09 (m, 2H), 3.45 (brs, 1H), 1.29-1.79 (m, 15H); LC/MS (ESI) m/z = 270.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[626] 단계 4: (1R)-1-(3-에톡시페닐)에탄아민의 합성



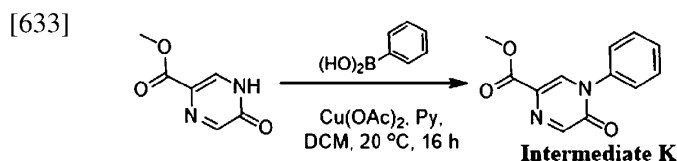
[628] 4 N HCl/디옥산 (1 mL) 중의
(R)-N-[(1R)-1-(3-에톡시페닐)에틸]-2-메틸-프로판-2-설펜아미드 (60.0 mg, 223 μmol) 용액을 20°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 중간체 I (53 mg, 미정제, HCl염)를 무색 오일로서 수득하였다. LC/MS (ESI) $m/z = 166.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[629] 제조예 10: (1R)-1-(3-트리메틸실릴페닐)에탄아민



[631] THF (2 mL) 중의 (1R)-1-(3-브로모페닐)에탄아민 (100 mg, 499.81 μmol) 용액에 -78°C에서 n-BuLi (2.5M, 899.66 μL)를 적가하고, 혼합물을 1시간 동안 교반한 다음, 트리메틸실릴 클로라이드 (135.75 mg, 1.25 mmol, 158.59 μL)을 -78°C에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 20°C에서 17시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (20 mL)에 붓고, EtOAc로 추출하고, 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고 감압 하에 농축하여 조생성물을 얻었다. 조생성물을 실리카겔 컬럼크로마토그래피(25% EtOAc in petroleum ether)로 정제하여 중간체 J (22 mg, 22.76% 수율)를 담황색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 7.49 (s, 1H), 7.44-7.40 (m, 1H), 7.38-7.32 (m, 2H), 4.14 (dd, $J = 3.6, 6.8$ Hz, 1H), 1.42 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.28 (s, 9H).

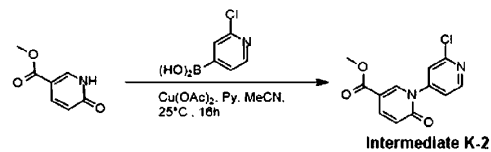
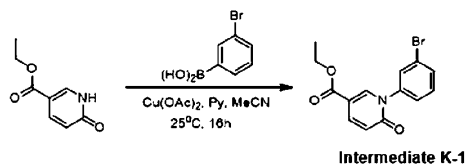
[632] 제조예 11: 메틸 5-옥소-4-페닐-피라진-2-카복실레이트



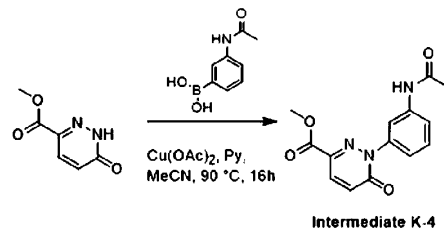
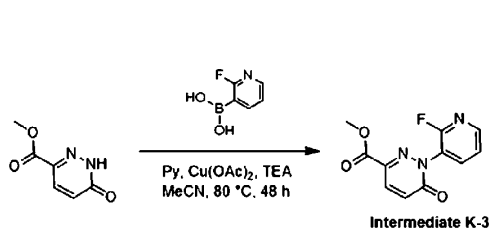
[634] 메틸 6-옥소-1H-피리다진-3-카복실레이트 대신에, 메틸 6-옥소-1H-피라진-3-카복실레이트를 사용한 점을 제외하고, 제조예 1의 단계 1과 동일한 방법으로 중간체 K를 수득하였다. LC/MS (ESI) $m/z = 231.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[635] 또한, 중간체 K와 유사한 방법으로 하기 중간체 K-1 내지 K-22를 제조하였다.

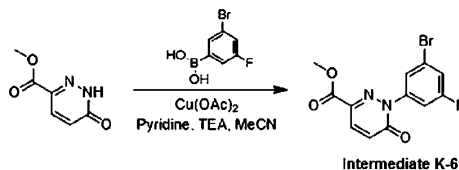
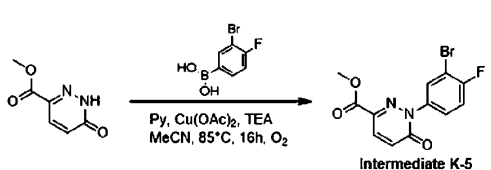
[636]



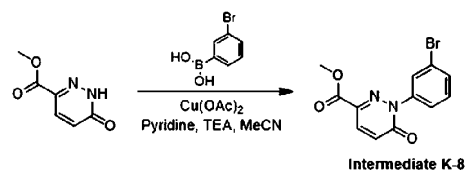
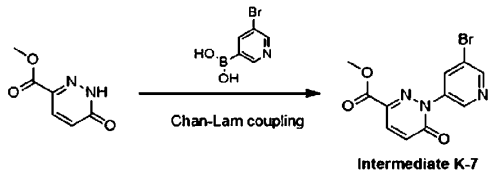
[637]



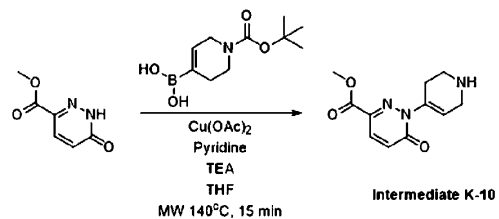
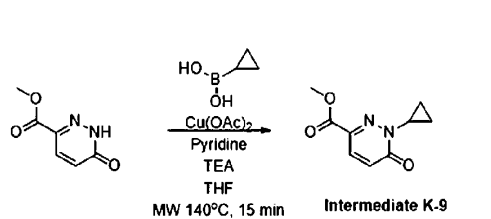
[638]



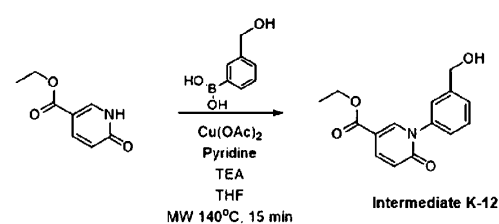
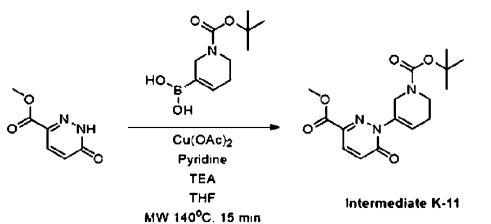
[639]



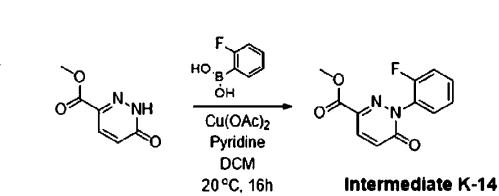
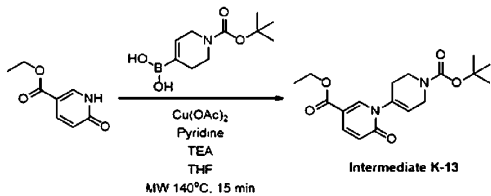
[640]



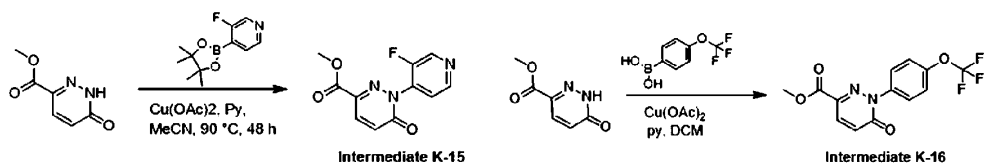
[641]



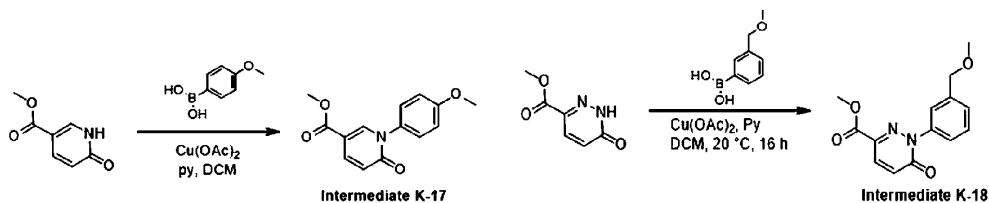
[642]



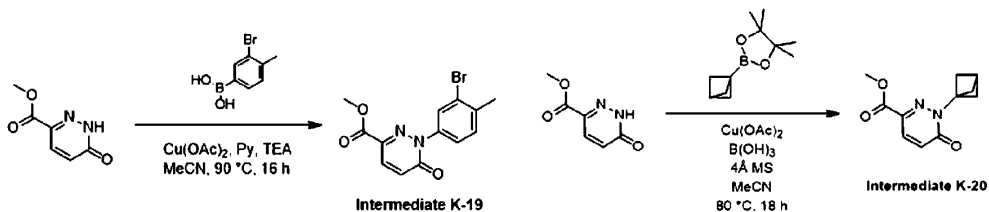
[643]



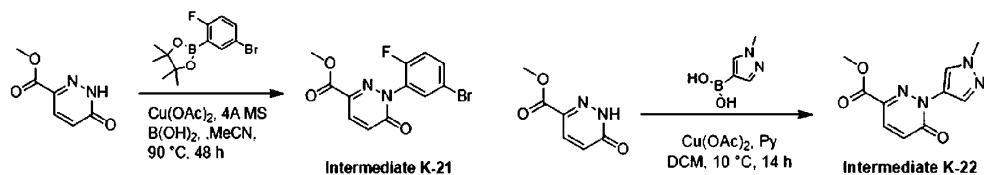
[644]



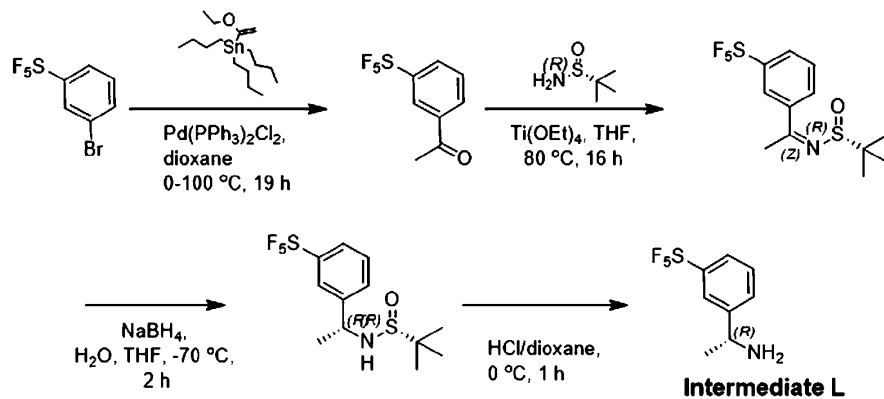
[645]



[646]

[647] 제조예 12: (1R)-1-[(3-펜타플루오로-λ⁶-설파닐)페닐]에탄아민

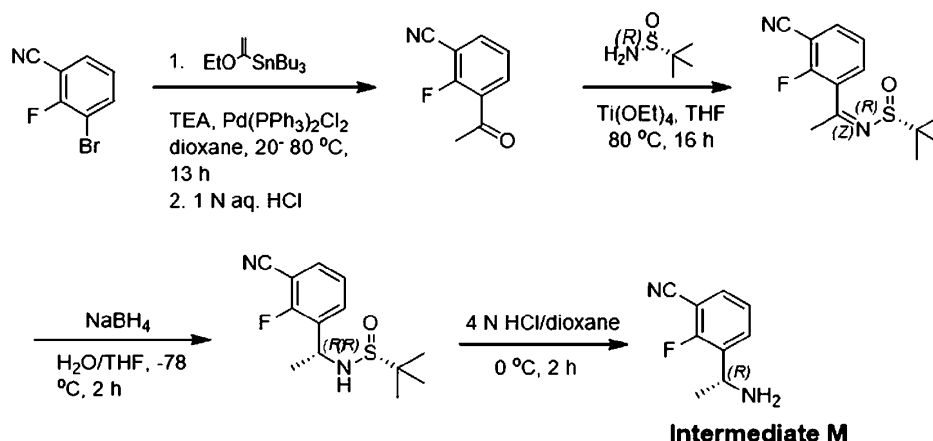
[648]



[649] 제조예 2의 단계 1의 출발 물질 및 시약을 1-브로모-3-펜타플루오로-λ⁶-설파닐벤젠, 트리부틸(1-에톡시비닐)스타난, Pd(PPh₃)₂Cl₂ 및 디옥산으로 변경하여 제조예 2의 단계 1 내지 4와 동일한 방법으로 중간체 L을 수득하였다. LC/MS (ESI) m/z = 247.1 [M+H]⁺.

[650] 제조예 13: (R)-3-(1-아미노에틸)-2-플루오로벤조니트릴

[651]

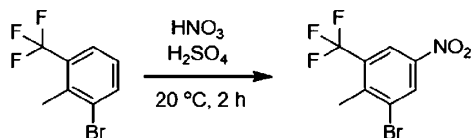


[652] 제조예 12와 유사한 방법으로 중간체 M를 수득하였다. MS (ESI) $m/z = 164.1$ $[M+H]^+$.

[653] 제조예 14: (R)-1-(2-메틸-5-니트로-3-(트리플루오로메틸)페닐)에탄아민

[654] 단계 1: 1-브로모-2-메틸-5-니트로-3-(트리플루오로메틸)벤젠의 합성

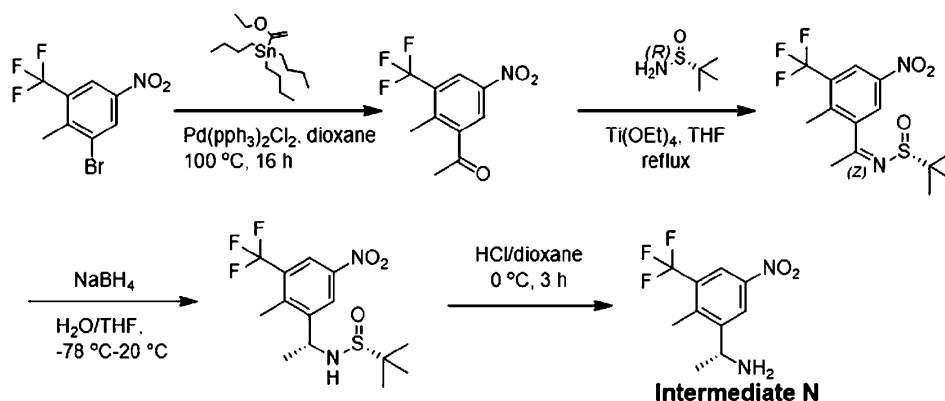
[655]



[656] H₂SO₄ (80 mL) 중 1-브로모-2-메틸-3-(트리플루오로메틸)벤젠 (10 g, 41.84 mmol)의 혼합물에 HNO₃ (54.480 g, 864.59 mmol, 38.91 mL)를 혼합물 내로 0 °C에서 천천히 첨가하고, 20°C에서 2 시간 동안 N₂ 분위기 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음물로 킨칭하고 (100 ml) 및 EtOAc (100 mL X 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 조생성물을 얻었다. 조생성물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 (0% EtOAc in PE) 1-브로모-2-메틸-5-니트로-3-(트리플루오로메틸)벤젠 (6 g, 50.49% 수율)를 무색 오일로 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) $\delta = 8.69$ (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 2.58 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H).

[657] 단계 2 내지 5: (R)-1-(2-메틸-5-니트로-3-(트리플루오로메틸)페닐)에탄아민의 합성

[658]

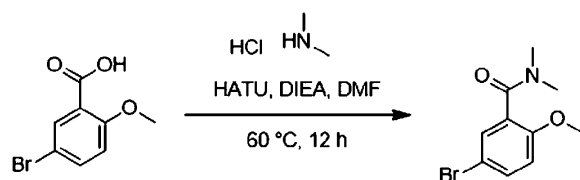


[659] 출발물질로 1-브로모-2-메틸-5-니트로-3-(트리플루오로메틸)벤젠을 사용하여 제조에 12와 동일한 방법으로 중간체 N을 수득하였다. MS (ESI) $m/z = 248.08$ $[M+H]^+$.

[660] 제조예 15: 1-[3-(디메틸카바모일)-4-메톡시-페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복실산

[661] 단계 1: 5-브로모-2-메톡시-N,N-디메틸-벤즈아미드의 합성

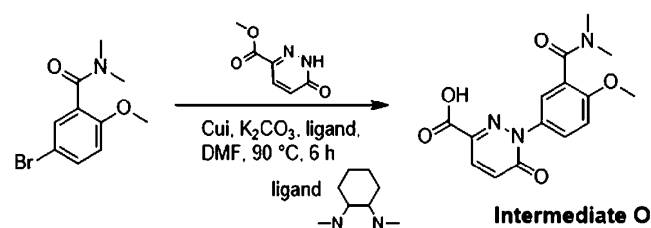
[662]



[663] DMF (15 mL) 중 5-브로모-2-메톡시-벤조산 (1 g, 4.33 mmol)의 용액에 DIEA (2.24 g, 17.31 mmol, 3.02 mL) 및 HATU (2.47 g, 6.49 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25 °C에서 0.5 시간 동안 교반하였다. N-메틸메탄아민;염산염 (1.06 g, 12.98 mmol)을 추가하고, 생성된 혼합물을 60 °C에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물에 (20 mL) 붓고 EtOAc (30 mL X 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (20 mL X 2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 조생성물을 얻었다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (35% EtOAc in PE)로 정제하여 5-브로모-2-메톡시-N,N-디메틸-벤즈아미드 (930 mg, 83.25% 수율)를 황색 오일로 수득하였다. MS (ESI) $m/z = 258.0$ $[M+H]^+$.

[664] 단계 2: 1-[3-(디메틸카바모일)-4-메톡시-페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복실산의 합성

[665]



[666] DMF (3 mL) 중 메틸 6-옥소-1H-피리다진-3-카복실레이트 (89.57 mg, 581.14

umol), 5-브로모-2-메톡시-N,N-디메틸벤즈아미드 (100 mg, 387.43 umol), CuI (73.79 mg, 387.43 umol), (1R,2R)-N1,N2-디메틸사이클로헥산-1,2-디아민 (110.22 mg, 774.86 umol) 및 K₂CO₃ (160.64 mg, 1.16 mmol)의 혼합물을 탈기하고 N₂로 3회 퍼징한 후, 혼합물을 90 °C에서 6 시간 동안 N₂ 분위기 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (20 mL)에 붓고 EtOAc (20 mL X3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 폐기하였다. 수성층을 1 N aq. HCl로 pH = 3-4로 조절하고, EtOAc (30 mL X 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (20 mL X 2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 중간체 O (50 mg, 40.67% 수율)을 황색 오일로 수득하였다. MS (ESI) m/z = 318.1 [M+H]⁺.

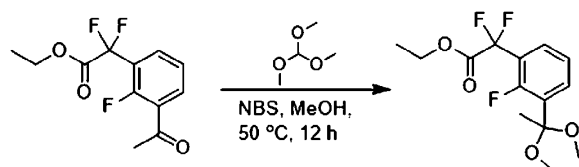
[667] 제조예 16:

(R)-1-(3-(1-아미노에틸)-2-플루오로페닐)-1,1-디플루오로-2-메틸프로판-2-올

[668] 단계 1: 에틸

2-[3-(1,1-디메톡시에틸)-2-플루오로페닐]-2,2-디플루오로-아세테이트의 합성

[669]



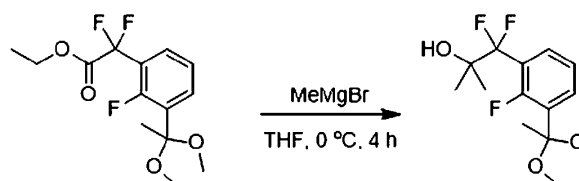
[670] 제조예 5의 단계 3에서 수득된 에틸

2-(3-아세틸-2-플루오로페닐)-2,2-디플루오로-아세테이트 (7.1 g, 27.29 mmol)의 MeOH (100 mL) 중의 용액에 트리메톡시메탄 (8.69 g, 81.86 mmol, 8.97 mL) 및 NBS (291.39 mg, 1.64 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 50 °C에서 12 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 잔사를 얻었다. 잔사를 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피 (10% EtOAc in PE)로 정제하여 에틸 2-[3-(1,1-디메톡시에틸)-2-플루오로페닐]-2,2-디플루오로-아세테이트 (6.42 g, 76.82% 수율)를 무색 오일로 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7.80 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.70 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.39 - 4.31 (m, 2H), 3.08 (s, 6H), 1.53 (s, 3H), 1.20 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[671] 단계 2:

1-[3-(1,1-디메톡시에틸)-2-플루오로페닐]-1,1-디플루오로-2-메틸-프로판-2-올의 합성

[672]



[673] THF (65 mL) 중 에틸

2-[3-(1,1-디메톡시에틸)-2-플루오로페닐]-2,2-디플루오로-아세테이트 (6.42 g,

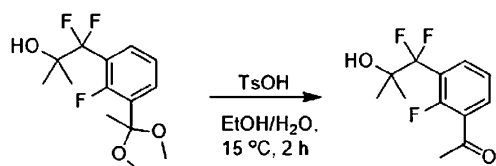
20.96 mmol), MeMgBr (1 M, 62.88 mL)의 혼합물을 탈기하고 N₂로 3회 0 °C에서 퍼징한 후, 혼합물을 0 °C에서 4 시간 동안 N₂ 분위기 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 sat. aq. NH₄Cl (100 mL)을 20 °C에서 추가하여 퀀칭한 후, EtOAc (100 mL)로 희석하고 EtOAc (100 mL × 3)로 추출하였다, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 조생성물을 얻었다. 잔사를 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피 (10% EtOAc in PE)로 정제하여

1-[3-(1,1-디메톡시에틸)-2-플루오로페닐]-1,1-디플루오로-2-메틸-프로판-2-올 (4.5 g, 73.45% 수율)을 무색 오일로 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7.70 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.43 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.26 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.33 (s, 1H), 3.11 - 3.07 (m, 6H), 1.54 (s, 3H), 1.20 (s, 6H).

[674] 단계 3:

1-[3-(1,1-디메톡시에틸)-2-플루오로페닐]-1,1-디플루오로-2-메틸-프로판-2-올의 합성

[675]



[676] H₂O (4.5 mL) 및 EtOH (45 mL) 중

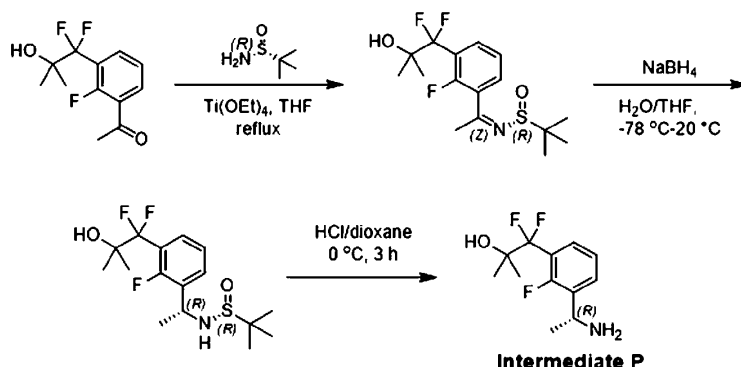
1-[3-(1,1-디메톡시에틸)-2-플루오로페닐]-1,1-디플루오로-2-메틸-프로판-2-올 (4.5 g, 15.40 mmol) 및 TsOH (5.30 g, 30.79 mmol)의 용액을 준비하였다. 반응 혼합물을 15 °C에서 2 시간 동안 N₂ 하에서 교반하였다. 용액을 감압 하에서 농축시키고, 반응 혼합물을 물 (50 mL)에 붓고 EtOAc (50 mL × 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 조생성물을 얻었다. 황색 오일의 조생성물

1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-2-메틸-프로필)-2-플루오로페닐]에탄올 (3.7 g, 97.61% 수율)을 다음 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7.94 - 7.87 (m, 1H), 7.67 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.42 - 7.38 (m, 1H), 5.42 (s, 1H), 2.60 - 2.57 (m, 3H), 1.22 (s, 6H).

[677] 단계 4 내지 6:

(R)-1-(3-(1-아미노에틸)-2-플루오로페닐)-1,1-디플루오로-2-메틸프로판-2-올의 합성

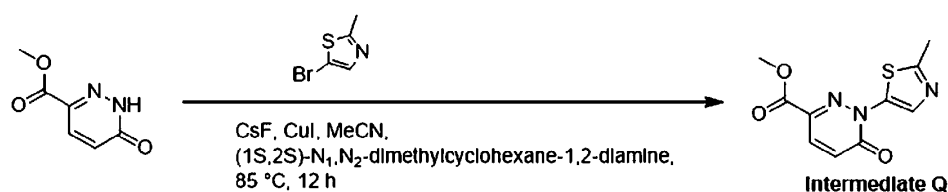
[678]



[679] 제조예 5의 단계 4 내지 6과 동일한 방법으로 중간체 P를 수득하였다. LC/MS (ESI) $m/z = 247.1$ $[M+H]^+$.

[680] 제조예 17: 메틸 1-(2-메틸티아졸-5-일)-6-옥소피리다진-3-카르복실레이트

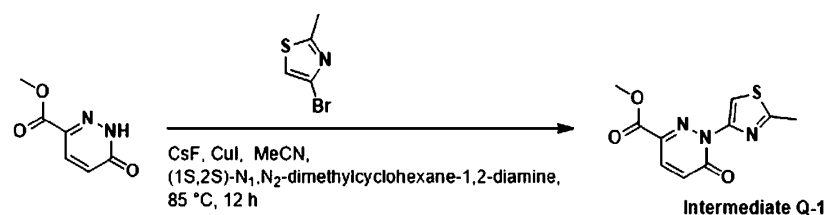
[681]



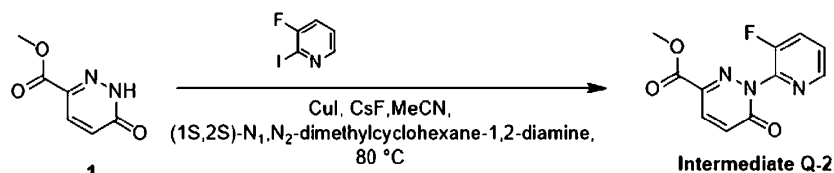
[682] 메틸 6-옥소-1H-피리다진-3-카르복실레이트 (150 mg, 973.25 μmol), 5-브로모-2-메틸-티아졸 (207.94 mg, 1.17 mmol), CuI (18.54 mg, 97.32 μmol), CsF (443.52 mg, 2.92 mmol) 및 (1S,2S)-N1,N2-디메틸사이클로헥산-1,2-다이아민 (27.69 mg, 194.60 μmol)의 MeCN (3 mL) 중의 혼합물을 탈기하고 N_2 로 3회 퍼징한 다음, 혼합물을 N_2 분위기 하에 85°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (20 mL)에 붓고, 이를 EtOAc (30 mL X 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수 (20 mL x 2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조하고, 감압 하에 농축하여 조 생성물을 얻었다. 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(PE 중 45% EtOAc)로 정제하여 중간체 Q (70 mg, 16.89% 수율)를 오프화이트색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) $m/z = 252.1$ $[M+H]^+$

[683] 하기 중간체 Q-1, Q-2, Q-3도 유사한 방식으로 제조하였다.

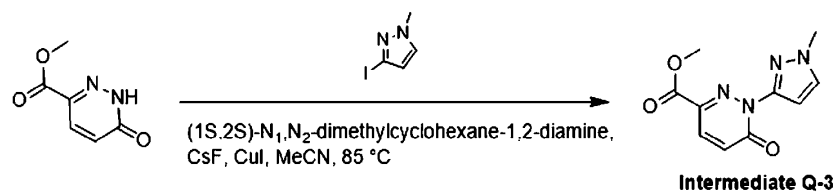
[684]



[685]



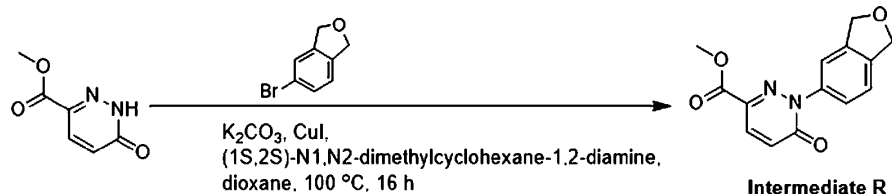
[686]



[687] 제조예 18: 메틸

1-(1,3-디하이드로이소벤조퓨란-5-일)-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트

[688]

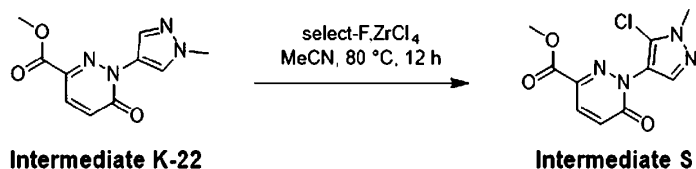


[689] 디옥산 (3 mL) 중 메틸 6-옥소-1H-피리다진-3-카복실레이트 (150.99 mg, 979.65 μ mol), 5-브로모-1,3-디하이드로이소벤조퓨란 (194.99 mg, 979.65 μ mol, 1.0 eq), K₂CO₃ (406.18 mg, 2.94 mmol), CuI (186.58 mg, 979.65 μ mol) 및 (1S,2S)-N1,N2-디메틸사이클로헥산-1,2-디아민 (278.70 mg, 1.96 mmol)의 혼합물을 탈기하고 N₂로 3회 퍼징한 후, 혼합물을 100 °C에서 16 시간 동안 N₂ 분위기 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (30 mL)에 붓고 EtOAc (30 mL X 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 조생성물을 얻었다. 조생성물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피 (32% EtOAc in PE)로 정제하여 중간체 R (60 mg, 14.32% 수율)를 흰색 고체로 수득하였다. MS (ESI) m/z = 273.1 [M+H]⁺.

[690] 제조예 19: 메틸

1-(5-클로로-1-메틸-피라졸-4-일)-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트

[691]

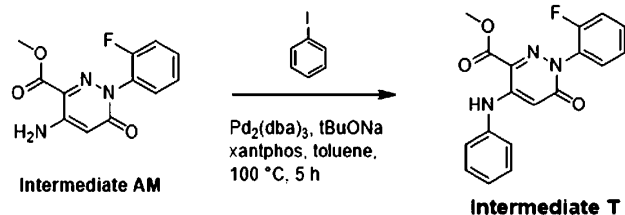
**Intermediate K-22****Intermediate S**

[692] MeCN (6 mL) 중 메틸 1-(1-메틸피라졸-4-일)-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트, K-22 (300 mg, 1.28 mmol) Select F (680.66 mg, 1.92 mmol) 및 ZrCl₄ (59.70 mg, 256.18 μ mol, 21.32 μ L)을 첨가하였다. 혼합물을 80 °C에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (20 mL)에 붓고 EtOAc (30 mL X 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (20 mL X 2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 조생성물을 얻었다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (35% EtOAc in PE)로 정제하여 중간체 S (123 mg, 35.74% 수율)을 황색 오일로 수득하였다. MS (ESI) m/z = 269.1 [M+H]⁺.

[693] 제조예 20: 메틸

4-아닐리노-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트

[694]

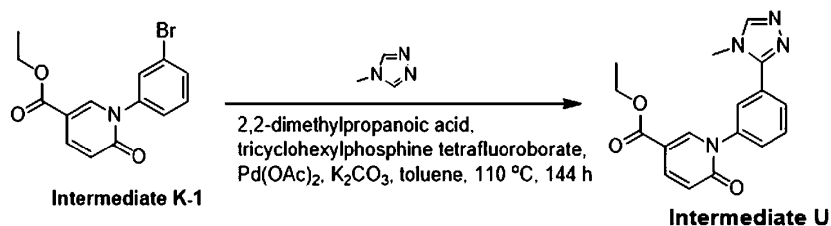


[695] 톨루엔 (5 mL) 중 요오도벤젠 (155.01 mg, 759.81 μmol , 84.70 μL) 및 메틸 4-아미노-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트 (100 mg, 379.90 μmol)의 혼합물에 Xantphos (21.98 mg, 37.99 μmol), t-BuONa (54.77 mg, 569.86 μmol) 및 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (34.79 mg, 37.99 μmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 100 °C에서 5 시간 동안 N_2 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (30 mL)에 붓고 EtOAc (30 mL X3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 잔사를 얻었다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (61% EtOAc in PE)로 정제하여 중간체 T (28 mg, 15.91% 수율)를 황색 고체로 수득하였다. MS (ESI) $m/z = 340.0$ $[\text{M}+1+\text{H}]^+$.

[696] 제조예 21:

1-[3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]-6-옥소-피리딘-3-카복실레이트

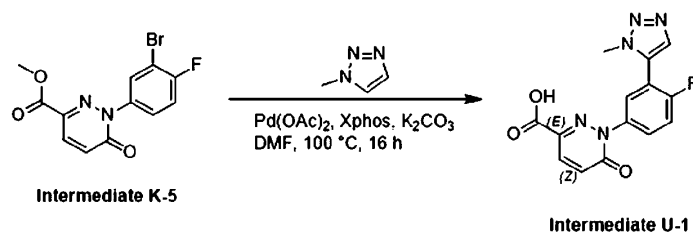
[697]



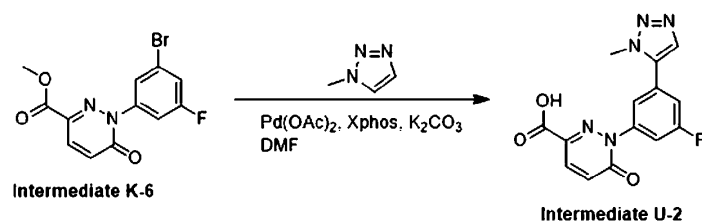
[698] 톨루엔 (2 mL) 중 중간체 K-1 (200 mg, 620.82 μmol), 4-메틸-1,2,4-트리아졸 (67.06 mg, 807.07 μmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (13.94 mg, 62.08 μmol), 트리사이클로헥실포스포늄;테트라플루오로보레이트 (45.72 mg, 124.16 μmol) 및 2,2-디메틸프로판산 (126.81 mg, 1.24 mmol, 142.64 μL), K_2CO_3 (171.61 mg, 1.24 mmol)의 혼합물을 탈기하고 N_2 로 3회 퍼징한 후, 혼합물을 120 °C에서 144 시간 동안 N_2 분위기 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (30 mL)에 붓고 EtOAc (30 mL X 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 조생성물을 얻었다. 조생성물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피 (8% MeOH in DCM)로 정제하여 중간체 U (180 mg, 21.38% 수율, 23.912%)를 무색 오일로 수득하였다. MS (ESI) $m/z = 324.9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[699] 또한, 유사한 방법으로 하기 중간체 U-1, U-2, U-3, U-4 및 U-5를 제조하였다

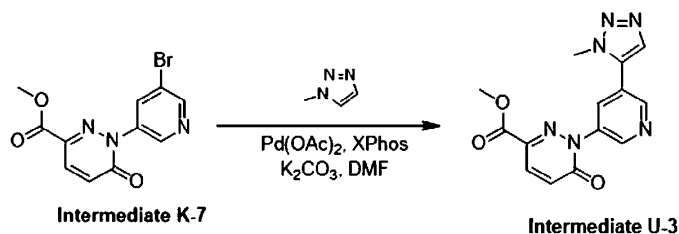
[700]



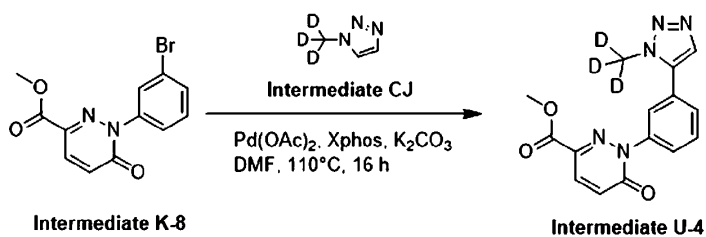
[701]



[702]



[703]

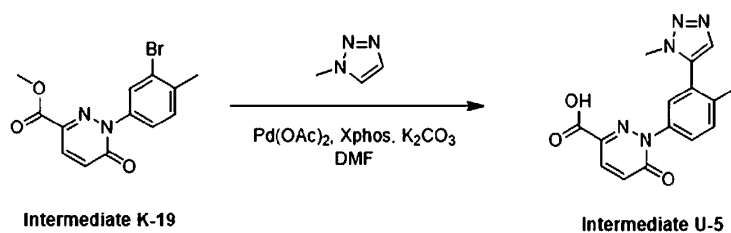


[704]

제조예 21A:

1-[4-메틸-3-(3-메틸트리아졸-4-일)페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복실산

[705]



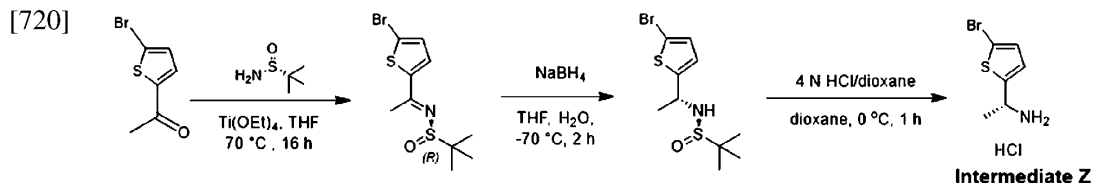
[706]

DMF (4 mL) 중 메틸

1-(3-브로모-4-메틸-페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트 (100 mg, 309.46 umol), 1-메틸트리아졸 (51.43 mg, 618.92 umol), K₂CO₃ (85.54 mg, 618.92 umol), Pd(OAc)₂ (6.95 mg, 30.95 umol) 및 XPhos (29.51 mg, 61.89 umol)의 혼합물을 탈기하고 N₂로 3회 퍼징한 후, 혼합물을 100 °C에서 12 시간 동안 N₂ 대기 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (20 mL)에 붓고 EtOAc (20 mL)로 추출하였다. 유기층을 모아서 버리고, 수성층을 1 N aq. HCl로 pH = 2-3로 조절하고 EtOAc (30

[718] 제조예 2의 단계 2 내지 4와 동일한 방법으로 중간체 Y를 수득하였다. LC/MS
m/z = 112.7 [M+H]⁺.

[719] 제조예 26: (R)-1-(5-브로모티오펜-2-일)에탄아민

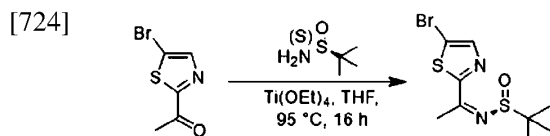


[721] 제조예 2의 단계 2 내지 4와 동일한 방법으로 중간체 Z를 황색 고체로 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 7.06 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 0.8, 4.0 Hz, 1H), 5.90 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.57 (t, V = 6.8 Hz, 1H), 1.47 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.12 (s, 9H); MS (ESI) m/z = 311.8 [M -16+ H] $^+$.

[722] 제조예 27: (R)-1-(5-브로모티아졸-2-일)에탄아민

[723] 단계 1:

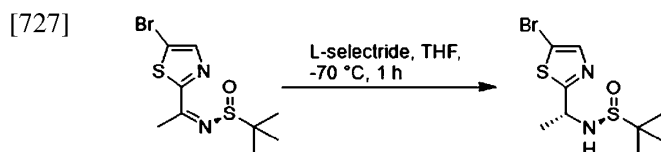
(NZ,S)-N-[1-(5-브로모티아졸-2-일)에틸리덴]-2-메틸-프로판-2-설폰아미드의 합성



[725] THF (8 mL) 중의 1-(5-브로모티아졸-2-일)에타논 (500 mg, 2.43 mmol) 용액에 $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (8.31 g, 36.5 mmol) 및 (S)-2-메틸프로판-2-설폰아미드 (1.18 g, 9.72 mmol)를 첨가하고, N_2 하에 95 °C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc (20 mL)로 희석하고 물 (30 mL)로 웅칭시킨 후, EtOAc (10 mL X 2)로 추출하였다. 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 잔사를 수득하고, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (20% EtOAc in PE)로 정제하여 (NZ,S)-N-[1-(5-브로모티아졸-2-일)에틸리덴]-2-메틸-프로판-2-설폰아미드 (700 mg, 93.0% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.82 (s, 1H), 2.81 (s, 3H), 1.32 (s, 9H); LC/MS (EI) m/z = 310.9 [M + H] $^+$.

[726] 단계 2:

(S)-N-[(1R)-1-(5-브로모티아졸-2-일)에틸]-2-메틸프로판-2-설폰아미드의 합성

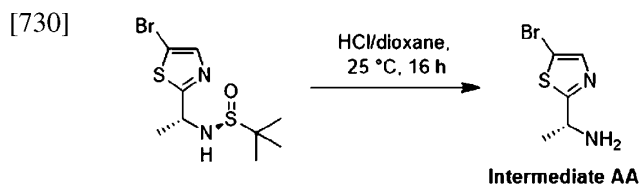


[728] THF (5 mL) 중의

(NZ,S)-N-[1-(2-브로모티아졸-5-일)에틸리덴]-2-메틸-프로판-2-설폰아미드 (620 mg, 2.00 mmol) 용액에 L-selectride (1 M, 4.01 mL)를 첨가하고, N_2 하에 -70°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 20°C에서 포화 NH_4Cl 수용액 (10 mL)으로 웅칭시킨 후, EtOAc (10 mL X 3)로 추출하였다. 유기층을 모으고 Na_2SO_4 상에서

건조시키고, 여과하고 감압 농축하여 잔사를 수득하였다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (25% EtOAc in PE)로 정제하여 주요 생성물인 (S)-N-[(1R)-1-(5-브로모티아졸-2-일)에틸]-2-메틸프로판-2-설펜아미드 (610 mg, 95% 수율) 황색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.62 (s, 1H), 4.84-4.75 (m, 1H), 3.55 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 1.73 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.30 (s, 9H); LC/MS (EI) *m/z* = 311.0 [M+H]⁺.

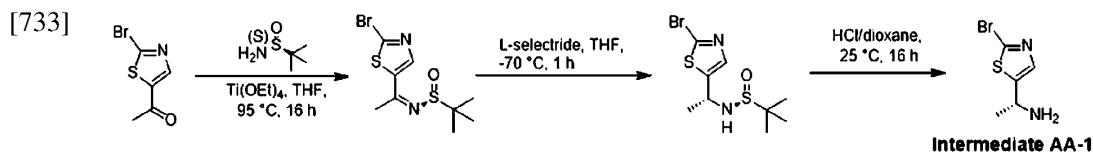
[729] 단계 3: (R)-1-(5-브로모티아졸-2-일)에틸에탄아민의 합성



[731] MeOH (2 mL) 중의

(S)-N-[(1R)-1-(5-브로모티아졸-2-일)에틸]-2-메틸프로판-2-설펜아미드 (200 mg, 643 μmol) 용액에 0°C에서 4N HCl/디옥산 용액 (2.00 mL)을 첨가하고, 1시간 동안 20°C에서 교반하였다. 혼합물을 감압 농축하여 중간체 AA의 HCl 염을 황색 고체로 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.84 (s, 3H), 7.98 (s, 1H), 4.88-4.75 (m, 1H), 1.59 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)

[732] 제조예 27A: (R)-1-(2-브로모티아졸-5-일)에탄아민

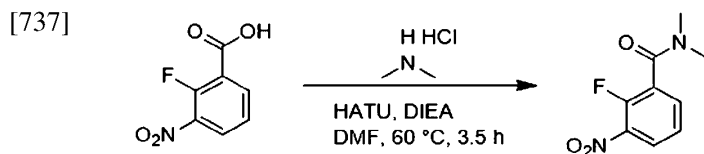


[734] 제조예 27과 동일한 방법으로 중간체 AA-1를 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.52 (s, 3H), 7.79 (s, 1H), 4.86 - 4.76 (m, 1H), 1.57 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

[735] 제조예 28: 메틸

1-[3-(디메틸카바모일)-2-플루오로-페닐]-4-하이드록시-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트

[736] 단계 1: 2-플루오로-N,N-디메틸-3-니트로벤즈아미드의 합성

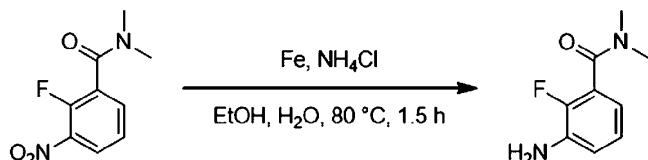


[738] DMF (30 mL) 중 2-플루오로-3-니트로-벤조산 (2.9 g, 15.67 mmol), N-메틸메탄아민 염산염 (5.55 g, 47.00 mmol, HCl), DIEA (8.10 g, 62.67 mmol, 10.92 mL) 및 HATU (8.94 g, 23.50 mmol)의 혼합물을 탈기하고 N₂로 3회 퍼징 한 후, 혼합물을 60 °C에서 3.5 시간 동안 N₂ 분위기 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (250 mL)에 붓고 EtOAc (100 mL X 3)로 추출하였다. 조합된

유기층을 염수 (50 mL X 4)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 조생성물을 얻었다. 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피 (12% EtOAc in PE)로 정제하여 2-플루오로-N,N-디메틸-3-니트로벤즈아미드 (4.3 g, 68.56% 수율)를 황색 고체로 수득하였다. MS (ESI) $m/z = 213.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[739] 단계 2: 3-아미노-2-플루오로-N,N-디메틸-벤즈아미드의 합성

[740]

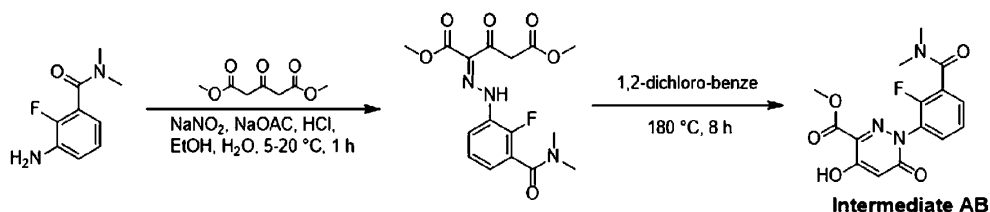


[741] EtOH (40 mL) 및 H_2O (8 mL) 중 2-플루오로-N,N-디메틸-3-니트로-벤즈아미드 (4.3 g, 20.27 mmol), Fe (11.32 g, 202.66 mmol) 및 NH_4Cl (10.84 g, 202.66 mmol)의 혼합물을 탈기하고 N_2 로 3회 퍼징한 후, 혼합물을 80 °C에서 1.5 시간 동안 N_2 분위기 하에서 교반하였다. 혼합물을 여과하고 여액을 물 (50 mL)에 붓고 EtOAc (50 mL X 4)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (50 mL X 2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 3-아미노-2-플루오로-N,N-디메틸-벤즈아미드 (조생성물, 2.81 g, 71.75% 수율)을 수득하였다. MS (ESI) $m/z = 183.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[742] 단계 3 및 4: 메틸

1-[3-(디메틸카바모일)-2-플루오로-페닐]-4-하이드록시-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트의 합성

[743]



[744] 제조예 8의 단계 1에서 아닐린 대신에 3-아미노-2-플루오로-N,N-디메틸-벤즈아미드를 사용한 것을 제외하고, 제조예 8의 단계 1 및 2와 동일한 방법으로 중간체 AB를 수득하였다. ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) $\delta = 12.46 - 12.04$ (m, 1H), 7.65 - 7.61 (m, 1H), 7.53 (ddd, $J = 1.6, 6.0, 7.6$ Hz, 1H), 7.45 - 7.40 (m, 1H), 6.23 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.86 (s, 3H); MS (ESI) $m/z = 336.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

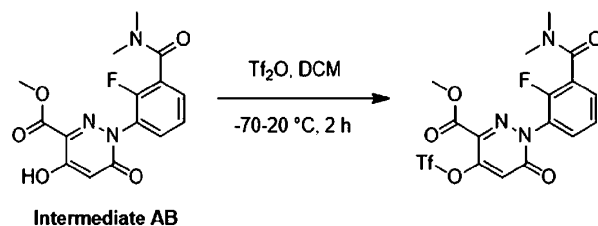
[745] 제조예 29: 메틸

1-[3-(디메틸카바모일)-2-플루오로-페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트

[746] 단계 1: 메틸

1-[3-(디메틸카바모일)-2-플루오로-페닐]-6-옥소-4-(트리플루오로메틸설폰닐옥시)피리다진-3-카복실레이트의 합성

[747]



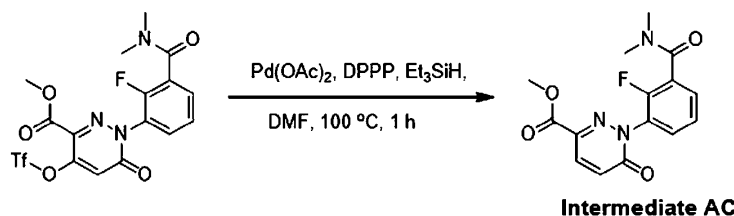
[748] 제조예 8의 단계 3과 동일한 방법으로 메틸

1-[3-(디메틸카바모일)-2-플루오로-페닐]-6-옥소-4-(트리플루오로메틸설포닐옥시)피리다진-3-카복실레이트 (554 mg, 73.37% 수율)를 황색 오일로 수득하였다. MS (ESI) $m/z = 468.0$ $[M+H]^+$.

[749] 단계 2: 메틸

1-[3-(디메틸카바모일)-2-플루오로-페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트의 합성

[750]



[751] DMF (5 mL) 중 메틸

1-[3-(디메틸카바모일)-2-플루오로-페닐]-6-옥소-4-(트리플루오로메틸설포닐옥시)피리다진-3-카복실레이트 (554 mg, 1.19 mmol), $Pd(OAc)_2$ (39.92 mg, 177.81 μmol), DPPP (146.67 mg, 355.62 μmol) 및 Et_3SiH (179.19 mg, 1.54 mmol, 246.14 μL)의 혼합물을 탈기하고 N_2 로 3회 퍼징한 후, 혼합물을 100 °C에서 1 시간 동안 N_2 분위기 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (30 mL)에 붓고 $EtOAc$ (30 mL X 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (30 mL X 2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 잔사를 얻었다. 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피 (46% $EtOAc$ in PE)로 정제하여 중간체 AC (215 mg, 50.51% 수율)를 황색 오일로 수득하였다. MS (ESI) $m/z = 320.0$ $[M+H]^+$.

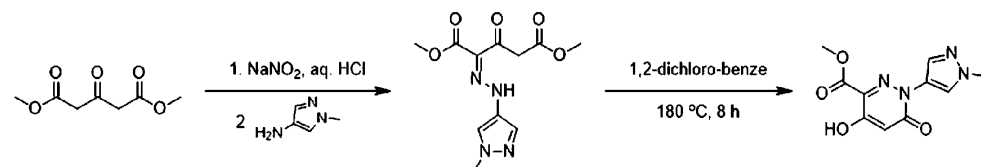
[752] 제조예 30:

5-(1-메틸피라졸-4-일)-4-옥소-1H-피롤로[2,3-d]피리다진-7-카복실산

[753] 단계 1 및 2:

4-하이드록시-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복실레이트의 합성

[754]

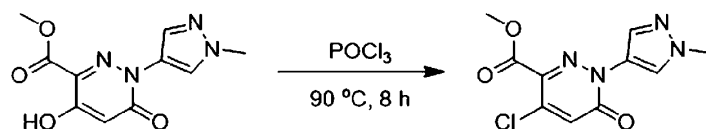


- [755] 제조예 8의 단계 1에서 아닐린 대신에 1-메틸-1H-피라졸-4-아민을 사용한 것을 제외하고 제조예 8의 단계 1 및 2와 동일한 방법으로 메틸 4-하이드록시-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복실레이트를 수득하였다. MS (ESI) $m/z = 250.1$ $[M+H]^+$.

[756] 단계 3: 메틸

4-클로로-1-(1-메틸피라졸-4-일)-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트의 합성

[757]



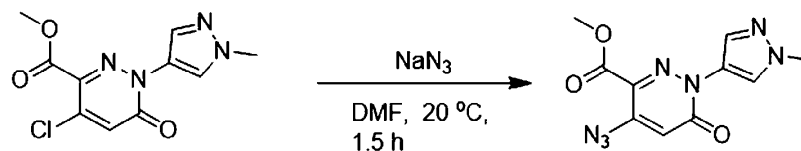
[758] POCl₃ (50 mL) 중 메틸

4-하이드록시-1-(1-메틸피라졸-4-일)-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트 (4.3 g, 17.19 mmol)의 혼합물을 탈기하고 N₂로 3회 퍼징한 후, 혼합물을 90 °C에서 8 시간 동안 N₂ 분위기 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (100 mL)에 붓고 EtOAc (100 mL X 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (100 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 조생성물을 얻었다. 황색 고체의 메틸 4-클로로-1-(1-메틸피라졸-4-일)-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트 (조생성물, 4.1 g, 82.21% 수율)를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) $\delta = 8.36$ (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.89 (s, 3H); MS (ESI) $m/z = 268.9$ $[M+H]^+$.

[759] 단계 4: 메틸

4-아지도-1-(1-메틸피라졸-4-일)-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트의 합성

[760]

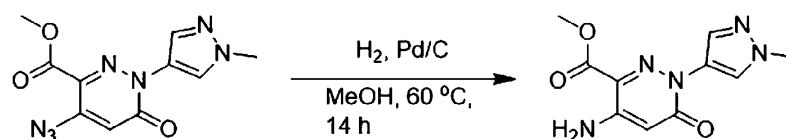


[761] DMF (45 mL) 중 메틸

4-클로로-1-(1-메틸피라졸-4-일)-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트 (4.1 g, 15.26 mmol)의 용액에 NaN₃ (1.4 g, 21.54 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20 °C에서 5 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 aq. Na₂CO₃로 pH > 9로 조절하고, EtOAc (100 ml X 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (100ml)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 조생성물을 얻었다. 수층에 얼음물 (수층:물 = 1:50)을 첨가하고 aq. NaOH로 pH= 11로 조절하였다. 그 후, 포화 NaClO 수용액 (50 mL)을 수층에 적가하고, 수층을 20 °C에서 12 시간 동안 교반하였다. 황색 고체의 메틸 4-아지도-1-(1-메틸피라졸-4-일)-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트 (조생성물, 4.2 g, 99.71% 수율)를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. MS (ESI) $m/z = 275.9$ $[M+H]^+$.

[762] 단계 5: 메틸4-아미노-1-(1-메틸피라졸-4-일)-6-옥소피리다진-3-카복실레이트의 합성

[763]

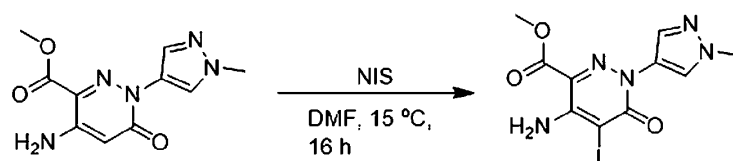


[764] MeOH (30 mL) 및 AcOH (30 mL) 중 메틸

4-아지도-1-(1-메틸피라졸-4-일)-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트 (4.2 g, 15.26 mmol), Pd/C (1 g, 15.26 mmol, 10% 순도)의 혼합물을 탈기하고 H₂로 3회 퍼징한 후, 혼합물을 60 °C에서 6 시간 동안 H₂ 분위기 하에서 교반하였다. 혼합물을 여과하고 감압 하에서 농축시켜 메틸 4-아미노-1-(1-메틸피라졸-4-일)-6-옥소피리다진-3-카복실레이트 (4 g, 68.17% 수율)를 황색 고체로 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.23 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.02 (br s, 2H), 5.85 (s, 1H), 3.87 (s, 6H); MS (ESI) m/z = 249.9 [M+H]⁺.

[765] 단계 6: 메틸4-아미노-5-요오도-1-(1-메틸피라졸-4-일)-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트의 합성

[766]

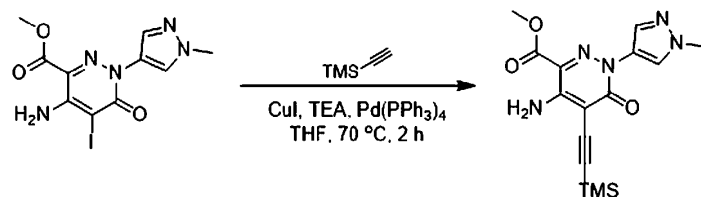


[767] DMF (40 mL) 중 메틸

4-아미노-1-(1-메틸피라졸-4-일)-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트 (4 g, 16.05 mmol), NIS (3.79 g, 16.85 mmol)의 혼합물을 탈기하고 N₂로 3회 퍼징한 후, 혼합물을 20 °C에서 3 시간 동안 N₂ 분위기 하에서 교반하였다. 잔사를 여과하여 잔사를 얻었다. 잔사를 DCM (50 mL)로 30 분 동안 20 °C에서 연화(trituration)하였다. 혼합물을 여과하여 메틸 4-아미노-5-요오도-1-(1-메틸피라졸-4-일)-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트 (2.4 g, 38.07% 수율)를 오프화이트색 고체로 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.23 (br s, 1H), 7.78 (br s, 1H), 7.08 (br s, 2H), 3.88 (br s, 6H); MS (ESI) m/z = 375.8 [M+H]⁺.

[768] 단계 7: 메틸4-아미노-1-(1-메틸피라졸-4-일)-6-옥소-5-(2-트리메틸실릴에티닐)피리다진-3-카복실레이트의 합성

[769]



[770]

THF (5 mL) 중 메틸

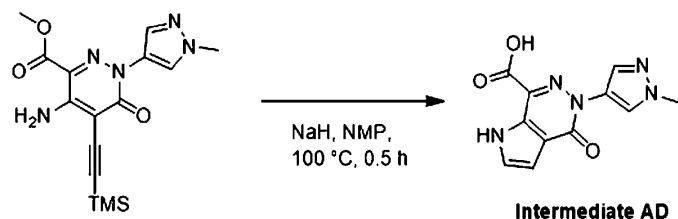
4-아미노-5-요오도-1-(1-메틸피라졸-4-일)-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트 (900 mg, 2.40 mmol), 에티닐(트리메틸)실란 (589.12 mg, 6.00 mmol), CuI (45.69 mg, 239.92 μ mol), TEA (728.32 mg, 7.20 mmol, 1.00 mL) 및 Pd(PPh₃)₂Cl₂ (168.40 mg, 239.92 μ mol)의 혼합물을 탈기하고 N₂로 3회 퍼징한 후, 혼합물을 70 °C에서 2 시간 동안 N₂ 분위기 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (30 mL)에 붓고 EtOAc (30 mL X 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 조생성물을 얻었다. 조생성물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피 (30% EtOAc in PE)로 정제하여 메틸

4-아미노-1-(1-메틸피라졸-4-일)-6-옥소-5-(2-트리메틸실릴에티닐)피리다진-3-카복실레이트 (700 mg, 74.25% 수율)를 황색 고체로 수득하였다. MS (ESI) m/z = 346.1 [M+H]⁺.

[771]

단계 8: 5-(1-메틸피라졸-4-일)-4-옥소-1H-피롤로[2,3-d]피리다진-7-카복실산의 합성

[772]



[773]

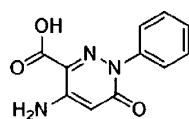
NMP (2 mL) 중 메틸

4-아미노-1-(1-메틸피라졸-4-일)-6-옥소-5-(2-트리메틸실릴에티닐)피리다진-3-카복실레이트 (200 mg, 578.99 μ mol)의 용액에 0 °C에서, NaH (27.79 mg, 694.79 μ mol)를 첨가하였다. 혼합물을 100 °C에서 0.5 시간 동안 N₂ 분위기 하에서 교반하였다. 반응을 더 이상 수소가 방출되지 않을 때 까지 EtOH로 천천히 퀀칭하였다. 반응 혼합물을 물 (30 mL)에 붓고 EtOAc (30 mL X 3)로 추출하였다. 유기층을 폐기하였다. 수성층을 aq. 1 N HCl로 pH = 3-4로 조절하였다. 수성층을 역상 HPLC (10% MeOH in H₂O)로 정제하여 중간체 AD (110 mg, 65.52% 수율)를 황색 고체로 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 11.83 (br s, 1H), 8.27 (br s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.40 (br s, 1H), 6.68 (br s, 1H), 4.03 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 260.0 [M+H]⁺.

[774]

또한, 하기 중간체 AD-1도 중간체 AD와 동일한 방법으로 제조하였다.

[775]

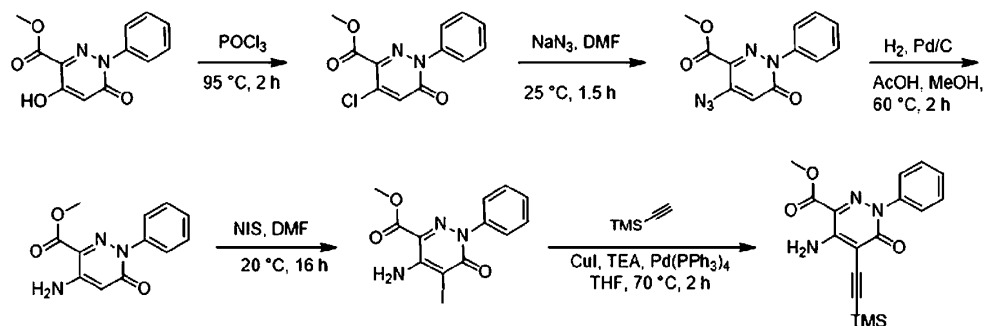
**Intermediate AD-1**

[776] 제조예 31: 메틸 4-옥소-5-페닐-1H-피롤로[2,3-d]피리다진-7-카복실레이트

[777] 단계 1 내지 5: 메틸

4-아미노-6-옥소-1-페닐-5-(2-트리메틸실릴에틸)피리다진-3-카복실레이트
의 합성

[778]



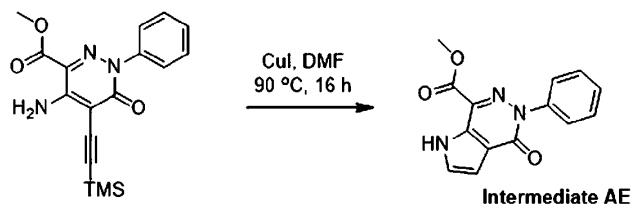
[779] 제조예 8의 단계 2에서 수득된 메틸

4-하이드록시-6-옥소-1-페닐-피리다진-3-카복실레이트를 출발 물질로 하여
제조예 30의 단계 3 내지 7과 동일한 방법으로 메틸

4-아미노-6-옥소-1-페닐-5-(2-트리메틸실릴에틸)피리다진-3-카복실레이트
를 제조하였다.

[780] 단계 6: 메틸 4-옥소-5-페닐-1H-피롤로[2,3-d]피리다진-7-카복실레이트의 합성

[781]

**Intermediate AE**

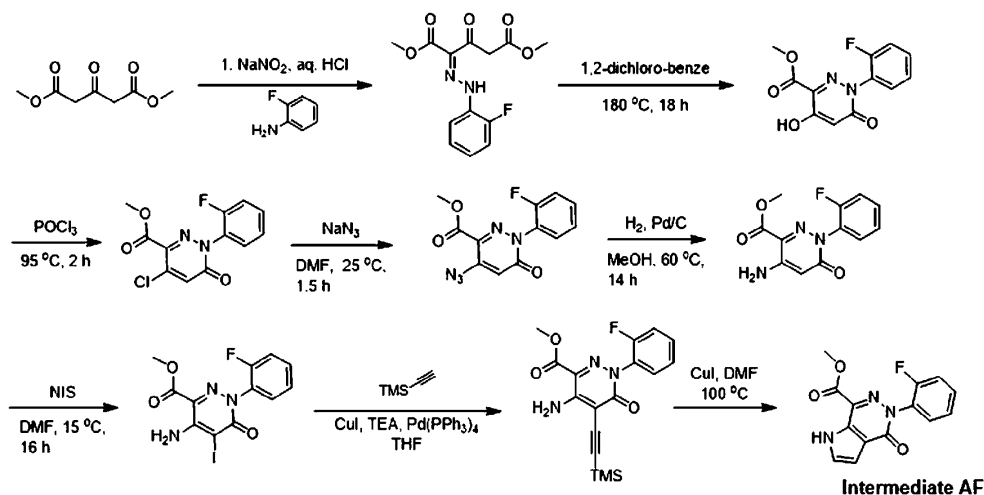
[782] DMF (2 mL) 중 메틸

4-아미노-6-옥소-1-페닐-5-(2-트리메틸실릴에틸)피리다진-3-카복실레이트
(90 mg, 263.59 μ mol), CuI (25.10 mg, 131.80 μ mol)의 혼합물을 탈기하고 N₂로 3회
퍼징한 다음, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 100°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응
혼합물을 물 (30 mL)에 붓고 EtOAc (30mL X 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을
염수 (30 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 감압 하에 농축하여 조
생성물을 얻었다. 잔류물을 플래시 실리카겔 크로마토그래피(PE 중 30%
EtOAc)로 정제하여 중간체 AE (20 mg, 25.99% 수율)를 황색 고체로 수득하였다.
MS (ESI) m/z = 270.1 [M+H]⁺

[783] 제조예 32: 메틸 5-(2-플루오로페닐)-4-옥소-1H-피롤로[2,3-d]

]피리다진-7-카복실레이트

[784]

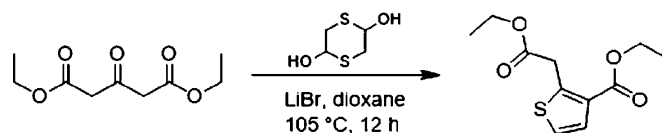


[785] 2-플루오로아닐린을 출발물질로 사용하여 제조예 30과 동일한 방법으로 중간체 AF (1.23 g, 58.08% 수율)를 황색 고체로 수득하였다. ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) δ = 10.09 (s, 1H), 7.39-7.51 (m, 2H), 7.33 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 7.26-7.30 (m, 1H), 7.20-7.25 (m, 1H), 6.99 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 165.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[786] 제조예 33: 에틸 4-옥소-5-페닐-티에노[2,3- d]피리다진-7-카복실레이트

[787] 단계 1: 에틸 2-(2-에톡시-2-옥소-에틸)티오펜-3-카복실레이트의 합성

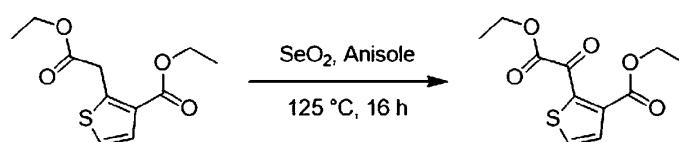
[788]



[789] 디옥산 (50 mL) 중 1,4-디티안-2,5-디올 (5.0 g, 32.84 mmol) 및 디에틸 3-옥소펜탄디오에이트 (19.92 g, 98.53 mmol)의 용액에 LiBr (855.75 mg, 9.85 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 105 °C에서 12 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 잔사를 얻었다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (10% EtOAc in PE)로 정제하여 에틸 2-(2-에톡시-2-옥소-에틸)티오펜-3-카복실레이트 (4.74 g, 59.56% 수율)를 무색 오일로 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- d) δ = 7.45 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.30 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.22-4.16 (m, 4H), 1.35 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[790] 단계 2: 에틸 2-(2-에톡시-2-옥소아세틸)티오펜-3-카복실레이트의 합성

[791]

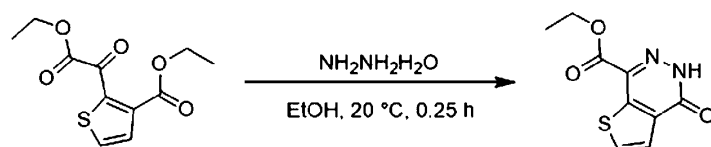


[792] 아니솔 (50 mL) 중 에틸 2-(2-에톡시-2-옥소-에틸)티오펜-3-카복실레이트 (2.0 g,

8.25 mmol)의 용액에 SeO_2 (2.29 g, 20.64 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 125 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 여액을 감압 하에서 농축시켜 잔사를 얻었다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (10% EtOAc in PE)로 정제하여 조생성물을 얻었다. 그 후, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (10% EtOAc in PE)로 정제하여 에틸 2-(2-에톡시-2-옥소아세틸)티오펜-3-카복실레이트 (840 mg, 39.71% 수율)를 황색 오일로 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.64 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.41-4.35 (m, 2H), 4.35-4.29 (m, 2H), 1.38 (td, J = 7.2, 14.0 Hz, 6H).

[793] 단계 3: 에틸 4-옥소-5H-티에노[2,3-d]피리다진-7-카복실레이트의 합성

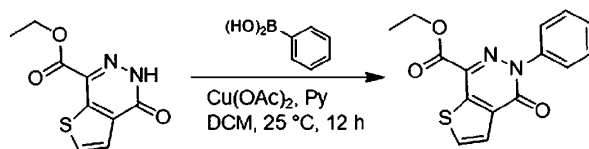
[794]



[795] EtOH (7 mL) 중 에틸 2-(2-에톡시-2-옥소-아세틸)티오펜-3-카복실레이트 (640 mg, 2.50 mmol)의 용액에 $\text{NH}_2\text{NH}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ (160 mg, 3.13 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 20 °C에서 0.25 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 필터 케이크를 수득하였다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (10% EtOAc in DCM)로 정제하여 에틸 4-옥소-5H-티에노[2,3-d]피리다진-7-카복실레이트 (180 mg, 32.14% 수율)를 흰색 고체로 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13.95-12.84 (m, 1H), 8.16 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.40 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.36 (t, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 225.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[796] 단계 4: 에틸 4-옥소-5-페닐-티에노[2,3-d]피리다진-7-카복실레이트의 합성

[797]

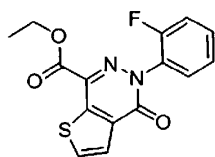


Intermediate AG

[798] DCM (4 mL) 중 에틸 4-옥소-5H-티에노[2,3-d]피리다진-7-카복실레이트 (180 mg, 802.73 μmol) 및 페닐보론산 (146.81 mg, 1.20 mmol)의 용액에 피리딘 (380.97 mg, 4.82 mmol) 및 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (29.16 mg, 160.55 μmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25 °C에서 12 시간 동안 대기 하에서 교반하였다. 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 잔사를 얻었다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (100% EtOAc in PE)로 정제하여 중간체 AG (84 mg, 34.84% 수율)를 황색 오일로 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.24 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.62-7.53 (m, 4H), 7.53-7.47 (m, 1H), 7.42-7.36 (m, 1H), 7.18-7.12 (m, 1H), 4.42 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.34 (t, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 300.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[799] 또한, 하기 중간체 AG-1도 중간체 AG와 동일한 방법으로 제조하였다.

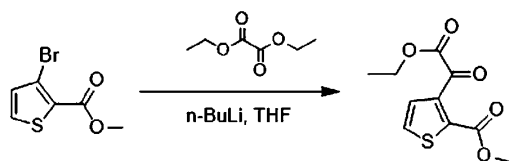
[800]

**Intermediate AG-1**

[801] 제조예 34: 에틸 6-(2-플루오로페닐)-7-옥소-티에노[2,3-d]피리다진-4-카복실레이트

[802] 단계 1: 메틸 3-(2-에톡시-2-옥소-아세틸)티오펜-2-카복실레이트의 합성

[803]

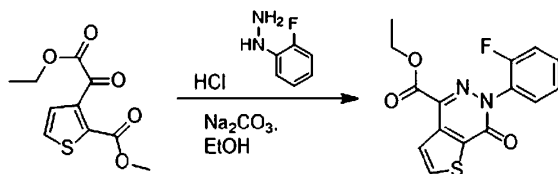


[804] THF (100 mL) 중 메틸 3-브로모티오펜-2-카복실레이트 (5 g, 22.62 mmol)의 혼합물에 n-BuLi (2.5 M, 9.95 mL)을 -78 °C에서 N₂ 분위기 하에서 첨가하였다. 10 분 후, 혼합물에 THF (100 mL) 중 메틸 3-브로모티오펜-2-카복실레이트 (5 g, 22.62 mmol) 및 디에틸 옥살레이트 (9.92 g, 67.85 mmol)를 -20 °C에서 첨가하였다. 10 분 후, 냉탕을 제거하고 반응을 15 °C로 가온하였다. 혼합물을 sat. aq. NH₄Cl (50 mL)로 희석하고 EtOAc (100 mL X 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (100 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 잔사를 얻었다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 (PE/EtOAc = 10/1)으로 정제하여 메틸 3-(2-에톡시-2-옥소-아세틸)티오펜-2-카복실레이트 (1.1 g)를 황색 오일로 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.17 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 1.28 (s, 3H).

[805] 단계 2: 에틸

6-(2-플루오로페닐)-7-옥소-티에노[2,3-d]피리다진-4-카복실레이트의 합성

[806]

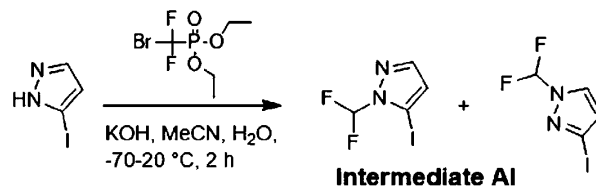
**Intermediate AH**

[807] EtOH (15 mL) 중 메틸 3-(2-에톡시-2-옥소-아세틸)티오펜-2-카복실레이트 (600 mg), (2-플루오로페닐)하이드라진 (374.88 mg, 2.97 mmol), Na₂CO₃ (525.03 mg, 4.95 mmol)의 혼합물을 탈기하고 N₂로 3회 퍼징한 후, 혼합물을 20 °C에서 2 시간 동안 N₂ 분위기 하에서 교반하였다. 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 잔사를 얻었다. 잔사를 prep-HPLC (컬럼: Phenomenex C18 75*30mm*3um; mobile phase: [물(NH₃H₂O+NH₄HCO₃)-ACN];B%: 33%-63%,10min)로 정제하였다. 원하는 부분을 감압 하에서 농축시키고 잔여 용매를 동결건조로 제거하여 중간체 AH

(54 mg, 13.47% 2-단계 수율)를 황색 고체로 수득하였다. MS (ESI) $m/z = 319.1$ $[M+H]^+$.

[808] 제조예 35: 1-(디플루오로메틸)-5-요오도-피라졸

[809]

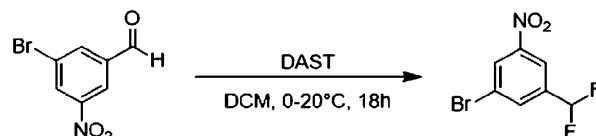


[810] MeCN (10 mL) 및 H_2O (10 mL) 중 5-요오도-1H-피라졸 (1.21 g, 6.24 mmol) 및 KOH (4.20 g, 74.90 mmol)의 혼합물에 1-[[브로모(디플루오로)메틸]-에톡시-포스포릴]옥시에탄 (5 g, 18.73 mmol)을 -70 °C에서 첨가하였다. 그 후, 혼합물을 20°C에서 2 시간 동안 N_2 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (30 mL)에 붓고 EtOAc (30 mL X 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 잔사를 얻었다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (3% EtOAc in PE)로 정제하여 중간체 AI (0.54 g, 34.71% 수율)를 무색 오일로 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 6.76 (d, $J=2.6$ Hz, 1 H) 6.79 (d, $J=1.6$ Hz, 1 H) 7.64 (s, 1 H) 7.70 (s, 1 H) 7.79 (s, 1 H) 7.80 (m, 1 H) 7.85 (s, 1 H) 7.94 (s, 1 H) 7.99 (s, 1 H) 8.15 (d, $J=2.6$ Hz, 1 H); MS (ESI) $m/z = 244.9$ $[M+1+H]^+$.

[811] 제조예 36: (R)-1-(3-(디플루오로메틸)-5-니트로페닐)에탄아민

[812] 단계 1: 1-브로모-3-(디플루오로메틸)-5-니트로-벤젠의 합성

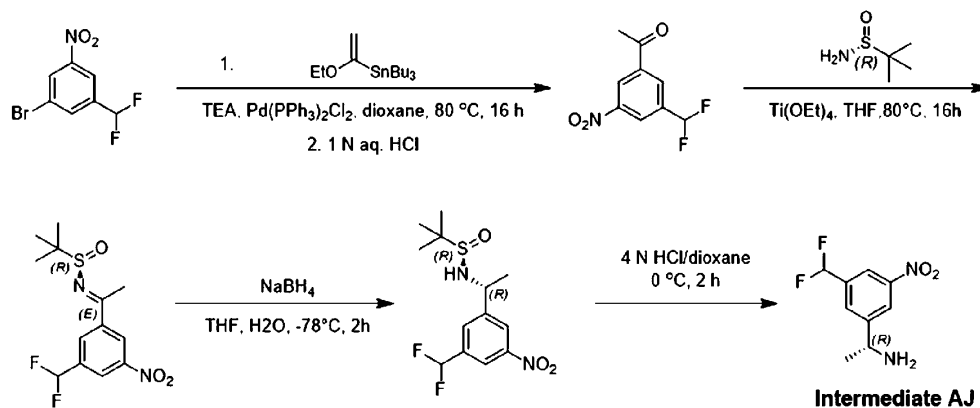
[813]



[814] DCM (140 mL) 중 3-브로모-5-니트로-벤즈알데하이드 (13.7 g, 59.56 mmol) 및 DAST (48.00 g, 297.81 mmol, 39.35 mL)의 혼합물을 탈기하고 N_2 로 3회 퍼징하고 0-20 °C에서 18 시간 동안 교반한 후, 혼합물을 0-20 °C에서 18 시간 동안 N_2 분위기 하에서 교반하였다. 생성된 용액을 얼음에 붓고 디클로로메탄 (300 mL)으로 추출하였다. 그 후 반응 혼합물을 EtOAc (200 mLX3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (200 mLX2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 조생성물을 얻었다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (8% EtOAc in PE)로 정제하여 1-브로모-3-(디플루오로메틸)-5-니트로-벤젠 (14.27 g, 56.62 mmol, 95.07% 수율)를 무색 오일로 수득하였다. ^1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) $\delta = 8.57$ (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.34 - 7.05 (m, 1H)

[815] 단계 2 내지 5: (R)-1-(3-(디플루오로메틸)-5-니트로페닐)에탄아민의 합성

[816]

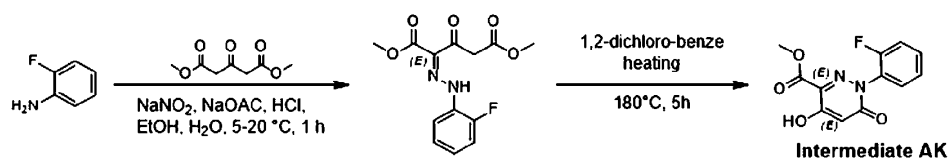


[817] 1-브로모-3-(디플루오로메틸)-5-니트로-벤젠을 사용하여 제조예 13과 동일한 방법으로 중간체 AJ를 수득하였다. MS (ESI) $m/z = 216.1$ $[M+H]^+$.

[818] 제조예 37: 메틸

1-(2-플루오로페닐)-4-하이드록시-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복실레이트

[819]

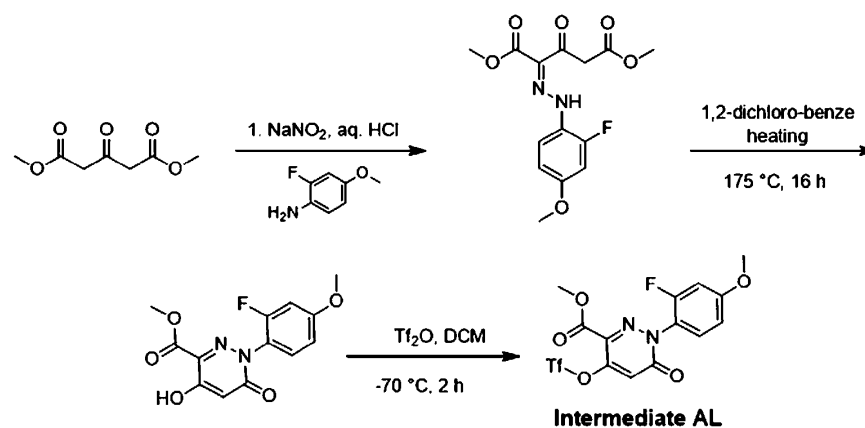


[820] 아닐린 대신에 2-플루오로아닐린을 사용하여 제조예 8의 단계 1 및 2와 동일한 방법으로 중간체 AK를 수득하였다. MS (ESI) $m/z = 264.1$ $[M+H]^+$.

[821] 제조예 38: 메틸

1-(2-플루오로-4-메톡시페닐)-6-옥소-4-(((트리플루오로메틸)설폰닐)옥시)-1,6-디하이드로피리다진-3-카복실레이트

[822]

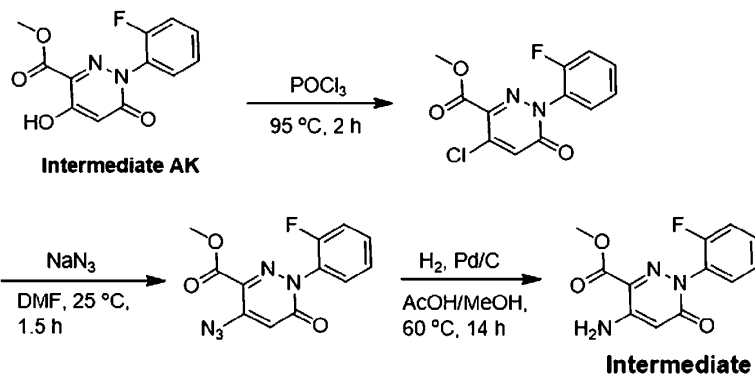


[823] 2-플루오로-4-메톡시아닐린을 사용하여 제조예 8과 동일한 방법으로 중간체 AL를 수득하였다. MS (ESI) $m/z = 426.0$ $[M+H]^+$.

[824] 제조예 39: 메틸

4-아미노-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복실레이트

[825]



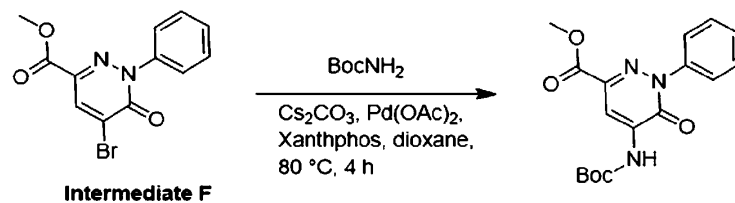
[826] 제조예 30의 단계 3 내지 5와 동일한 방법으로 중간체 AM를 수득하였다. MS (ESI) $m/z = 246.1$ $[M+H]^+$

[827] 제조예 40: 메틸 5-아미노-6-옥소-1-페닐-피리다진-3-카복실레이트

[828] 단계 1: 메틸

5-(tert-부톡시카보닐아미노)-6-옥소-1-페닐-피리다진-3-카복실레이트의 합성

[829]

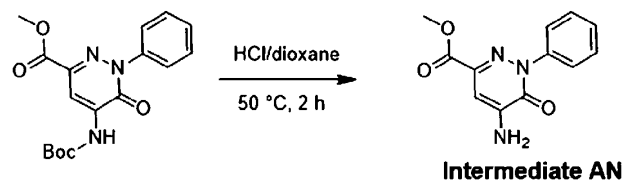


[830] 디옥산 (3 mL) 중 중간체 F (200.00 mg, 647.01 μmol), tert-부틸 카바메이트 (151.59 mg, 1.29 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (7.26 mg, 32.35 μmol), Xantphos (56.16 mg, 97.05 μmol) 및 Cs_2CO_3 (421.62 mg, 1.29 mmol)의 혼합물 탈기하고 N2로 3회 퍼징한 후, 혼합물을 80 °C에서 4 시간 동안 N2 분위기 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (10 mL)에 붓고 EtOAc (20 mL X 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (30 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 조생성물을 얻었다. 조생성물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피 (9% EtOAc in PE)로 정제하여 메틸

5-(tert-부톡시카보닐아미노)-6-옥소-1-페닐-피리다진-3-카복실레이트 (120 mg, 44.49% 수율)를 황색 오일로 수득하였다. MS (ESI) $m/z = 346.0$ $[M+H]^+$.

[831] 단계 2: 메틸 5-아미노-6-옥소-1-페닐-피리다진-3-카복실레이트의 합성

[832]



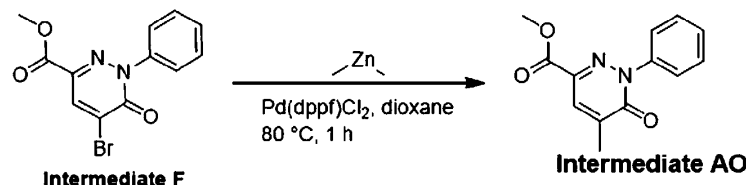
[833] HCl/디옥산 (3 mL) 중 메틸

5-(tert-부톡시카보닐아미노)-6-옥소-1-페닐-피리다진-3-카복실레이트 (120.00

mg, 347.47 μmol)의 혼합물을 준비하고 50 °C에서 2 시간 동안 대기 하에서 교반하였다. 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 조생성물을 얻었다. 황색 고체의 중간체 AN (조생성물, 110 mg, 95.06% 수율, HCl)을 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. MS (ESI) $m/z = 246.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[834] 제조예 41: 메틸 5-메틸-6-옥소-1-페닐피리다진-3-카복실레이트

[835]



[836] 디옥산 (3 mL) 중 중간체 F (200 mg, 647.01 μmol), 디메틸아연 (30.88 mg, 323.51 μmol) 및 Pd(dppf)Cl_2 (94.68 mg, 129.40 μmol)의 혼합물 탈기하고 N_2 로 3회 퍼징한 후, 혼합물을 80 °C에서 1 시간 동안 N_2 분위기 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (10 mL)에 붓고 EtOAc (20 mL X 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (30 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 조생성물을 얻었다. 조생성물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피 (10% EtOAc in PE)로 정제하여 중간체 AO (55 mg, 32.89% 수율)를 갈색 고체로 수득하였다. MS (ESI) $m/z = 245.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

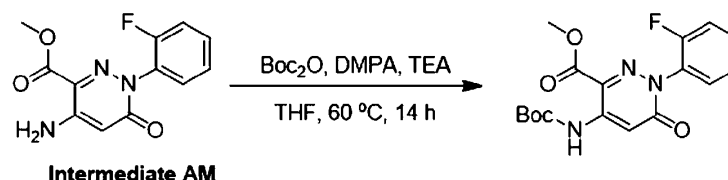
[837] 제조예 42: 메틸

4-[tert-부톡시카보닐(메틸)아미노]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트

[838] 단계 1: 메틸

4-(tert-부톡시카보닐아미노)-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트의 합성

[839]

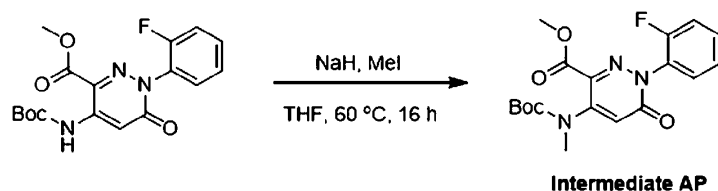


[840] THF (2 mL) 중의 중간체 AM (300mg, 1.14mmol), DMAP (69.62mg, 569.86 μmol), TEA (172.99mg, 1.71mmol) 및 Boc_2O (298.49 mg, 1.37 mmol)의 혼합물을 60 °C에서 14시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (50mL)로 희석하고, EtOAc(50mL X 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수 (50mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조하고 감압 하에 농축하여 메틸 4-(tert-부톡시카보닐아미노)-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트 (558 mg, 조생성물)를 황색 오일로서 수득하였다. MS (ESI) $m/z = 364.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

[841] 단계 2: 메틸

4-[tert-부톡시카보닐(메틸)아미노]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트의 합성

[842]



[843]

THF (10 mL) 중 메틸 4-(tert-부톡시카보닐아미노)-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트 (558 mg, 조생성물)의 혼합물에 NaH (184.27 mg, 4.61 mmol, 60% 순도)를 0 °C에서 0.5 시간 동안 N₂ 분위기 하에서 첨가한 후, MeI (1.09 g, 7.68 mmol)을 첨가하고 혼합물을 60 °C에서 16 시간 동안 N₂ 분위기 하에서 교반하였다. 혼합물을 물 (50 mL)로 희석하고 EtOAc (50 mL X 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 잔사를 얻었다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 (PE/EtOAc = 5/1)으로 정제하여 중간체 AP (220 mg, 51.14% 2-단계 수율)를 황색 고체로 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 7.55-7.62 (m, 2H), 7.36-7.48 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 1.40 (s, 9H); MS (ESI) m/z = 378.2 [M+H]⁺.

[844]

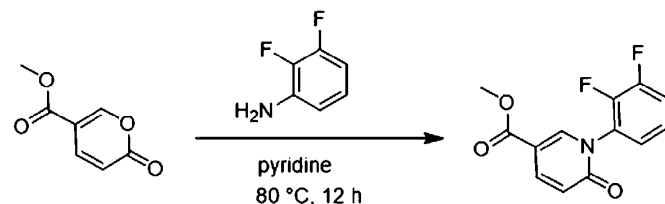
제조예 43: 1-(2,3-디플루오로페닐)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카복실산

[845]

단계 1: 메틸

1-(2,3-디플루오로페닐)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카복실레이트의 합성

[846]



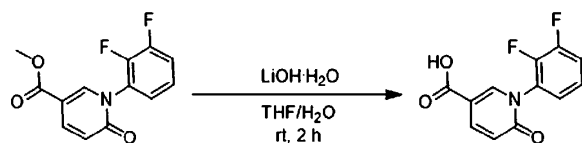
[847]

피리딘 (2 mL) 중의 메틸 2-옥소-2H-피란-5-카복실레이트 (100 mg, 0.65 mmol) 및 2,3-디플루오로아닐린 (84 mg, 0.65 mmol)의 혼합물을 80°C에서 밤새 교반하였다. DW를 첨가하고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 물 및 1 N HCl로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조하여, 여과하고, 감압 농축하여 조생성물을 수득하였다. 메틸 1-(2,3-디플루오로페닐)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카복실레이트 (51 mg, 조생성물)를 황색 고체로 수득하여 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. LC/MS (ESI) m/z = 266.1 [M+H]⁺.

[848]

단계 2: 1-(2,3-디플루오로페닐)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카복실산의 합성

[849]

**Intermediate AQ**

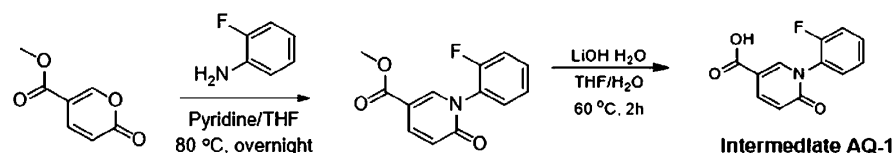
[850]

THF (4 mL) 및 H₂O (2 mL) 중의 메틸 1-(2,3-다이플루오로페닐)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카복실레이트 (90 mg, 0.34 mmol)의 용액에 LiOH·H₂O (35.6 mg, 0.84 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물에 붓고 EtOAc로 추출하였다. 수층을 1N HCl 수용액으로 pH 3 내지 4로 조정 한 뒤, EtOAc (10 mL X 2)로 추출하였다. 유기층을 물 (20 mL) 및 염수 (20 mL)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 농축하여 중간체 AQ (43.9 mg, 51.5% 수율)을 백색 고체로 수득하였다. LC/MS (ESI) m/z = 266.1 [M+H]⁺.

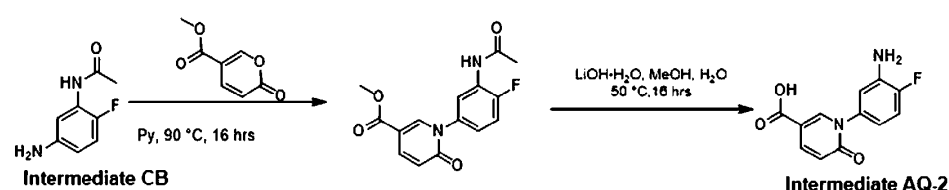
[851]

또한 중간체 AQ와 동일한 방법으로 중간체 AQ-1, AQ-2, AQ-3 및 AQ-4를 제조하였다.

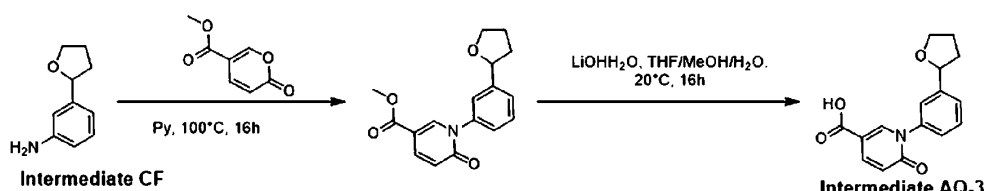
[852]

**Intermediate AQ-1**

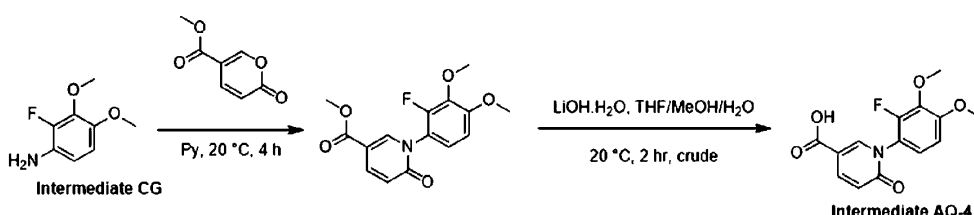
[853]

**Intermediate AQ-2**

[854]

**Intermediate AQ-3**

[855]

**Intermediate AQ-4**

[856]

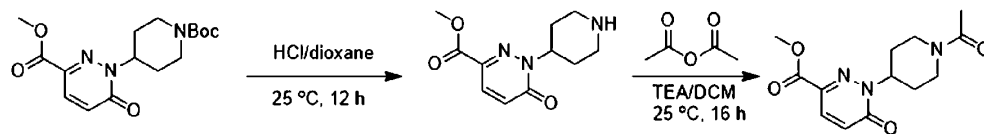
제조예 44:

1-(1-아세틸피페리딘-4-일)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카르복실산

[857]

단계 1: 메틸 1-(1-아세틸-4-피페리딜)-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트의 합성

[858]

**Intermediate G-3**

[859]

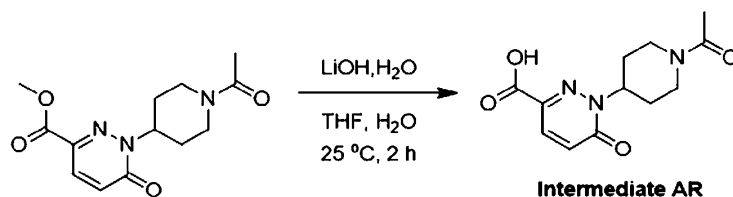
중간체 G-3의 Boc기를 탈보호화하였다. 이어서, DCM (6 mL) 중의 메틸 6-옥소-1-(4-피페리딜)피리다진-3-카르복실레이트 (100 mg, 421.49 μmol), Ac_2O (60.00 mg, 587.73 μmol) 및 TEA (127.95 mg, 1.26 mmol)의 혼합물을 탈기하고 N_2 로 3회 퍼징한 다음, N_2 분위기 하에 25 °C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (30 mL)에 붓고, EtOAc (30 mL X 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수 (30 mL X 2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조하고, 감압 하에 농축하여 조 생성물을 얻었다. 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (PE 중 97% EtOAc)로 정제하여 메틸 1-(1-아세틸-4-피페리딜)-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트 (184.9 mg, 63.16% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) $m/z = 280.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

[860]

단계 2:

1-(1-아세틸피페리딘-4-일)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카르복실산의 합성

[861]

**Intermediate AR**

[862]

제조예 43의 단계 2와 동일한 방법으로 중간체 AR을 수득하였다.

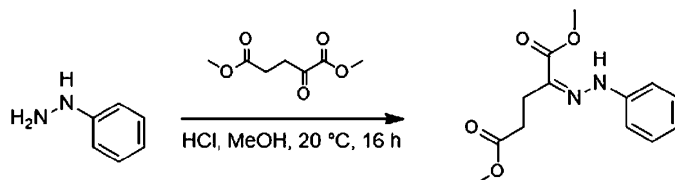
[863]

제조예 45: **1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복실산**

[864]

단계 1: 디메틸 (2Z)-2-(페닐하이dra조노)펜탄디오에이트의 합성

[865]



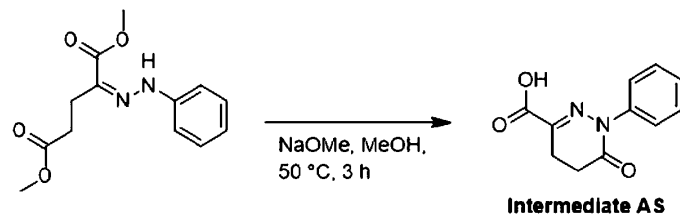
[866]

MeOH (2 mL) 중 디메틸 2-옥소펜탄디오에이트 (200 mg, 1.15 mmol), 페닐하이dra진 (124.36 mg, 1.15 mmol, 113.06 μL) 및 HCl (23.29 mg, 230.00 μmol , 22.84 μL)의 혼합물을 탈기하고 N_2 로 3회 퍼징한 후, 혼합물을 20 °C에서 16 시간 동안 N_2 분위기 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (30 mL)에 붓고 EtOAc (30 mL X 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 조 생성물을 얻었다. 잔사를 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피 (12% EtOAc in PE)로 정제하여 디메틸 (2Z)-2-(페닐하이dra조노)펜탄디오에이트 (400 mg, 64.88% 수율)를 황색 오일로

수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.36 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.89 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 265.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[867] 단계 2: 6-옥소-1-페닐-4,5-디하이드로피리다진-3-카복실산의 합성

[868]



[869] MeOH (1 mL) 중 디메틸 (2Z)-2-(페닐하이드라조노)펜탄디오에이트 (270 mg, 1.02 mmol) 및 NaOMe (66.23 mg, 1.23 mmol)의 혼합물 탈기하고 N_2 로 3회 퍼징한 후, 혼합물을 50 °C에서 3 시간 동안 N_2 분위기 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (30 mL)에 붓고 EtOAc (30 mL X 3)로 추출하였다. 수층을 1 N HCl 수용액으로 pH = 3-4로 조절한 후, EtOAc (30 mL X 3)로 추출하였다. 유기층을 물 (30 mL) 및 염수 (30 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축시켜 잔사를 수득하였다. 중간체 AS (100 mg, 13.80% 수율)를 황색 오일로 수득하여 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. MS (ESI) m/z = 218.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

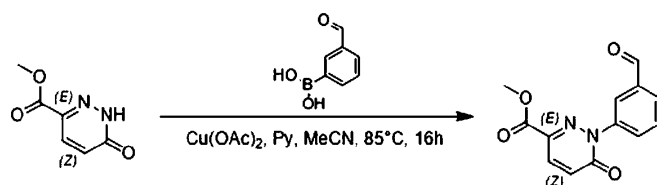
[870] **제조예 46 : 메틸**

6-옥소-1-[3-(5-트리메틸실릴이속사졸-3-일)페닐]피리다진-3-카복실레이트

[871] 단계 1: 메틸

1-(3-포르밀페닐)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복실레이트의 합성

[872]



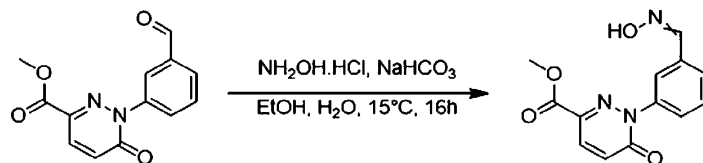
[873] 제조예 11과 동일한 방법으로 메틸

1-(3-포르밀페닐)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복실레이트를 수득하였다. MS (ESI) m/z = 258.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[874] 단계 2: 메틸

1-[3-(하이드록시이미노메틸)페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트의 합성

[875]



[876] H_2O (5 mL) 중 NaHCO_3 (39.04 mg, 464.70 μmol , 18.07 μL)의 용액에 $\text{NH}_2\text{OH.HCl}$ (32.29 mg, 464.70 μmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 EtOH (5 mL) 중 메틸

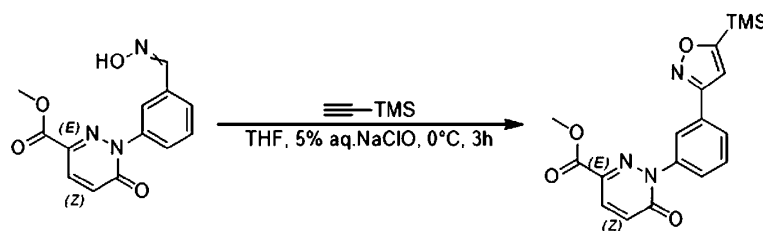
1-(3-포르밀페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트 (100 mg, 387.25 μmol)의 강하게 교반되는 현탁액에 15 °C에서 15 시간 동안 첨가하였다. 생성물을 여과하였다. 그 후 여액을 물 (20mL)에 붓고 EtOAc (20mLX4)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (520mLX2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 메틸

1-[3-(하이드록시이미노메틸)페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트 (조생성물, 100 mg, 317.70 μmol , 82.04% 수율)를 수득하였다. MS (ESI) m/z = 273.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[877] 단계 3: 메틸

6-옥소-1-[3-(5-트리메틸실릴이속사졸-3-일)페닐]피리다진-3-카복실레이트의 합성

[878]



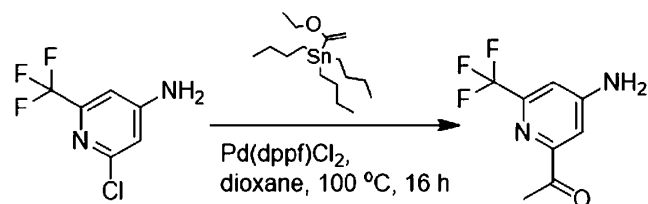
Intermediate AT

[879] THF (1 mL) 중 에터닐(트리메틸)실란 (107.84 mg, 1.10 mmol, 152.10 μL) 및 NaClO (0.6 mL, 5% 순도)의 용액에 THF (1 mL) 중에서 얻어진 메틸 1-[3-(하이드록시이미노메틸)페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트 (100 mg, 365.97 μmol)의 용액을 0°C에서 첨가하고, 혼합물을 3 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (50 mL)에 붓고 EtOAc (50 mLX3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (30 mLX2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 조생성물을 얻었다. 잔사를 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피 (18% EtOAc in PE)로 정제하여 중간체 AT (35 mg, 76.38 μmol , 20.87% 수율)를 흰색 고체로 수득하였다. MS (ESI) m/z = 370.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[880] 제조예 47: 2-[(1S)-1-아미노메틸]-6-(트리플루오르메틸)피리딘-4-아민 및 2-[(1R)-1-아미노메틸]-6-(트리플루오르메틸)피리딘-4-아민

[881] 단계 1: 1-[4-아미노-6-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]에탄온의 합성

[882]



[883] 1-트리부틸(1-에톡시비닐)스타난 (2.23 g, 2.09 mmol) 및 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (93.1 mg, 127 μmol)를 디옥산 (5 mL) 중의 2-클로로-6-(트리플루오로메틸)피리딘-4-아민 (500 mg, 2.54 mmol)의 혼합물에 첨가하고, 탈기시키고 N_2 로 3회 퍼징한 후 N_2 대기하에 100 °C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물에 1N HCl 용액 (3 mL)을

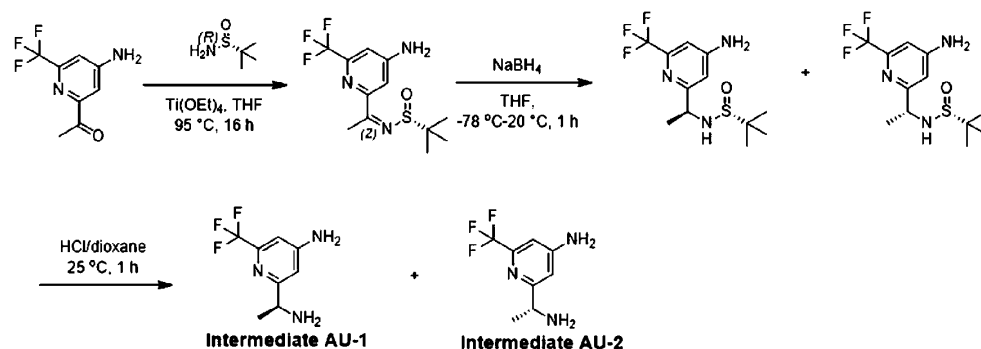
첨가하고 25 °C에서 30분간 교반하였다. 포화된 CsF 수용액 (30 mL) 첨가해 켄칭시킨 후 EtOAc (10 mL X 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수로 세척하여, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압 농축하여 잔사를 수득하였으며, 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (PE 중 20% EtOAc)로 정제하여 1-[4-아미노-6-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]에탄온 (420 mg, 80.0% 수율)을 황색 오일로 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 7.37 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 2.70 (s, 3H).

[884] 단계 2 내지 4:

(R)-N-[(1S)-1-[4-아미노-6-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]에틸]-2-메틸-프로판-2-설피나미드 및

(R)-N-[(1R)-1-[4-아미노-6-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]에틸]-2-메틸-프로판-2-설피나미드의 합성

[885]

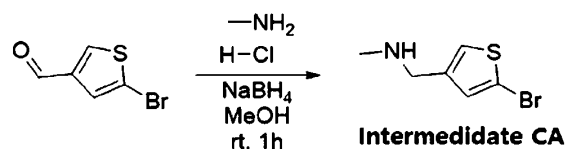


[886] 제조예 2의 단계 2 내지 4와 동일한 방법으로 중간체 AU-1 및 AU-2를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.28 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 6.91 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.38 - 4.27 (m, 1H), 1.44 (d, J = 6.8 Hz, 3H). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.28 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 6.91 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.38 - 4.27 (m, 1H), 1.44 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

[887]

[888] 제조예 I: 1-(5-브로모티오펜-3-일)-N-메틸메탄아민

[889]



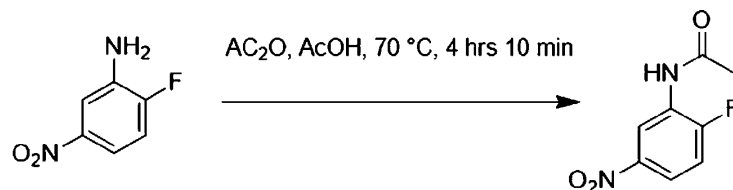
[890] 메탄올 (5 mL) 중의 5-브로모티오펜-3-카르보알데하이드 (0.3 mL, 2.75 mmol)의 용액에 메틸아민 하이드로클로라이드 (223 mg, 3.30 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15 분 동안 교반하고 0°C로 냉각하였다. 혼합물에 소듐 보로하이드라이드 (104 mg, 2.75 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 물로 켄칭시키고 감압 농축하였다. 잔사를 DCM으로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO 상에서 건조하고 감압 농축하였다. 플래시 크로마토그래피

(DCM 중의 0-5% 메탄올)로 정제하여 중간체 CA (58.7 mg, 10.4% 수율)를 갈색 액체로 수득하였다. ^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.26 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 9.7, 2.6 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.61 - 7.54 (m, 1H), 7.54 - 7.47 (m, 2H), 7.46 - 7.42 (m, 2H), 7.41 - 7.31 (m, 4H), 6.66 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 5.20 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 4.05 (s, 2H), 2.63 (s, 3H), 1.56 (d, J = 7.1 Hz, 3H); LC/MS m/z = 206 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[891] 제조예 II: N-(5-아미노-2-플루오로-페닐)아세트아미드

[892] 단계 1: N-(2-플루오로-5-니트로-페닐)아세트아미드의 합성

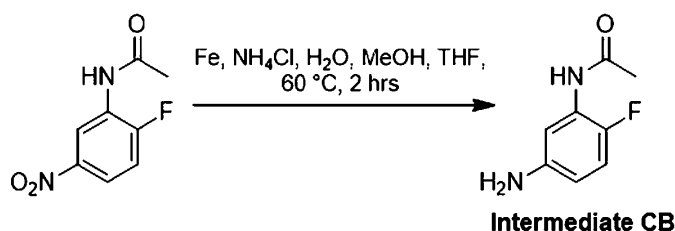
[893]



[894] AcOH (4 mL) 중의 2-플루오로-5-니트로-아닐린 (2.0 g, 12.8 mmol)의 혼합물을 70°C에서 10 분 동안 교반하였다. Ac_2O (2.62 g, 25.6 mmol)를 첨가한 후 혼합물을 70°C에서 4 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 여액을 진공 농축하여 N-(2-플루오로-5-니트로-페닐)아세트아미드 (2.27 g, 89% 수율)를 백색 고체로 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 10.18 (s, 1H), 9.00 (dd, J = 2.8, 6.8 Hz, 1H), 8.05 - 8.00 (m, 1H), 7.56 (dd, J = 9.2, 10.4 Hz, 1H), 2.16 (s, 3H).

[895] 단계 2: N-(5-아미노-2-플루오로-페닐)아세트아미드의 합성

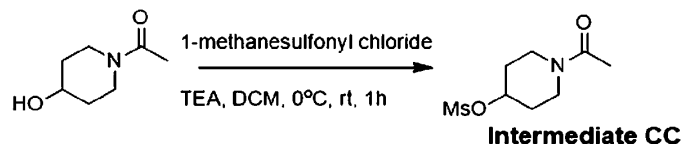
[896]



[897] THF (8 mL) 중의 N-(2-플루오로-5-니트로-페닐)아세트아미드 (2.27 g, 11.4 mmol), Fe (3.20 g, 57.2 mmol), NH_4Cl (6.13 g, 114.5 mmol)의 혼합물에 H_2O (4 mL) 및 메탄올 (32 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 60°C에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 메탄올 (100 mL)에 희석하고 셀라이트로 여과하였다. 여액을 진공 농축하여 중간체 CB (1.75 g, 90% 수율)를 황색 고체로 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 9.40 (s, 1H), 7.12 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.84 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 6.32 - 6.18 (m, 1H), 4.96 (s, 2H), 2.04 (s, 3H).

[898] 제조예 III: 1-아세틸피페리딘-4-일 메탄설포네이트

[899]

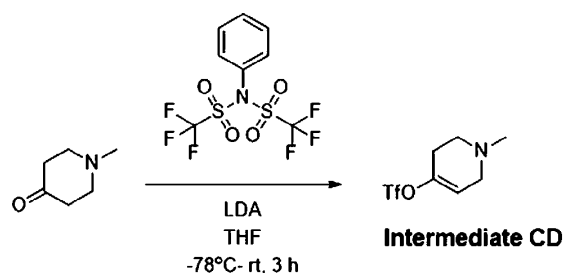


[900] DCM (3 mL) 중의 1-(4-하이드록시피페리딘-1-일)에탄-1-온 (200 mg, 1.39

mmol)의 용액에 트리에틸아민 (0.29 mL, 2.09 mmol)을 첨가하였다. 메탄설폰닐 클로라이드 (0.11 mL, 1.39 mmol)를 0°C에서 반응 혼합물에 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. DW를 반응 혼합물에 첨가한 후 MC로 추출하였다. 조합한 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하여 중간체 CC (240 mg, 78% 수율)를 수득하였다. LC/MS m/z = 222.1 [M+H]⁺.

[901] 제조예 IV: 1-메틸-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일
트리플루오로메탄설포네이트

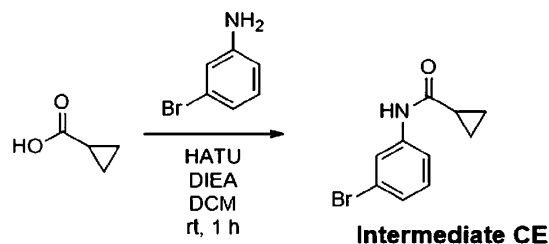
[902]



[903] HF (10 mL) 중의 1-메틸피페리딘-4-온 (0.92 g, 8.13 mmol)의 용액에 LDA (THF/헥산 중의 1.0 M, 8.13 mL)를 -78°C에서 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온하고 30 분 동안 교반하였다. 용액을 -78°C로 한 번 더 냉각시키고, 1,1,1-트리플루오로-N-페닐-N-((트리플루오로메틸)설포닐)메탄설폰아미드 (4.36 g, 12.2 mmol)를 한번에 첨가하였다. 용액을 실온으로 가온하고 3 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물에 붓고 에테르로 추출하였다. 유기층을 무수 Na₂ SO₄ 상에서 건조하고 감압 농축하여 조생성물을 수득하였다. 잔사를 플래시 크로마토그래피 (Hx 중의 0-20% EtOAc)로 정제하여 중간체 CD (1.22 g, 61.3%)를 수득하였다. LC/MS m/z = 246 [M+H]⁺.

[904] 제조예 V: N-(3-브로모페닐)사이클로프로판카복사미드

[905]

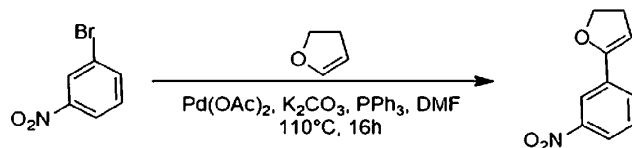


[906] DCM (5 mL) 중의 사이클로프로판카복실산 (253 μL, 3.20 mmol)의 용액에 HATU (1.66 g, 4.36 mmol), DIEA (1.01 mL, 5.81 mmol) 및 3-브로모아닐린 (0.5 g, 2.91 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 침전물을 여과하여 수집하고 DCM으로 세척하였다. 플래시 크로마토그래피 (Hx 중의 25-50% EtOAc)로 정제하여 중간체 CE (0.98 g, 140%)를 수득하였다. LC/MS m/z = 240 [M+H]⁺.

[907] 제조예 VI: 3-테트라하이드로퓨란-2-일아닐린

[908] 단계 1: 5-(3-니트로페닐)-2,3-디하이드로푸란의 합성

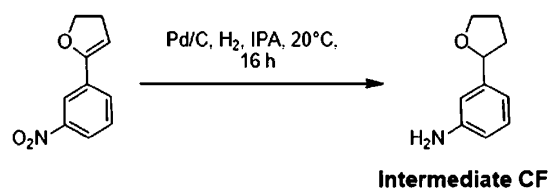
[909]



[910] DMF (20 mL) 중 1-브로모-3-니트로-벤젠 (2.0 g, 9.90 mmol), 2,3-디하이드로푸란 (3.47 g, 49.5 mmol), Pd(OAc)₂ (222 mg, 990 μmol), PPh₃ (519 mg, 1.98 mmol) 및 K₂CO₃ (13.6 g, 99.0 mmol)의 혼합물을 110°C에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 여액에 물 (50 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 EA (3 x 20 mL)로 추출하였다. 유기층을 조합하고, 포화 NaCl 용액 (2 x 30 mL)으로 세척한 후 진공에서 농축시켰다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/0에서 10/1)로 정제하여 5-(3-니트로페닐)-2,3-디하이드로푸란 (1.1 g, 58% 수율)을 황색 오일로 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.21 - 8.11 (m, 2H), 7.65 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.57 - 7.48 (m, 1H), 6.12 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.90 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 5.02 - 4.89 (m, 1H), 4.87 - 4.78 (m, 1H).

[911] 단계 2: 3-테트라하이드로푸란-2-일아닐린의 합성

[912]

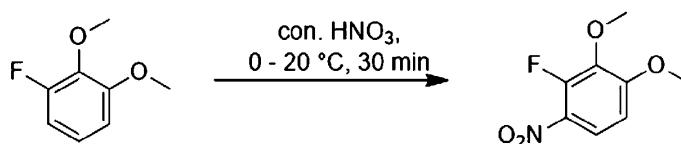


[913] IPA (10 mL) 중 5-(3-니트로페닐)-2,3-디하이드로푸란 (0.9 g, 4.71 mmol)의 용액에 Pd/C (90 mg, 5% 순도)를 N₂ 분위기에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 20 °C에서 16 시간 동안 15 psi의 H₂ 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 여액을 진공에서 농축시켜 중간체 CF (0.7 g, 91% 수율)를 황색 검으로 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.12 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.75 - 6.65 (m, 2H), 6.60 - 6.55 (m, 1H), 4.82 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.13 - 4.04 (m, 1H), 3.96-3.88 (m, 1H), 2.36 - 2.22 (m, 1H), 2.03 - 1.93 (m, 2H), 1.84-1.79 (m, 1H).

[914] **제조예 VII: 2-플루오로-3,4-디메톡시-아닐린**

[915] 단계 1: 3-플루오로-1,2-디메톡시-4-니트로-벤젠의 합성

[916]

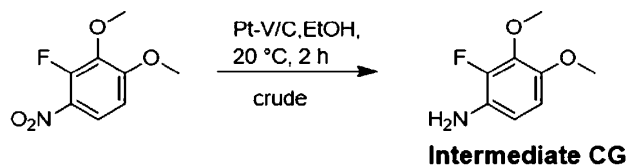


[917] 1-플루오로-2,3-디메톡시-벤젠 (300 mg, 1.92 mmol)에 HNO₃ (5.6 mL)를 0 °C에서 적가하였다. 혼합물을 0 °C에서 15 분 동안 교반하고 20 °C에서 15 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음에 붓고 생성 고체를 여과하고, 물로 세척하고

감압 하에서 농축시켜 잔사를 얻었다. 잔사를 Prep-TLC (SiO₂, PE: EtOAc = 10: 1)로 정제하여 3-플루오로-1,2-디메톡시-4-니트로-벤젠 (120 mg, 31% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7.97 (dd, *J* = 8.4, 9.6 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J* = 1.6, 9.6 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.85 (s, 3H).

[918] 단계 2: 2-플루오로-3,4-디메톡시-아닐린의 합성

[919]



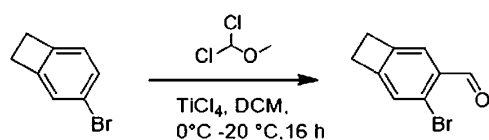
[920] EtOH (5 mL) 중 3-플루오로-1,2-디메톡시-4-니트로-벤젠 (120 mg, 597 μmol)의 용액에 Pt-V/C (16 mg)를 N₂ 분위기 하에서 첨가하였다. 현탁액을 탈기하고 H₂로 3회 퍼징하였다. 그 후 혼합물을 H₂ (15 Psi) 하에서 1 시간 동안 20 °C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 여액을 감압 하에서 농축시켜 중간체 CG (100 mg, 조생성물)을 갈색 액체로 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 6.59 (dd, *J* = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 6.47 - 6.38 (m, 1H), 4.70 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.68 (s, 3H).

[921] **제조예 VIII:**

4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)바이사이클로[4.2.0]옥타-1,3,5-트리엔-3-카브알데하이드

[922] 단계 1: 4-브로모바이사이클로[4.2.0]옥타-1,3,5-트리엔-3-카브알데하이드의 합성

[923]

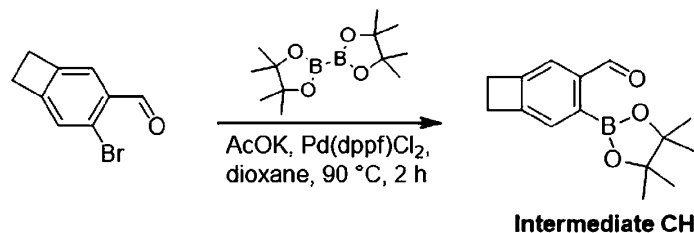


[924] DCM (6 mL) 중 디클로로(메톡시)메탄 (251.21 mg, 2.19 mmol) 및 TiCl₄ (497.40 mg, 2.62 mmol)의 용액에 DCM (2 mL) 중 3-브로모바이사이클로[4.2.0]옥타-1,3,5-트리엔 (200 mg, 1.09 mmol)을 0 °C에서 적가하였다. 반응 혼합물을 20 °C에서 16 시간 동안 N₂ 하에서 교반하였다. 차가운 5% HCl 수용액 (20 mL)을 혼합물에 0 °C에서 첨가하고, 15 분 동안 교반하였다. CH₂Cl₂ (20 X 3 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 잔사를 얻었다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (1% EtOH in PE)로 정제하여 4-브로모바이사이클로[4.2.0]옥타-1,3,5-트리엔-3-카브알데하이드 (180 mg, 33.77% 수율)를 황색 고체로 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 10.23 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.26 - 3.21 (m, 2H), 3.18 - 3.13 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* = 212.8 [M+1+H]⁺.

[925] 단계 2:

4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)바이사이클로[4.2.0]옥타-1,3,5-트리엔-3-카르보알데하이드의 합성

[926]



[927] 디옥산 (2 mL) 중

4-브로모바이사이클로[4.2.0]옥타-1,3,5-트리엔-3-카르보알데하이드 (50 mg, 236.91 μmol) 및

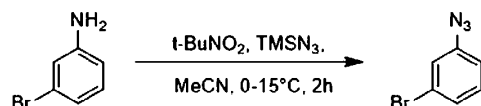
4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (120.32 mg, 473.81 μmol)의 혼합물에 AcOK (69.75 mg, 710.72 μmol) 및 Pd(dppf)Cl₂ (17.33 mg, 23.69 μmol)을 첨가하였다. 혼합물을 90 °C에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (30 mL)에 붓고 EtOAc (30 mL X 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 잔사를 얻었다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (2% EtOAc in PE)로 정제하여 중간체 CH (52 mg, 67.44% 수율)를 황색 오일로 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 10.26 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 3.22 (s, 4H), 1.33 (s, 12H); MS (ESI) *m/z* = 259.0 [M+2+H]⁺.

[928] 제조예 IX:

5-메틸-1-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸

[929] 단계 1: 1-아지도-3-브로모벤젠의 합성

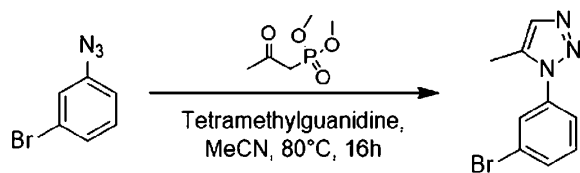
[930]



[931] MeCN (20 mL) 중의 3-브로모아닐린 (2 g, 11.63 mmol, 1.27 mL) 용액을 얼음을 이용해 0 °C 낮추고, t-BuONO₂ (1.44 g, 13.95 mmol, 1.66 mL)을 넣고, TMSN₃ (1.61 g, 13.95 mmol, 1.83 mL)을 연달아 천천히 추가하면서 교반하였다. 반응액을 15 °C에서 2 시간 교반 후, TLC (EtOAc: Petroleum ether = 0: 1)을 이용하여 반응이 완결되었음을 확인하였다. 워크업 과정없이 바로 감압하에서 농축 후 실리카 겔 크로마토그래피 (0% EtOAc in Petroleum ether)로 정제하여 1-아지도-3-브로모벤젠 (1.56 g, 67.4% 수율)을 노란색 오일로 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.40 - 7.34 (m, 2H), 7.34 - 7.30 (m, 1H), 7.13 (td, *J* = 2.0, 7.2 Hz, 1H); LC/MS (ESI) *m/z* = 318.3 [M+H]⁺

[932] 단계 2: 1-(3-브로모페닐)-5-메틸-트리아졸의 합성

[933]

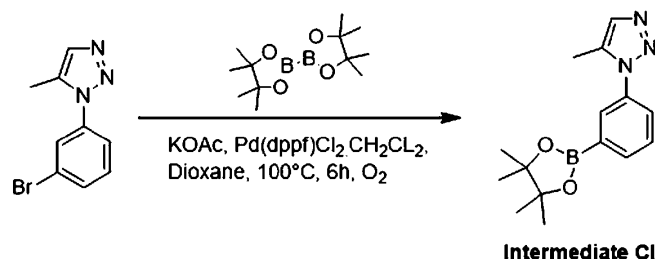


[934] MeCN (10 mL) 중 1-아지도-3-브로모-벤젠 (800 mg, 4.04 mmol)의 용액에 테트라메틸구아니딘 (1.40 g, 12.12 mmol) 및 1-디메톡시포스포릴프로판-2-온 (671.09 mg, 4.04 mmol, 554.62 μ L)을 첨가하였다. 혼합물을 80 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (50 mL)에 붓고 EtOAc (30 mLX3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (30 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 잔사를 얻었다. 잔사를 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피 (15% EtOAc in PE)로 정제하여 1-(3-브로모페닐)-5-메틸-트리아졸 (350 mg, 1.32 mmol, 32.73% 수율)을 황색 고체로 수득하였다. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 7.89 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.81 - 7.77 (m, 1H), 7.71 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.67 - 7.63 (m, 1H), 7.60 - 7.55 (m, 1H), 2.34 (d, J = 0.4 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 238.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[935] 단계 3:

5-메틸-1-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸의 합성

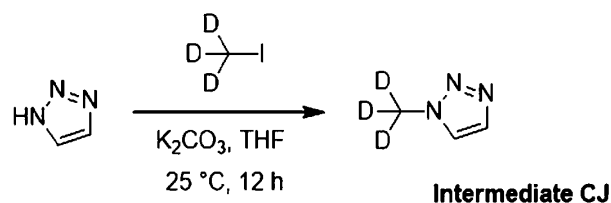
[936]



[937] 제조예 VIII의 단계 2와 동일한 방법으로 중간체 CI를 수득하였다. MS (ESI) m/z = 285.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[938] 제조예 X: 1-(삼중수소메틸)트리아졸

[939]



[940] THF (25mL) 중 1H-트리아졸 (1.99g, 28.74 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (7.95g, 57.49 mmol) 및 삼중수소(요오도)메탄 (5g, 2.15 mL, 34.49 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 25 °C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (20 mL)에 붓고, EtOAc (30mL x 3)로 추출하였다. 조합한 유기 층을 염수(20 mL X 2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조하고 감압 하에 농축하여 (조 생성물, 800 mg, 32.32% 수율)을

황색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 8.06 (s, 1H), 7.70 (s, 1H).

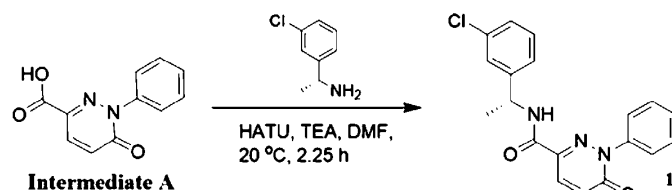
[941]

[942] [실시예]

[943] 실시예 1:

N-[(1R)-1-(3-클로로페닐)에틸]-6-옥소-1-페닐-피리다진-3-카복사미드

[944]

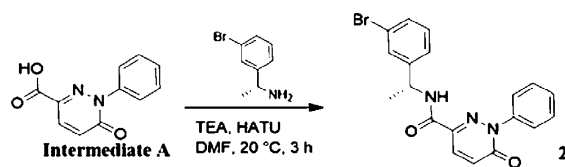


[945] DMF (1.5 mL) 중의 중간체 A (60 mg, 278 μmol) 용액에 HATU (158 mg, 416 μmol) 및 TEA (84.3 mg, 833 μmol)를 첨가하고, 혼합물을 20°C에서 15분 동안 교반하였다. 혼합물에 (1R)-1-(3-클로로페닐)에탄아민 (51.8 mg, 333 μmol)을 첨가하고, N_2 하에 20°C에서 약 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (10 mL)에 붓고 EtOAc로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수로 세척하여, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 농축하여 조생성물을 수득하였으며, 이를 prep-HPLC (Phenomenex Luna C18 100*30 mm*3 μm , 이동상: [물 (0.225%FA)-ACN]; B%: 45%-75%, 8분)로 정제하였다. CH_3CN 을 감압 하에서 제거하고, 남은 용매를 동결건조에 의해 제거하여 백색 고체의 실시예 1의 화합물 (46.1 mg, 47.0% 수율)을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.70-7.64 (m, 2H), 7.57-7.52 (m, 2H), 7.50-7.44 (m, 2H), 7.35 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 7.31-7.26 (m, 1H), 7.14 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.17-5.08 (m, 1H), 1.47 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 354.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[946] 실시예 2:

N-[(1R)-1-(3-브로모페닐)에틸]-6-옥소-1-페닐-피리다진-3-카복사미드

[947]



[948] DMF (10 mL) 중의 중간체 A (1.00 g, 4.63 mmol) 용액에 HATU (2.64 g, 6.94 mmol) 및 TEA (1.40 g, 13.88 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 15분 동안 교반하였다. 혼합물에 (1R)-1-(3-브로모페닐)에탄아민 (1.11 g, 5.55 mmol)을 첨가한 다음, 혼합물을 N_2 대기 하의 20°C에서 약 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (25 mL)에 붓고 EtOAc로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조하고 감압하에 농축하여 조생성물 (1.00 g)을 수득하였다. 조생성물 (50 mg)을 prep-HPLC (Phenomenex Luna C18 100 * 30mm *

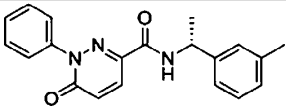
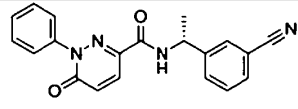
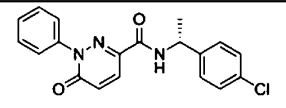
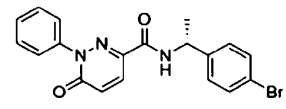
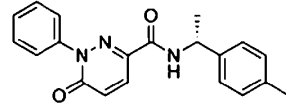
3 μ m, 이동상 : [물 (0.225% FA)-ACN]; B% : 50%-80%, 8분)으로 정제하였다. 감압 하에 CH₃CN을 제거하고 남은 용매를 동결 건조로 제거하여 실시예 2의 화합물 (9.9 mg, 10.76% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.92 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.71-7.64 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.56 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.51-7.45 (m, 1H), 7.45-7.37 (m, 2H), 7.34-7.23 (m, 1H), 7.14 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.12 (quin, *J* = 7.2, 14.8 Hz 1H), 1.47 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); LC/MS (ESI) *m/z* = 400.3 [M+H]⁺.

[949] 실시예 3 내지 10

[950] 실시예 2에서 (1R)-1-(3-브로모페닐)에탄아민 대신에 적절한 아민 화합물을 사용한 점을 제외하고, 실시예 2와 동일한 방법으로 하기 표의 화합물을 제조하였다.

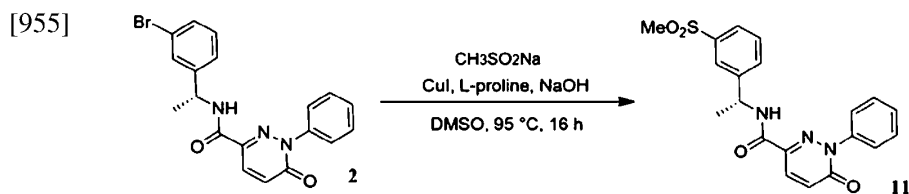
[951] [표 1]

[952]

No.	Structure/Name	Spectral Data
3	 (R)-6-옥소-1-페닐-N-(1-(<i>m</i>-톨릴)에틸)-1,6-다하이드로피리다진-3-카복스아미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.77 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.57-7.51 (m, 2H), 7.50-7.44 (m, 1H), 7.23-7.11 (m, 4H), 7.03 (br d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 5.10 (quin, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.46 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) <i>m/z</i> = 334.3 [M+H] ⁺
4	 (R)-N-(1-(3-시아노페닐)에틸)-6-옥소-1-페닐-1,6-다하이드로피리다진-3-카복스아미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.90 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.90-7.84 (m, 2H), 7.72 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 7.69-7.66 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H), 7.50-7.45 (m, 1H), 7.14 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 5.17 (quin, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 1.49 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) <i>m/z</i> = 345.3 [M+H] ⁺
5	 (R)-N-(1-(4-클로로페닐)에틸)-6-옥소-1-페닐-1,6-다하이드로피리다진-3-카복스아미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.66 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.55 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.49-7.45 (m, 1H), 7.43-7.35 (m, 4H), 7.14 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 5.12 (quin, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 1.46 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) <i>m/z</i> = 354.3 [M+H] ⁺
6	 (R)-N-(1-(4-브로모페닐)에틸)-6-옥소-1-페닐-1,6-다하이드로피리다진-3-카복스아미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.92-8.82 (m, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.59-7.43 (m, 5H), 7.34 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.14 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 5.10 (quin, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 1.46 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) <i>m/z</i> = 398.2 [M+H] ⁺
7	 (R)-6-옥소-1-페닐-N-(1-(<i>p</i>-톨릴)에틸)-1,6-다하이드로피리다진-3-카복스아미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.73 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 7.69-7.63 (m, 2H), 7.57-7.50 (m, 2H), 7.49-7.43 (m, 1H), 7.26 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.16-7.08 (m, 3H), 5.09 (quin, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.45 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) <i>m/z</i> = 334.4 [M+H] ⁺

[953]	N-[(1R)-1-(2-나프틸)에틸]-6-옥소-1-페닐-피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.93 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.92-7.85 (m, 5H), 7.70-7.66 (m, 2H), 7.59-7.45 (m, 6H), 7.14 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 5.31 (quin, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 1.58 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) <i>m/z</i> = 370.4 [M+H] ⁺
	N-[(1R)-1-(1-나프틸)에틸]-6-옥소-1-페닐-피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.99 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.19 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.96-7.87 (m, 2H), 7.83 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.68-7.60 (m, 3H), 7.60-7.50 (m, 4H), 7.50-7.41 (m, 2H), 7.14 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 5.93 (quin, <i>J</i> = 7.2, 14.4 Hz, 1H), 1.61 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H); LC/MS (ESI) <i>m/z</i> = 370.3 [M+H] ⁺
	6-옥소-1-페닐-N-[(1R)-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸]피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.94 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.55 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 7.49 - 7.38 (m, 4H), 7.22 (br d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.14 (d, <i>J</i> = 10.4 Hz, 1H), 5.17 (quin, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 1.48 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) <i>m/z</i> = 404.3 [M+H] ⁺

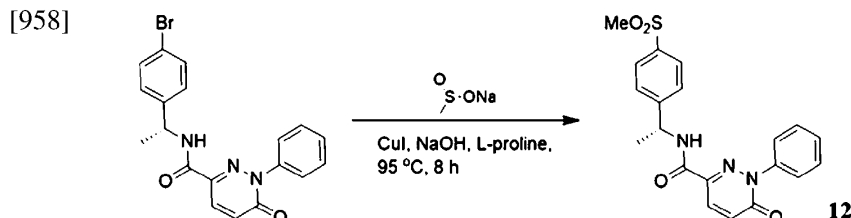
[954] 실시예 11: N-[(1R)-1-(3-메틸설포닐페닐)에틸]-6-옥소-1-페닐-피리다진-3-카복사미드



[956] DMSO (1.5 mL) 중의 실시예 2의 화합물 (50 mg, 125.55 μMol), CH₃SO₂Na (15.38 mg, 150.66 μMol), CuI (2.39 mg, 12.55 μMol), L-프롤린 (2.89 mg, 25.11 μMol) 및 NaOH (1.00 mg, 25.11 μMol)의 혼합물을 탈기하고 N₂로 3회 퍼징한 다음 N₂ 대기 하의 95°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (10 mL)에 붓고 EtOAc로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축하여 조생성물을 수득하였다. 이를 prep-HPLC (Phenomenex Luna C18 100*30 mm*3 μM, 이동상: [물 (0.225% FA)-ACN]; B%: 35%-65%, 8분)로 정제하였다. CH₃CN을 감압 하에서 제거하고 남은 용매를 동결 건조로 제거하여 실시예 11의 화합물 (14.5 mg, 29.06% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.02 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.70-7.64 (m, 2H),

7.64-7.58 (m, 1H), 7.58-7.51 (m, 2H), 7.50-7.44 (m, 1H), 7.14 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.24 (quin, $J = 7.3$ Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 1.51 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H); LC/MS (ESI) $m/z = 398.3$ $[M+H]^+$.

[957] 실시예 12: N-[(1R)-1-(4-메틸설포닐페닐)에틸]-6-옥소-1-페닐-피리다진-3-카복사미드

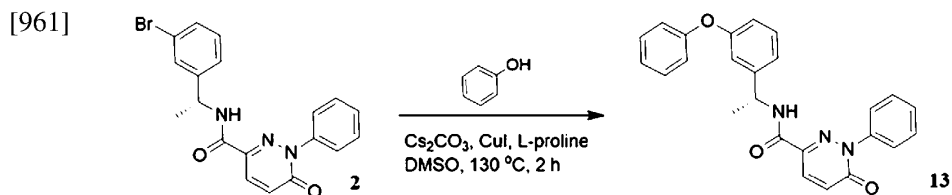


[959] 실시예 2의 화합물 대신에

N-[(1R)-1-(4-브로모페닐)에틸]-6-옥소-1-페닐-피리다진-3-카복사미드를 사용한 점을 제외하고, 실시예 11과 동일한 방법으로 실시예 12의 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.97 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 5.6$ Hz, 3H), 7.66 (s, 4H), 7.55 (s, 2H), 7.14 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.20 (s, 1H), 3.19-3.16 (m, 3H), 1.50 (d, $J = 5.2$ Hz, 3H); LC/MS (ESI) $m/z = 398.3$ $[M+H]^+$.

[960] 실시예 13:

6-옥소-N-[(1R)-1-(3-페녹시페닐)에틸]-1-페닐-피리다진-3-카복사미드

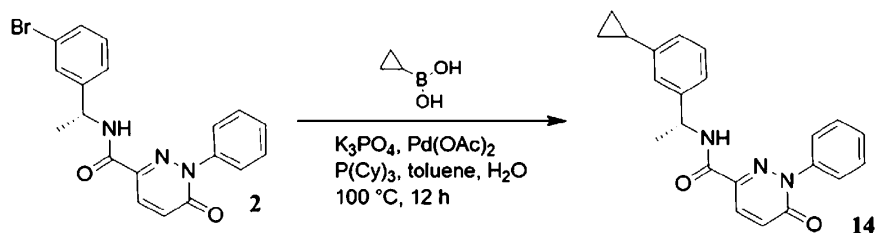


[962] DMSO (2 mL) 중의 실시예 2의 화합물 (100 mg, 251.10 μmol), 페놀 (35.45 mg, 376.65 μmol)의 혼합물, CuI (9.56 mg, 50.22 μmol), Cs_2CO_3 (245.44 mg, 753.29 μmol) 및 L-proline (5.78 mg, 50.22 μmol)의 혼합물을 N_2 분위기 하에서 마이크로웨이브 조사와 함께 130°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (10 mL)에 붓고, 이를 EtOAc로 추출한 다음, 유기층을 모아서 염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고 감압 농축하여 조생성물을 수득하였다. 조생성물을 prep-HPLC (Gemini NX C18 5 μm *10*150mm, 이동상: [ACN/EtOH(0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$)] B%:25%-75%, 30분)로 정제하고, CH_3CN 을 감압 하에 제거하고, 나머지 용매를 동결 건조에 의해 제거하여 실시예 13의 화합물 (2.2 mg, 2.12% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.88-8.79 (m, 1H), 7.89 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.93-7.85 (m, 1H), 7.92-7.84 (m, 1H), 7.68-7.62 (m, 2H), 7.57-7.51 (m, 2H), 7.48 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.39-7.31 (m, 3H), 7.18-7.08 (m, 4H), 7.01-6.95 (m, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.86-6.80 (m, 1H), 5.13 (quin, $J = 7.6$ Hz, 1H), 1.47 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H); LC/MS (ESI) $m/z = 412.3$ $[M+H]^+$.

[963] 실시예 14:

N-[(1R)-1-(3-사이클로프로필페닐)에틸]-6-옥소-1-페닐-피리다진-3-카복사미드

[964]

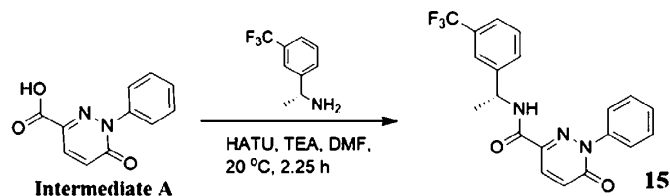


[965] 톨루엔 (1 mL) 및 H₂O (0.1 mL) 중의, 실시예 2의 화합물 (50 mg, 125.55 μ mol), 사이클로프로필보론산 (14.02 mg, 163.21 μ mol), K₃PO₄ (93.27 mg, 439.42 μ mol), Pd(OAc)₂ (2.82 mg, 12.55 μ mol) 및 P(Cy)₃ (7.04 mg, 25.11 μ mol)의 혼합물을 탈기하고 N₂로 3회 퍼징한 후, N₂ 분위기 하에 100°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (20 mL)에 붓고, EtOAc로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축하여 조생성물을 얻었다. prep-HPLC (Phenomenex Luna C18 100*30mm*3 μ m, 이동상: [물(0.225%FA)-ACN]; B%: 48%-78%, 15분)로 정제하고 CH₃CN을 감압 하에 제거하고, 나머지 용매를 동결건조로 제거하여 실시예 14의 화합물 (15.8 mg, 35.01% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, 400MHz, DMSO-d₆) δ 8.79 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.71-7.64 (m, 2H), 7.60-7.50 (m, 2H), 7.50-7.44 (m, 1H), 7.21-7.08 (m, 4H), 6.90 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.09 (quin, *J* = 7.6 Hz, 1H), 1.96-1.80 (m, 1H), 1.45 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.99-0.84 (m, 2H), 0.69-0.57 (m, 2H); LC/MS (ESI) *m/z* = 360.3 [M+H]⁺.

[966] 실시예 15:

6-옥소-1-페닐-N-[(1R)-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]피리다진-3-카복사미드

[967]



[968] DMF (1.5 mL) 중의 중간체 A (40 mg, 185 μ mol) 용액에 HATU (106 mg, 278 μ mol) 및 TEA (56.2 mg, 555 μ mol)를 첨가하고, 20°C에서 15분 동안 교반하였다. 혼합물에 (1R)-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]에탄아민 (42.0 mg, 222 μ mol)을 첨가하고, N₂ 하에 20°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (10 mL)에 붓고 EtOAc로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수로 세척하여, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압 농축하여 조생성물을 수득하였으며, 이를 prep-HPLC (Phenomenex Luna C18 100*30 mm*3 μ m, 이동상: [물 (0.225% FA)-ACN]; B%: 50%-80%, 8분)로 정제하였다. CH₃CN을 감압 하에서 제거하고, 남은 용매를

동결건조에 의해 제거하여 실시예 15의 화합물 (34.4 mg, 48.0% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.72-7.65 (m, 3H), 7.61-7.52 (m, 4H), 7.50-7.45 (m, 1H), 7.14 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.17-5.26 (m, 1H), 1.50 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H); LC/MS (ESI) $m/z = 388.3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

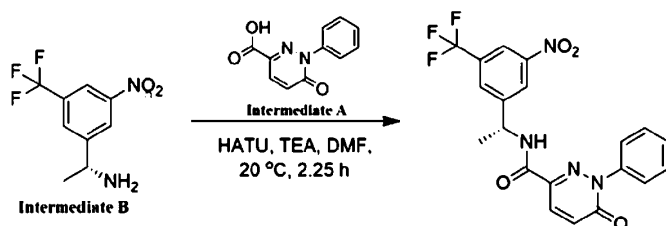
[969] 실시예 16:

N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1-페닐-피리다진-3-카복사미드

[970] 단계 1:

N-[(1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1-페닐-피리다진-3-카복사미드의 합성

[971]

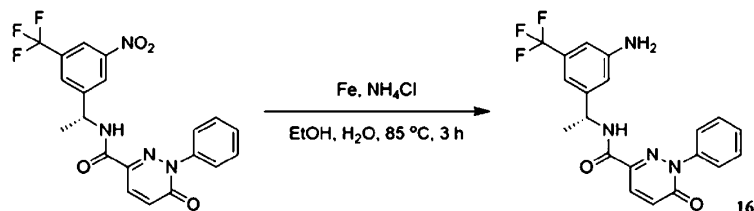


[972] DMF (1.5 mL) 중의 중간체 A (65 mg, 300 μmol) 용액에 HATU (171 mg, 451 μmol) 및 TEA (91.3 mg, 902 μmol)를 첨가하고, 20°C에서 15분 동안 교반하였다. 혼합물에 중간체 B (84.5 mg, 361 μmol)를 첨가하고, 혼합물을 N_2 하에 20°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (15 mL)에 붓고 EtOAc로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수로 세척하여, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 농축하여 조생성물을 수득하였으며, 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (25% EtOAc in petroleum ether)로 정제하여 황색 오일의 N-[(1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1-페닐-피리다진-3-카복사미드 (99 mg, 76.2% 수율)를 수득하였다. LC/MS (ESI) $m/z = 433.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[973] 단계 2:

N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1-페닐-피리다진-3-카복사미드의 합성

[974]



[975] EtOH (2 mL) 및 H_2O (0.2 mL) 중의

N-[(1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1-페닐-피리다진-3-카복사미드 (99 mg, 229 μmol) 용액에 Fe (63.9 mg, 1.1 mmol) 및 NH_4Cl (98 mg, 1.8

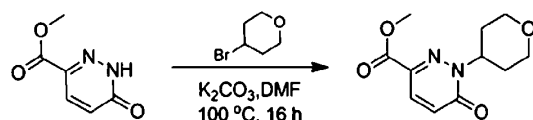
mmol)를 첨가하고, 85°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 NaHCO_3 수용액으로 pH가 8 내지 9가 되도록 조정하고 EtOAc로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수로 세척하여, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 농축하여 조생성물을 수득하였으며, 이를 prep-HPLC (Phenomenex Gemini-NX C18 75*30 mm*3 μm , 이동상: [물 (0.225%FA)-ACN]; B%: 50%-80%, 8분)로 정제하였다. CH_3CN 을 감압 하에서 제거하고, 남은 용매를 동결건조에 의해 제거하여 실시예 16의 화합물 (24.5 mg, 26.6% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.85 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 7.70-7.63 (m, 2H), 7.57-7.51 (m, 2H), 7.50-7.44 (m, 1H), 7.14 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.54 (s, 2H), 4.98-5.07 (m, 1H), 1.44 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H); LC/MS (ESI) $m/z = 403.3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[976] 실시예 17:

N-[(1R)-1-(3-클로로페닐)에틸]-6-옥소-1-테트라하이드로피란-4-일-피리다진-3-카복사미드

[977] 단계 1: 메틸 6-옥소-1-테트라하이드로피란-4-일-피리다진-3-카복실레이트의 합성

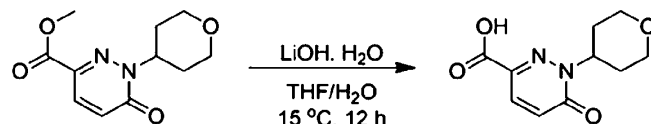
[978]



[979] DMF (5 mL) 중의 메틸 6-옥소-1H-피리다진-3-카복실레이트 (300 mg, 1.95 mmol) 용액에 K_2CO_3 (538.0 mg, 3.89 mmol) 및 4-브로모테트라하이드로피란 (481.8 mg, 2.92 mmol)을 첨가하고, 100°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (20 mL)에 붓고 EtOAc로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수로 세척하고 Na_2SO_4 로 건조하고 감압 하에 농축하여 조생성물을 수득하였다. 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (28% EtOAc in petroleum ether)로 정제하여 메틸 6-옥소-1-테트라하이드로피란-4-일-피리다진-3-카복실레이트 (266.0 mg, 57.36% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.87-7.82 (m, 1H), 7.05-7.00 (m, 1H), 5.12-4.95 (m, 1H), 3.95-3.99 (m, 2H), 3.89-3.85 (m, 3H), 3.53-3.43 (m, 2H), 1.97-1.83 (m, 2H), 1.73-1.77 (m, 2H); LC/MS (ESI) $m/z = 239.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[980] 단계 2: 6-옥소-1-테트라하이드로피란-4-일-피리다진-3-카복실산의 합성

[981]



[982] THF (2 mL) 및 H_2O (1 mL) 중의 메틸

6-옥소-1-테트라하이드로피란-4-일-피리다진-3-카복실레이트 (100 mg, 419.8 μmol)의 용액에 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (70.46 mg, 1.68 mmol)을 첨가하고, 15°C에서 12시간

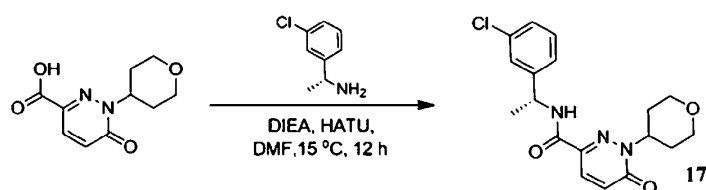
동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1N HCl 수용액으로 산성화(pH= 3~4)한 다음, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고 감압 하에 농축하여

6-옥소-1-테트라하이드로피란-4-일-피리다진-3-카복실산 (88 mg, 미정제)을 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS (ESI) m/z = 225.1 [M+H]⁺.

[983] 단계 3:

N-[(1R)-1-(3-클로로페닐)에틸]-6-옥소-1-테트라하이드로피란-4-일-피리다진-3-카복사미드의 합성

[984]



[985] DMF (1.5 mL) 중의 6-옥소-1-테트라하이드로피란-4-일-피리다진-3-카복실산 (88 mg, 392.5 μmol)의 용액에 (1R)-1-(3-클로로페닐)에탄아민 (73.30 mg, 471.0 μmol), HATU (194.0 mg, 510.2 μmol) 및 DIEA (152.2 mg, 1.18 mmol)을 첨가하고, 15°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (20 mL)에 붓고 EtOAc로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수로 세척하고 Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축하여 조생성물을 수득하고, 이를 prep-HPLC (Phenomenex Luna C18 100*30mm*3μm, 이동상: [물 (0.225% FA)-ACN]; B%: 40%-70%, 8분)로 정제하였다. CH₃CN을 감압 하에서 제거하고, 남은 용매를 동결 건조로 제거하여 실시예 17의 화합물 (38.5 mg, 27.11% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.42-7.34 (m, 2H), 7.34-7.27 (m, 1H), 7.01 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.17 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 5.10-4.99 (m, 1H), 3.99-4.03 (m, 2H), 3.56-3.47 (m, 2H), 2.30-2.18 (m, 2H), 1.74-1.66 (m, 2H), 1.53 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 362.3 [M+H]⁺.

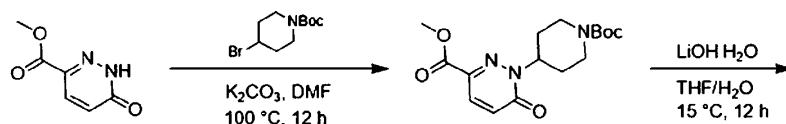
[986] 실시예 18:

1-(1-아세틸-4-피페리딜)-N-[(1R)-1-(3-클로로페닐)에틸]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드

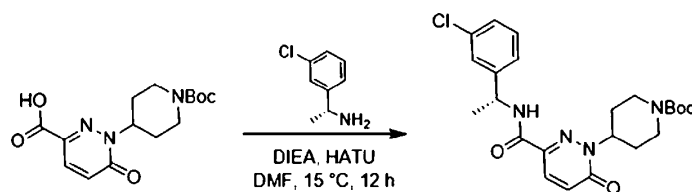
[987] 단계 1 내지 3: tert-부틸

4-[3-[(1R)-1-(3-클로로페닐)에틸]카바모일]-6-옥소-피리다진-1-일]피페리딘-1-카복실레이트의 합성

[988]



[989]

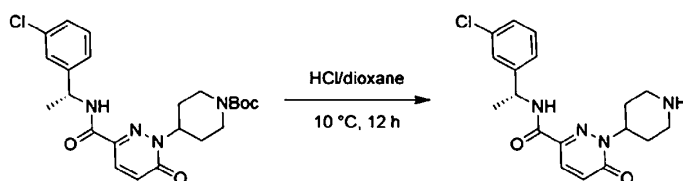


[990] 단계 1에서 4-브로모테트라하이드로피란 대신에 *tert*-부틸 4-브로모피페리딘-1-카복실레이트를 사용한 것을 제외하고, 실시예 17의 단계 1 내지 3과 동일한 방법으로 *tert*-부틸 4-[3-[(1*R*)-1-(3-클로로페닐)에틸]카바모일]-6-옥소-피리다진-1-일]피페리딘-1-카복실레이트를 황색 오일로서 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 7.94 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.31-7.27 (m, 2H), 7.25-7.22 (m, 1H), 7.14 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.23 (quin, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.14-5.03 (m, 1H), 4.30 (br s, 2H), 2.95-2.87 (m, 2H), 1.94-1.88 (m, 4H), 1.61 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.48 (s, 9H).

[991] 단계 4:

N-[(1*R*)-1-(3-클로로페닐)에틸]-6-옥소-1-(4-피페리딜)피리다진-3-카복사미드의 합성

[992]

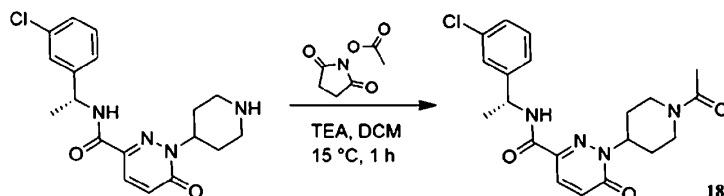


[993] 디옥산 (3 mL) 중의 *tert*-부틸 4-[3-[(1*R*)-1-(3-클로로페닐)에틸]카바모일]-6-옥소-피리다진-1-일]피페리딘-1-카복실레이트 (417 mg, 904.65 μmol)에 HCl/디옥산 (4 M, 3 mL)을 첨가하고, 10°C에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축하여 N-[(1*R*)-1-(3-클로로페닐)에틸]-6-옥소-1-(4-피페리딜)피리다진-3-카복사미드 (350 mg, 100% 수율, HCl 염)를 황색 고체로서 수득하였다. LC/MS (ESI) $m/z = 261.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[994] 단계 5:

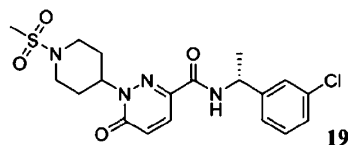
1-(1-아세틸-4-피페리딜)-N-[(1*R*)-1-(3-클로로페닐)에틸]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드의 합성

[995]



- [996] DCM (1 mL) 중의
N-[(1R)-1-(3-클로로페닐)에틸]-6-옥소-1-(4-피페리딜)피리다진-3-카복사미드 (50 mg, 125.85 μ mol, HCl 염) 용액에 TEA (38.20 mg, 377.55 μ mol) 및 (2,5-디옥소피롤리딘-1-일)아세테이트 (20 mg, 127.29 μ mol)를 첨가하고, 혼합물을 15°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (20 mL)에 붓고 EtOAc로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수로 세척하고 Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축하여 조생성물을 수득하였다. 이를 prep-HPLC (Phenomenex Luna C18 100*30mm*3 μ m, 이동상: [물 (0.225% FA)-ACN]; B%: 30%-90%, 8분)로 정제하였다. CH₃CN를 감압 하에서 제거하고, 남은 용매를 동결 건조로 제거하여 실시예 18의 화합물 (19.2 mg, 37.87 % 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.78 (br d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.47 (br d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.40-7.33 (m, 2H), 7.30 (td, *J* = 2.8, 5.6 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.20-5.10 (m, 1H), 5.05-4.95 (m, 1H), 4.58 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.99 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.22 (s, 1H), 2.75-2.67 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 2.04-1.92 (m, 2H), 1.89-1.76 (m, 2H), 1.52 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) *m/z* = 403.3 [M+H]⁺.
- [997] 실시예 19:
(R)-N-(1-(3-클로로페닐)에틸)-1-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드

[998]

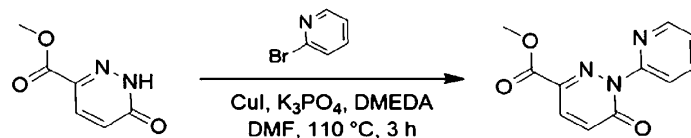


- [999] 단계 5에서 (2,5-디옥소피롤리딘-1-일)아세테이트 대신에 메탄설포닐 클로라이드를 사용한 것을 제외하고, 실시예 18과 동일한 방법으로 실시예 19의 화합물을 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.41-7.34 (m, 2H), 7.34-7.27 (m, 1H), 7.01 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.16 (quin, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.98-4.87 (m, 1H), 3.72 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 3.01-2.93 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.25 (q, *J* = 12.0 Hz, 2H), 1.89 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 1.53 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H). LC/MS (ESI) *m/z* = 403.3 [M+H]⁺.

- [1000] 실시예 20:
N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1-(2-피리딜)피리다진-3-카복사미드

[1001] 단계 1: 메틸 6-옥소-1-(2-피리딜)피리다진-3-카복실레이트의 합성

[1002]

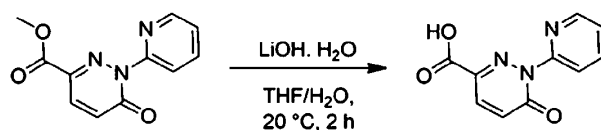


- [1003] DMF (5 mL) 중 메틸 6-옥소-1H-피리다진-3-카복실레이트 (200 mg, 1.30 mmol),

2-브로모피리딘 (410.05 mg, 2.60 mmol), DMEDA (68.63 mg, 778.60 μmol), CuI (123.57 mg, 648.83 μmol) 및 K_3PO_4 (688.62 mg, 3.24 mmol)의 혼합물을 탈기하고 N_2 로 3회 퍼징한 다음, N_2 분위기 하에 110°C 에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (20 mL)에 붓고, EtOAc로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고, 감압 하에 농축하여 조생성물을 얻었다. 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (59% EtOAc in petroleum ether)로 정제하여 메틸 6-옥소-1-(2-피리딜)피리다진-3-카복실레이트 (100 mg, 30.66% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다. LC/MS (ESI) $m/z = 232.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1004] 단계 2: 6-옥소-1-(2-피리딜)피리다진-3-카복실산의 합성

[1005]

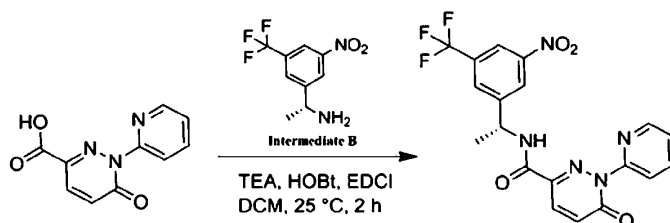


[1006] THF (2 mL) 중 메틸 6-옥소-1-(2-피리딜)피리다진-3-카복실레이트 (100 mg, 432.51 μmol)의 용액에 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (72.60 mg, 1.73 mmol) 및 H_2O (1 mL)를 첨가하고, 20°C 에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 pH 3-4로 조정하고 감압 하에 농축하여 조생성물을 수득하고, 이를 prep-HPLC (Phenomenex Luna C18 100*30mm*3 μm , 이동상: [물(0.225% FA)-ACN]; B%: 0%-30%, 15분)에 의해 정제하였다. CH_3CN 을 감압 하에 제거하고, 나머지 용매를 동결건조에 의해 제거하여 6-옥소-1-(2-피리딜)피리다진-3-카복실산 (40 mg, 40.45% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS (ESI) $m/z = 218.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1007] 단계 3:

N-[(1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1-(2-피리딜)피리다진-3-카복사미드의 합성

[1008]



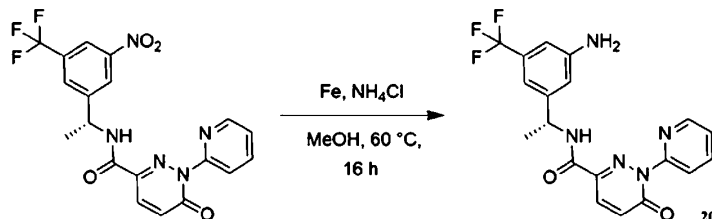
[1009] DCM (1 mL) 중의 6-옥소-1-(2-피리딜)피리다진-3-카복실산 (30 mg, 138.13 μmol) 및 중간체 B (37.38 mg, 138.13 μmol)의 용액에 TEA (41.93 mg, 414.40 μmol), HOBT (22.40 mg, 165.76 μmol) 및 EDCI (31.78 mg, 165.76 μmol)를 첨가하고, 25°C 에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (20 mL)에 붓고 EtOAc로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수로 세척하고 Na_2SO_4 로 건조하고 감압 하에 농축하여 조생성물을 수득하였다. 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (80% EtOAc in petroleum ether)로 정제하여 N-[(1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1-(2-피리딜)피리다

진-3-카복사미드 (59 mg, 89.34% 수율)를 무색 고체로서 수득하였다. LC/MS (ESI) $m/z = 434.0$ $[M+H]^+$.

[1010] 단계 4:

N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1-(2-피리딜)피리다진-3-카복사미드의 합성

[1011]



[1012] NH_4Cl 포화 수용액 (1 mL) 및 MeOH (3 mL) 중의

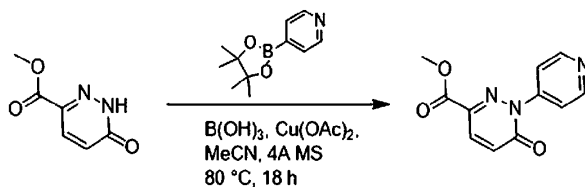
N-[(1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1-(2-피리딜)피리다진-3-카복사미드 (59 mg, 136.15 μmol) 용액에 Fe (60.83 mg, 1.09 mmol)를 첨가하고, 60°C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 여액을 감압 하에 농축하여 조생성물을 수득한 다음, prep-HPLC (Phenomenex Gemini-NX C18 75*30mm*3 μm , 이동상: [물 (0.05% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ +10mM NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 21%-41%, 10분)로 정제하였다. CH_3CN 를 감압 하에서 제거하고, 남은 용매를 동결 건조로 제거하여 실시예 20의 화합물 (7.3 mg, 12.70% 수율)을 담황색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.87 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.64 (dd, $J = 1.2, 4.8$ Hz, 1H), 8.11-8.03 (m, 1H), 7.94 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.61-7.54 (m, 1H), 7.17 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J = 15.2$ Hz, 2H), 6.69 (s, 1H), 5.54 (s, 2H), 5.02 (quin, $J = 7.2$ Hz, 1H), 1.42 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H); LC/MS (ESI) $m/z = 404.3$ $[M+H]^+$.

[1013] 실시예 21:

N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1-(4-피리딜)피리다진-3-카복사미드

[1014] 단계 1: 메틸 6-옥소-1-(4-피리딜)피리다진-3-카복실레이트의 합성

[1015]

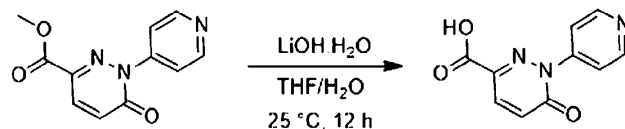


[1016] CH_3CN (8 mL) 중의 메틸 6-옥소-1H-피리다진-3-카복실레이트(300 mg, 1.95 mmol), 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘 (478.98 mg, 2.34 mmol), $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (70.71 mg, 389.30 μmol), 4A MS(300 mg), 붕산(240.72 mg, 3.89 mmol)을 탈기하고 O_2 로 3회 퍼징한 다음, O_2 분위기 하에 80°C에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (20 mL)에 붓고, EtOAc로 추출하였다. 조합한

유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축하여 메틸 6-옥소-1-(4-피리딜)피리다진-3-카복실레이트 조생성물 (380 mg, 67.55% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS (ESI) m/z = 232.0 [M+H]⁺.

[1017] 단계 2: 6-옥소-1-(4-피리딜)피리다진-3-카복실산의 합성

[1018]

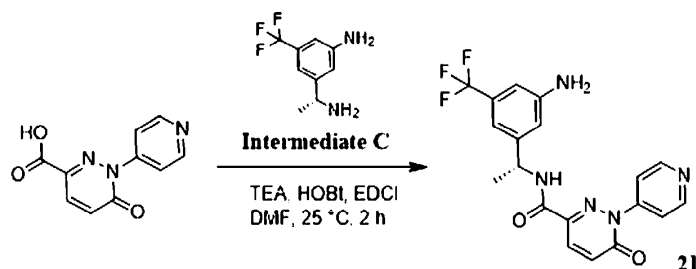


[1019] THF (2 mL) 중 메틸 6-옥소-1-(4-피리딜)피리다진-3-카복실레이트(180 mg, 778.52 μmol)의 용액에 LiOH·H₂O (65.34 mg, 1.56 mmol) 및 H₂O (1 mL)을 첨가하고, 25°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1 N HCl 수용액으로 산성화(pH = 3-4)하고, EtOAc로 추출한 후, 수성층에 침전된 물질을 여과하여 6-옥소-1-(4-피리딜)피리다진-3-카복실산 (50 mg, 28.09% 수율)을 백색 고체(필터 케이크)로서 수득하였다. LC/MS (ESI) m/z = 218.0 [M+H]⁺.

[1020] 단계 3:

N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1-(4-피리딜)피리다진-3-카복사미드의 합성

[1021]

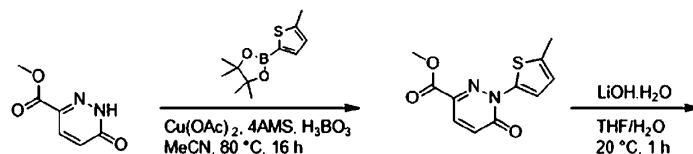


[1022] DMF (1 mL) 중의 6-옥소-1-(4-피리딜)피리다진-3-카복실산 (40 mg, 184.18 μmol) 및 중간체 C (44.32 mg, 184.18 μmol, HCl 염)의 용액에 TEA (55.91 mg, 552.54 μmol), HOBt (29.86 mg, 221.01 μmol) 및 EDCI(42.37 mg, 221.01 μmol)를 첨가하고, 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (20mL)에 붓고, EtOAc로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축하여 조생성물을 수득하였고, 이를 prep-HPLC(Phenomenex C18 75*30mm*3um, 이동상: [물(NH₃H₂O+NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 21%-51%, 11분)에 의해 정제하였다. CH₃CN을 감압하에 제거하고, 나머지 용매를 동결건조에 의해 제거하여 실시예 21의 화합물 (11.6 mg, 14.66% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.78-8.73 (m, 2H), 7.92-7.87 (m, 3H), 7.19 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 14.4 Hz, 2H), 6.71 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.06 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 1.47 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 404.3 [M+H]⁺.

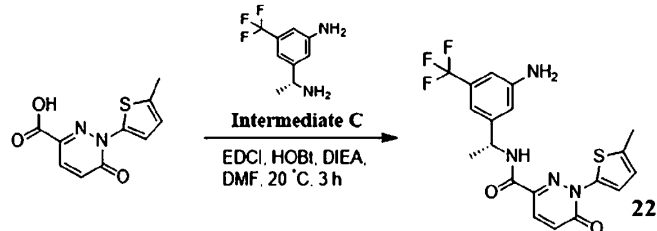
[1023] 실시예 22:

N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(5-메틸-2-티에닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드

[1024]



[1025]



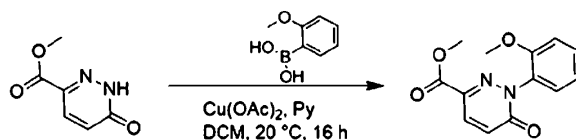
[1026] 단계 1에서 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘 대신에, 4,4,5,5-테트라메틸-2-(5-메틸-2-티에닐)-1,3,2-디옥사보롤란을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 21과 동일한 방법으로 실시예 22의 화합물을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.88-6.81 (m, 3H), 6.72 (s, 1H), 5.56 (s, 2H), 5.09 (quin, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.51 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) *m/z* = 423.3 [M+H]⁺.

[1027] 실시예 23:

N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(2-메톡시페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드

[1028] 단계 1: 메틸 1-(2-메톡시페닐)-6-옥소피리다진-3-카복실레이트의 합성

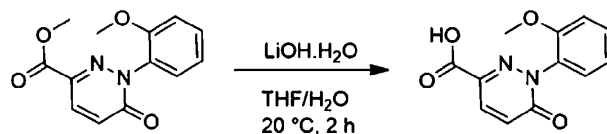
[1029]



[1030] DCM (3 mL) 중의 메틸 6-옥소-1H-피리다진-3-카복실레이트 (200 mg, 1.30 mmol), (2-메톡시페닐)보론산 (236.62 mg, 1.56 mmol), Cu(OAc)₂ (47.14 mg, 259.53 μmol) 및 피리딘 (667.19 mg, 8.43 mmol)의 혼합물을 대기하에서 20°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (10 mL)에 붓고 EtOAc로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축하여 조생성물을 수득하였다. 플래시 실리카겔 크로마토그래피 (30% EtOAc in petroleum ether)로 정제하여 메틸 1-(2-메톡시페닐)-6-옥소피리다진-3-카복실레이트 (180 mg, 47.16% 수율)를 백색 오일로서 수득하였다. LC/MS (ESI) *m/z* = 261.0 [M+H]⁺.

[1031] 단계 2: 1-(2-메톡시페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복실산의 합성

[1032]

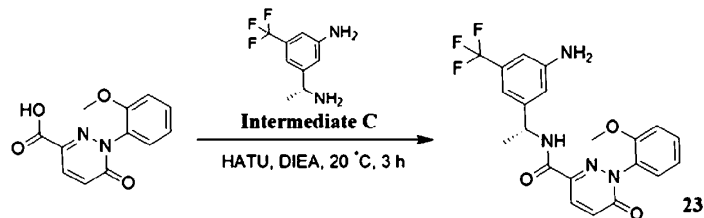
[1033] THF (3 mL) 및 H₂O (1.5 mL) 중 메틸

1-(2-메톡시페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트 (180 mg, 691.66 μ mol), LiOH·H₂O (87.07 mg, 2.07 mmol)의 혼합물을 대기 하에서 2시간 동안 20°C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 1N HCl 수용액으로 산성화(pH = 3-4)한 후, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여, 1-(2-메톡시페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복실산 (160 mg, 81.91% 수율)을 황색 고체의 조생성물로서 수득하였다. LC/MS (ESI) m/z = 247.0 [M+H]⁺.

[1034] 단계 3:

N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(2-메톡시페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드의 합성

[1035]



[1036] DMF (2 mL) 중의 1-(2-메톡시페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복실산 (50 mg, 203.07 μ mol), 중간체 C (45.61 mg, 223.38 μ mol), HATU (115.82 mg, 304.61 μ mol), 및 DIPEA (78.74 mg, 609.22 μ mol) 혼합물을 탈기하고 N₂로 3회 퍼징한 다음, N₂ 대기 하에 20°C에서 3시간 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (10 mL)에 붓고 EtOAc로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축하여 조생성물을 수득한 후, prep-HPLC (Phenomenex Luna C18 100*30 mm*3 μ M, 이동상: [물 (0.225% FA)-ACN]; B%: 38%-68%, 7분)로 정제하였다. CH₃CN을 감압 하에서 제거하고, 남은 용매는 동결 건조로 제거하여 실시예 23의 화합물 (26.6 mg, 30.28% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.82 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.51-7.47 (m, 1H), 7.43 (dd, *J* = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.12-7.08 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.48-5.10 (m, 2H), 5.02 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 1.42 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 433.3 [M+H]⁺.

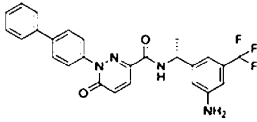
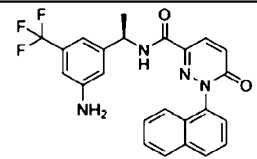
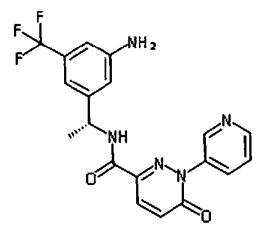
[1037] 실시예 24 내지 45

[1038] 실시예 24 내지 45의 화합물을 목적 화합물의 구조에 상응하는 출발물질 및 중간체를 사용하여 실시예 23과 유사한 방법으로 제조하였다. 한편, 실시예 40 및 41의 화합물 제조 시에는 단계 3의 커플링 시약을 HOBt 및 EDCI로

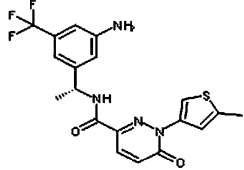
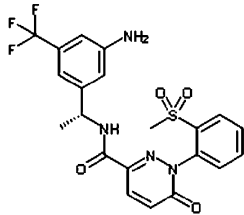
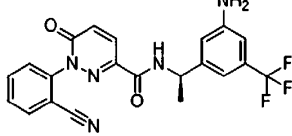
변경하였다.

[1039] [표 2]

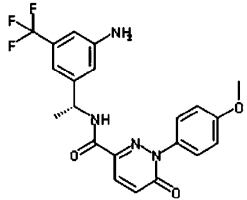
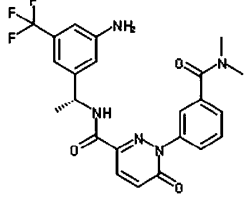
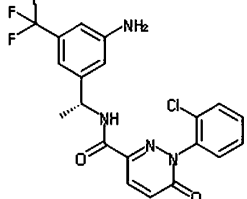
[1040]

No.	Structure/Name	Spectral Data
24	 (R)-1-([1,1'-비페닐]-4-일)-N-(1-(3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.84 - 7.67 (m, 6H), 7.51 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.46 - 7.38 (m, 1H), 7.17 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.57 (br s, 2H), 5.05 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 1.46 (d, J = 6.8 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 403.3
25	 (R)-N-(1-(3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-1-(나프탈렌-1-일)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.82 (br d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.17 - 8.02 (m, 3H), 7.77 - 7.59 (m, 3H), 7.55 (s, 1H), 7.50 - 7.37 (m, 1H), 7.23 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.75 (br s, 2H), 6.68 (br s, 1H), 6.33 - 5.13 (m, 2H), 5.02 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 1.37 (br d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.05 (br d, J = 5.6 Hz, 1H); LC/MS (ESI) m/z = 453.3 [M+H] ⁺
26	 (R)-N-(1-(3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-6-옥소-1-(피리딘-3-일)-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.98 - 8.93 (m, 2H), 8.65 (dd, J = 1.6, 4.8 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 4.8, 8.4 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.59 - 5.51 (m, 2H), 5.05 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 1.45 (d, J = 6.8 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 404.3 [M+H] ⁺

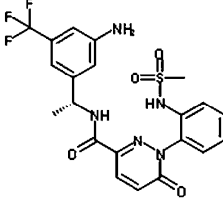
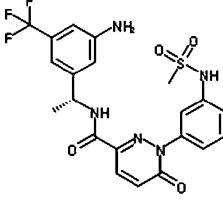
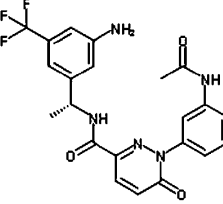
[1041]

27	 (R)-N-(1-(3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-1-(5-메틸티오펜-3-일)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 7.97 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.73 - 7.66 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.09 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.82 (s, 2H), 5.20 (quin, J = 7.3 Hz, 1H), 4.50 - 3.26 (m, 2H), 2.55 - 2.52 (m, 3H), 1.59 (d, J = 7.0 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 423.3 [M+H] ⁺
28	 (R)-N-(1-(3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-1-(2-(메틸설포닐)페닐)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 1.4, 8.0 Hz, 1H), 7.85 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.63 - 7.57 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.12 - 5.05 (m, 1H), 3.34 - 3.34 (m, 3H), 1.47 (d, J = 6.8 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 481.3 [M+H] ⁺
29	 N-((1R)-1-(3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-1-(2-시아노페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.94 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 8.00-7.92 (m, 2H), 7.85 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.73 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.53 (s, 2H), 5.03 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 1.42 (d, J = 6.8 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 428.3 [M+H] ⁺

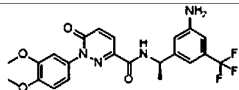
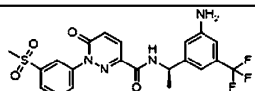
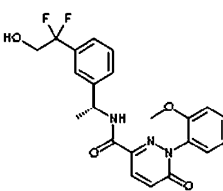
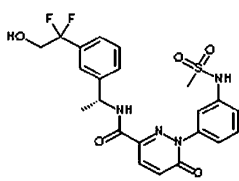
[1042]

30	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(4-메톡시페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.60 - 7.55 (m, 2H), 7.11 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.08 - 7.04 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.06 - 4.99 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 1.44 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 433.3 [M+H] ⁺
31	 (R)-N-[(1-(3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-1-(3-(디메틸카바모일)페닐)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.79 - 7.72 (m, 2H), 7.60 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 5.54 (s, 2H), 5.04 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 2.98 (d, J = 15.6 Hz, 6H), 1.44 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 474.4 [M+H] ⁺
32	 (R)-N-[(1-(3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-1-(2-클로로페닐)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.72 - 7.63 (m, 2H), 7.58 - 7.53 (m, 2H), 7.19 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 5.54 (s, 2H), 5.03 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 1.42 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 437.2 [M+H] ⁺

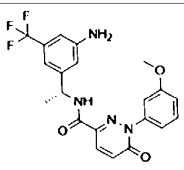
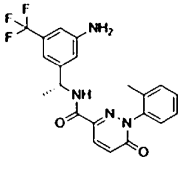
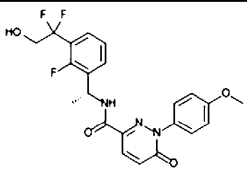
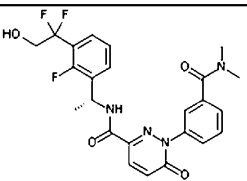
[1043]

33	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[2-(메탄설폰아미도)페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.40 (br s, 1H), 8.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 1.2, 8.4 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.53 (s, 2H), 5.03 (quin, J = 14.4 Hz, 1H), 3.00 - 2.85 (m, 3H), 1.40 (d, J = 6.8 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z = 496.3 [M+H] ⁺
34	 (R)-N-(1-(3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-1-(3-(메탄설폰아미도)페닐)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.20 - 9.77 (m, 1H), 8.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.52 - 7.46 (m, 2H), 7.42 - 7.37 (m, 1H), 7.30 - 7.26 (m, 1H), 7.14 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 14.4 Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 5.54 (s, 2H), 5.03 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 3.06 (s, 3H), 1.44 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z = 496.3 [M+H] ⁺
35	 (R)-1-(3-아세트아미도페닐)-N-(1-(3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.18 (s, 1H), 8.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.93 - 7.83 (m, 2H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 14.0 Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 5.56 (s, 2H), 5.03 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.43 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z = 460.4 [M+H] ⁺

[1044]

36	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(3,4-디메톡시페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.28-7.14 (m, 2H), 7.11 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.56 (brs, 2H), 5.09-4.96 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 1.44 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 463.3 [M+H] ⁺
37	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(3-메틸설포닐페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.29 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 8.10-8.02 (m, 2H), 7.91 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.84 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.56 (s, 2H), 5.04 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.29 (s, 3H), 1.44 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 481.3 [M+H] ⁺
38	 N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)페닐]에틸]-1-(2-메톡시페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.53 - 7.47 (m, 3H), 7.44 - 7.36 (m, 3H), 7.21 (dd, J = 0.8, 8.4 Hz, 1H), 7.13 - 7.08 (m, 2H), 5.60 (br s, 1H), 5.17 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 3.82 (br t, J = 14.4 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 1.46 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 430.3 [M+H] ⁺
39	 (R)-N-[(1-(3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)페닐)에틸)-1-(3-(메틸설포닐아미도)페닐)-6-옥소-1,6-디하이드로 피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.25 - 9.77 (m, 1H), 8.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.55 - 7.51 (m, 2H), 7.50 - 7.41 (m, 3H), 7.40 - 7.37 (m, 2H), 7.29 - 7.26 (m, 1H), 7.14 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.83 - 5.41 (m, 1H), 5.22 - 5.15 (m, 1H), 3.83 (t, J = 14.0 Hz, 2H), 3.06 (s, 3H), 1.48 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 493.3 [M+H] ⁺

[1045]

40	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(3-메톡시페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 8.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28-7.20 (m, 2H), 7.13 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.08-7.02 (m, 1H), 6.80 (d, J = 16.4 Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.03 (quin, J=7.2 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 1.44 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z = 433.3 [M+H] ⁺
41	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(o-톨릴)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.85 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.43-7.34 (m, 4H), 7.16 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.54 (s, 2H), 5.03 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.42 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z = 417.3 [M+H] ⁺
42	 (R)-N-(1-(3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시에틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(4-메톡시페닐)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 8.94 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.86 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.70 - 7.54 (m, 3H), 7.44 (br t, J=6.8 Hz, 1H), 7.33 - 7.23 (m, 1H), 7.10 (dd, J=9.2, 12.4 Hz, 3H), 5.72 (t, J=6.4 Hz, 1H), 5.47 - 5.35 (m, 1H), 3.92 (dt, J=6.4, 14.4 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 1.48 (d, J=7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z = 448.3 [M+H] ⁺
43	 N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시에틸)-2-플루오로페닐]에틸]-1-[3-(디메틸카바모일)페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.82-7.69 (m, 2H), 7.66-7.59 (m, 2H), 7.52 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 5.71 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 5.40 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 3.91 (dt, J = 6.4, 14.4 Hz, 2H), 2.99 (br d, J = 13.6 Hz, 6H), 1.48 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z = 489.4 [M+H] ⁺

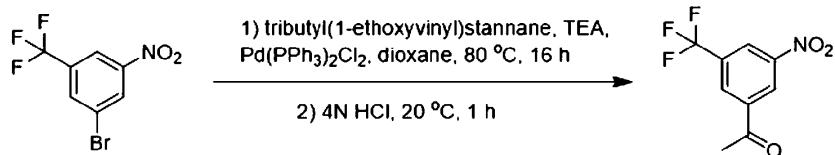
[1046]	(R)-N-(1-(3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시에틸)-2-플루오로페닐)에틸)-6-옥소-1-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 8.96 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.94 (d, J=9.8 Hz, 1H), 7.83 - 7.75 (m, 1H), 7.71 - 7.65 (m, 1H), 7.64 - 7.57 (m, 3H), 7.42 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.29 - 7.22 (m, 1H), 7.19 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.71 (t, J=6.4 Hz, 1H), 5.40 (quin, J=7.2 Hz, 1H), 3.90 (dt, J=6.4, 14.4 Hz, 2H), 1.45 (d, J=7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z = 502.3 [M+H] ⁺
	N-((1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸)-6-옥소-1-[2-(트리플루오로메톡시)페닐]피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.80-7.72 (m, 1H), 7.70-7.64 (m, 1H), 7.63-7.57 (m, 2H), 7.19 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.76 (br s, 2H), 6.69 (s, 1H), 5.54 (s, 2H), 5.03 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 1.42 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z = 487.3 [M+H] ⁺

[1047] 실시예 46:

(R)-N-(1-(3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드

[1048] 단계 1: 1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에탄올의 합성

[1049]

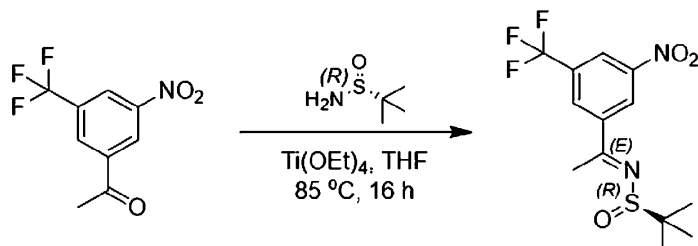


[1050] 디옥산 (500 mL) 중의 1-브로모-3-니트로-5-(트리플루오로메틸)벤젠 (50 g, 185.18 mmol), 트리부틸(1-에톡시비닐) 스타난 (70.2 g, 194.38 mmol, 65.61 mL), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (13.00 g, 18.52 mmol), TEA (37.48 g, 370.37 mmol, 51.55 mL) 혼합물을 탈기시키고 N₂로 3회 퍼징한 후 N₂ 대기하에 80 °C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물에 6N HCl 용액 (200 mL)을 첨가하여 퀀칭시키고, 혼합물을 20 °C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (200 mL)에 붓고 EtOAc (150 mL X 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수(100 mL X 3)로 세척하여, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압 농축하여 잔사를 수득하였으며, 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (PE 중 5% EtOAc)로 정제하여 1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에탄올 (66 g, 76.43% 수율)을 황색 오일로 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.85 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 2.76 (s, 3H).

[1051] 단계 2:

(R)-2-메틸-N-[1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸리덴]프로판-2-설펜아미드의 합성

[1052]



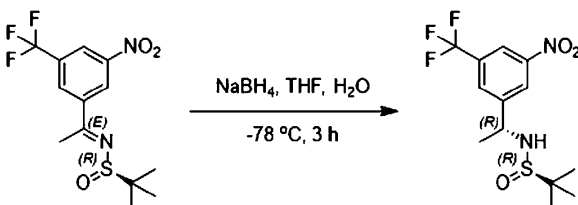
[1053] THF (650 mL) 중의 1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에탄온 (66 g, 283.09 mmol) 용액에 $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (161.44 g, 707.72 mmol, 146.76 mL) 및 (R)-2-메틸프로판-2-설펜아미드 (44.60 g, 368.01 mmol)를 첨가하고, N_2 하에 85 °C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물에 물 (200 mL)과 EtOAc (200 mL)를 붓고 여과 후 여과액을 EtOAc (200 mL X 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수(200 mL X 2)로 세척하여, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 농축하여 잔사를 수득하였으며, 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (PE 중 12% EtOAc)로 정제하여

(R,E)-2-메틸-N-[1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸리덴]프로판-2-설펜아미드 (77 g, 71.07% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.85 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 2.76 (s, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 336.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1054] 단계 3:

(R)-2-메틸-N-[(1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]프로판-2-설펜아미드의 합성

[1055]

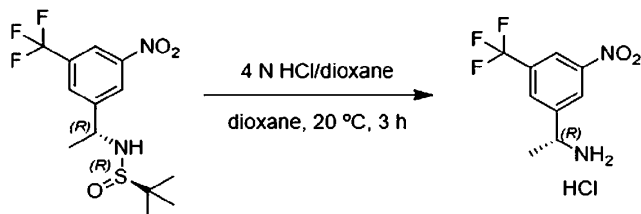


[1056] THF (350 mL) 및 H_2O (7 mL) 중의 (R)-2-메틸-N-[1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸리덴]프로판-2-설펜아미드 (38.5 g, 114.47mmol) 용액에 NaBH_4 (3.27 g, 86.43 mmol)를 첨가하고, N_2 하에 -78°C에서 3시간 동안 3 배치를 교반하였다. 반응 혼합물을 20°C에서 포화 NH_4Cl 수용액 (150 mL)으로 킨칭시킨 후, 물 (100 mL)에 붓고, EtOAc (200 mL X 3)로 추출하였다. 유기층을 모으고 염수 (100mL)로 세척하여, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 농축하여 잔사를 수득하였다. 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (PE 중 15% EtOAc)로 정제하여 주요 생성물인 (R)-2-메틸-N-[(1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]프로판-2-설펜

아미드 (30 g, 32.01% 수율)를 초록색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.63 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 6.07 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.73-4.63 (m, 1H), 1.45 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.13 (s, 9H); LC/MS (ESI) m/z = 338.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1057] 단계 4: (1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에탄아민의 합성

[1058]

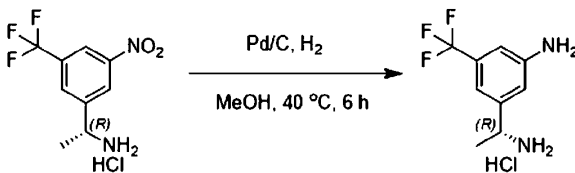


[1059] 디옥산 (30 mL) 중의

(R)-2-메틸-N-[(1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]프로판-2-설펜아미드 (30 g, 88.67 mmol) 용액에 0°C에서 4N HCl/디옥산 용액 (60 mL)을 첨가하고, 3시간 동안 20°C에서 교반하였다. 혼합물을 감압 농축하여 잔사를 수득하고, 20°C에서 12시간 동안 MTBE (100 mL)로 연화(trituration)시킨 후, 혼합물을 여과하여 (1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에탄아민 (23 g, 91.02% 수율)의 HCl 염을 화이트색 고체로 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.93 - 8.61 (m, 4H), 8.51 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 4.74 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 1.58 (d, J = 6.8 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 234.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1060] 단계 5: 3-[(1R)-1-아미노에틸]-5-(트리플루오로메틸)아닐린의 합성

[1061]

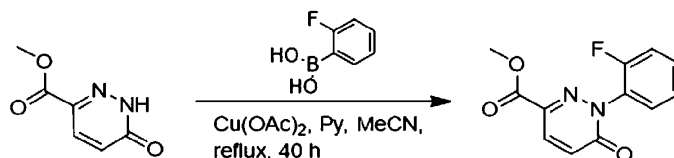


Intermediate C

[1062] MeOH (100 mL) 중의 (1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에탄아민 (10 g, 42.70 mmol, HCl염) 용액에 Pd/C (2 g, 10% 순도)를 첨가하고, H_2 하에 6시간 동안 40°C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 여액을 감압 하에 농축하여 중간체 C (8.5 g, 93.87% 수율)를 노란색 고체로서 수득하였고, 추가 정제 없이 다음 반응에 사용하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.44 (br s, 3H), 6.97 (s, 1H), 6.84 (s, 2H), 5.75 (s, 2H), 4.30 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 1.47 (d, J = 6.8 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 204.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1063] 단계 6: 1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트의 합성

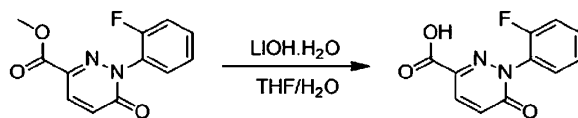
[1064]



[1065] MeCN (500 mL) 중의 (2-플루오로페닐)보론산 (17.70 g, 126.52 mmol), 메틸 6-옥소-1H-피리다진-3-카복실레이트 (15 g, 97.32 mmol), Cu(OAc)₂ (5.30 g, 29.20 mmol), 피리딘 (50.04 g, 632.61 mmol, 51.06 mL) 혼합물을 탈기시키고, O₂로 3회 퍼징한 후 O₂ 대기하에 110 °C에서 40시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 여과하여 농축하였고 이후 증류수 (500 mL)에 붓고 EtOAc로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수 (500 mL)로 세척하여, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압 농축하여 조생성물을 수득하였으며, 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (30% EtOAc in petroleum ether)로 정제하여 1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트 (20 g, 20.35% 수율)를 흰색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.97 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.60 (ddquin, 2H), 7.46 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.40 (dt, *J* = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H); LC/MS (ESI) *m/z* = 249.1 [M+H]⁺.

[1066] 단계 7: 1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복실산의 합성

[1067]



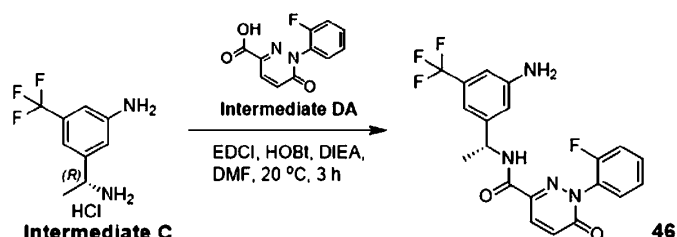
Intermediate DA

[1068] THF (180 mL) 중 1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트 (20 g, 80.58 mmol)의 용액에 LiOH·H₂O (10.14 g, 241.73 mmol) 및 H₂O (20 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (200 mL)에 붓고 EtOAc (100 mL × 3)로 추출하였다. 유기층을 제거하고, 1N HCl 수용액을 이용하여 혼합물을 pH 3-4로 조정한 뒤 EtOAc (200 mL × 3)로 추출하였다, 조합한 유기층을 염수 (30 mL × 2)로 세척하고 Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축하여 중간체 DA (18 g, 92.36% 수율)을 흰색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.79 (br s, 1H), 7.95 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.65 - 7.53 (m, 2H), 7.46 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 1H), 7.18 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H); LC/MS (ESI) *m/z* = 235.0 [M+H]⁺.

[1069] 단계 8:

(R)-N-(1-(3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드

[1070]

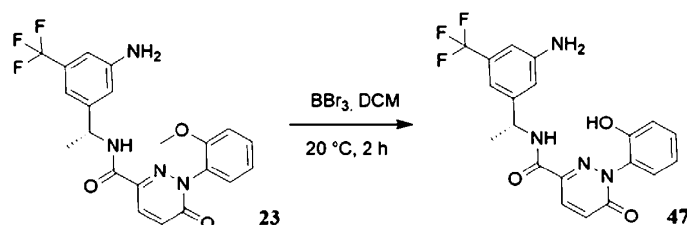


[1071] DMF (65 mL) 중의 중간체 DA (6.45 g, 27.54 mmol) 및 중간체 C (7.29 g, 30.30 mmol, HCl 염)의 용액에 DIEA (10.68 g, 82.63 mmol, 14.39 mL), HOBT (7.44 g, 55.09 mmol) 및 EDCI (10.56 g, 55.09 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 탈기시키고 N₂로 3회 퍼징한 후 N₂ 대기하에 20°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (100mL)에 붓고, EtOAc (100 mL × 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수 (100 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축하여 조생성물을 수득하였고, 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (PE 중 40% EtOAc)로 정제하여 주요 생성물인 실시예 46의 화합물 (7.1 g, 60.75% 수율)을 흰색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.91 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.67 (dt, *J* = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.61 - 7.54 (m, 1H), 7.47 - 7.37 (m, 2H), 7.18 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.54 (s, 2H), 5.02 (quin, *J* = 7.2 Hz, 1H), 1.42 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) *m/z* = 421.3 [M+H]⁺.

[1072] 실시예 47:

N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(2-하이드록시페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드

[1073]



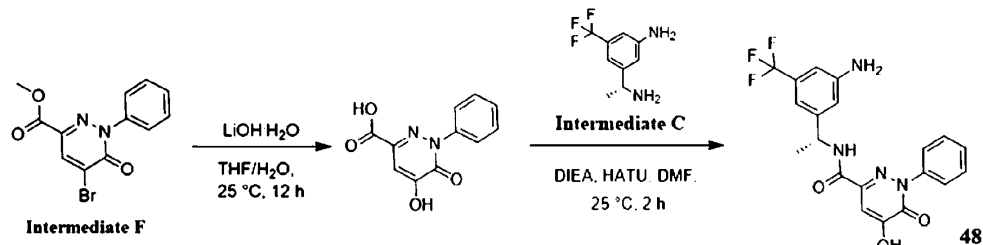
[1074] 실시예 23의 화합물 (30 mg, 69.38 μmol) 및 BBr₃ (1M, 346.91 μL)의 혼합물을 20°C에서 대기 하에서 2시간 동안 교반하고, 얼음물 (5 mL)에 혼합물 전체를 붓고, DCM으로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축하여 조생성물을 수득하였다. 이를 prep-HPLC (Phenomenex Gemini-NX C18 75*30 mm*3 μM, 이동상: [물 (0.05% NH₃H₂O+10mM NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 18%-38%, 10분)로 정제하였다. CH₃CN을 감압 하에 제거하고 나머지 용매를 동결 건조로 제거하여 실시예 47의 화합물 (12.9 mg, 43.87 % 수율)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.79 (br s, 1H), 8.78 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.34-7.27 (m, 2H), 7.09 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.93 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.54 (s, 2H), 5.06-4.98 (m, 1H), 1.42 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); LC/MS (ESI) *m/z* = 419.3

[M+H]⁺.

[1075] 실시예 48:

(R)-N-(1-(3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-5-하이드록시-6-옥소-1-페닐-1,6-다하이드로피리다진-3-카복사미드

[1076]



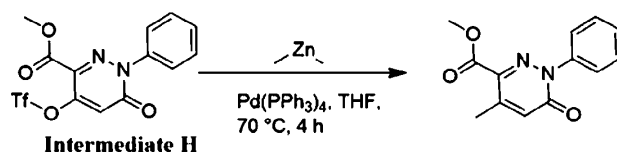
[1077] 중간체 F를 실시예 23의 단계 2 및 3과 동일한 방법으로 반응시켜서 실시예 48의 화합물을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.60 (brs, 1H), 7.55-7.49 (m, 2H), 7.49-7.38 (m, 3H), 7.18 (brs, 1H), 7.01 (brs, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.56 (br s, 2H), 5.04 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 1.43 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 419.3 [M+H]⁺.

[1078] 실시예 49:

N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-4-메틸-6-옥소-1-페닐-피리다진-3-카복사미드

[1079] 단계 1: 메틸 4-메틸-6-옥소-1-페닐-피리다진-3-카복실레이트의 합성

[1080]

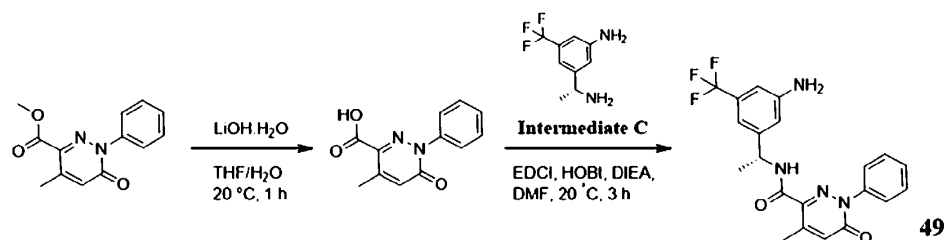


[1081] THF (2 mL) 중의 중간체 H (80 mg, 211.48 μmol), 디메틸아연(2M, 52.87 μL), Pd(PPh₃)₄ (48.88 mg, 42.30 μmol)의 혼합물을 탈기하고 N₂로 3회 퍼징한 다음, N₂ 분위기 하에 70°C에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 증류수 (10 mL)에 붓고, 이를 EtOAc로 추출하고, 유기층을 모아서 염수로 세척한 다음, Na₂SO₄로 건조하고, 감압 하에 농축하여 조생성물을 얻었다. 조생성물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피 (20% EtOAc in petroleum ether)로 정제하여 메틸 4-메틸-6-옥소-1-페닐-피리다진-3-카복실레이트 (60 mg, 79.08% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS (ESI) m/z = 245.0 [M+H]⁺.

[1082] 단계 2 및 3:

N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-4-메틸-6-옥소-1-페닐-피리다진-3-카복사미드의 합성

[1083]



[1084] 실시예 23의 단계 3에서 커플링 시약을 HOBt 및 EDCI로 변경한 것을 제외하고는, 실시예 23의 단계 2 및 3과 동일한 방법으로 메틸 4-메틸-6-옥소-1-페닐-피리다진-3-카복실레이트를 반응시켜서 실시예 49의 화합물을 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.01 (br d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.64 (br d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.51 (br t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.47-7.41 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.77 (br s, 1H), 6.71 (br s, 1H), 5.58 (br s, 2H), 4.98 (br t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.40 (br d, $J = 6.8$ Hz, 3H); LC/MS (ESI) $m/z = 417.3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

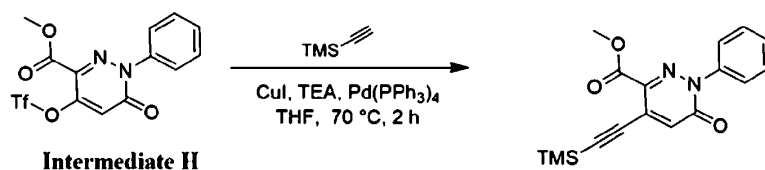
[1085] 실시예 50:

N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-4-에틸닐-6-옥소-1-페닐-피리다진-3-카복사미드

[1086] 단계 1: 메틸

6-옥소-1-페닐-4-(2-트리메틸실릴에틸닐)피리다진-3-카복실레이트의 합성

[1087]

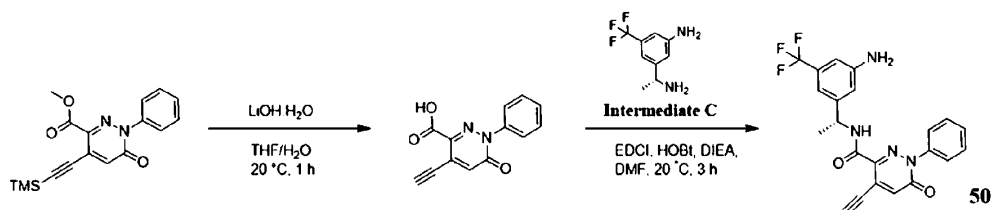


[1088] THF (2 mL) 중의, 중간체 H (200 mg, 528.71 μmol), 에틸닐(트리메틸)실란 (129.82 mg, 1.32 mmol, 183.11 μL), CuI (10.07 mg, 52.87 μmol), TEA (160.50 mg, 1.59 mmol, 220.77 μL) 및 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (61.10 mg, 52.87 μmol)의 혼합물을 탈기하고 N_2 로 3회 퍼징한 다음, N_2 분위기 하에 70°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (20 mL)에 붓고, EtOAc로 추출하고, 염수로 세척한 후, Na_2SO_4 로 건조하고, 감압 하에 농축하여 조생성물을 얻었다. 조생성물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(10% EtOAc in petroleum ether)로 정제하여 메틸 6-옥소-1-페닐-4-(2-트리메틸실릴에틸닐)피리다진-3-카복실레이트 (50 mg, 17.85% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS (ESI) $m/z = 327.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1089] 단계 2 및 3:

N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-4-에틸닐-6-옥소-1-페닐-피리다진-3-카복사미드의 합성

[1090]



[1091] 실시예 23의 단계 3에서 커플링 시약을 HOBt 및 EDCI로 변경한 것을 제외하고는, 실시예 23의 단계 2 및 3과 동일한 방법으로 메틸 6-옥소-1-페닐-4-(2-트리메틸실릴에티닐)피리다진-3-카복실레이트를 반응시켜서 실시예 50의 화합물을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.05 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.54-7.49 (m, 2H), 7.48-7.43 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.56 (s, 2H), 5.01-4.94 (m, 1H), 4.86 (s, 1H), 1.40 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H); LC/MS (ESI) (m/z) = 427.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

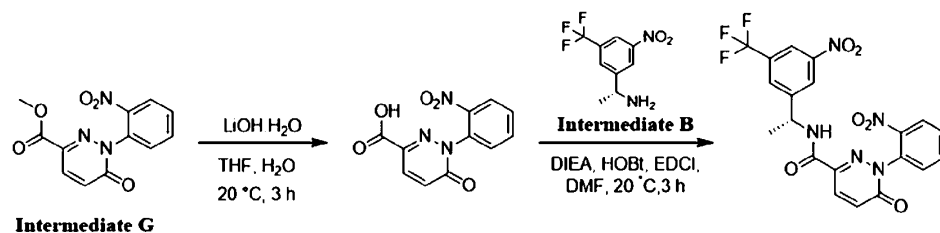
[1092] 실시예 51:

(R)-N-(1-(3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-1-(2-아미노페닐)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드

[1093] 단계 1 및 2: 1-(2-니트로페닐)-N-[(1R)-1-[3-니트로-5-

(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드의 합성

[1094]

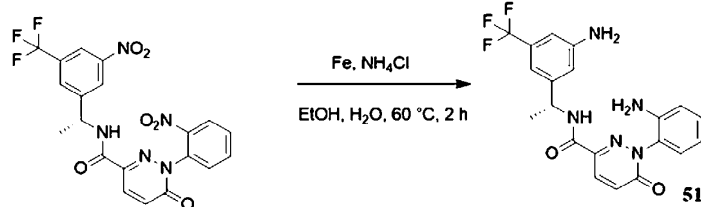


[1095] 중간체 G를 실시예 23의 단계 2 및 3과 동일한 방법으로 반응시키되, 단계 3에서 중간체 C 대신에 중간체 B를 사용하고, 커플링 시약을 HOBt 및 EDCI로 변경하여, 1-(2-니트로페닐)-N-[(1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드를 황색 고체의 조생성물로 수득하였다. LC/MS (ESI) m/z = 278.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1096] 단계 3:

(R)-N-(1-(3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-1-(2-아미노페닐)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드의 합성

[1097]



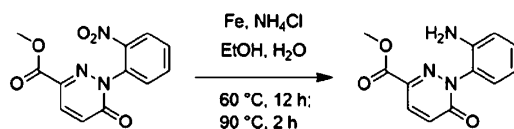
- [1098] NH_4Cl 포화 수용액 (1 mL) 및 EtOH (3 mL) 중의 1-(2-니트로페닐)-N-[(1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-피리다진-3-카르복사미드 (100 mg, 209.49 μmol) 및 Fe (117.00 mg, 2.09 mmol)의 혼합물을 대기 하에서 2시간 동안 60 °C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 증류수 (10 mL)에 붓고, EtOAc로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고 감압 하에 농축하여 조 생성물을 수득하고, prep-HPLC (Phenomenex C18 75*30mm*3 μm , 이동상: [물($\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ + NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 23%-63%, 15분)으로 정제하였다. CH_3CN 를 감압하에 제거하고, 나머지 용매를 동결 건조에 의해 제거하여 실시예 51의 화합물 (49 mg, 55.84% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.12 (br d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.11-7.08 (m, 1H), 7.08-7.06 (m, 1H), 6.83-6.77 (m, 3H), 6.69 (s, 1H), 6.62 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 5.53 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 5.05-4.99 (m, 1H), 1.43 (d, J = 7.2 Hz, 3H). LC/MS (ESI) m/z = 418.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1099] 실시예 52:

(R)-1-(2-아세트아미도페닐)-N-(1-(3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드

[1100] 단계 1: 메틸 1-(2-아미노페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트의 합성

[1101]

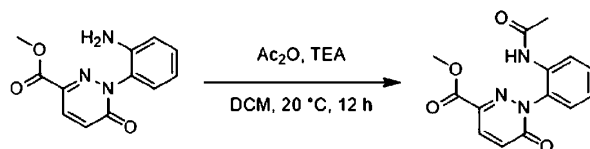


Intermediate G

- [1102] MeOH (6 mL) 및 포화 NH_4Cl 수용액 (2 mL) 중의 중간체 G (400 mg, 1.45 mmol)의 용액에 Fe (405.83 mg, 7.27 mmol)를 첨가하고, 60°C에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축한 다음, EtOH (6 mL)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 90°C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 여액을 감압 하에 농축한 후, 증류수 (10 mL)을 첨가하고, EtOAc로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조하고 감압하에 농축하여 메틸 1-(2-아미노페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트 (180 mg, 21.21% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다. LC/MS (ESI) m/z = 246.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1103] 단계 2: 메틸 1-(2-아세트아미도페닐)-6-옥소피리다진-3-카복실레이트의 합성

[1104]



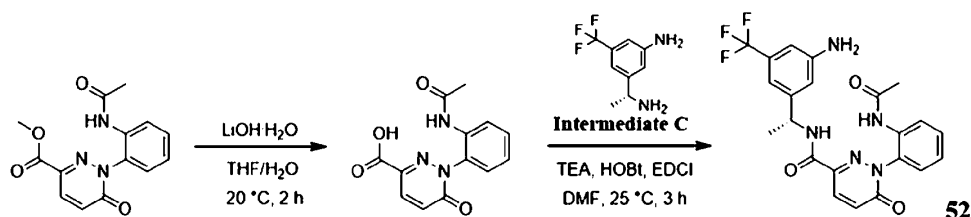
- [1105] DCM (3 mL) 중의 메틸 1-(2-아미노페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트 (180 mg, 733.99 μmol)의 용액에 TEA (222.82 mg, 2.20 mmol) 및 Ac_2O (112.40 mg, 1.10 mmol)를 첨가하고, 20°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 증류수

(20 mL)에 붓고, EtOAc로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 감압 하에 농축하여 조 생성물을 수득하였다. 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(50% EtOAc in petroleum ether)로 정제하여 메틸 1-(2-아세트아미도페닐)-6-옥소피리다진-3-카복실레이트 (180 mg, 32.44% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS (ESI) m/z = 288.0 [M+H]⁺.

[1106] 단계 3 및 4:

(R)-1-(2-아세트아미도페닐)-N-(1-(3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드의 합성

[1107]



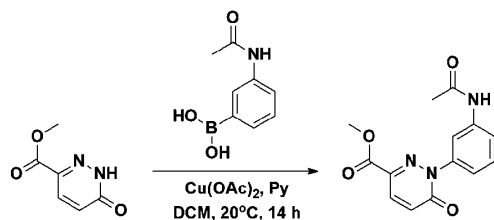
[1108] 실시예 23의 단계 3에서 커플링 시약을 HOBt 및 EDCI로 변경한 것을 제외하고는, 실시예 23의 단계 2 및 3과 동일한 방법으로 메틸 1-(2-아세트아미도페닐)-6-옥소피리다진-3-카복실레이트를 반응시켜서 실시예 52의 화합물을 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.29 (s, 1H), 8.71 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.97-7.84 (m, 2H), 7.50-7.40 (m, 2H), 7.32-7.21 (m, 1H), 7.12 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 16.4 Hz, 2H), 6.69 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.04 (quin, *J* = 7.2 Hz, 1H), 1.91 (s, 3H), 1.42 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 460.3 [M+H]⁺.

[1109] 실시예 53:

1-(3-아세트아미도페닐)-N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)페닐]에틸]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드

[1110] 단계 1: 메틸 1-(3-아세트아미도페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트의 합성

[1111]



[1112] DCM (5 mL) 중의, 메틸 6-옥소-1H-피리다진-3-카복실레이트 (500 mg, 3.24 mmol), (3-아세트아미도페닐)보론산 (754.83 mg, 4.22 mmol), Cu(OAc)₂ (294.62 mg, 1.62 mmol) 및 피리딘 (1.67 g, 21.09 mmol, 1.70 mL)의 혼합물을 대기 분위기 하에 20°C에서 14시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (20 mL)에 붓고, 이를 EtOAc로 추출하고, 유기층을 염수로 세척한 후, Na₂SO₄로 건조하고, 감압 하에 농축하여 조 생성물을 수득하였다. 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (65% EtOAc in petroleum ether)로 정제하여 메틸

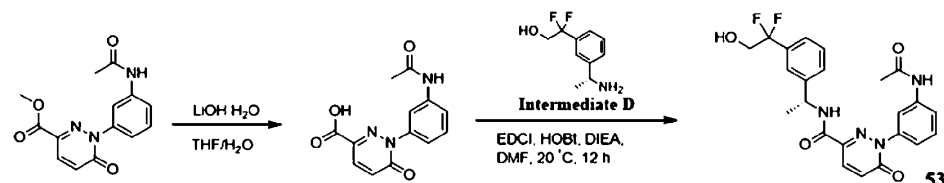
1-(3-아세트아미도페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트 (400 mg, 35.62% 수율)를 담황색 고체로서 수득하였다.

[1113] LC/MS (ESI) $m/z = 288.0$ $[M+H]^+$.

[1114] 단계 2 및 3:

1-(3-아세트아미도페닐)-N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)페닐]에틸]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드의 합성

[1115]



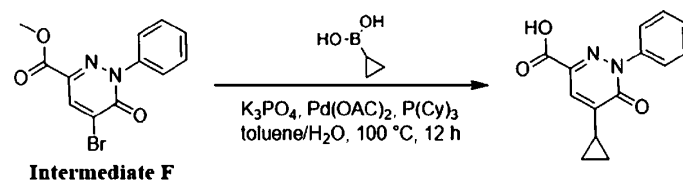
[1116] 메틸 1-(3-아세트아미도페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트를 실시예 23의 단계 2 및 3과 동일한 방법으로 반응시키되, 단계 3에서 중간체 C 대신에 중간체 D를 사용하고, 커플링 시약을 HOBt 및 EDCI로 변경하여, 실시예 53의 화합물을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.18 (s, 1H), 8.91 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.63 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.54-7.48 (m, 2H), 7.41 (s, 2H), 7.39-7.36 (m, 1H), 7.29 (br d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.63 (br s, 1H), 5.18 (quin, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.82 (br t, $J = 14.4$ Hz, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.49-1.44 (m, 3H); LC/MS (ESI) $m/z = 457.4$ $[M+H]^+$.

[1117] 실시예 54:

(R)-N-(1-(3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-5-사이클로프로필-6-옥소-1-페닐-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드

[1118] 단계 1: 5-사이클로프로필-6-옥소-1-페닐-피리다진-3-카복실산의 합성

[1119]

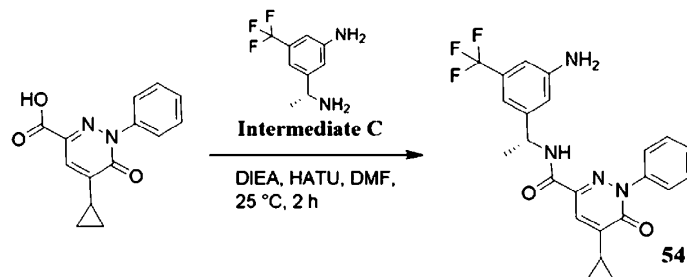


[1120] 톨루엔 (1 mL) 및 H_2O (0.1 mL) 중의, 중간체 F (50 mg, 161.75 μmol), 사이클로프로필보론산 (18.06 mg, 210.28 μmol), K_3PO_4 (120.17 mg, 566.13 μmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (3.63 mg, 16.18 μmol) 및 $\text{P}(\text{Cy})_3$ (9.07 mg, 32.35 μmol)의 혼합물을 탈기하고 N_2 로 3회 퍼징한 다음, N_2 분위기 하에 12시간 동안 100°C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (20 mL)에 붓고, 이를 EtOAc로 추출하고, 유기층을 모아서 버렸다. 수성층을 1 N HCl 수용액으로 산성화(pH = 3-4)하고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 모아서 염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고 감압 하에 농축하여 5-사이클로프로필-6-옥소-1-페닐-피리다진-3-카복실산 (41 mg, 84.67% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LC/MS (ESI) $m/z = 257.1$ $[M+H]^+$.

[1121] 단계 2:

(R)-N-(1-(3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-5-사이클로프로필-6-옥소-1-페닐-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드의 합성

[1122]

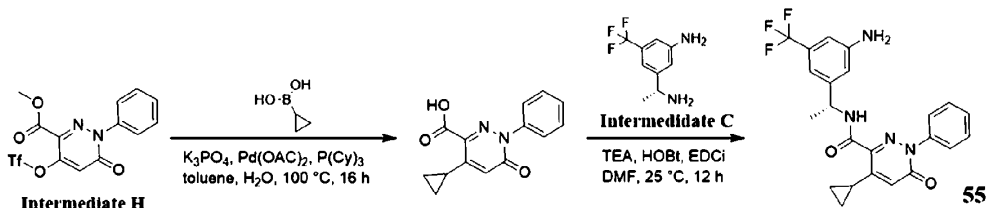


[1123] 5-사이클로프로필-6-옥소-1-페닐-피리다진-3-카복실산을 실시예 23의 단계 3과 동일한 방법으로 반응시켜서 실시예 54의 화합물을 수득하였다. ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.78 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.69-7.58 (m, 2H), 7.57-7.49 (m, 2H), 7.49-7.43 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.79 (d, $J = 16.4$ Hz, 2H), 6.69 (s, 1H), 5.53 (s, 2H), 5.01 (quin, $J = 7.2$ Hz, 1H), 2.26-2.13 (m, 1H), 1.43 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.13-1.05 (m, 2H), 0.97-0.88 (m, 2H). LC/MS (ESI) $m/z = 443.3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1124] 실시예 55:

(R)-N-(1-(3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-4-사이클로프로필-6-옥소-1-페닐-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드

[1125]



[1126] 실시예 54의 단계 1에서 중간체 F 대신에 중간체 H를 사용하고, 단계 2의 커플링 시약을 HOBt 및 EDCI로 변경한 것을 제외하고는, 실시예 54와 동일한 방법으로 실시예 55의 화합물을 수득하였다. ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.13 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.66-7.58 (m, 2H), 7.53-7.47 (m, 2H), 7.45-7.40 (m, 1H), 6.79 (d, $J = 14.4$ Hz, 2H), 6.71 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.56 (s, 2H), 4.99 (quin, $J = 7.2$ Hz, 1H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.40 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.03-0.81 (m, 4H); LC/MS (m/z) = 443.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

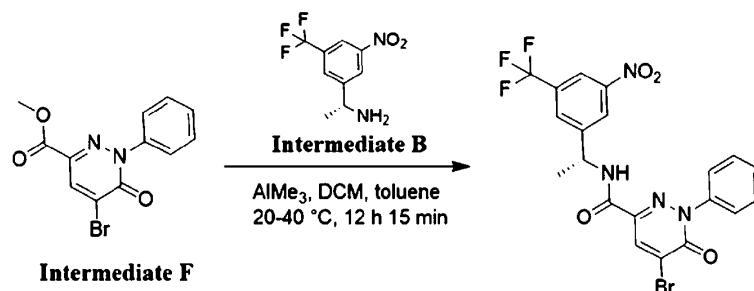
[1127] 실시예 56:

N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-5-사이아노-6-옥소-1-페닐-피리다진-3-카복사미드

[1128] 단계 1:

5-브로모-N-[(1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1-페닐-피리다진-3-카복사미드의 합성

[1129]

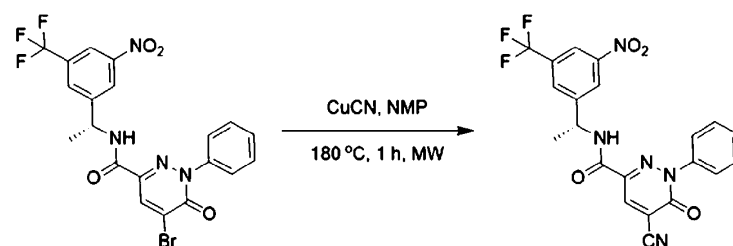


- [1130] DCM (2 mL) 및 톨루엔 (2 mL) 중에 중간체 B (400 mg, 1.71 mmol)를 교반한 용액에 AlMe_3 (2.67 mL, 4.27 mmol, 톨루엔 중의 1.6M 용액)을 적가하고, N_2 분위기 하에 20°C에서 15분 동안 교반하였다. 이어서 중간체 F (528 mg, 1.71 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 N_2 분위기 하에 40°C에서 추가로 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (20 mL)에 붓고, EtOAc로 추출하고, 유기층을 모아서 염수로 세척한 후, Na_2SO_4 로 건조하고, 감압 하에 농축하여 조생성물을 얻었다. 조생성물을 실리카겔 컬럼크로마토그래피 (0-20% EtOAc in petroleum ether)로 정제하여 5-브로모-N-[(1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1-페닐-피리다진-3-카복사미드 (253 mg, 28.97% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.39 (s, 3H), 7.93 (s, 1H), 7.59-7.54 (m, 4H), 7.53-7.50 (m, 1H), 7.35 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.38-5.30 (m, 1H), 1.65 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H); LC/MS (ESI) $m/z = 511.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1131] 단계 2: 5-사이아노-

N-[(1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1-페닐-피리다진-3-카복사미드의 합성

[1132]



[1133] NMP (2 mL) 중의

5-브로모-N-[(1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1-페닐-피리다진-3-카복사미드 (163 mg, 318.83 μmol) 용액에 CuCN (142.78 mg, 1.59 mmol, 348.24 μL)를 첨가하고, 혼합물을 N_2 하에 마이크로웨이브 조사와 함께 1시간 동안 180°C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (20 mL)에 붓고, EtOAc로 추출하고, 유기층을 모아서 염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고 감압 하에 농축하여 조생성물을 수득하였다. 조생성물을 실리카겔 컬럼크로마토그래피 (15% EtOAc in petroleum ether)로 정제하여

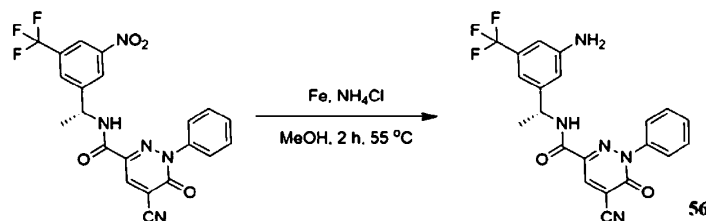
5-사이아노-N-[(1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1-페닐-피리다진-3-카복사미드 (140 mg, 81.99% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다.

LC/MS (ESI) $m/z = 456.1$ $[M+H]^+$.

[1134] 단계 3:

N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-5-사이아노-6-옥소-1-페닐-피리다진-3-카복사미드의 합성

[1135]



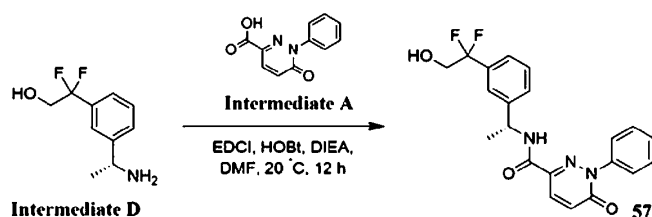
[1136] MeOH (3 mL) 및 NH_4Cl (1 mL) 중의

5-사이아노-N-[(1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1-페닐-피리다진-3-카복사미드 (140 mg, 306.10 μmol) 용액에 Fe (170.94 mg, 3.06 mmol)를 첨가하고, 55°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (30 mL)에 붓고, EtOAc로 추출하고, 유기층을 모아서 염수로 세척한 후, Na_2SO_4 로 건조하고 감압 하에 농축하여 잔사를 얻었다. 잔사를 prep-HPLC (Phenomenex C18 75*30mm*3 μm ; 이동상: $[\text{중류수}(\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}+\text{NH}_4\text{HCO}_3)\text{-ACN}]$; B%: 31%-71%, 14분)로 정제하였다. 대부분의 CH_3CN 을 감압 제거하고, 나머지 용매를 동결건조로 제거하여 실시예 56의 화합물 (9.6 mg, 7.27% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.02 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.68 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.59-7.49 (m, 3H), 6.82 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.05 (quin, $J = 7.2$ Hz, 1H), 1.44 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H); LC/MS (ESI) $m/z = 428.3$ $[M+H]^+$.

[1137] 실시예 57:

N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)페닐]에틸]-6-옥소-1-페닐-피리다진-3-카복사미드

[1138]



[1139] DMF (2 mL) 중의 중간체 A (70 mg, 323.79 μmol), 중간체 D (91.21 mg, 453.30 μmol), EDCI (124.14 mg, 647.57 μmol), HOBT (87.50 mg, 647.57 μmol) 및 DIEA (104.62 mg, 809.46 μmol , 140.99 μL)를 탈기하고 N_2 로 3회 퍼징하고, N_2 대기 하에서 12시간 동안 20°C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (20 mL)에 붓고

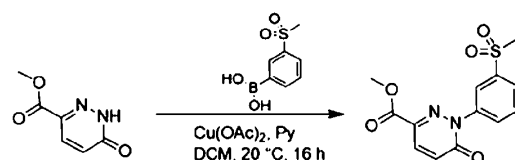
EtOAc로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수로 세척하고 Na_2SO_4 로 건조하고 감압 하에 농축하여 잔사를 수득하였다. 이를 prep-HPLC (Phenomenex C18 75*30 mm*3 μM , 이동상: [물($\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ + NH_4HCO_3)-ACN]; B% : 22%-52%, 10분)로 정제하였다. CH_3CN 을 감압 제거하고 나머지 용매를 동결 건조로 제거하여 실시예 57의 화합물(28.0 mg, 15.32% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.92(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.89(d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.70-7.64(m, 2H), 7.57-7.50(m, 4H), 7.50-7.46(m, 1H), 7.45-7.37(m, 2H), 7.14(d, J = 9.8 Hz, 1H), 5.60(t, J = 6.4 Hz, 1H), 5.19(quin, J = 7.2 Hz, 1H), 3.83(dt, J = 6.4, 14.4 Hz, 2H), 1.49(d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 400.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1140] 실시예 58:

N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)페닐]에틸]-1-(3-메틸설포닐페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드

[1141] 단계 1: 메틸 1-(3-메틸설포닐페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트의 합성

[1142]

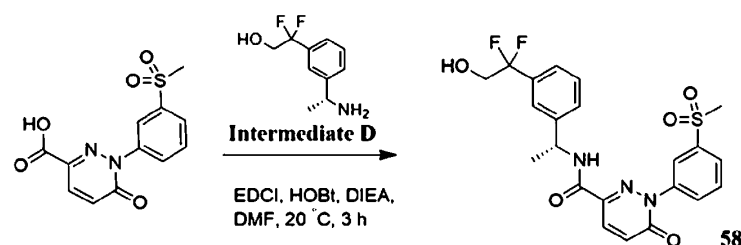


[1143] DCM (3 mL) 중의 메틸 6-옥소-1H-피리다진-3-카복실레이트 (150 mg, 973.25 μmol), (3-메틸설포닐페닐)보론산 (214.14 mg, 1.07 mmol), $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (35.35 mg, 194.65 μmol) 및 피리딘 (500.39 mg, 6.33 mmol)의 혼합물을 탈기하고 N_2 로 3회 퍼징한 다음, N_2 분위기 하에 20°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (10 mL)에 붓고, EtOAc로 추출하고, 유기층을 모아서 염수로 세척한 다음, Na_2SO_4 로 건조하고, 감압 하에 농축하여 조생성물을 얻었다. 조생성물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피 (60% EtOAc in petroleum ether)로 정제하여 메틸 1-(3-메틸설포닐페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트 (300 mg, 41.67% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS (ESI) m/z = 308.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1144] 단계 2:

N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)페닐]에틸]-1-(3-메틸설포닐페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드의 합성

[1145]



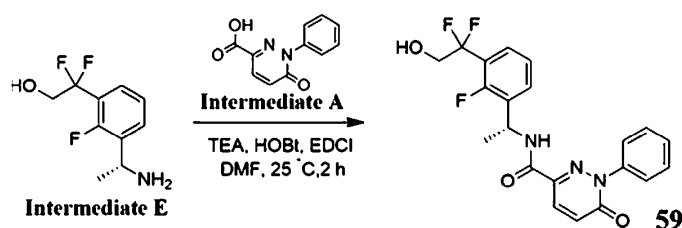
[1146] 중간체 A 대신에 1-(3-메틸설포닐페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복실산을 사용한 것을 제외하고, 실시예 57과 동일한 방법으로 실시예 58의 화합물을 수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.03 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.31 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.12 - 8.01 (m, 2H), 7.92 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.86 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.57-7.52 (m, 2H), 7.45 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.41-7.38 (m, 1H), 7.20 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.63 (br s, 1H), 5.21 (quin, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.84 (t, $J = 14.4$ Hz, 2H), 3.41-3.31 (s, 3H), 1.51 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H); LC/MS (ESI) $m/z = 478.3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1147] 실시예 59:

N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-6-옥소-1-페닐-피리다진-3-카복사미드

[1148]

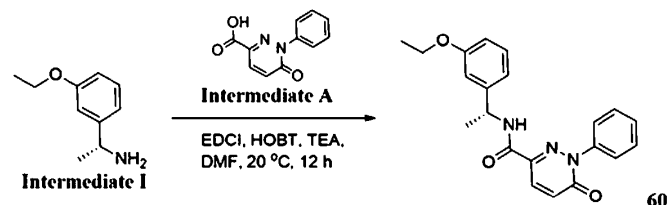


[1149] 중간체 D 대신에 중간체 E를 사용한 것을 제외하고, 실시예 57과 동일한 방법으로 실시예 59의 화합물을 수득하였다. ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.97 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.72-7.60 (m, 3H), 7.56 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.51-7.39 (m, 2H), 7.32-7.25 (m, 1H), 7.14 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.72 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 5.40 (quin, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.91 (dt, $J = 6.4, 14.4$ Hz, 2H), 1.47 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H); LC/MS (ESI) $m/z = 418.3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1150] 실시예 60:

(R)-N-(1-(3-에톡시페닐)에틸)-6-옥소-1-페닐-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드

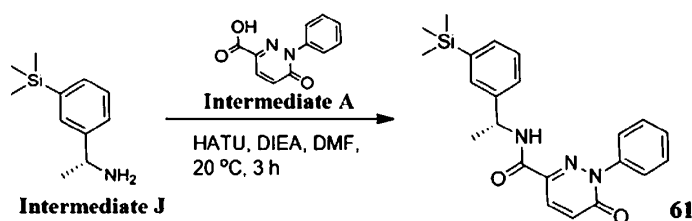
[1151]



[1152] 중간체 D 대신에 중간체 I를 사용한 것을 제외하고, 실시예 57과 동일한 방법으로 실시예 60의 화합물을 수득하였다. ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.80 (brd, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.54 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.50-7.43 (m, 1H), 7.20 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.98-6.88 (m, 2H), 6.77 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.10 (quin, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.97 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.45 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.29 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H); LC/MS (ESI) $m/z = 364.3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1153] 실시예 61: 6-옥소-1-페닐-N-[(1R)-1-(3-트리메틸실릴페닐)에틸]피리다진-3-카복사미드

[1154]

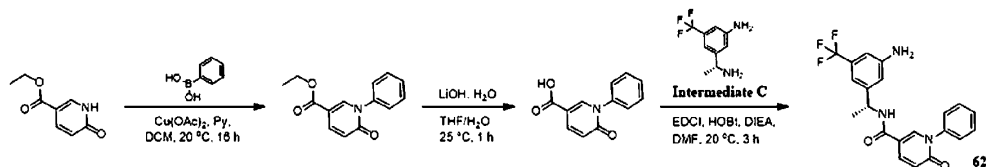


[1155] DMF (2 mL) 중의 중간체 A (24.60 mg, 113.78 μmol) 용액에 HATU (64.89 mg, 170.67 μmol) 및 TEA (34.54 mg, 341.33 μmol , 47.51 μL)를 첨가하고, 20°C에서 15분 동안 교반한 다음, 중간체 J (22 mg, 113.78 μmol)를 첨가하고 N₂ 하에 20°C에서 2.75시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (20 mL)에 붓고, EtOAc로 추출하고, 유기층을 모아서 염수로 세척한 후, 무수 Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축하여 조 생성물을 수득하였다. 조생성물을 prep-HPLC (C18-6 100*30mm*5 μm ; 이동상: [물(FA)-ACN]; B%: 62%-92%, 15분)으로 정제하였다. 대부분의 CH₃CN을 감압하에 제거하고 나머지 용매를 동결건조로 제거하여 실시예 61의 화합물 (11.4 mg, 23.65% 수율)을 오프-화이트색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.84 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.88 (d, J = 9.6Hz, 1H), 7.70-7.64 (m, 2H), 7.56-7.50 (m, 3H), 7.49-7.44 (m, 1H), 7.40-7.35 (m, 2H), 7.32-7.27 (m, 1H), 7.14 (d, J = 9.6Hz, 1H), 5.14 (quin, J = 7.2Hz, 1H), 1.47 (d, J = 7.2Hz, 3H), 0.22 (s, 9H); LC/MS (ESI) m/z = 392.4 [M+H]⁺.

[1156] 실시예 62:

N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1-페닐-피리딘-3-카복사미드

[1157]



[1158] 실시예 23의 단계 1에서 출발물질로 에틸 6-옥소-1H-피리딘-3-카복실레이트 및 페닐보론산을 사용하고, 단계 3에서 커플링 시약을 HOBt 및 EDCI로 변경한 점을 제외하고, 실시예 23과 동일한 방법으로 실시예 62의 화합물을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.59 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 2.6, 9.6 Hz, 1H), 7.59-7.53 (m, 2H), 7.53-7.46 (m, 3H), 6.75 (s, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.54 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.56 (s, 2H), 5.01 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 1.39 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 402.3 [M+H]⁺.

[1159] 실시예 63:

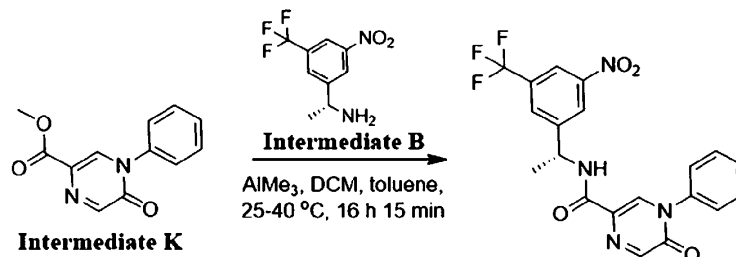
N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-5-옥소-4-페닐-피라진-2-카복사미드

[1160] 단계 1:

N-[(1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-5-옥소-4-페닐-피라진-2-카

복사미드의 합성

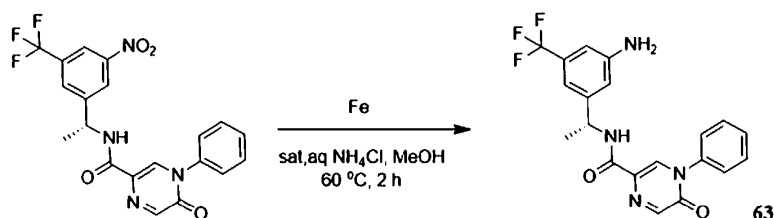
[1161]



[1162] 중간체 F 대신에 중간체 K를 사용하여 실시예 56의 단계 1과 동일한 방법으로 N-[(1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-5-옥소-4-페닐-피라진-2-카복사미드를 수득하였다. LC/MS (ESI) m/z = 433.0 [M+H]⁺.

[1163] 단계 2:N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-5-옥소-4-페닐-피라진-2-카복사미드의 합성

[1164]

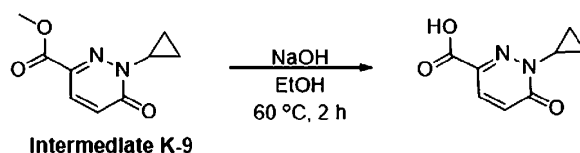


[1165] N-[(1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-5-옥소-4-페닐-피라진-2-카복사미드를 실시예 56의 단계 3과 동일한 방법으로 반응시켜서 실시예 63의 화합물을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.58-7.50 (m, 5H), 6.87 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.08-5.00 (m, 1H), 1.47 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 403.3 [M+H]⁺.

[1166] 실시예 64:

N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-사이클로프로필-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드[1167] 단계 1: 1-사이클로프로필-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복실산의 합성

[1168]



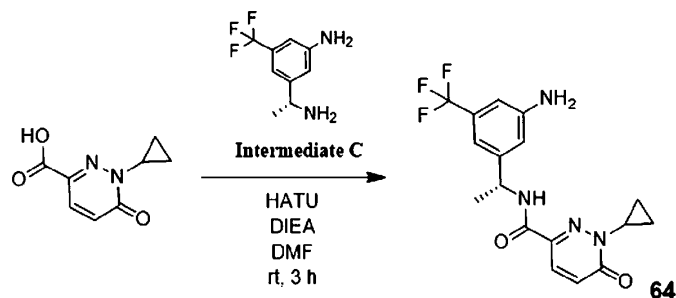
[1169] 에탄올 (1.3 mL) 중의 중간체 K-9 (57.6 mg, 0.30 mmol)의 용액에 NaOH (2 N, 297 μL)를 첨가하였다. 혼합물을 60°C에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 EtOAc로 추출하였다. 수성층을 2 N HCl 수용액으로 pH 2 내지 3으로 조정 한 후, EtOAc로 추출하였다. 조합한 유기층을

염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 감압 농축하여 1-사이클로프로필-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복실산 (65.7 mg, 조 생성물)를 수득하였다. LC/MS $m/z = 181.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1170] 단계 2:

N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-사이클로프로필-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드의 합성

[1171]



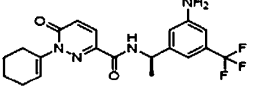
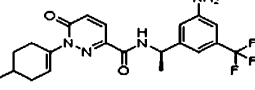
[1172] DMF (2 mL) 중의

1-사이클로프로필-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복실산 (65.7 mg, 0.36 mmol), 중간체 C (82 mg, 0.40 mmol), HATU (208 mg, 0.55 mmol), 및 DIEA (191 μL , 1.09 mmol)를 탈기시키고 N_2 로 3회 퍼징한 후 N_2 대기 하에 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물에 붓고 EtOAc로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 감압 농축하여 조생성물을 수득하였다. 잔사는 prep-HPLC로 정제하였다. 용매를 감압 하에서 제거하여 실시예 64의 화합물 (20.3 mg, 15.2 % 수율)을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.90 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.06 - 6.98 (m, 2H), 6.96 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.17 - 5.10 (m, 1H), 4.05 (tt, $J = 7.6, 3.9$ Hz, 1H), 2.19 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 2.03 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 1.56 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.13 - 1.04 (m, 2H); LC/MS $m/z = 367.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1173] 실시예 65 및 66

[1174] 제조예 11을 기초로 목적 화합물의 구조에 상응하는 출발물질을 사용하여 실시예 64과 동일한 방법으로 하기 표의 화합물을 제조하였다.

[1175] [표 3]

[1176]	No.	Structure/Name	Spectral Data
	65	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(사이클로헥스-1-엔-1-일)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.81 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.05 - 5.98 (m, 1H), 5.08 - 5.00 (m, 1H), 3.96 (s, 1H), 2.37 - 2.30 (m, 1H), 2.21 (dd, J = 6.6, 3.4 Hz, 2H), 1.79 - 1.70 (m, 2H), 1.68 - 1.59 (m, 2H), 1.48 (d, J = 7.1 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 407.1 [M+H] ⁺
	66	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(4-메틸사이클로헥스-1-엔-1-일)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.78 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 16.6 Hz, 2H), 6.71 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.57 (s, 2H), 5.07 - 4.99 (m, 1H), 2.43 (s, 1H), 2.38 - 2.25 (m, 2H), 1.80 (s, 2H), 1.75 (s, 1H), 1.47 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.40 (dt, J = 11.9, 5.5 Hz, 1H), 1.01 (d, J = 6.3 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 421.2 [M+H] ⁺

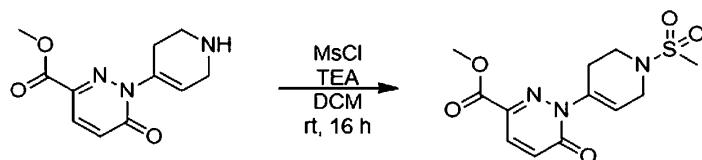
[1177] 실시예 67:

N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(1-메탄설포닐-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드

[1178] 단계 1: 메틸

1-(1-(메틸설포닐)-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복실레이트의 합성

[1179]



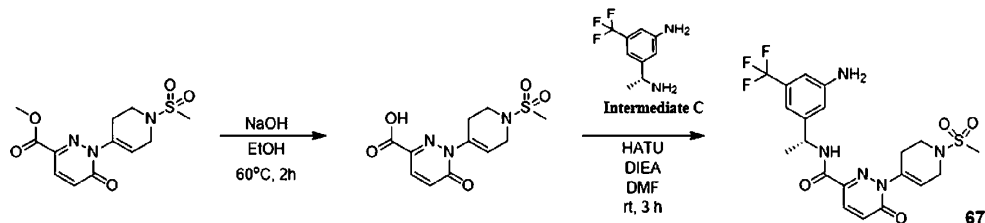
Intermediate K-10

[1180] DCM (200 μ L) 중의 중간체 K-10 (48.5 mg, 0.21 mmol)의 용액에 TEA (86 μ L, 0.62 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 0 내지 5°C로 냉각시키고, 반응 온도를 20°C 미만으로 유지하면서 메탄설포닐 클로라이드 (19.15 μ L, 0.25 mmol)를 천천히 적가하였다. 첨가 후 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. H₂O를 천천히 첨가하여 반응을 퀸칭시키고 층을 분리하였다. 수성층을 DCM으로 추출하였다. 조합한 유기층을 포화 NH₄Cl, 포화 NaHCO₃, 포화 NH₄Cl, 및 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고 감압 농축하여 조생성물을 수득하였다. 잔사는 prep-HPLC로 정제하였다. 용매를 감압 하에서 제거하여 메틸 1-(1-(메틸설포닐)-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복실레이트 (7.8 mg, 12.1 % 수율)를 수득하였다. LC/MS m/z = 314.1 [M+H]⁺.

[1181] 단계 2 및 3:

N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(1-메탄설포닐-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드의 합성

[1182]

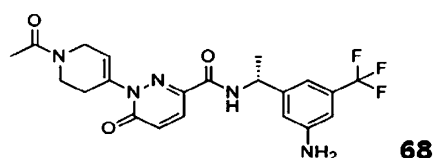


[1183] 실시예 64와 동일한 방법으로 실시예 67의 화합물 (2.6 mg, 31.4 % 수율)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.84 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.70 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 6.28 (s, 2H), 5.04 (s, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.42 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.67 (s, 2H), 1.47 (d, J = 6.9 Hz, 3H); LC/MS m/z = 486.2 [M+H]⁺.

[1184] 실시예 68:

1-(1-아세틸-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)-N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드

[1185]

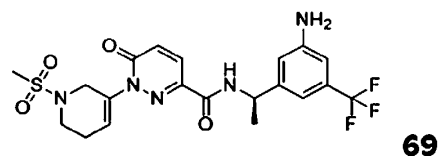


[1186] 실시예 67의 단계 1에서 메탄설포닐 클로라이드 대신에 아세트산 무수물을 사용한 것을 제외하고, 실시예 67와 동일한 방법으로 실시예 68의 화합물 (5.3 mg, 15 % 수율)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.94 (dd, J = 9.7, 1.3 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 9.7, 1.3 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 9.7 Hz, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.13 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 4.31 - 4.25 (m, 2H), 3.90 - 3.77 (m, 2H), 2.67 (s, 1H), 2.59 (s, 1H), 2.18 (d, J = 7.6 Hz, 3H), 1.54 (d, J = 7.1 Hz, 3H); LC/MS m/z = 450.2 [M+H]⁺.

[1187] 실시예 69:

N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(1-메탄설포닐-1,2,5,6-테트라하이드로피리딘-3-일)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드

[1188]



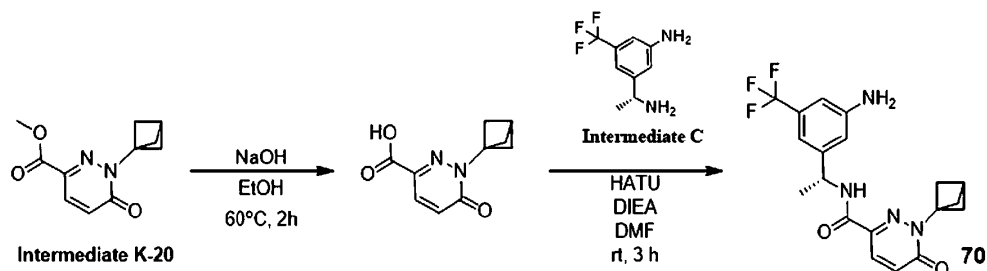
[1189] 출발 물질로서 사용한 중간체 K-11을 산성화한 후 실시예 67와 동일한 방법으로 실시예 69의 화합물 (3.5 mg, 11.5 % 수율)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.94 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.11 - 7.03 (m,

2H), 6.30 (dq, $J = 4.2, 2.0$ Hz, 1H), 5.18 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.14 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 3.53 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.53 (dq, $J = 5.9, 3.2$ Hz, 2H), 1.57 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H); LC/MS $m/z = 486.2$ $[M+H]^+$.

[1190] 실시예 70:

N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-{바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일}-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드

[1191]

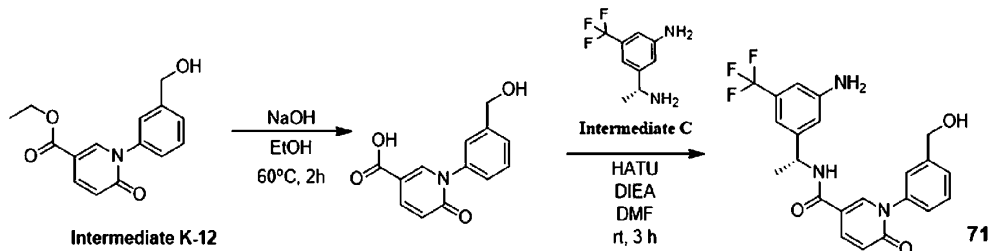


[1192] 실시예 64와 동일한 방법으로 실시예 70의 화합물 (2.9 mg, 90 % 수율)을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.61 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.16 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.58 (s, 1H), 2.19 (s, 6H), 1.56 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H); LC/MS $m/z = 393.2$ $[M+H]^+$.

[1193] 실시예 71:

N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[3-(하이드록시메틸)페닐]-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카복사미드

[1194]

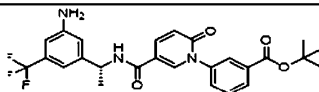
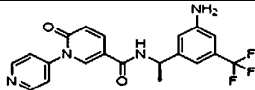


[1195] 실시예 64와 동일한 방법으로 실시예 71의 화합물 (38.1 mg, 87 % 수율)을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.59 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.35 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.96 (dd, $J = 9.6, 2.7$ Hz, 1H), 7.55 - 7.30 (m, 5H), 6.77 (s, 2H), 6.71 (s, 1H), 6.53 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.01 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 1.39 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H); LC/MS $m/z = 432.2$ $[M+H]^+$.

[1196] 실시예 72 및 73

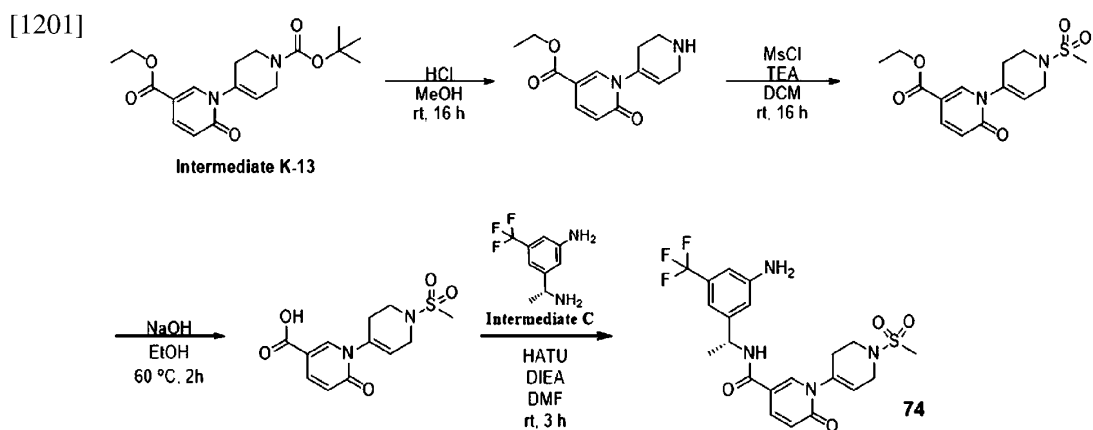
[1197] 제조예 7을 기초로 목적 화합물의 구조에 상응하는 적절한 출발물질을 사용하여 실시예 71과 동일한 방법으로 하기 표의 화합물을 제조하였다.

[1198] [표 4]

[1199]	No.	Structure/Name	Spectral Data
	72	 tert-부틸 3-(5-((1R)-1-(3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)카바모일)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-1-일)벤조에이트	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.30 (dd, J = 7.6, 2.7 Hz, 1H), 8.13 - 7.99 (m, 3H), 7.66 (dd, J = 4.9, 2.0 Hz, 3H), 6.99 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.66 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.12 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 1.60 (s, 9H), 1.51 (d, J = 7.1 Hz, 3H). LC/MS (m/z) = 502.2 [M+H] ⁺
	73	 N-((1R)-1-(3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,4'-비피리딘]-5-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.78 - 8.72 (m, 2H), 8.30 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 9.6, 2.6 Hz, 1H), 7.65 - 7.59 (m, 2H), 6.91 - 6.85 (m, 2H), 6.80 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.19 - 5.05 (m, 1H), 1.51 (d, J = 7.1 Hz, 3H). LC/MS (m/z) = 403.2 [M+H] ⁺ . LC/MS (m/z) = 403.2 [M+H] ⁺

[1200] 실시예 74:

N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1'-메탄설포닐-6-옥소-2',3'-디하이드로-1'H,6H,6'H-[1,4'-비피리딘]-3-카복사미드



[1202] 중간체 K-13을 산성화한 후 실시예 67과 동일한 방법으로 실시예 74의 화합물 (7.2 mg, 7.3 % 수율)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.18 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 9.6, 2.6 Hz, 1H), 6.88 (q, J = 1.7 Hz, 2H), 6.80 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.04 - 5.97 (m, 1H), 5.10 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 4.01 (q, J = 2.9 Hz, 2H), 3.61 - 3.53 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.61 (dq, J = 6.1, 3.1 Hz, 2H), 1.51 (d, J = 7.1 Hz, 3H); LC/MS m/z = 485.2 [M+H]⁺.

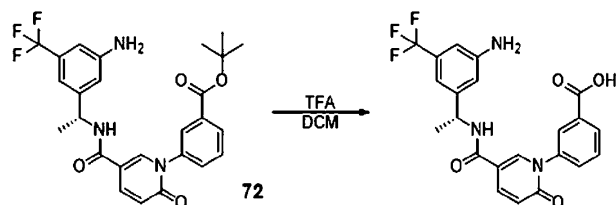
[1203] 실시예 75:

N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[3-(모르폴린-4-카보닐)페닐]-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카복사미드

[1204] 단계 1:

(R)-3-(5-((1-(3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)카바모일)-2-옥소피리딘-1(2H)-일)벤조산의 합성

[1205]

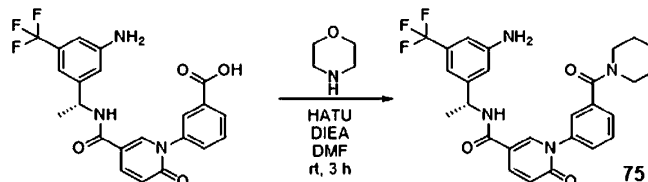


[1206] DCM (1 mL) 중의 실시예 72의 화합물 (10.2 mg, 0.020 mmol) 용액에 TFA (7.83 μ L, 0.10 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 교반하였다. 감압 농축하여 (R)-3-(5-((1-(3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)카바모일)-2-옥소피리딘-1(2H)-일)벤조산 (조생성물, 10 mg, 0.022 mmol)을 수득하고 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LC/MS m/z = 446.2 $[M+H]^+$.

[1207] 단계 2:

N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[3-(모르폴린-4-카보닐)페닐]-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카복사미드의 합성

[1208]



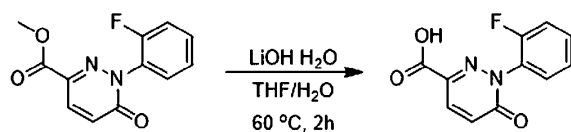
[1209] DMF (0.1 mL) 중의 (R)-3-(5-((1-(3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)카바모일)-2-옥소피리딘-1(2H)-일)벤조산 (10 mg, 0.022 mmol), 모르폴린 (2.15 mg, 0.025 mmol), HATU (12.81 mg, 0.034 mmol), 및 DIEA (8.6 μ L, 0.067 mmol)의 혼합물을 탈기하고 N_2 로 3회 퍼징한 뒤 N_2 대기 하에 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물에 붓고 EtOAc로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조하고, 감압 농축하여 조생성물을 수득하였다. 잔사를 prep-HPLC로 정제하였다. 용매를 감압 제거하여 실시예 75의 화합물 (0.9 mg, 7.8 % 수율)을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.31 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 9.6, 2.6 Hz, 1H), 7.71 - 7.63 (m, 1H), 7.58 (d, J = 7.4 Hz, 3H), 7.11 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.66 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.14 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 3.76 (s, 5H), 3.65 (s, 3H), 3.52 (s, 2H), 1.52 (d, J = 7.1 Hz, 3H); LC/MS m/z = 515.2 $[M+H]^+$.

[1210] 실시예 76:

N-(1-(3-클로로페닐)사이클로프로필)-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드

[1211] 단계 1: 1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복실산의 합성

[1212]

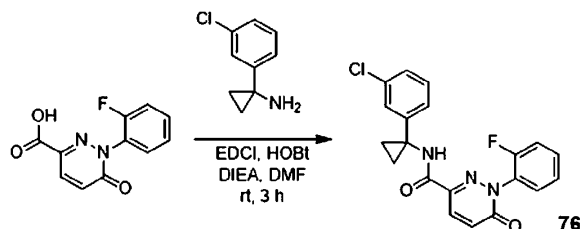
**Intermediate K-14**

- [1213] THF (1 mL) 중 중간체 K-14 (91.3 mg, 0.37 mmol)의 용액에 LiOH·H₂O (30.9 mg, 0.74 mmol) 및 H₂O (0.5 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 aq. 1N HCl을 pH = 3-4로 만들고, 이를 EtOAc로 추출하였다. 수층을 여과하고 1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카르복실산 (79.9 mg, 0.37 mmol, 93 % 수율)을 황색 고체로 수득하였다. LC/MS (m/z) = 235.1 [M+H]⁺.

[1214] 단계 2:

N-(1-(3-클로로페닐)사이클로프로판)-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드의 합성

[1215]



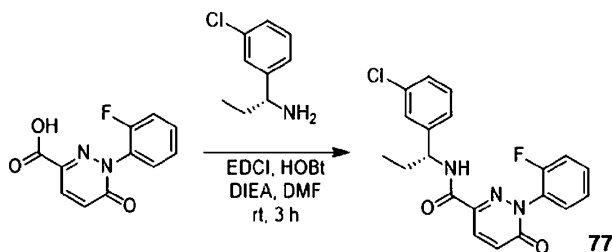
[1216] DMF (1 mL) 중의

1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카르복실산 (25 mg, 0.11 mmol) 및 1-(3-클로로페닐)사이클로프로판-1-아민 (15.9 μ L, 0.12 mmol)의 용액에 EDCI (21.7 mg, 0.14 mmol), HOBT (18.9 mg, 0.14 mmol) 및 DIEA (55.8 μ L, 0.32 mmol)를 넣은 용액을 탈기하고 N₂로 3회 퍼징한 뒤 N₂ 대기 하에 1 시간 동안 25°C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O 및 EtOAc 사이에서 분리하였다. 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하여 여과하고 감압 농축하여 잔사를 수득하였다. 잔사를 prep-HPLC로 정제하여 실시예 76의 화합물 (9.4 mg, 22.9 % 수율)을 수득하였다. LC/MS m/z = 384.1 [M+H]⁺.

[1217] **실시예 77:**

N-[(1R)-1-(3-클로로페닐)프로필]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드

[1218]



[1219] 1-(3-클로로페닐)사이클로프로판-1-아민 대신에
(R)-1-(3-클로로페닐)프로판-1-아민을 사용한 것을 제외하고 실시예 76과 동일한
방법으로 실시예 77의 화합물 (17.5 mg, 38.6 % 수율)을 수득하였다. LC/MS m/z =
386.1 $[M+H]^+$.

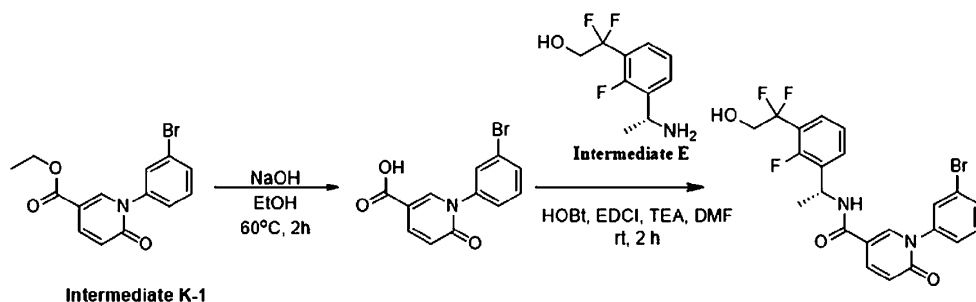
[1220] 실시예 78:

N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시에틸)-2-플루오로페닐]에틸]-1-[3-(1-
메틸-1H-피라졸-5-일)페닐]-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카복사미드

[1221] 단계 1 내지 2:

(R)-1-(3-브로모페닐)-N-(1-(3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시에틸)-2-플루오로페
닐)에틸)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카복사미드의 합성

[1222]



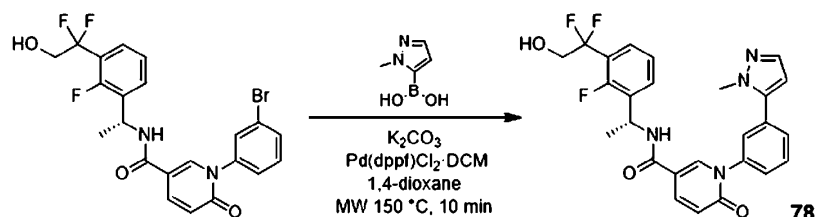
[1223] 단계 2의 커플링 시약을 HOBt 및 EDCI로 변경하여 실시예 64와 유사한
방법으로

(R)-1-(3-브로모페닐)-N-(1-(3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시에틸)-2-플루오로페
닐)에틸)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카복사미드 (20.2 mg, 55.3 % 수율)를
수득하였다. LC/MS m/z = 495 $[M+H]^+$.

[1224] 단계 3:

N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시에틸)-2-플루오로페닐]에틸]-1-[3-(1-
메틸-1H-피라졸-5-일)페닐]-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카복사미드의 합성

[1225]



[1226] 1,4-디옥산 (0.5 mL) 및 물(0.1 mL) 중의

(R)-1-(3-브로모페닐)-N-(1-(3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시에틸)-2-플루오로페
닐)에틸)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카복사미드 (13.4 mg, 0.027 mmol)의
용액에 (1-메틸-1H-피라졸-5-일)보론산 (3.75 mg, 0.030 mmol), 탄산칼륨 (14.96
mg, 0.11 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂·DCM (2.21 mg, 2.71 μ mol)을 첨가하였다. 혼합물을
마이크로웨이브로 150°C에서 10 분 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로
냉각시키고, 물을 첨가하여 DCM으로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고

Reaction scheme for the synthesis of compound 10:

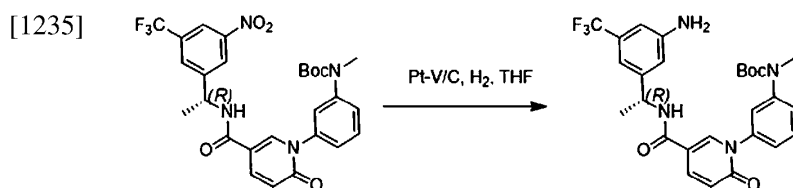
Starting material: Ethyl 2-(4-(tert-butoxycarbonyl)phenyl)-1H-pyridin-3(1H)-one reacts with $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ in $\text{THF}/\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ to form Intermediate B, 2-(4-(tert-butoxycarbonyl)phenyl)-1H-pyridin-3(1H)-one.

Intermediate B reacts with (S)-1-(4-(trifluoromethyl)-3-nitrophenyl)ethan-1-amine (labeled as Intermediate B in the scheme) using EDCI , HOBT , DIEA , and DMF to yield the final product 10, 2-((S)-1-(4-(trifluoromethyl)-3-nitrophenyl)ethan-1-yl)-1H-pyridin-3(1H)-one.

- [1233] 실시예 76과 동일한 방법으로 *tert*-부틸 N-[3-[5-[[[(1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]카바모일]-2-옥소-1-피리딜]페닐]-N-메틸-카바메이트 (150 mg, 76 % 수율)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8.79 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 8.22 (s, 1H), 7.97 - 7.88 (m, 1H), 7.54 - 7.48 (m, 1H), 7.46 - 7.41 (m, 2H), 7.28 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.54 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.31 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 1.49 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.42 (s, 9H).

[1234] 단계 4: *tert*-부틸

N-[3-[5-[[[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]카바모일]-2-옥소-1-피리딜]페닐]-N-메틸-카바메이트의 합성

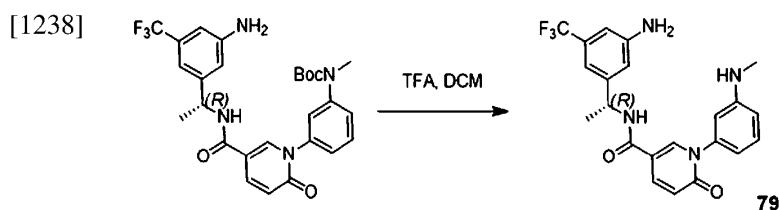


[1236] THF (1 mL) 중의 *tert*-부틸

N-메틸-N-[3-[5-[[[(1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]카바모일]-2-옥소-1-피리딜]페닐] 카바메이트 (100 mg, 178 μ mol) 및 Pt-V/C (100 mg, 5% 순도)의 혼합물을 H₂ (15 psi) 하에 25°C에서 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 여액을 진공 농축하여 *tert*-부틸 N-[3-[5-[[[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]카바모일]-2-옥소-1-피리딜]페닐]-N-메틸-카바메이트 (90 mg, 95% 수율)를 무색 고체로 수득하였다. MS (EI) *m/z*: 553.2 [M+Na]⁺.

[1237] 단계 5:

N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[3-(메틸아미노)페닐]-6-옥소-피리딘-3-카복사미드의 합성



[1239] TFA (0.3 mL) 중의 *tert*-부틸

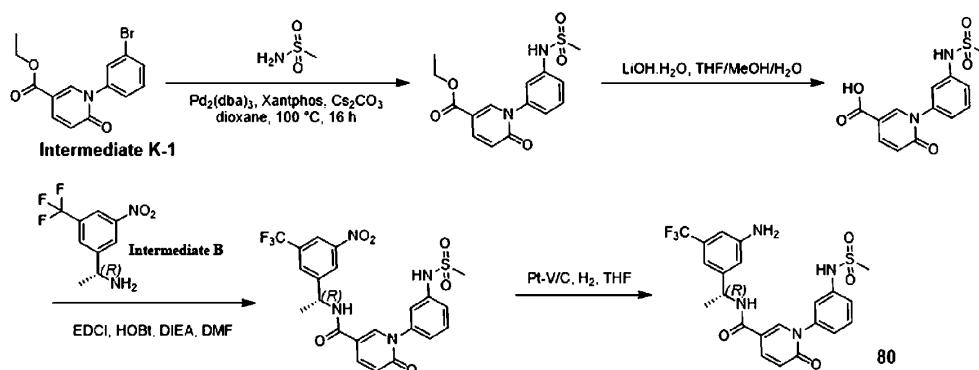
N-[3-[5-[[[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]카바모일]-2-옥소-1-피리딜]페닐]-N-메틸-카바메이트 (50 mg, 94.2 μ mol)의 혼합물에 0°C에서 DCM (1 mL)을 첨가하고 0°C에서 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 prep-HPLC (컬럼: Phenomenex luna C18 150*25 mm*10 μ m; 이동상: [물 (FA)-ACN]; B%: 24%-54%, 10분)로 정제하여 실시예 79의 화합물 (13.9 mg, 33% 수율)을 백색 고체로 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8.58 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.35 (d, *J* =

2.4 Hz, 1H), 7.94 (dd, $J = 2.4, 9.6$ Hz, 1H), 7.23 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.77 (s, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.65 (dd, $J = 1.6, 8.4$ Hz, 1H), 6.57 - 6.48 (m, 3H), 6.16 - 5.37 (m, 2H), 5.01 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 2.70 (s, 3H), 1.40 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H). MS (EI) m/z : 431.1 $[M+H]^+$.

[1240] 실시예 80:

N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(3-메탄설폰아미도페닐)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카복사미드

[1241]



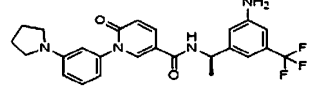
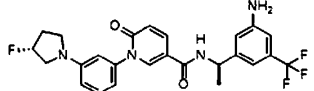
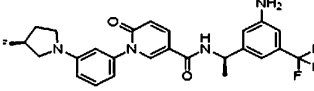
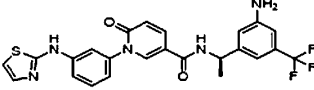
[1242] 단계 1에서 tert-부틸 N-메틸카바메이트 대신에 메탄설폰아미드를 사용한 것을 제외하고 실시예 79의 단계 1 내지 4와 동일한 방법으로 실시예 80의 화합물 (16.94 mg, 35 % 수율)을 백색 고체로 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 10.16 - 9.90$ (m, 1H), 8.58 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.35 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.97 (dd, $J = 2.8, 9.6$ Hz, 1H), 7.58 - 7.45 (m, 1H), 7.30 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.24 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.76 (s, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.53 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.54 (s, 2H), 5.01 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.07 (s, 3H), 1.40 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H); MS (EI) m/z : 495.1 $[M+H]^+$.

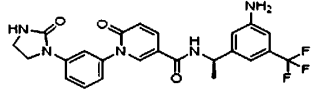
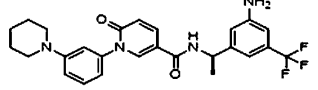
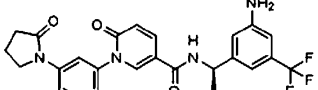
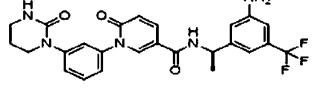
[1243] 실시예 81 내지 88

[1244] 실시예 79 단계 1에서 tert-부틸 N-메틸카바메이트 대신에 2차 아민을 사용하여 실시예 79의 단계 1 내지 4와 동일한 방법으로 하기 표의 화합물을 제조하였다.

[1245] [표 5]

[1246]

No.	Structure/Name	Spectral Data
81	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1-[3-(피롤리딘-1-일)페닐]-1,6-디하이드로피리딘-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 8.09 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 2.8, 9.6 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.81 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 6.71 - 6.54 (m, 3H), 6.46 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.09 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.21 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.29 (t, J = 6.4 Hz, 4H), 2.05 - 1.98 (m, 4H), 1.55 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 471.2 [M+H] ⁺
82	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[3-[(3R)-3-플루오로피롤리딘-1-일]페닐]-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 8.11 - 8.03 (m, 1H), 7.68 (dd, J = 2.8, 9.6 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.00 - 6.91 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.69 - 6.58 (m, 3H), 6.48 (s, 1H), 6.24 - 6.12 (m, 1H), 5.49 - 5.36 (m, 1H), 5.34 - 5.16 (m, 2H), 3.89 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.62 - 3.45 (m, 4H), 2.44 - 2.19 (m, 2H), 1.55 (d, J = 6.8 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 469.2 [M+H] ⁺
83	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[3-[(3S)-3-플루오로피롤리딘-1-일]페닐]-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 8.08 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 2.8, 9.6 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.84-6.78 (m, 2H), 6.72 - 6.58 (m, 3H), 6.48 (s, 1H), 6.08 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.47 - 5.29 (m, 1H), 5.22 - 5.18 (m, 1H), 3.89 (br s, 2H), 3.66 - 3.40 (m, 4H), 2.45 - 2.32 (m, 1H), 2.28 - 2.06 (m, 1H), 1.57 - 1.49 (m, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 469.1 [M+H] ⁺
84	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1-[3-[(1,3-티아졸-2-일)아미노]페닐]-1,6-디하이드로피리딘-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 10.46 (s, 1H), 8.59 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 2.4, 9.6 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.61 (dd, J = 1.2, 8.0 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.75 (s, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.54 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.54 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.01 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 1.39 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 500.1 [M+H] ⁺

[1247]	85  N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1-[3-(2-옥소이미다졸리딘-1-일)페닐]-1,6-디하이드로피리딘-3-카복사미드	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 8.58 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 2.4, 9.6 Hz, 1H), 7.72 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.62 – 7.55 (m, 1H), 7.47 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.06 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.75 (s, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.52 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.53 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.05 – 4.97 (m, 1H), 3.93 – 3.79 (m, 2H), 3.42 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 1.39 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 486.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$
	86  N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1-[3-(피페리딘-1-일)페닐]-1,6-디하이드로피리딘-3-카복사미드	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 8.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 2.4, 9.6 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 6.95 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 2.4 Hz, 3H), 6.69 (s, 1H), 6.50 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.54 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.00 (J = 7.2 Hz, 1H), 3.26 – 3.14 (m, 4H), 1.66 – 1.51 (m, 6H), 1.39 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 485.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$
	87  N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1-[3-(2-옥소피롤리딘-1-일)페닐]피리딘-3-카복사미드	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 8.58 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.06 – 7.90 (m, 1H), 7.90 – 7.70 (m, 1H), 7.78 – 7.70 (m, 1H), 7.60 – 7.50 (m, 1H), 7.26 – 7.20 (m, 1H), 6.76 (s, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.58 – 6.50 (m, 1H), 5.85 – 5.24 (m, 1H), 7.60 – 5.46 (m, 1H), 7.94 – 3.80 (m, 2H), 3.47 – 3.43 (m, 2H), 2.16 – 2.00 (m, 2H), 1.39 (d, J = 7.6 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 485.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$
	88  N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1-[3-(2-옥소헥사하이드로피리미딘-1-일)페닐]피리딘-3-카복사미드	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 8.61 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.00 – 7.90 (m, 1H), 7.50 – 7.40 (m, 3H), 7.28 – 7.10 (m, 1H), 6.76 (s, 2H), 6.80 – 6.60 (m, 2H), 6.53 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.59 – 5.49 (m, 2H), 5.06 – 4.95 (m, 1H), 3.76 – 3.60 (m, 2H), 3.25 – 3.19 (m, 2H), 2.00 – 1.93 (m, 2H), 1.39 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 500.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

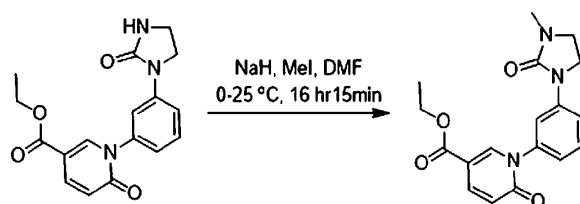
[1248] 실시예 89:

N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[3-(3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-1-일)페닐]-6-옥소-피리딘-3-카복사미드

[1249] 단계 1: 에틸

1-[3-(3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-1-일)페닐]-6-옥소-피리딘-3-카복실레이트의 합성

[1250]



[1251] 실시예 79의 단계 1과 동일한 방법으로 합성된 에틸

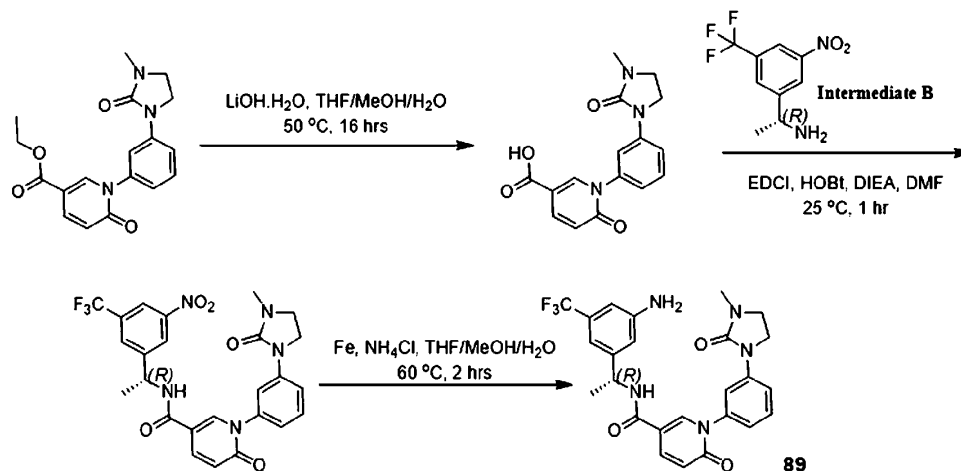
6-옥소-1-[3-(2-옥소이미다졸리딘-1-일)페닐]피리딘-3-카복실레이트 (200 mg, 611 μmol)를 DMF (4 mL)에 혼합하고, NaH (36.6 mg, 916 μmol , 60% 순도)를 0°C에서 첨가하고 0°C에서 15 분 동안 교반하였다. 그리고 MeI (130 mg, 916 μmol)를 첨가하여 25°C에서 16 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 얼음물 (10 mL)로 퀀칭시킨 후 EA (3 x 10 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하여, 여액을 진공 농축하였다. 잔사를 역상-HPLC (0.1% FA 조건)로 정제하여 에틸

1-[3-(3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-1-일)페닐]-6-옥소-피리딘-3-카복실레이트 (150 mg, 71% 수율)를 황색 고체로 수득하였다. MS (EI) m/z : 342.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1252] 단계 2 내지 4:

N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[3-(3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-1-일)페닐]-6-옥소-피리딘-3-카복사미드의 합성

[1253]



[1254] 단계 4에서 환원 반응을 위한 시약을 변경한 점을 제외하고 실시예 79의 단계 2 내지 4와 동일한 방법으로 실시예 89의 화합물 (5.97 mg, 41% 수율)을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 8.59 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 2.8, 9.6 Hz, 1H), 7.70 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 1.6, 8.4 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 6.76 (s, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.53 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.54 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.07 - 4.94 (m, 1H), 3.86 - 3.75 (m, 2H), 3.46 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.77 (s, 3H), 1.39 (d, J = 7.2 Hz, 3H); MS (EI) m/z : 500.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

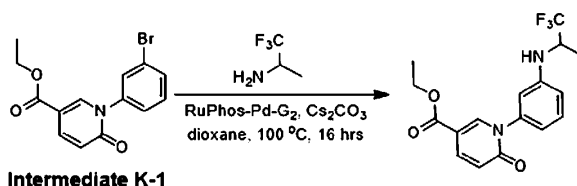
[1255] 실시예 90 및 91:

N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1-[3-[(2S)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일]아미노]페닐]-1,6-디하이드로피리딘-3-카복사미드 및 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1-[3-[(2R)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일]아미노]페닐]-1,6-디하이드로피리딘-3-카복사미드

[1256] 단계 1: 에틸

6-옥소-1-[3-[(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)아미노]페닐]디하이드로피리딘-3-카복실레이트의 합성

[1257]

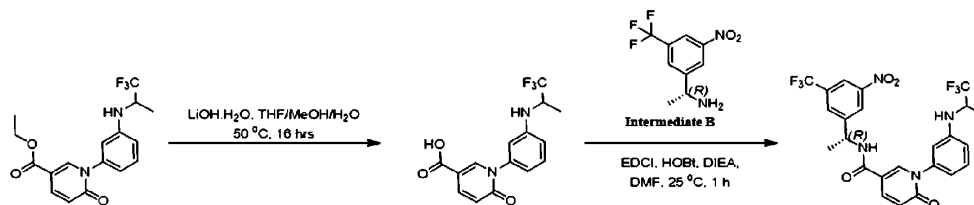


[1258] 디옥산 (5 mL) 중의 1,1,1-트리플루오로프로판-2-아민 (510 mg, 3.41 mmol, HCl), 중간체 EA (1.0 g, 3.10 mmol), RuPhos Pd G₂ (241 mg, 310 μmol) 및 Cs₂CO₃ (5.06 g, 15.5 mmol)의 혼합물을 100°C에서 16 시간 동안 교반하였다. 혼합물에 물 (20 mL)을 첨가하고 EA (3 X 15 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조하였다. 잔사를 역상-HPLC (0.1% FA 조건)로 정제하여 에틸 6-옥소-1-[3-[(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)아미노]페닐]디하이드로피리딘-3-카복실레이트 (800 mg, 72% 수율)를 황색 오일로 수득하였다. MS (EI) m/z: 355.2 [M+H]⁺.

[1259] 단계 2 및 3:

N-[(1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1-[3-[(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)아미노]페닐]디하이드로피리딘-3-카복사미드의 합성

[1260]



[1261] 실시예 76과 동일한 방법으로

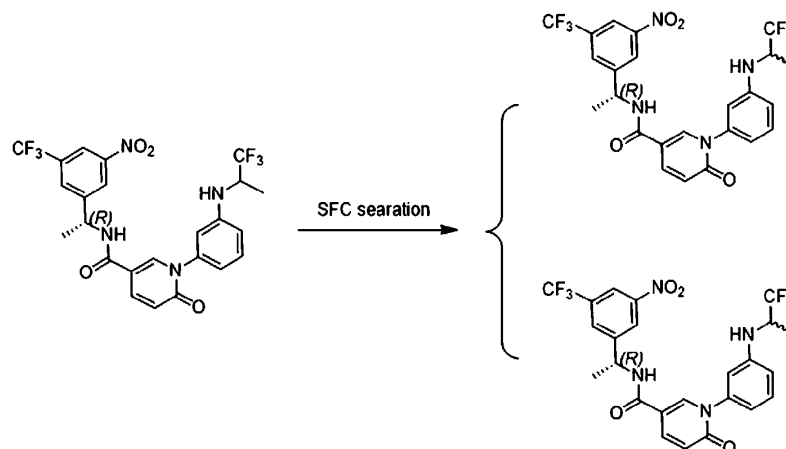
N-[(1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1-[3-[(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)아미노]페닐]디하이드로피리딘-3-카복사미드 (140 mg, 55% 수율)를 수득하였다. MS (EI) m/z: 543.4 [M+H]⁺.

[1262] 단계 4:

N-[(1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1-[3-[(2S)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일]아미노]페닐]디하이드로피리딘-3-카복사미드 및 N-[(1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1-[3-[(2R)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일]아미노]페닐]디하이드로피리딘-3-카복사미드

리플루오로프로판-2-일]아미노]페닐]디하이드로피리딘-3-카복사미드의 분리

[1263]

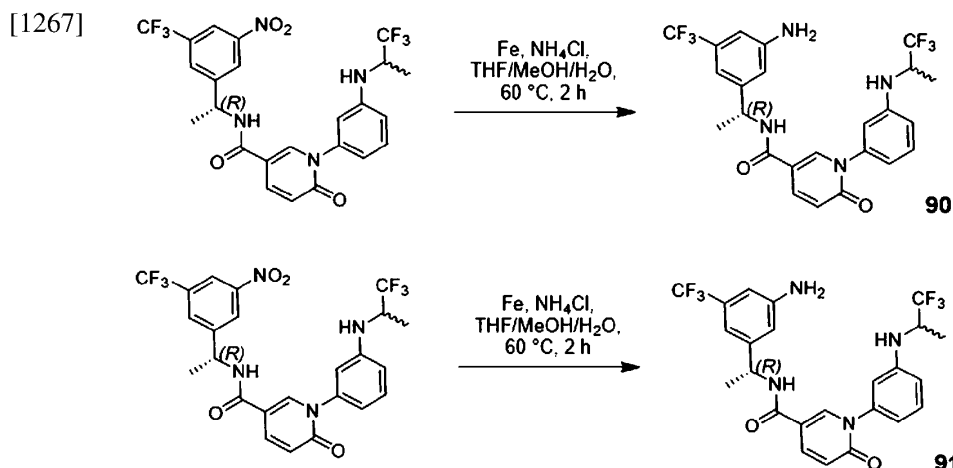


[1264] N-[(1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1-[3-[(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)아미노]페닐]디하이드로피리딘-3-카복사미드 (140 mg)를 Prep-HPLC (컬럼: DAICEL CHIRALCEL OJ-H (250 mm*30 mm, 5 μ m); 이동상: [0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ IPA]; B%: 25%-25%, 2.65분)로 정제하여 부분입체 이성질체 중 하나인 N-[(1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1-[3-[(2S)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일]아미노]페닐]디하이드로피리딘-3-카복사미드 (30 mg)를 황색 고체로 수득하였다.

[1265] N-[(1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1-[3-[(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)아미노]페닐]디하이드로피리딘-3-카복사미드 (140 mg)를 Prep-HPLC (컬럼: DAICEL CHIRALCEL OJ-H(250 mm*30 mm, 5 μ m); 이동상: [0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ IPA]; B%: 25%- 25%, 2.65분)으로 정제하여 부분입체 이성질체 중 하나인 N-[(1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1-[3-[(2R)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일]아미노]페닐]디하이드로피리딘-3-카복사미드 (30 mg)를 황색 고체로 수득하였다.

[1266] 단계 5:

N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1-[3-[(2S)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일]아미노]페닐]-1,6-디하이드로피리딘-3-카복사미드 및 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1-[3-[(2R)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일]아미노]페닐]-1,6-디하이드로피리딘-3-카복사미드의 합성



[1268] 부분입체 이성질체 2개를 각각 실시예 89의 단계 4와 동일한 방법으로 반응시켜서 실시예 90의 화합물 (5.64 mg, 23% 수율)과 91의 화합물 (5.47 mg, 23%) 을 수득하였다.

[1269] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 8.63 - 8.51 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.32 - 7.18 (m, 1H), 6.87 - 6.83 (m, 1H), 6.77 (s, 3H), 6.70 (s, 1H), 6.67 - 6.61 (m, 1H), 6.55 - 6.46 (m, 1H), 6.37 - 6.27 (m, 1H), 5.55 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.08 - 4.94 (m, 1H), 4.50 - 4.35 (m, 1H), 1.39 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.31 (d, J = 6.4 Hz, 3H); MS (EI) m/z : 513.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

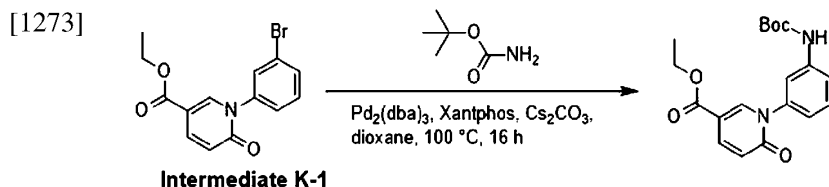
[1270] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 8.63 - 8.50 (m, 1H), 8.34 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.98 - 7.89 (m, 1H), 7.30 - 7.21 (m, 1H), 6.84 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.79 - 6.73 (m, 3H), 6.69 (s, 1H), 6.64 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.54 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 5.00 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 1.39 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.30 (d, J = 6.4 Hz, 3H); MS (EI) m/z : 513.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1271] 실시예 92: 메틸

N-[3-[5-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]카바모일]-2-옥소-1-피리딘]페닐]카바메이트

[1272] 단계 1: 에틸

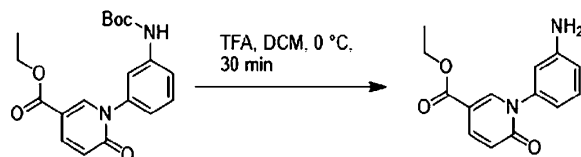
1-[3-(tert-부톡시카보닐아미노)페닐]-6-옥소-피리딘-3-카복실레이트의 합성



[1274] tert-부틸 N-카바메이트를 사용하여 실시예 79의 단계 1과 동일한 방법으로 에틸 1-[3-(tert-부톡시카보닐아미노)페닐]-6-옥소-피리딘-3-카복실레이트 (200 mg, 35% 수율)를 황색 고체로 수득하였다. MS (EI) m/z : 359.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1275] 단계 2: 에틸 1-(3-아미노페닐)-6-옥소-피리딘-3-카복실레이트의 합성

[1276]



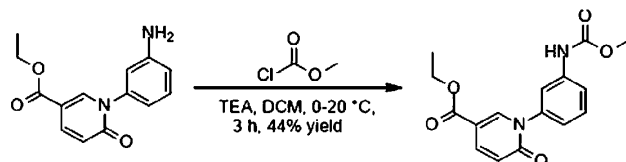
[1277]

DCM (20 mL) 중의 에틸 1-[3-(tert-부톡시카보닐아미노)페닐]-6-옥소-피리딘-3-카복실레이트 (800 mg, 1.34 mmol) 혼합물에 TFA (600 μ L)를 0°C에서 첨가하고 0°C에서 30 분 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 농축하였다. 잔사를 역상-HPLC (0.1% FA 조건)로 정제하여 에틸 1-(3-아미노페닐)-6-옥소-피리딘-3-카복실레이트 (320 mg, 92% 수율)를 황색 오일로 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 8.15 (s, 1H), 7.87 - 7.83 (m, 1H), 7.14 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.66 - 6.58 (m, 1H), 6.54 - 6.49 (m, 3H), 5.42 - 5.38 (m, 2H), 4.27 - 4.21 (m, 2H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[1278]

단계 3: 에틸 1-[3-(메톡시카보닐아미노)페닐]-6-옥소-피리딘-3-카복실레이트의 합성

[1279]



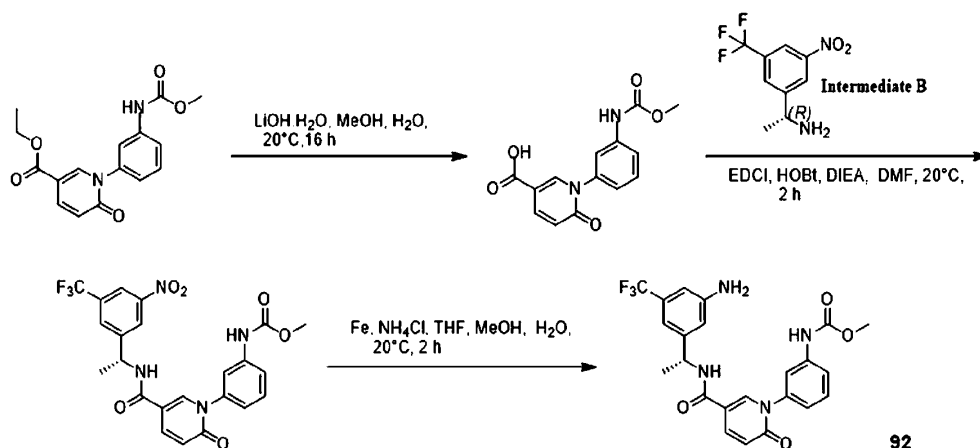
[1280]

DCM (5 mL) 중의 에틸 1-(3-아미노페닐)-6-옥소-피리딘-3-카복실레이트 (240 mg, 929 μ mol) 및 TEA (470 mg, 4.65 mmol) 용액에 메틸 카보노클로리데이트 (methyl carbonochloridate; 0.53 g, 5.61 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 20°C로 가온하고 3 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (30 mL)에 첨가한 후 Na_2CO_3 로 pH를 9로 조정하고, DCM (3 x 50 mL)으로 추출하였다. 조합한 유기층을 진공 농축하였다. 잔사를 역상-HPLC (0.1% FA 조건)로 정제하여 에틸 1-[3-(메톡시카보닐아미노)페닐]-6-옥소-피리딘-3-카복실레이트 (130 mg, 44% 수율)를 백색 고체로 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 9.92 (s, 1H), 8.22 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.96 - 8.80 (m, 1H), 7.61 - 7.50 (m, 2H), 7.48 - 7.39 (m, 1H), 7.16 - 7.68 (m, 1H), 6.55 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.28 - 4.20 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[1281]

단계 4 내지 6: 메틸 N-[3-[5-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]카바모일]-2-옥소-1-피리딘]페닐]카바메이트의 합성

[1282]



[1283] 실시예 89의 단계 2 내지 4와 동일한 방법으로 실시예 92의 화합물 (23.0 mg, 39% 수율)을 백색 고체로 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 9.92 (s, 1H), 8.59 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.39 - 8.31 (m, 1H), 8.03 - 7.89 (m, 1H), 7.59 - 7.44 (m, 3H), 7.15 - 7.04 (m, 1H), 6.80 - 6.75 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 5.59 - 5.51 (m, 2H), 5.11 - 4.92 (m, 1H), 3.71 - 3.65 (m, 3H), 1.39 (d, J = 7.6 Hz, 3H); MS (EI) m/z : 475.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

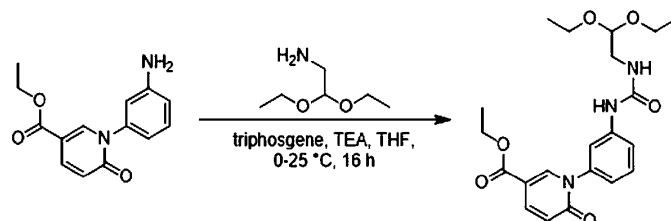
[1284] 실시예 93:

N-[(1R)-1-(3-아미노-5-트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1-[3-(2-옥소-1H-이미다졸-3-일)페닐]피리딘-3-카복사미드

[1285] 단계 1: 에틸

1-[3-(2,2-디에톡시에틸카보닐아미노)페닐]-6-옥소-피리딘-3-카르복실(2-플루오로페닐)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카르복실레이트의 합성

[1286]



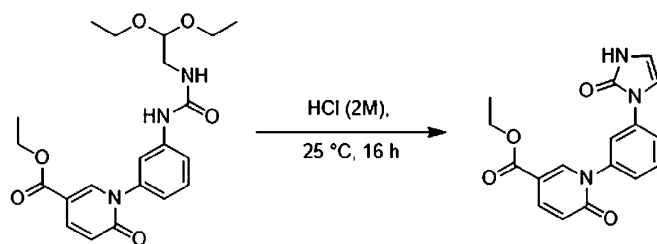
[1287] THF (2 mL) 중의 실시예 92의 단계 2에서 수득한 에틸 1-[3-(2,2-디에톡시에틸카보닐아미노)페닐]-6-옥소-피리딘-3-카르복실레이트 (50 mg, 193 μmol), TEA (58.7 mg, 580 μmol) 혼합물에 트리포스젠 (11.4 mg, 38.7 μmol)을 0 °C에서 30분동안 첨가하고 2,2-디에톡시에탄아민 (30.9 mg, 232 μmol)과 TEA (58.7 mg, 580 μmol)를 순차적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 25°C에서 16시간 교반하였다. 반응 혼합물을 1N K_2CO_3 수용액(5 mL)으로 켄칭하여 pH=9로 조절하고, EtOAc (10 mL X 2)로 추출하였다. 조합된 유기층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 에틸 1-[3-(2,2-디에톡시에틸카보닐아미노)페닐]-6-옥소-피리딘-3-카르복실(2-플루오

로페닐)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카르복실레이트 (80 mg, 조생성물)를 황색 고체로 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.88 (s, 1H), 8.20 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.80 - 7.96 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.39 - 7.35 (m, 2H), 6.90 - 7.04 (m, 1H), 6.55 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.20 - 7.24 (m, 1H), 4.40 - 4.58 (m, 1H), 4.26 - 4.22 (m, 2H), 3.65 - 3.59 (m, 2H), 3.40 - 3.58 (m, 2H), 3.10 - 3.26 (m, 2H), 1.29 - 1.24 (m, 3H), 1.15 - 1.11 (m, 6H).

[1288] 단계 2: 에틸

6-옥소-1-[3-(2-옥소-1H-이미다졸-3-일)페닐]피리딘-3-카르복실레이트의 합성

[1289]



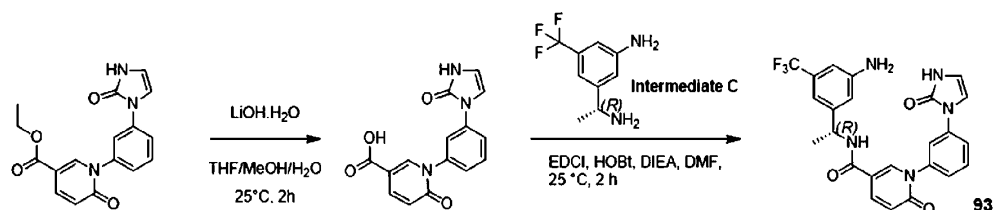
[1290] 2M HCl (2 mL) 중의 에틸

1-[3-(2,2-디에톡시에틸카보닐아미노)페닐]-6-옥소-피리딘-3-카르복실(2-플루오로페닐)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카르복실레이트 (80 mg, 191 μmol)를 25°C에서 16시간 교반하였다. 반응 혼합물에 물(8 mL)로 희석시키고, Na_2CO_3 수용액으로 pH 9로 조절하여 EtOAc (10 mL X 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 에틸 6-옥소-1-[3-(2-옥소-1H-이미다졸-3-일)페닐]피리딘-3-카르복실레이트 (52 mg, 83 % 수율)를 황색 고체로 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.29 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.93 - 7.88 (m, 3H), 7.63 - 7.52 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.07 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.27 - 1.25 (m, 3H).

[1291] 단계 3 및 4:

N-[1(1R)-1-(3-아미노-5-트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1-[3-(2-옥소-1H-이미다졸-3-일)페닐]피리딘-3-카복사미드의 합성

[1292]



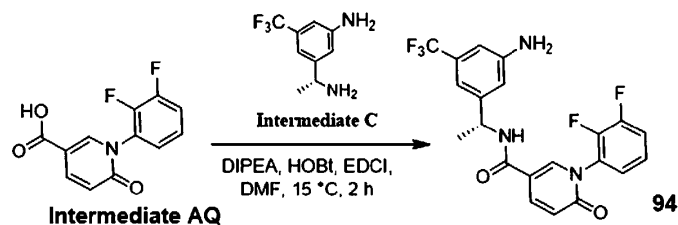
[1293] 실시예 76과 동일한 방법으로 실시예 93의 화합물 (4.99 mg, 28% 수율)를 흰색 고체로 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.35 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.00 - 8.10 (m, 1H), 7.86 - 7.73 (m, 2H), 7.60 - 7.68 (m, 1H), 7.30 - 7.46 (m, 1H), 6.99 - 6.86 (m, 3H), 6.80 (s, 1H), 6.65 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.00 - 5.20 (m,

1H), 1.40 - 1.60(m, 3H). MS (EI) m/z: [M+H]⁺ 484.1.

[1294] 실시예 94:

N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(2,3-디플루오로페닐)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카복사미드

[1295]



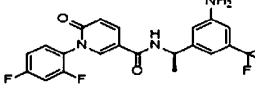
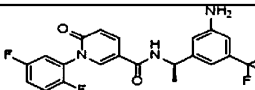
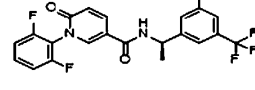
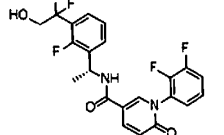
[1296] DMF (1 mL) 중의 중간체 C (22 mg, 0.10 mmol), 중간체 AQ (30 mg, 0.12 mmol), HOBT (32.9 mg, 0.21 mmol), EDCI (32.1 mg, 0.16 mmol) 및 DIPEA (42 μ L, 0.24 mmol)의 용액을 준비하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 물 및 포화 NaHCO₃ 용액을 첨가하고 EA로 추출하였다. 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조하였다. 용매를 감압 제거하고 조잔사를 Prep/LC로 정제하여 실시예 94의 화합물 (24.7 mg, 47.3% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.58 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 9.7, 2.6 Hz, 1H), 7.66 (q, J = 7.9 Hz, 1H), 7.53 - 7.38 (m, 2H), 6.77 (s, 2H), 6.71 (s, 1H), 6.59 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 5.01 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 1.40 (d, J = 7.1 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 438.1 [M+H]⁺.

[1297] 실시예 95 내지 99

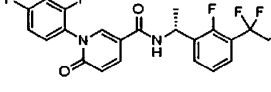
[1298] 제조예 43을 기초로 목적 화합물의 구조에 상응하는 출발물질을 사용하거나, 또는 중간체 C를 중간체 E로 대체하여 실시예 94와 동일한 방법으로 하기 표의 화합물을 제조하였다.

[1299] [표 6]

[1300]

No.	Structure/Name	Spectral Data
95	 N-[(1R)-1-[(3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐)에틸]-1-(2,4-디플루오로페닐)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.61 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 9.7, 2.6 Hz, 1H), 7.71 (td, J = 8.8, 5.9 Hz, 1H), 7.57 (ddd, J = 11.5, 9.1, 2.8 Hz, 1H), 7.37 - 7.27 (m, 1H), 6.76 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 6.70 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 5.57 (s, 2H), 5.00 (p, J = 7.1 Hz, 1H), 1.40 (d, J = 7.1 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 438.1 [M+H] ⁺
96	 N-[(1R)-1-[(3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐)에틸]-1-(2,5-디플루오로페닐)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.56 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 9.7, 2.6 Hz, 1H), 7.68 (ddd, J = 8.7, 5.8, 3.1 Hz, 1H), 7.60 - 7.43 (m, 2H), 6.76 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.58 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 5.56 (s, 2H), 5.01 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 1.40 (d, J = 7.0 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 438.1 [M+H] ⁺
97	 N-[(1R)-1-[(3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐)에틸]-1-(2,6-디플루오로페닐)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.58 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 9.7, 2.6 Hz, 1H), 7.73 - 7.61 (m, 1H), 7.41 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 6.76 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 6.70 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 5.57 (s, 2H), 5.00 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 1.40 (d, J = 7.0 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 438.1 [M+H] ⁺
98	 N-[(1R)-1-[(3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시에틸)-2-플루오로페닐)에틸]-1-(2,3-디플루오로페닐)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.70 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 9.6, 2.6 Hz, 1H), 7.70 - 7.62 (m, 1H), 7.58 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.44 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 7.28 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 5.73 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 5.35 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 3.92 (td, J = 14.4, 6.4 Hz, 2H), 1.44 (d, J = 7.1 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 453.2 [M+H] ⁺

[1301]

99	 N-[(1R)-1-[(3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시에틸)-2-플루오로페닐)에틸]-1-(2,4-디플루오로페닐)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.68 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 9.7, 2.6 Hz, 1H), 7.78 - 7.68 (m, 1H), 7.58 (s, 2H), 7.43 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.38 - 7.24 (m, 2H), 6.57 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 5.73 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 5.35 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 3.92 (td, J = 14.5, 6.5 Hz, 2H), 1.43 (d, J = 7.0 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 453.1 [M+H] ⁺
----	---	--

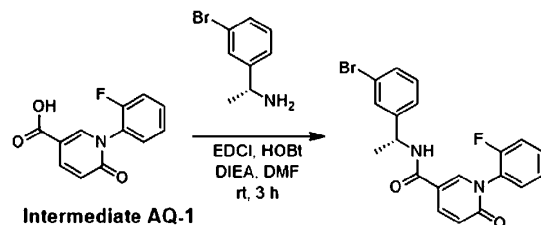
[1302] 실시예 100:

1-(2-플루오로페닐)-N-[(1R)-1-{2'-[1-(메틸아미노)에틸]-[1,1'-바이페닐]-3-일}에틸]-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카복사미드

[1303] 단계 1:

(R)-N-(1-(3-브로모페닐)에틸)-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카복사미드의 합성

[1304]



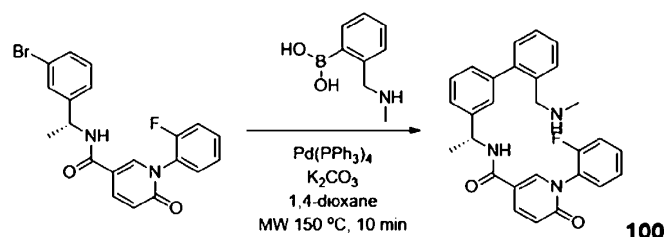
[1305] 실시예 76의 단계 2와 동일한 방법으로

(R)-N-(1-(3-브로모페닐)에틸)-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카복사미드 (1.01g, 55.3% 수율)를 수득하였다. LC/MS $m/z = 415.1$ $[M+H]^+$.

[1306] 단계 2:

1-(2-플루오로페닐)-N-[(1R)-1-{2'-[(메틸아미노)메틸]-[1,1'-바이페닐]-3-일}에틸]-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카복사미드의 합성

[1307]



[1308] 1,4-디옥산 (2.5 mL) 및 증류수 (0.5 mL) 중의

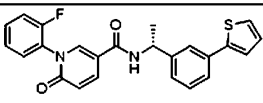
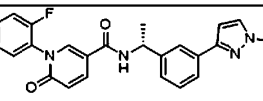
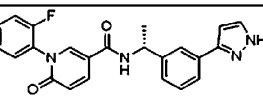
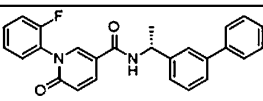
(R)-N-(1-(3-브로모페닐)에틸)-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카복사미드 (50 mg, 0.12 mmol)의 용액에 (2-((메틸아미노)메틸)페닐)보론산 (23.8 mg, 0.14 mmol), $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (13.9 mg, 0.012 mmol) 및 K_2CO_3 (49.6 mg, 0.36 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브로 150°C에서 10 분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고 물을 첨가하고, DCM으로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조하고 강압 농축하였다. 잔사를 prep-HPLC로 정제하여 실시예 100의 화합물 (27.8 mg, 50.7% 수율)을 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, MeOD) δ 8.27 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 8.07 (dd, $J = 9.6, 2.6$ Hz, 1H), 7.57 (dd, $J = 6.1, 2.9$ Hz, 2H), 7.50 (dd, $J = 5.9, 3.6$ Hz, 4H), 7.47 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 7.40 - 7.32 (m, 5H), 7.23 (dt, $J = 6.8, 2.0$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.16 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.98 (s, 1H), 2.53 (s, 3H), 1.57 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H); LC/MS $m/z = 456.2$ $[M+H]^+$.

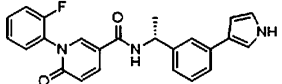
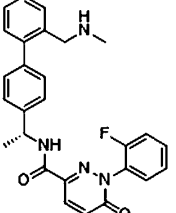
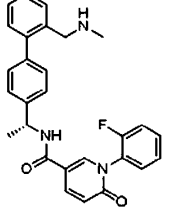
[1309] 실시예 101 내지 107

[1310] 단계 2에서 보론산 유도체를 적절히 변경하여 실시예 100과 동일한 방법으로 하기 표의 화합물을 제조하였다.

[1311] [표 7]

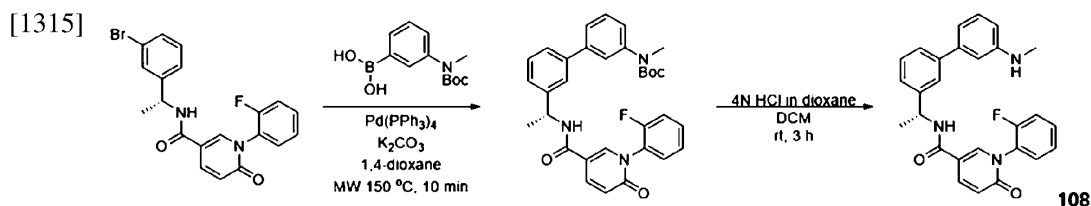
[1312]

No.	Structure/Name	Spectral Data
101	 1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-N-[(1R)-1-[3-(티오펜-2-일)페닐]에틸]-1,6-디하이드로피리딘-3-카복사미드	¹ H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.24 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 9.7, 2.6 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.56 (tdd, J = 7.4, 5.0, 1.7 Hz, 1H), 7.52 - 7.45 (m, 2H), 7.38 - 7.35 (m, 3H), 7.34 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.31 - 7.27 (m, 1H), 7.07 (dd, J = 5.1, 3.6 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 5.19 (td, J = 7.7, 5.7 Hz, 1H), 1.55 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 419.1 [M+H] ⁺
102	 1-(2-플루오로페닐)-N-[(1R)-1-[3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐]에틸]-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카복사미드	¹ H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.25 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 9.6, 2.6 Hz, 1H), 7.58 - 7.54 (m, 1H), 7.51 (dd, J = 5.0, 2.0 Hz, 1H), 7.50 - 7.46 (m, 4H), 7.37 (t, J = 7.7 Hz, 5H), 6.65 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.22 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 1.57 (d, J = 7.1 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 417.2 [M+H] ⁺
103	 1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-N-[(1R)-1-[3-(1H-피라졸-3-일)페닐]에틸]-1,6-디하이드로피리딘-3-카복사미드	¹ H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.26 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.11 - 8.03 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.74 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 7.4, 1.6 Hz, 1H), 7.60 - 7.53 (m, 1H), 7.50 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.43 - 7.32 (m, 4H), 6.72 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 5.22 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 1.57 (d, J = 7.1 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 403.2 [M+H] ⁺
104	 N-[(1R)-1-[[1,1'-비페닐]-3-일]에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카복사미드	¹ H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.25 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 9.6, 2.6 Hz, 1H), 7.67 - 7.63 (m, 1H), 7.60 (ddt, J = 9.5, 6.1, 1.4 Hz, 4H), 7.55 (ddd, J = 11.0, 5.6, 3.1 Hz, 2H), 7.49 (dt, J = 7.6, 1.6 Hz, 2H), 7.41 (q, J = 7.6 Hz, 4H), 7.35 (ddd, J = 16.3, 6.7, 3.8 Hz, 4H), 6.65 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.29 - 5.20 (m, 1H), 1.58 (d, J = 7.1 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 413.2 [M+H] ⁺

[1313]	 1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-N-[(1R)-1-[3-(1H-피롤-3-일)페닐]에틸]-1,6-디하이드로피리딘-3-카복사미드	¹ H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.22 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 9.7, 2.6 Hz, 1H), 7.58 - 7.49 (m, 2H), 7.44 (td, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.38 (dt, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.37 - 7.29 (m, 2H), 7.23 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.10 (dt, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 2.8, 1.9 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.42 (dd, J = 2.8, 1.6 Hz, 1H), 5.16 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 1.53 (d, J = 7.0 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 402.2 [M+H] ⁺
106	 1-(2-플루오로페닐)-N-[(1R)-1-[4-[2-(메틸아미노)에틸]페닐]페닐]에틸]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.69 (dt, J = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.62 - 7.55 (m, 1H), 7.51 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.47 - 7.39 (m, 4H), 7.38 - 7.31 (m, 3H), 7.30 - 7.24 (m, 1H), 7.21 - 7.15 (m, 2H), 5.28 - 5.13 (m, 1H), 3.52 (s, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.51 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z: 457.4 [M+H] ⁺
107	 1-(2-플루오로페닐)-N-[(1R)-1-[4-[2-(메틸아미노)에틸]페닐]페닐]에틸]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.62 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 2.4, 9.6 Hz, 1H), 7.67 - 7.44 (m, 4H), 7.44 - 7.27 (m, 7H), 7.19 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.18 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 3.55 (s, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.05 - 1.94 (m, 1H), 1.48 (br d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z: 456.3 [M+H] ⁺

[1314] 실시예 108:

1-(2-플루오로페닐)-N-[(1R)-1-[2'-(메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-3-일]에틸]-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카복사미드



[1316] 실시예 100의 단계 1에서 수득된

(R)-N-(1-(3-브로모페닐)에틸)-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카복사미드 (50 mg, 0.12 mmol)의 1,4-디옥산 (2.5 mL) 및 증류수 (0.5 mL) 중의 용액에 (3-((tert-부톡시카보닐)(메틸)아미노)페닐)보론산 (35.2 mg, 0.14 mmol), Pd(PPh₃)₄ (13.9 mg, 0.012 mmol) 및 K₂CO₃ (49.7 mg, 0.36 mmol)을 첨가하였다.

반응 혼합물을 마이크로웨이브로 150°C에서 10 분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고 물을 첨가하고, DCM으로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조하여 감압 농축하였다. 잔사를 DCM에 용해시키고 디옥산 중의 4 N HCl (85 µL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 농축하고 포화 NaHCO₃ 용액으로 염기성화 하였다. 수성층을 EA로 추출하였다. 조합한 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과하여, 농축하였다. 혼합물을 prep-HPLC로 정제하여 실시예 108의 화합물 (9.6 mg, 18.1% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.25 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 9.6, 2.6 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.52 - 7.47 (m, 1H), 7.45 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 8.5, 6.5 Hz, 3H), 7.32 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.82 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.61 (dd, J = 7.9, 2.4 Hz, 1H), 5.23 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 2.80 (s, 3H), 1.57 (d, J = 7.1 Hz, 3H); LC/MS m/z = 442.2 [M+H]⁺.

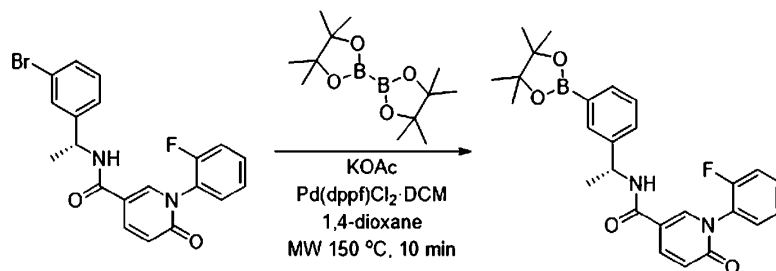
[1317] 실시예 109:

1-(2-플루오로페닐)-N-[(1R)-1-(3-{4-[(메틸아미노)메틸]티오펜-2-일}페닐)에틸]-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카복사미드

[1318] 단계 1:

(R)-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-N-(1-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)에틸)-1,6-디하이드로피리딘-3-카복사미드의 합성

[1319]



[1320] 실시예 100의 단계 1에서 수득된

(R)-N-(1-(3-브로모페닐)에틸)-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카복사미드 (100 mg, 0.24 mmol)의 1,4-디옥산 (3 mL) 용액에

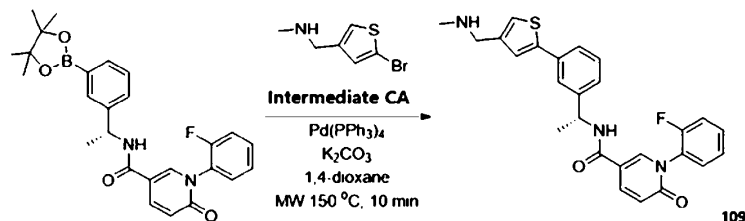
비스(피나콜라토)디보란 (70.9 mg, 0.72 mmol), Pd(dppf)Cl₂:DCM (19.7 mg, 0.024 mmol) 및 KOAc (70.6 mg, 0.72 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브로 150°C에서 10 분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각하고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고 진공 농축하여 조생성물을 수득하였다. 플래시 크로마토그래피 (DCM 중의 0-5% 메탄올)로 정제하여

(R)-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-N-(1-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)에틸)-1,6-디하이드로피리딘-3-카복사미드 (113.4 mg, 102 % 수율)를 갈색 액체로 수득하였다. LC/MS m/z = 463.3 [M+H]⁺.

[1321] 단계 2:

1-(2-플루오로페닐)-N-[(1R)-1-(3-{4-[(메틸아미노)메틸]티오펜-2-일}페닐)에틸]-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카복사미드의 합성

[1322]



[1323] 실시예 100의 단계 2와 동일한 방법으로 실시예 109의 화합물 (2.3 mg, 3.0% 수율)을 수득하였다. ^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.26 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 9.7, 2.6 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.61 - 7.54 (m, 1H), 7.54 - 7.47 (m, 2H), 7.46 - 7.42 (m, 2H), 7.41 - 7.31 (m, 4H), 6.66 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 5.20 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 4.05 (s, 2H), 2.63 (s, 3H), 1.56 (d, J = 7.1 Hz, 3H); LC/MS m/z = 462.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

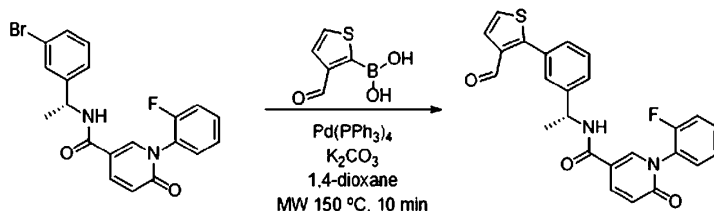
[1324] 실시예 110:

1-(2-플루오로페닐)-N-[(1R)-1-(3-(3-[(메틸아미노)메틸]티오펜-2-일)페닐)에틸]-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카복사미드

[1325] 단계 1:

(R)-1-(2-플루오로페닐)-N-(1-(3-(3-포르밀티오펜-2-일)페닐)에틸)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카복사미드의 합성

[1326]



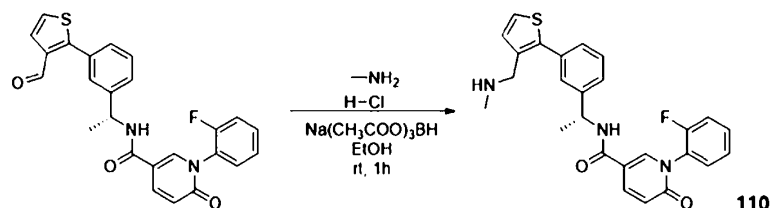
[1327] (3-포르밀티오펜-2-일)보론산을 사용하여 실시예 100의 단계 2와 동일한 방법으로

(R)-1-(2-플루오로페닐)-N-(1-(3-(3-포르밀티오펜-2-일)페닐)에틸)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카복사미드 (295.9 mg, 92% 수율)을 수득하였다. LC/MS (m/z) = 447.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1328] 단계 2:

1-(2-플루오로페닐)-N-[(1R)-1-(3-(3-[(메틸아미노)메틸]티오펜-2-일)페닐)에틸]-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘 3-카복사미드의 합성

[1329]



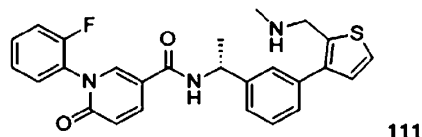
[1330] 에탄올 (4 mL) 중의

(R)-1-(2-플루오로페닐)-N-(1-(3-(3-포르밀티오펜-2-일)페닐)에틸)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카복사미드 (176.2 mg, 0.39 mmol) 용액에 메틸아민 하이드로클로라이드 (40.0 mg, 0.59 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15 분 동안 교반하고 0°C로 냉각하였다. 혼합물에 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(167 mg, 0.79 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 퀀칭시키고 감압 농축하였다. 잔사를 DCM으로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조하고 감압 농축하였다. 잔사를 prep-HPLC 및 pTLC로 정제하여 실시예 110의 화합물 (26mg, 14.27% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.26 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.08 (dt, J = 9.7, 1.8 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.43 - 7.38 (m, 4H), 7.38 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.35 - 7.30 (m, 2H), 7.18 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.21 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 3.81 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.57 (d, J = 7.1 Hz, 3H); LC/MS m/z = 462.2 [M+H]⁺.

[1331] 실시예 111:

1-(2-플루오로페닐)-N-[(1R)-1-(3-(2-[(메틸아미노)메틸]티오펜-3-일)페닐)에틸]-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카복사미드

[1332]



[1333] 단계 1에서 (2-포르밀티오펜-3-일)보론산을 사용하여 실시예 110과 동일한 방법으로 실시예 111의 화합물 (33 mg, 13.0% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.25 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 9.7, 2.6 Hz, 1H), 7.56 (ddd, J = 7.7, 5.1, 1.8 Hz, 1H), 7.52 - 7.44 (m, 1H), 7.43 - 7.30 (m, 6H), 7.26 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 5.20 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 3.93 (s, 2H), 2.32 (s, 2H), 1.56 (d, J = 7.0 Hz, 3H); LC/MS m/z = 462.2 [M+H]⁺.

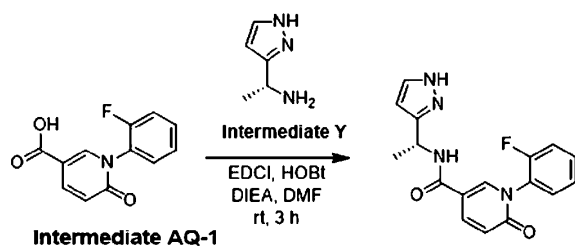
[1334] 실시예 112:

(R)-1-(2-플루오로페닐)-N-(1-(1-(2-[(메틸아미노)메틸]페닐)-1H-피라졸-3-일)에틸)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카복사미드

[1335] 단계 1:

(R)-N-(1-(1H-피라졸-3-일)에틸)-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카복사미드의 합성

[1336]



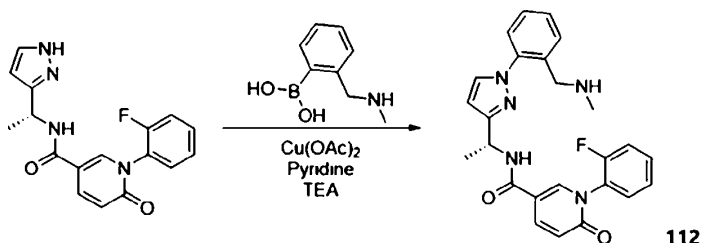
[1337] 실시예 76의 단계 2와 동일한 방법으로

(R)-N-(1-(1H-피라졸-3-일)에틸)-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카복사미드 (20.1 mg, 17.0% 수율)를 수득하였다. LC/MS $m/z = 327.7 [M+H]^+$

[1338] 단계 2:

(R)-1-(2-플루오로페닐)-N-(1-(1-(2-((메틸아미노)메틸)페닐)-1H-피라졸-3-일)에틸)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카복사미드의 합성

[1339]



[1340] 무수 THF (0.2 mL) 중의

(R)-N-(1-(1H-피라졸-3-일)에틸)-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카복사미드 (20.1 mg, 0.062 mmol)의 용액에

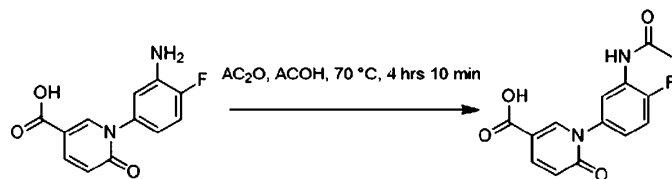
2-((메틸아미노)메틸)페닐보론산 (12.2 mg, 0.074 mmol), $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (22.4 mg, 0.12 mmol), 피리딘 (39.7 μL , 0.49 mmol) 및 TEA (42.9 μL , 0.31 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브로 140°C에서 10 분 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각하고, 셀라이트로 여과하고 메탄올로 세척하였다. 여액을 농축하고 농축액을 prep-HPLC로 정제하여 실시예 112의 화합물 (1.9 mg, 6.9% 수율)을 수득하였다. ^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.25 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 8.07 (dd, $J = 9.6, 2.6$ Hz, 1H), 7.63 (ddd, $J = 15.1, 7.5, 1.5$ Hz, 2H), 7.62 - 7.52 (m, 2H), 7.49 (qd, $J = 7.5, 1.6$ Hz, 2H), 7.37 (q, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.65 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 5.40 - 5.31 (m, 1H), 4.13 (d, $J = 3.6$ Hz, 2H), 2.87 (s, 3H), 1.65 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H); LC/MS $m/z = 446.2 [M+H]^+$.

[1341] 실시예 113:

1-(3-아세트아미도-4-플루오로-페닐)-N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-피리딘-3-카복사미드

[1342] 단계 1: 1-(3-아세트아미도-4-플루오로-페닐)-6-옥소-피리딘-3-카복실산의 합성

[1343]

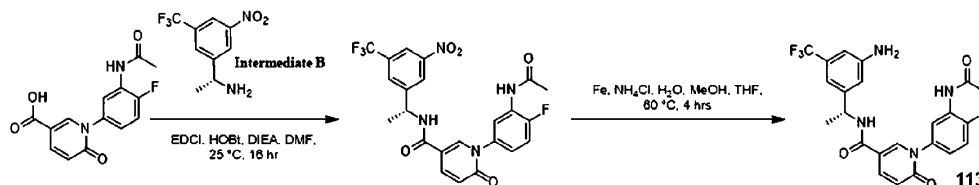
**Intermediate AQ-2**

[1344] AcOH (2 mL) 중의 중간체 AQ-2 (250 mg, 1.01 mmol)의 혼합물을 70°C에서 10 분 동안 교반하였다. 혼합물에 Ac₂O (514 mg, 5.04 mmol)를 첨가한 후 70°C에서 16 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 여액을 진공에서 농축하여 1-(3-아세트아미도-4-플루오로-페닐)-6-옥소-피리딘-3-카복실산 (180 mg, 61% 수율)을 백색 고체로 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.72 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.02 (dd, *J* = 2.4, 6.8 Hz, 1H), 7.86 (dd, *J* = 2.4, 9.6 Hz, 1H), 7.38 (dd, *J* = 8.8, 10.4 Hz, 1H), 7.28 - 7.16 (m, 1H), 6.54 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 2.12 (s, 3H).

[1345] 단계 2 및 3:

1-(3-아세트아미도-4-플루오로-페닐)-N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-피리딘-3-카복사미드의 합성

[1346]



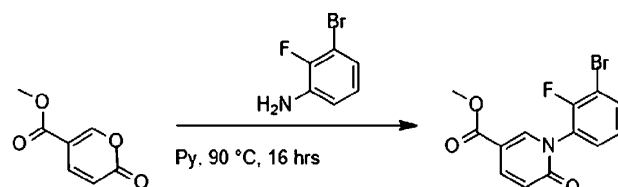
[1347] 실시예 89의 단계 3 및 4와 동일한 방법으로 실시예 113의 화합물 (20.3 mg, 53% 수율)을 백색 고체로 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.98 (s, 1H), 8.61 - 8.55 (m, 1H), 8.36 - 8.32 (m, 1H), 8.04 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.98 - 7.92 (m, 1H), 7.48 - 7.38 (m, 1H), 7.28 - 7.22 (m, 1H), 6.88 - 6.82 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.56 - 6.52 (m, 1H), 5.58 - 5.52 (m, 1H), 5.06 - 4.96 (m, 1H), 2.14 - 2.09 (m, 3H), 1.42 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); MS (EI) *m/z*: 477.1 [M+H]⁺.

[1348] **실시예 114:**

1-(3-아세트아미도-2-플루오로-페닐)-N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-피리딘-3-카복사미드

[1349] 단계 1: 메틸 1-(3-브로모-2-플루오로-페닐)-6-옥소-피리딘-3-카복실레이트의 합성

[1350]



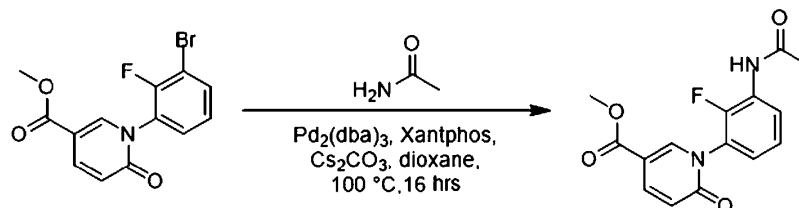
[1351] 제조예 43의 단계 1과 동일한 방법으로 메틸

1-(3-브로모-2-플루오로-페닐)-6-옥소-피리딘-3-카복실레이트 (1.89 g, 22% 수율)를 황색 고체로 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 8.44 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 2.4, 9.6 Hz, 1H), 7.89 - 7.81 (m, 1H), 7.66 - 7.60 (m, 1H), 7.34 (dd, J = 1.2, 8.0 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H).

[1352] 단계 2: 메틸

1-(3-아세트아미도-2-플루오로-페닐)-6-옥소-피리딘-3-카복실레이트의 합성

[1353]



[1354] 디옥산 (10 mL) 중의 메틸

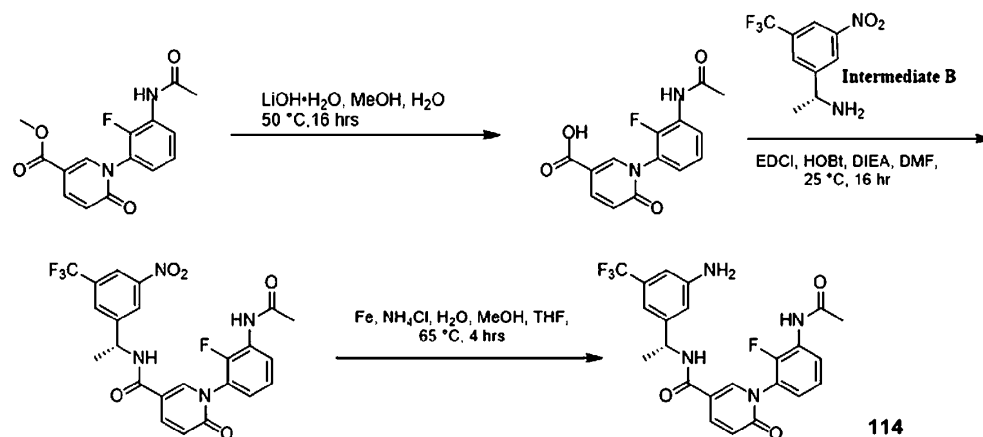
1-(3-브로모-2-플루오로-페닐)-6-옥소-피리딘-3-카복실레이트 (500 mg, 1.53 mmol), 아세트아미드 (226 mg, 3.83 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (140 mg, 153 μmol), Xantphos (88.7 mg, 153 μmol) 및 Cs_2CO_3 (1.25 g, 3.83 mmol)의 용액을 100°C에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하였다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 1/0 내지 2/1)로 정제하여 메틸

1-(3-아세트아미도-2-플루오로-페닐)-6-옥소-피리딘-3-카복실레이트 (380 mg, 81% 수율)를 황색 고체로 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 9.94 (s, 1H), 8.36 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.98 - 7.86 (m, 2H), 7.32 - 7.28 (m, 2H), 6.64 - 6.58 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.11 (s, 3H).

[1355] 단계 3 내지 5:

1-(3-아세트아미도-2-플루오로-페닐)-N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-피리딘-3-카복사미드의 합성

[1356]



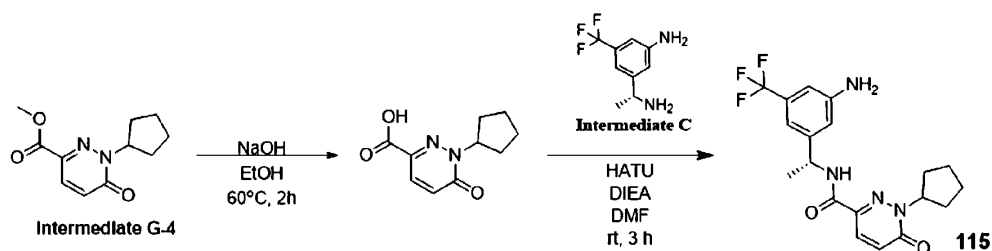
[1357] 실시예 89의 단계 2 내지 4와 동일한 방법으로 실시예 114의 화합물 (15.4 mg,

47% 수율)을 백색 고체로 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 9.97 (s, 1H), 8.57 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.08 - 7.96 (m, 2H), 7.34 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 6.76 (s, 2H), 6.71 (s, 1H), 6.58 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.60 - 5.52 (m, 2H), 5.01 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.40 (d, J = 7.2 Hz, 3H); MS (EI) m/z : 477.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1358] 실시예 115:

N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-사이클로펜틸-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드

[1359]



[1360] 실시예 64와 동일한 방법으로 실시예 115의 화합물 (9 mg, 51.6% 수율)을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.52 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.24 (p, J = 7.7 Hz, 1H), 5.09 - 5.00 (m, 1H), 1.97 (d, J = 8.9 Hz, 5H), 1.83 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 1.64 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.49 (d, J = 7.0 Hz, 3H); LC/MS m/z = 395.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1361] 실시예 116 및 117

[1362] 제조예 7을 기초로 목적 화합물의 구조에 상응하는 적절한 출발물질을 제조하여 실시예 115와 동일한 방법으로 하기 표의 화합물을 제조하였다.

[1363] [표 8]

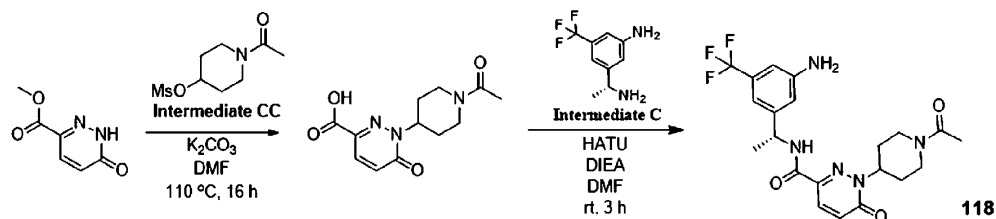
[1364]

No.	Structure/Name	Spectral Data
116	N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-사이클로헥실-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드	^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.77 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.08 (p, J = 7.3 Hz, 1H), 4.76 (td, J = 11.6, 3.9 Hz, 1H), 1.89 (tdd, J = 15.6, 9.4, 5.0 Hz, 3H), 1.77 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 1.68 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.54 - 1.34 (m, 4H), 1.34 - 1.22 (m, 1H); LC/MS (ESI) m/z = 409.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$
117	N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(1,1-디옥소-1λ⁶-티안-4-일)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드	^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 6.72 (s, 1H), 5.57 (s, 2H), 5.16 (t, J = 11.4 Hz, 1H), 5.05 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 3.50 (t, J = 13.5 Hz, 2H), 2.61 (s, 1H), 2.14 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 1.50 (d, J = 7.1 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 459.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1365] 실시예 118:

1-(1-아세틸피페리딘-4-일)-N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드

[1366]



[1367] 제조예 7 및 실시예 115의 단계 2와 유사한 방법으로 실시예 118의 화합물 (10 mg, 15% 수율)을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.77 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 9.7, 1.9 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 6.87 - 6.76 (m, 2H), 6.70 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 5.56 (d, J = 9.7 Hz, 2H), 5.11 - 5.01 (m, 1H), 4.98 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.97 (s, 1H), 3.30 - 3.14 (m, 2H), 2.74 - 2.65 (m, 1H), 2.04 (d, J = 3.9 Hz, 3H), 1.87 - 1.75 (m, 2H), 1.49 (d, J = 7.1 Hz, 3H); LC/MS m/z = 425.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1368] 실시예 119 및 120

[1369] 중간체 CC 대신에 목적 화합물의 구조에 상응하는 적절한 메탄 설포네이트 화합물을 이용하여 실시예 118과 동일한 방법으로 하기 표의 화합물을 제조하였다.

[1370] [표 9]

[1371]

No.	Structure/Name	Spectral Data
119	N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[(1S,4R)-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일]-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드	^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.36 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 13.8 Hz, 2H), 6.72 (s, 1H), 5.57 (s, 2H), 5.12 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 5.00 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 2.34 (s, 2H), 1.82 (t, J = 12.5 Hz, 1H), 1.63 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 1.49 (d, J = 7.0 Hz, 4H), 1.39 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 1.23 (s, 3H), 1.08 (s, 1H); LC/MS (ESI) m/z = 421.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$
120	N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(1-메탄설포닐피페리딘-4-일)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드	^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.12 - 5.04 (m, 1H), 4.91 (s, 1H), 3.71 (d, J = 11.8 Hz, 3H), 3.01 - 2.93 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.26 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 1.83 (m, 2H), 1.50 (d, J = 7.1 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 488.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

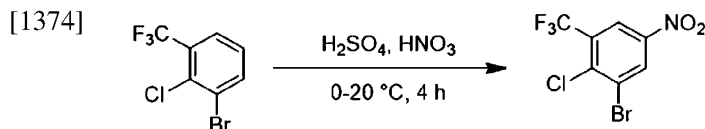
[1372] 실시예 121 및 122:

N-[(1R)-1-[5-아미노-2-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(2-플루오로페

닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드 및

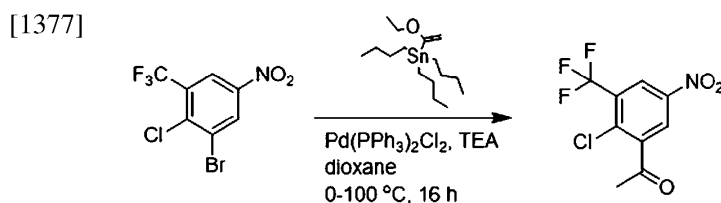
N-[(1S)-1-[5-아미노-2-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드

[1373] 단계 1: 1-브로모-2-클로로-5-니트로-3-(트리플루오로메틸)벤젠의 합성



[1375] 황산 (15 mL) 중의 1-브로모-2-클로로-3-(트리플루오로메틸)벤젠 (8.3 g, 31.99 mmol)의 용액에 질산 (10.270 g, 159.72 mmol, 7.34 mL, 98% 순도)를 0°C에서 40분 동안 첨가하고, 20°C에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음물 (30mL)에 붓고, EtOAc (40 mLX3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수 (50 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축하여 조생성물을 수득하였고, 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (1% EtOAc in PE)로 정제하여 1-브로모-2-클로로-5-니트로-3-(트리플루오로메틸)벤젠 (9.3 g, 95.49% 수율)을 노란색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.50 (d, *J* = 2.8 Hz, 1 H) 8.90 (d, *J* = 2.8 Hz, 1 H)

[1376] 단계 2: 1-(2-클로로-5-니트로-3-(트리플루오로메틸)페닐)에탄-1-온의 합성

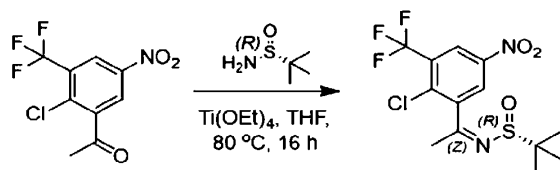


[1378] 디옥산 (40 mL) 중의 1-브로모-2-클로로-5-니트로-3-(트리플루오로메틸)벤젠 (3 g, 9.85 mmol), 트리부틸(1-에톡시바이닐)스탄난 (3.340 g, 9.25 mmol, 3.12 mL)에 TEA (1.99 g, 19.71 mmol, 2.74 mL)와 Pd(PPh₃)₂Cl₂ (691.64 mg, 985.39 μmol)을 첨가하고 질소 분위기 하에서 100°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각하여 4 M HCl를 처리하고 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물 (50mL)을 붓고 EtOAc (50 mL x 3)로 추출하였다. Na₂SO₄로 건조하고 필터하여 여액을 농축하였다. NaOH 수용액으로 물층의 pH를 9로 조절하였고, 차아염소산나트륨 (100 mL)을 천천히 첨가한 뒤 교반하였다. 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (5% EtOAc in PE)로 정제하여 1-(2-클로로-5-니트로-3-(트리플루오로메틸)페닐)에탄온 (1.47 g, 55.75% 수율)을 노란색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 2.68 (m, 3 H) 8.59 (d, *J* = 2.8 Hz, 1 H) 8.81 (d, *J* = 2.8 Hz, 1 H).

[1379] 단계 3:

(R,Z)-N-(1-(2-클로로-5-니트로-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸리덴)-2-메틸프로판-2-설폰아미드의 합성

[1380]



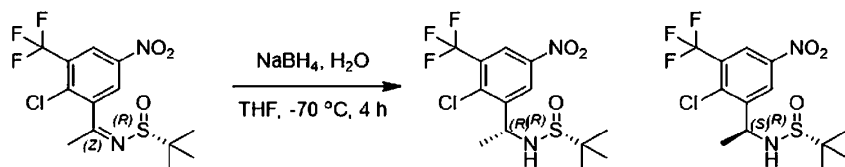
[1381] THF (35 mL) 중의 1-[2-클로로-5-니트로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에탄온 (1.47 g, 5.49 mmol)과 (R)-2-메틸프로판-2-설피아미드 (665.82 mg, 5.49 mmol)의 용액에 $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (3.76 g, 16.48 mmol, 3.42 mL)를 첨가하였다. 질소 분위기 하에서 반응 혼합물을 80 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(30mL)에 붓고 EtOAc (30 mL X 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수 (50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고 감압 하에 농축하여 조생성물을 수득하였고, 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (6% EtOAc in PE)로 정제하여 (NZ,R)-N-[1-[2-클로로-5-니트로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸리텐]-2-메틸-프로판-2-설피아미드 (1.66 g, 81.50% 수율)를 노란색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 1.20 (br d, $J = 17.2$ Hz, 9 H) 2.50 (s, 2 H) 2.69 (s, 1 H) 8.53 (m, 1 H) 8.67 (br s, 1 H)

[1382] 단계 4:

(R)-N-[(1R)-1-[2-클로로-5-니트로-3-(트리플루오로)페닐]에틸]-2-메틸-프로판-2-설피아미드 및

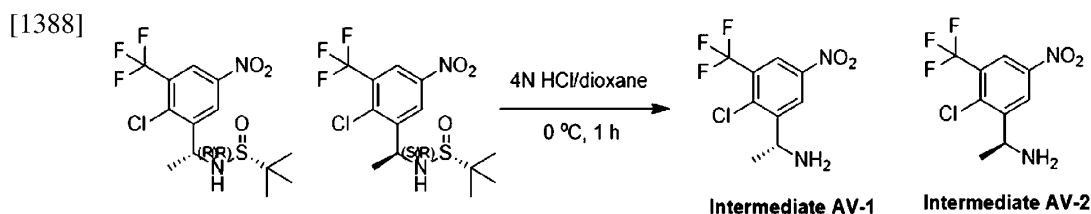
(R)-N-[(1S)-1-[2-클로로-5-니트로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-2-메틸-프로판-2-설피아미드

[1383]

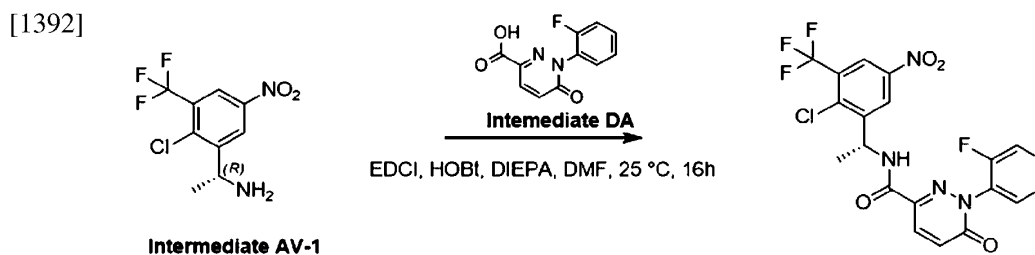


[1384] THF (12 mL)와 H_2O (0.5 mL)중에 (NZ,R)-N-[1-[2-클로로-5-니트로-3-(트리플루오로)페닐]에틸리텐]-2-메틸-프로판-2-설피아미드 (480 mg, 1.29 mmol) 용액에 NaBH_4 (0.210 g, 5.55 mmol)을 첨가하여 N_2 분위기 하에서 -70 °C에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 상온에서 염화암모늄 수용액으로 퀀칭하고 EtOAc (50 mL)로 희석하고 EtOAc (50 mL * 3)로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 여과하여 조생성물을 얻었다. 이를 실리카 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (28 % EtOAc in PE) (R)-N-[(1R)-1-[2-클로로-5-니트로-3-(트리플루오로)페닐]에틸]-2-메틸-프로판-2-설피아미드 (70 mg, 14.50% 수율, 100% ee)과 (R)-N-[(1S)-1-[2-클로로-5-니트로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-2-메틸-프로판-2-설피아미드 (100 mg, 20.72% 수율, 98.76% ee)를 노란색 고체로서 수득하였다.

- [1385] (R)-¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.12 (s, 9 H) 1.44 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H) 4.95 (m, 1 H) 6.34 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H) 8.45 (d, *J* = 2.8 Hz, 1 H) 8.84 (d, *J* = 2.8 Hz, 1 H); MS (ESI) *m/z* = 372.9 [M+H]⁺. LC/MS *t_R* = 0.571 min in 5-95AB_1min. (RP-18, 5μm, 3.0*25mm), MS (ESI) *m/z* = 372.9 [M+H]⁺; SFC (EB5303-244-P1S1): *t_R* = 0.503 min in IC_3_IPA_DEA_40_25ML, e.e = 100%.
- [1386] (S)-¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.14 (s, 9 H) 1.53 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H) 4.97 (quin, *J* = 6.8 Hz, 1 H) 5.92 (d, *J* = 6.4 Hz, 1 H) 8.44 (d, *J* = 2.8 Hz, 1 H) 8.73 (d, *J* = 2.8 Hz, 1 H); LC/MS (EB5303-244-P1A2): *t_R* = 0.576 min in 5-95AB_1min. (RP-18, 5μm, 3.0*25mm), MS (ESI) *m/z* = 372.9 [M+H]⁺; SFC (EB5303-244-P1S2): *t_R* = 0.421 min in IC_3_IPA_DEA_40_25ML, e.e = 98.76%.
- [1387] 단계 5: (1R)-1-[2-클로로-5-니트로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에탄아민 염산염 및 (1S)-1-[2-클로로-5-니트로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에탄아민



- [1389] 4N HCl/디옥산(3 mL) 중의 (R)-N-[(1R)-1-[2-클로로-5-니트로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-2-메틸-프로판-2-설피나미드 (70 mg, 187.77 μmol)를 첨가하여 0 °C에서 1시간 동안 교반하였다. 감압 여과하여 중간체 AV-1 (50 mg, 87.28%, HCl염)을 노란색 고체로서 수득하였다. LC/MS (ESI) *m/z* = 268.9 [M+H]⁺.
- [1390] 중간체 AV-2 (89 mg, 210.19 μmol, 78.36% 수율, HCl 염)도 동일한 방법으로 노란색 고체로서 수득하였다. LC/MS (ESI) *m/z* = 269.0 [M+H]⁺.
- [1391] 단계 6-1:
N-[(1R)-1-[2-클로로-5-니트로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드의 합성

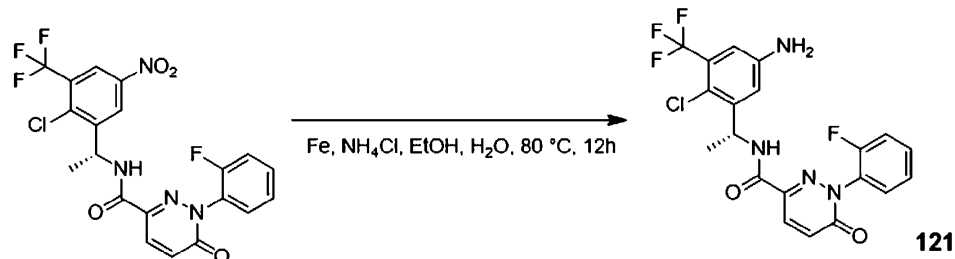


- [1393] 실시예 94와 동일한 방법으로 N-[(1R)-1-[2-클로로-5-니트로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드 화합물을 수득하였다. MS (ESI) *m/z* = 485.1 [M+H]⁺.

[1394] 단계 7-1:

N-[(1R)-1-[5-아미노-2-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드의 합성

[1395]

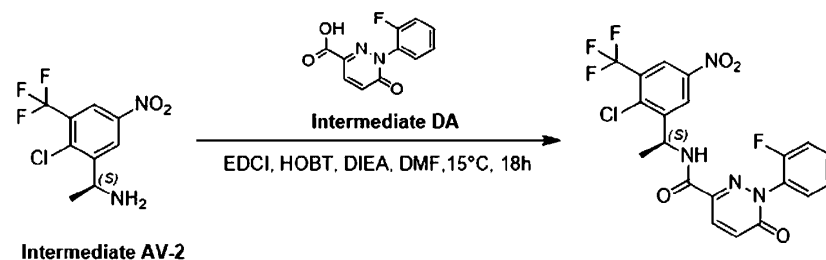


[1396] 실시예 56의 3단계에서 MeOH을 EtOH과 H₂O로 변경한 점을 제외하고, 실시예 56의 3단계와 동일한 방법으로 실시예 121의 화합물을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.40 (d, J = 7.2 Hz, 3 H) 5.31 (q, J = 7.2 Hz, 1 H) 6.88 (dd, J = 17.6, 2.8 Hz, 2 H) 7.19 (d, J = 10.0 Hz, 1 H) 7.44 (m, 2 H) 7.59 (m, 1 H) 7.71 (td, J = 7.6, 1.6 Hz, 1 H) 7.92 (d, J = 10.0 Hz, 1 H) 9.04 (d, J = 7.2 Hz, 1 H); MS (ESI) m/z = 455.3 [M+H]⁺.

[1397] 단계 6-2:

N-[(1S)-1-[2-클로로-5-니트로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드

[1398]



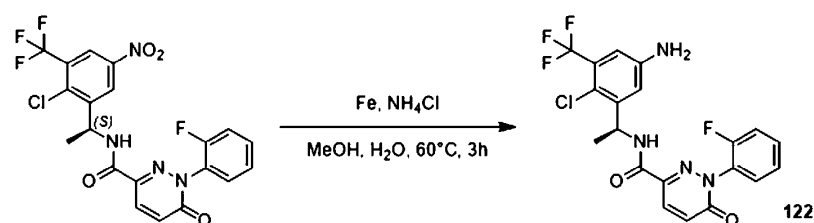
[1399] 실시예 94와 동일한 방법으로

N-[(1S)-1-[2-클로로-5-니트로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드 화합물을 수득하였다. MS (ESI) m/z = 485.1 [M+H]⁺

[1400] 단계 7-2:

N-[(1S)-1-[5-아미노-2-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드

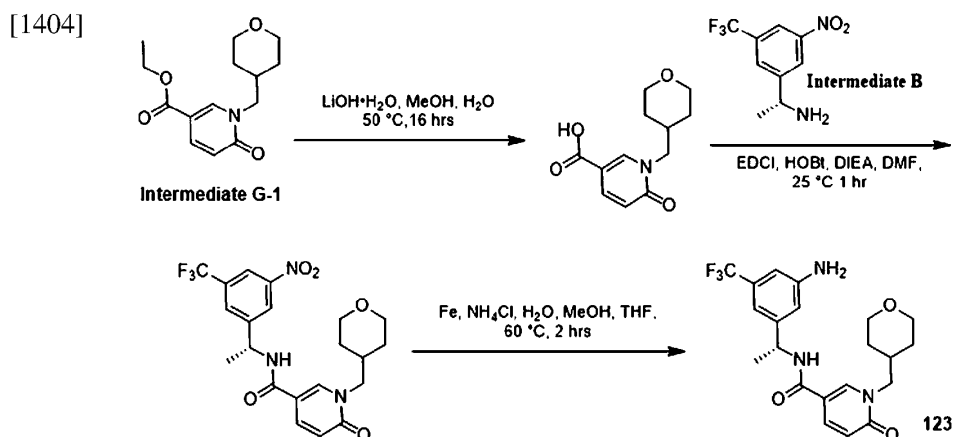
[1401]



[1402] 실시예 56의 3단계에서 H₂O를 추가한 점을 제외하고, 실시예 56의 3단계와 동일한 방법으로 실시예 122의 화합물을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.03 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.94 - 7.90 (m, 1H), 7.73 - 7.67 (m, 1H), 7.63 - 7.56 (m, 1H), 7.49 - 7.45 (m, 1H), 7.44 - 7.40 (m, 1H), 7.19 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.68 (s, 2H), 5.31 (quin, *J* = 7.2 Hz, 1H), 1.40 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) *m/z* = 455.3 [M+H]⁺.

[1403] 실시예 123:

N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1-(테트라하이드로피란-4-일메틸)피리딘-3-카복사미드



[1405] 실시예 89의 단계 2 내지 4와 동일한 방법으로 실시예 123의 화합물 (50 mg, 89% 수율)을 백색 고체로 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.31 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.93 (dd, *J* = 2.8, 9.6 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.42 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.02 (*J* = 7.2 Hz, 1H), 3.92 - 3.78 (m, 4H), 3.22 (t, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.08 - 1.95 (m, 1H), 1.42 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.39 (s, 2H), 1.29 - 1.23 (m, 2H). MS (EI) *m/z*: 424.2 [M+H]⁺.

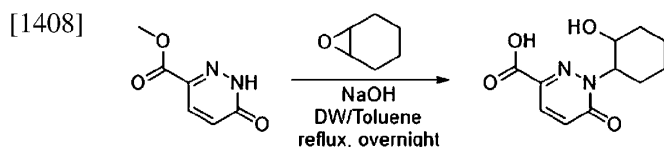
[1406] 실시예 124 및 125:

N-((R)-1-(3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-1-((1R,2R)-2-하이드록시사이클로헥실)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드 및

N-((R)-1-(3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-1-((1S,2S)-2-하이드록시사이클로헥실)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드

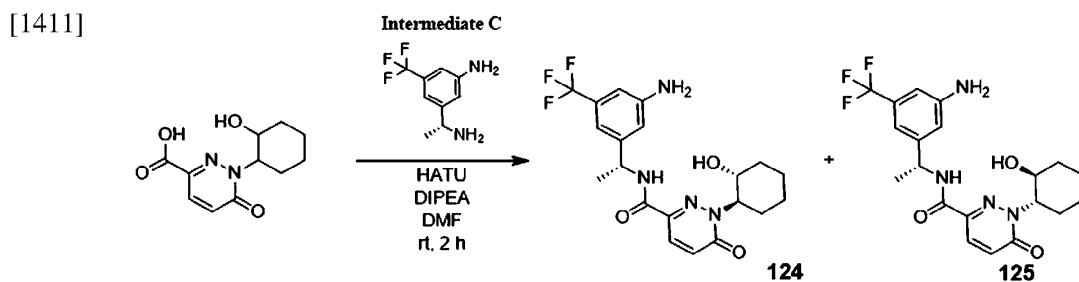
[1407] 단계 1:

1-(2-하이드록시사이클로헥실)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복실산의 합성



[1409] 물 (2 mL) 및 톨루엔 (2 mL)의 혼합물 중의 메틸 6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복실레이트 (150 mg, 0.97 mmol), 7-옥사바이사이클로[4.1.0]헵탄 (478 mg, 4.87 mmol), 소듐 하이드록사이드 (44.8 mg, 1.12 mmol) 및 벤질트리에틸암모늄 클로라이드 (22.2 mg, 0.09 mmol)의 혼합물을 18 시간 동안 밤새 환류시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하였다. 증류수를 첨가하고 EA로 추출하였다. 수층을 1 N HCl로 산성화하고 EA로 추출하였다. 유기층을 MgSO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 농축하여 1-(2-하이드록시사이클로헥실)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복실산 (182 mg, 78 %)을 고체로 수득하였다. LC/MS $m/z = 239.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1410] 단계 2:
N-((R)-1-(3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-1-((1R,2R)-2-하이드록시사이클로헥실)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드 및
N-((R)-1-(3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-1-((1S,2S)-2-하이드록시사이클로헥실)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드의 합성



[1412] DMF (2 mL) 중의 (R)-3-(1-아미노에틸)-5-(트리플루오로메틸)아닐린, 1-(2-하이드록시사이클로헥실)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복실산 (30 mg, 0.12 mmol), HATU (47.9 mg, 0.12 mmol) 및 DIPEA (44 μL , 0.25 mmol)의 용액을 준비하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 증류수 및 포화 NaHCO_3 수용액을 첨가하고 EA로 추출하였다. 유기층을 MgSO_4 상에서 건조하였다. 용매를 감압 하에서 제거하고 조 잔사를 Prep/LC로 정제하여 실시예 124의 화합물 (10 mg, 18.71) 및 실시예 125의 화합물 (6.5 mg, 12.16%)을 수득하였다.

[1413] 실시예 124의 화합물: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.63 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.75 (t, $J = 2.8$ Hz, 1H), 5.09 (p, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.69 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.99 (s, 1H), 1.98 (s, 1H), 1.78 (d, $J = 17.4$ Hz, 2H), 1.72 (s, 2H), 1.51 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.29 - 1.21 (m, 1H); LC/MS $m/z = 425.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1414] 실시예 125의 화합물: ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.61 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.77 - 6.71 (m, 2H), 5.13 - 5.04 (m, 1H), 4.68 (s, 1H), 3.97 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 1.97 (s, 1H), 1.82 (s, 1H), 1.73 (t, $J = 10.8$ Hz, 3H), 1.51 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.36 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.29 -

1.21 (m, 1H); LC/MS m/z = 425.2 $[M+H]^+$.

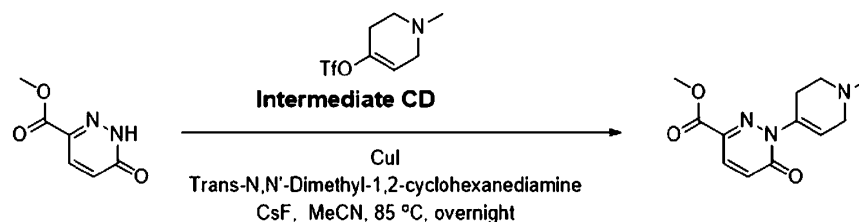
[1415] 실시예 126:

N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(1-메틸-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드

[1416] 단계 1: 메틸

1-(1-메틸-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복실레이트의 합성

[1417]



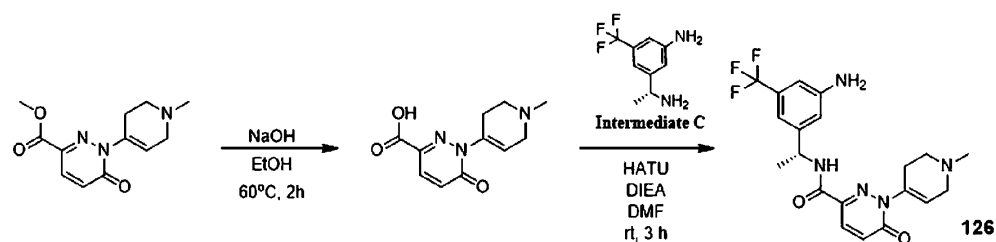
[1418] MeCN (3 mL) 중의 메틸 6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복실레이트 (188 mg, 1.22 mmol)의 용액에 중간체 CD (450 mg, 1.84 mmol), CuI (233 mg, 1.23 mmol), 트랜스-N,N'-디메틸-1,2-사이클로헥산디아민 (174 mg, 1.22 mmol) 및 CsF (372 mg, 2.45 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 N_2 대기 하에 밤새 85°C에서 교반하고 감압 농축하였다. 잔사를 prep-HPLC로 정제하였다. 용매를 감압하여 제거하고 메틸

1-(1-메틸-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복실레이트 (173.6 mg, 56.9% 수율)를 수득하였다. LC/MS m/z = 250.1 $[M+H]^+$.

[1419] 단계 2 및 3:

N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(1-메틸-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드의 합성

[1420]

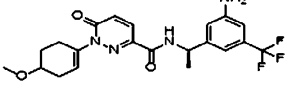
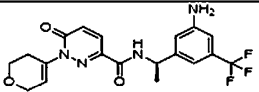


[1421] 실시예 64와 동일한 방법으로 실시예 126의 화합물 (31.1 mg, 6.4% 수율)을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.93 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 6.81 (s, 1H), 5.13 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 3.26 (d, J = 3.3 Hz, 2H), 2.84 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.55 (d, J = 7.1 Hz, 3H); LC/MS m/z = 422.2 $[M+H]^+$.

[1422] 실시예 127 및 128

[1423] 중간체 CD 대신에 목적 화합물의 구조에 상응하는 적절한 중간체를 사용하여 실시예 126과 동일한 방법으로 하기 표의 화합물을 제조하였다.

[1424] [표 10]

No.	Structure/Name	Spectral Data
127	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(4-메톡시사이클로헥스-1-엔-1-일)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.83 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 6.85 - 6.77 (m, 2H), 6.71 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.00 - 5.93 (m, 1H), 5.57 (s, 2H), 5.04 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 3.54 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 2.45 (s, 2H), 2.20 - 2.11 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.47 (d, J = 7.1 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 437.1 [M+H] ⁺
128	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(3,6-디하이드로-2H-피란-4-일)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.83 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 17.5 Hz, 2H), 6.71 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.57 (s, 2H), 5.08 - 5.00 (m, 1H), 4.28 (d, J = 2.9 Hz, 2H), 3.85 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.54 (s, 2H), 1.97 (m, 1H), 1.47 (d, J = 7.1 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 409.1 [M+H] ⁺

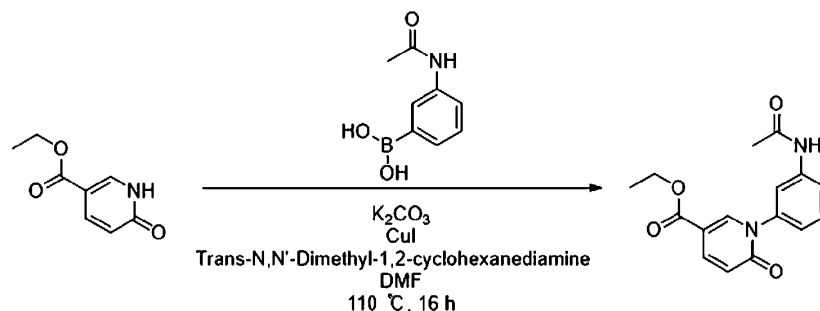
[1426] 실시예 129:

N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(3-아세트아미도페닐)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카복사미드

[1427] 단계 1: 에틸

1-(3-아세트아미도페닐)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카복실레이트의 합성

[1428]



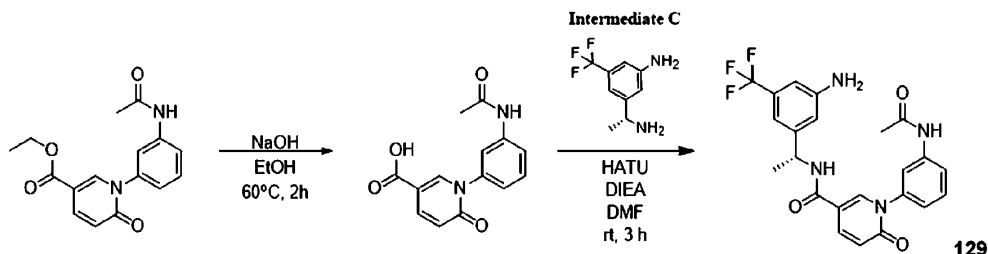
[1429] DMF (1.1 mL) 중의 에틸 6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카복실레이트 (100 mg, 0.60 mmol), (3-아세트아미도페닐)보론산 (154 mg, 0.72 mmol), 탄산칼륨 (165 mg, 1.20 mmol), 및 구리(I) 요오드화물 (114 mg, 0.60 mmol)의 용액에 트랜스-N,N'-디메틸-1,2-사이클로헥산디아민 (95 μL , 0.60 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 110°C에서 16 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 퀀칭시키고 DCM으로 추출하였다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고 감압 농축하여 조생성물을 수득하였다. 잔사를 플래시 크로마토그래피 (DCM 중의 0-5% 메탄올)로 정제하여 에틸 1-(3-아세트아미도페닐)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카복실레이트 (117.7

mg, 65.5% 수율)를 수득하였다. LC/MS m/z = 301.1 $[M+H]^+$.

[1430] 단계 2 및 3:

N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(1-메틸-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드의 합성

[1431]

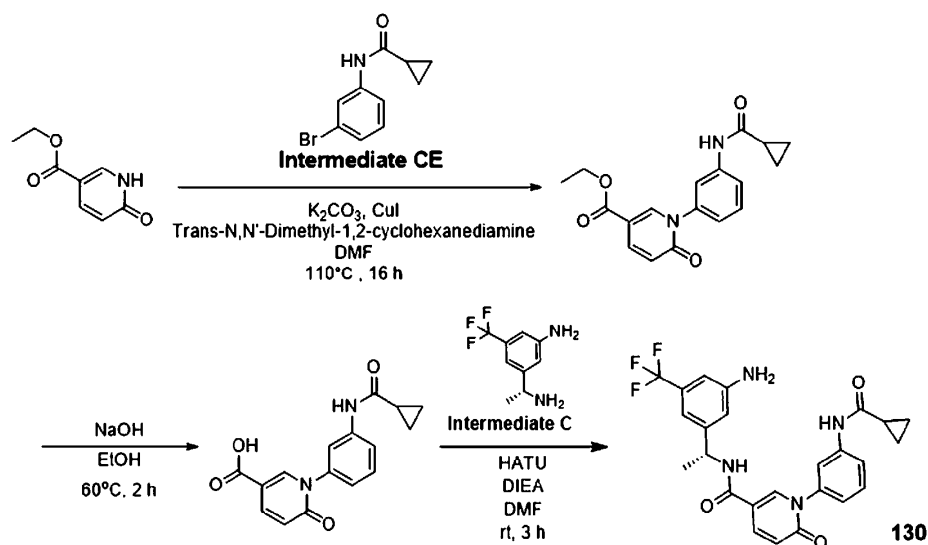


[1432] 실시예 64와 동일한 방법으로 실시예 129의 화합물 (2.5 mg, 1.9% 수율)을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.28 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 9.6, 2.7 Hz, 1H), 7.78 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.60 (ddd, J = 8.2, 2.0, 1.0 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.16 (ddd, J = 7.9, 2.1, 1.0 Hz, 1H), 6.90 - 6.85 (m, 2H), 6.80 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.10 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.50 (d, J = 7.1 Hz, 3H); LC/MS m/z = 459.2 $[M+H]^+$.

[1433] 실시예 130:

N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(3-사이클로프로판아미도페닐)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드

[1434]



[1435] 실시예 129와 동일한 방법으로 실시예 130의 화합물 (11.2 mg, 45.1%)을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.29 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 9.6, 2.6 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 6.88 (s, 1H), 6.64 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.14 - 5.08 (m, 1H), 1.51 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.98 - 0.83 (m, 3H); LC/MS m/z = 485.2

[M+H]⁺.

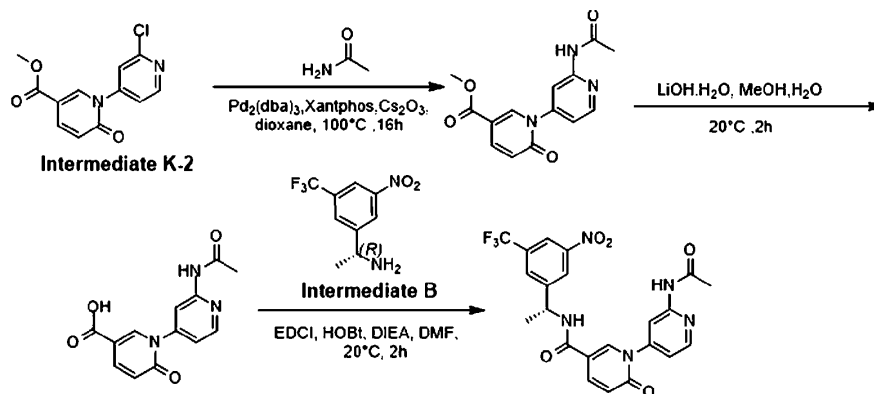
[1436] 실시예 131:

N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(3-사이클로프로판아미도페닐)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카복사미드

[1437] 단계 1 내지 3:

1-(2-아세트아미도-4-피리딜)-N-[(1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-피리딘-3-카복사미드의 합성

[1438]



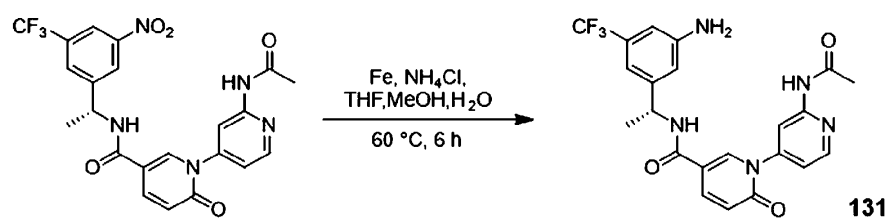
[1439] 실시예 79의 단계 1 내지 3과 동일한 방법으로

1-(2-아세트아미도-4-피리딜)-N-[(1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-피리딘-3-카복사미드 (36 mg, 50% 수율)를 흰색 고체로 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 10.65 (s, 1H), 9.18 (br d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.41 - 8.33 (m, 2H), 8.30 - 8.25 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.94 - 6.90 (m, 1H), 5.44 - 5.36 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.55 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[1440] 단계 4:

1-(2-아세트아미도-4-피리딜)-N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-피리딘-3-카복사미드의 합성

[1441]

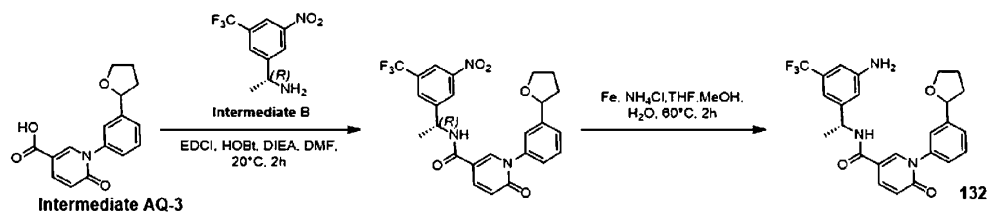


[1442] 실시예 89의 단계 4와 동일한 방법으로 실시예 131의 화합물 (8.79 mg, 30% 수율)을 흰색 고체로 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 10.66 (s, 1H), 8.98 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.83 - 8.63 (m, 1H), 8.47 - 8.21 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.37 - 7.19 (m, 1H), 7.01 - 6.87 (m, 2H), 6.83 - 6.69 (m, 2H), 5.64 - 5.51 (m, 1H), 5.07 (d, *J* = 7.6, 14.4 Hz, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.45 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H); MS (EI) *m/z*: 460.3 [M+H]⁺

[1443] 실시예 132:

N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1-(3-테트라하이드로퓨란-2-일페닐)피리딘-3-카복사미드

[1444]



[1445] 실시예 89의 단계 3 및 4와 동일한 방법으로 실시예 132의 화합물 (19.68 mg, 42% 수율)을 흰색 고체로 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 8.58 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.41 - 8.31 (m, 1H), 8.01 - 7.89 (m, 1H), 7.56 - 7.31 (m, 4H), 6.96 - 6.67 (m, 3H), 6.57 - 6.47 (m, 1H), 5.61 - 5.50 (m, 1H), 5.10 - 4.97 (m, 1H), 4.92 - 4.82 (m, 1H), 4.05 - 3.93 (m, 1H), 3.87 - 3.76 (m, 1H), 2.39 - 2.31 (m, 1H), 1.95 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.76 - 1.63 (m, 1H), 1.39 (d, J = 7.2 Hz, 3H); MS (EI) m/z : 472.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

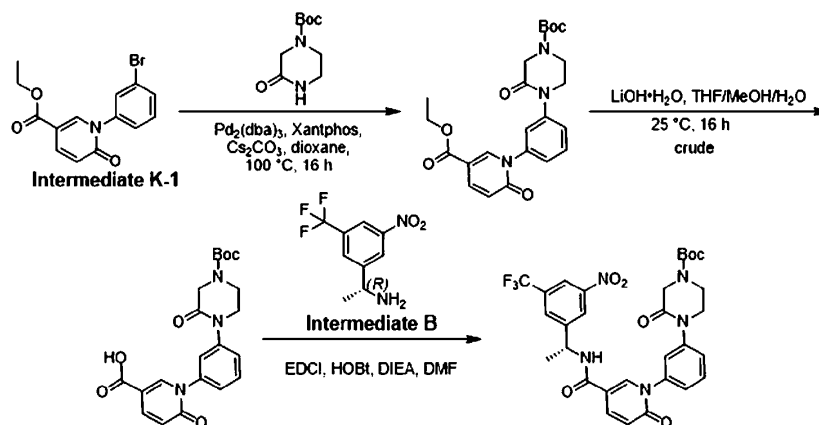
[1446] 실시예 133:

N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1-[3-(2-옥소피페라진-1-일)페닐]피리딘-3-카복사미드

[1447] 단계 1 내지 3: *tert*-부틸

4-[3-[5-[(1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]카바모일]-2-옥소-1-피리딜]페닐]-3-옥소-피페라진-1-카복실레이트의 합성

[1448]

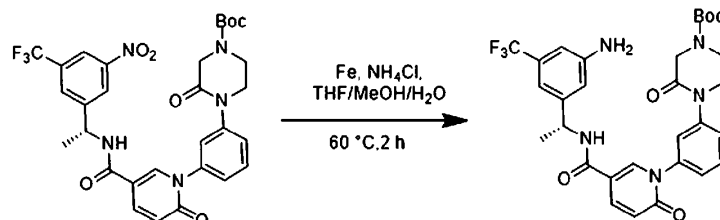


[1449] 실시예 79의 단계 1 내지 3과 동일한 방법으로 *tert*-부틸

4-[3-[5-[(1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]카바모일]-2-옥소-1-피리딜]페닐]-3-옥소-피페라진-1-카복실레이트 (70 mg, 44% 수율)를 밝은 황색 고체로 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl $_3$) δ = 8.33 (d, J = 16.0 Hz, 2H), 8.05 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.76 - 7.69 (m, 1H), 7.47 - 7.39 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.31 - 7.26 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.19 - 7.17 (m, 1H), 6.47 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.32 -

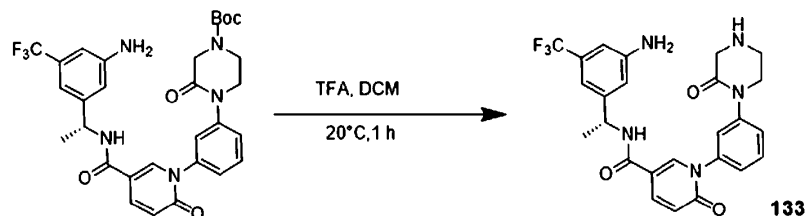
[1450] 단계 4: tert-부틸

[1451]



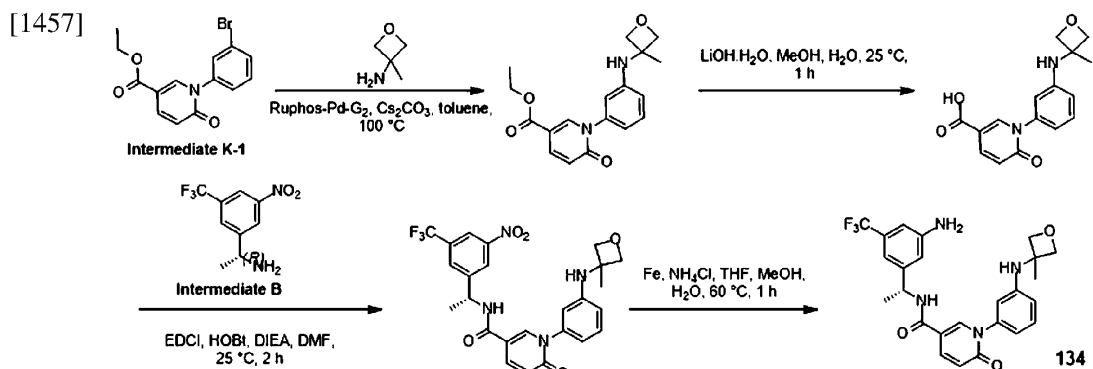
4-[3-[5-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]카바모일]-2-옥소-1-피리딜]페닐]-3-옥소-피페라진-1-카복실레이트 (60 mg, 86% 수율)를 황색 고체로 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.07 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.58 - 7.47 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.34 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.82 (d, *J* = 15.2 Hz, 2H), 6.58 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.19 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.78 (s, 4H), 1.53 (s, 3H), 1.51 (s, 9H).

N-[1(R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1-[3-(2-옥소피페라진-1-일)페닐]피리딘-3-카복사미드의 합성



[1456] 실시예 134:

N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[3-[(3-메틸옥세탄-3-일)아미노]페닐]-6-옥소-피리딘-3-카복사미드



[1458] 출발 물질로서 3-메틸옥세탄-3-아민을 사용하고, 실시예 90의 단계 4를 생략한 점을 제외하고, 실시예 90과 유사한 방법으로 실시예 134의 화합물 (25.4 mg, 88% 수율)을 흰색 고체로 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 8.69 - 8.50 (m, 1H), 8.39 - 8.32 (m, 1H), 7.96 - 7.90 (m, 1H), 7.28 - 7.20 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.68 - 6.50 (m, 1H), 6.49 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.43 - 6.38 (m, 2H), 5.60 - 5.47 (m, 2H), 5.08 - 4.94 (m, 1H), 4.60 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.48 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 1.57 (s, 3H), 1.39 (d, J = 7.2 Hz, 3H); MS (EI) m/z : 487.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

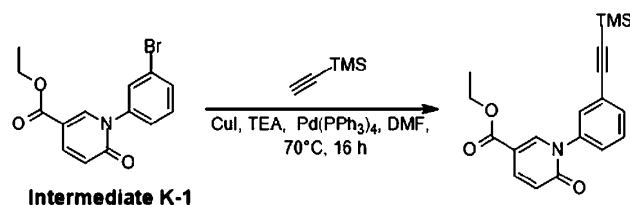
[1459] 실시예 135:

N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[3-[(3-메틸옥세탄-3-일)아미노]페닐]-6-옥소-피리딘-3-카복사미드

[1460] 단계 1: 에틸

6-옥소-1-[3-(2-트리메틸실릴에티닐)페닐]피리딘-3-카복실레이트의 합성

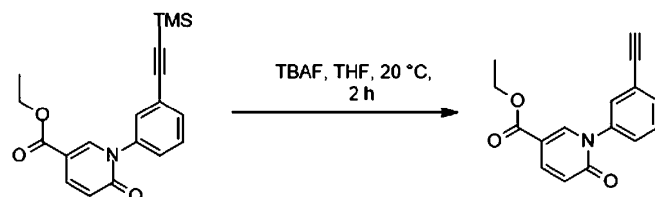
[1461]



[1462] DMF (8 mL) 중 중간체 K-1 (400 mg, 1.24 mmol), CuI (23.6 mg, 124 μmol), TEA (37.6 mg, 372 μmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (143 mg, 124 μmol) 및 에티닐(트리메틸)실란 (182 mg, 1.86 mmol)의 용액을 70°C에서 16 시간 동안 N_2 분위기 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (10 mL)로 퀀칭하고 PE (3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 포화 NaCl 용액 (2 x 50 mL)으로 세척한 후 진공에서 농축시켰다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피 (SiO_2 , 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/0에서 3/1)로 정제하여 에틸 6-옥소-1-[3-(2-트리메틸실릴에티닐)페닐]피리딘-3-카복실레이트 (400 mg, 94% 수율)를 황색 오일로 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 8.25 - 8.28 (m, 1H), 7.85 - 7.90 (m, 1H), 7.44 - 7.59 (m, 4H), 6.53 - 6.57 (m, 1H), 4.25 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.23 (s, 9H).

[1463] 단계 2: 에틸 1-(3-에티닐페닐)-6-옥소-피리딘-3-카복실레이트의 합성

[1464]

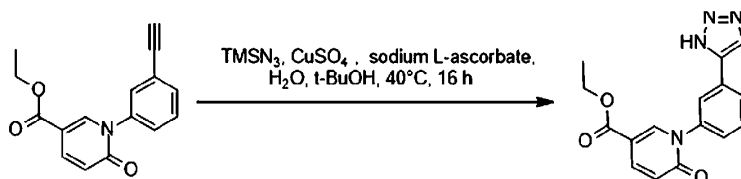


[1465] THF (10 mL) 중 에틸

6-옥소-1-[3-(2-트리메틸실릴에티닐)페닐]피리딘-3-카복실레이트 (480 mg, 1.41 mmol)의 용액에 TBAF (1 M, 3.54 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 20°C에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 여액을 진공에서 농축시켰다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/0에서 3/1)로 정제하여 에틸 1-(3-에티닐페닐)-6-옥소-피리딘-3-카복실레이트 (260 mg, 68% 수율)를 황색 고체로 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.26 - 8.29 (m, 1H), 7.80 - 7.98 (m, 1H), 7.69 - 7.46 (m, 4H), 6.56 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.20 - 4.30 (m, 2H), 1.20 - 1.34 (m, 3H).

[1466] 단계 3: 에틸 6-옥소-1-[3-(1H-트리아졸-5-일)페닐]피리딘-3-카복실레이트의 합성

[1467]



[1468] t-BuOH (3 mL) 및 H₂O (3 mL)의 혼합물 중 에틸

1-(3-에티닐페닐)-6-옥소-피리딘-3-카복실레이트 (200 mg, 748 μmol), TMSN₃ (344 mg, 2.99 mmol),

소듐;(2R)-2-[(1S)-1,2-디하이드록시에틸]-4-하이드록시-5-옥소-2H-퓨란-3-올레이트 (59.3 mg, 299 μmol) 및 CuSO₄ (23.8 mg, 149 μmol)의 용액을 40 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 잔사를 역상 HPLC로 정제하여 (0.1% FA 조건) 에틸

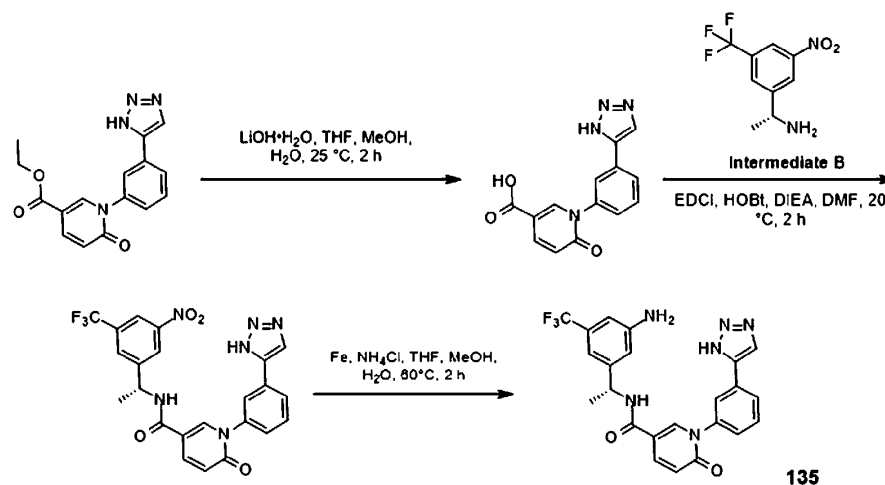
6-옥소-1-[3-(1H-트리아졸-5-일)페닐]피리딘-3-카복실레이트 (40 mg, 17 %

수율)를 흰색 고체로 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.43 (s, 1H), 8.32 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.87 - 7.96 (m, 2H), 7.60 - 7.64 (m, 1H), 7.40 - 7.48 (m, 1H), 6.58 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.30 - 4.20 (m, 2H), 1.32 - 1.20 (m, 3H).

[1469] 단계 4 내지 6:

N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1-[3-(1H-트리아졸-5-일)페닐]피리딘-3-카복사미드의 합성

[1470]

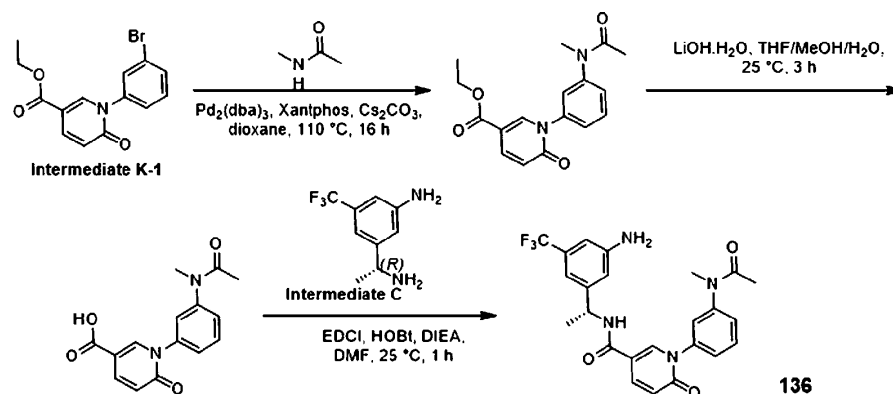


[1471] 실시예 89의 단계 2 내지 4와 동일한 방법으로 실시예 135의 화합물 (1.31 mg, 12% 수율)을 흰색 고체로 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.40 - 8.58 (m, 1H), 8.35 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.20 - 8.30 (m, 1H), 8.00 - 8.14 (m, 1H), 8.03 - 8.00 (m, 1H), 7.96 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.67 - 7.63 (m, 1H), 7.49 - 7.45 (m, 1H), 7.36 - 7.32 (m, 1H), 6.89 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.68 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.07 - 5.18 (m, 1H), 1.51 (d, J = 7.6 Hz, 3H); MS (EI) m/z : 469.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1472] 실시예 136:

1-[3-[아세틸(메틸)아미노]페닐]-N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-피리딘-3-카복사미드

[1473]



[1474] 실시예 79의 단계 1 내지 3과 동일한 방법으로 실시예 136의 화합물 (13.3 mg, 13% 수율)을 오프화이트색 고체로 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 8.60 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 2.4, 9.6 Hz, 1H), 7.65 - 7.40 (m, 4H), 6.78 (s, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.55 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.07 - 4.96 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.40 (d, J = 7.2 Hz, 3H); MS (EI) m/z : 473.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1475] 실시예 137:

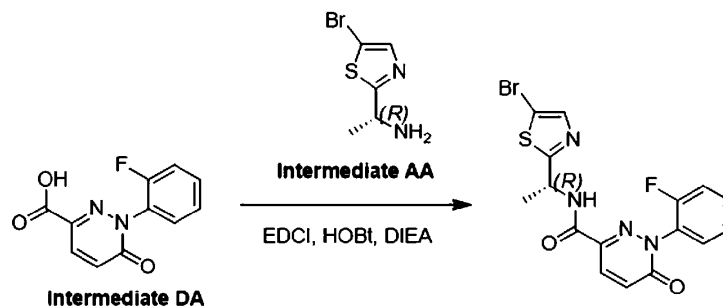
N-[(1R)-1-[5-[5-클로로-2-(메틸아미노메틸)페닐]티아졸-2-일]에틸]-1-(2-플루오

로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드

[1476] 단계 1:

N-[(1R)-1-(5-브로모티아졸-2-일)에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드의 합성

[1477]

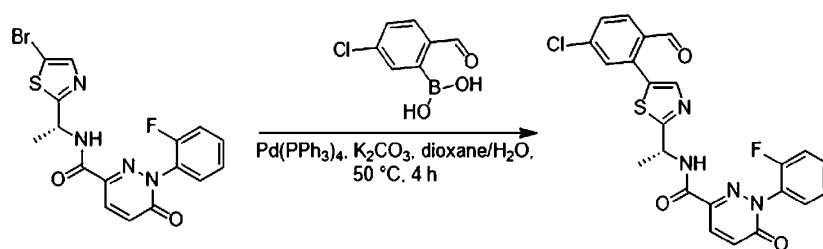


[1478] 중간체 DA (48.1 mg, 205 μmol)의 DMF (1 mL) 용액에 DIPEA (79.6 mg, 616 μmol), EDCI (47.2 mg, 246 μmol) 및 HOBt (33.3 mg, 246 μmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20 °C에서 10 분 동안 교반하였다. 그 후 중간체 AA (50 mg, 205 μmol , HCl)을 혼합물에 첨가하고 20 °C에서 15 시간 50 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O (10 mL)로 희석하고 EtOAc (3 x 5 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 H₂O (3 x 5 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축시켜 잔사를 얻었다. 잔사를 Prep-TLC (SiO₂, PE: EtOAc = 1: 3) 및 역상 HPLC (0.1% FA 조건)로 정제하여 N-[(1R)-1-(5-브로모티아졸-2-일)에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드 (50 mg, 57% 수율)을 밝은 황색 고체로 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.07 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.55 - 7.44 (m, 3H), 7.36 - 7.28 (m, 2H), 7.14 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.52 - 5.43 (m, 1H), 1.69 (d, J = 7.2 Hz, 3H); MS (EI) m/z : 425.0 [M+H]⁺.

[1479] 단계 2:

N-[(1R)-1-[5-(5-클로로-2-포르밀-페닐)티아졸-2-일]에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드의 합성

[1480]



[1481] 디옥산 (1.5 mL) 및 H₂O (0.5 mL) 중

N-[(1R)-1-(5-브로모티아졸-2-일)에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드 (30 mg, 70.9 μmol), (5-클로로-2-포르밀-페닐)보론산 (11.8 mg, 63.8 μmol), K₂CO₃ (29.4 mg, 213 μmol) 및 Pd(PPh₃)₄ (8.19 mg, 7.09 μmol)의 혼합물을

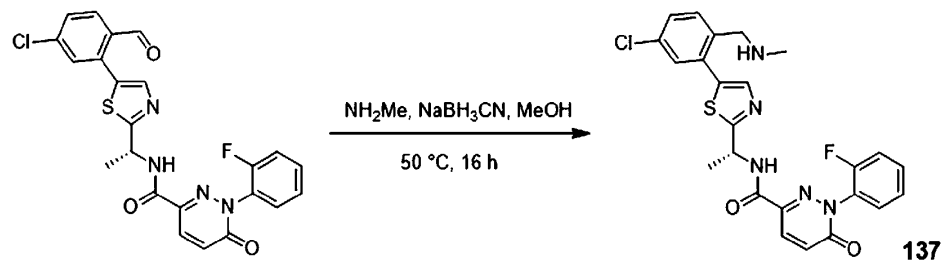
탈기하고 N₂로 3회 퍼징한 후, 혼합물을 50 °C에서 4 시간 동안 N₂ 분위기 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O (10 mL)로 희석하고 EtOAc (3 x 5 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 H₂O (3 x 5 mL)로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축시켜 잔사를 얻었다. 잔사를 Prep-TLC (SiO₂, PE: EtOAc = 1: 1)로 정제하여

N-[(1R)-1-[5-(5-클로로-2-포르밀-페닐)티아졸-2-일]에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드 (30 mg, 84% 수율)를 밝은 황색 고체로 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 10.11 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.67 - 7.62 (m, 2H), 7.54 - 7.52 (m, 1H), 7.50 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.49 - 7.47 (m, 2H), 7.39 - 7.29 (m, 2H), 7.17 - 7.13 (m, 1H), 5.66 - 5.55 (m, 1H), 1.78 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); MS (EI) *m/z*: 483.0 [M+H]⁺.

[1482] 단계 3:

N-[(1R)-1-[5-[5-클로로-2-(메틸아미노메틸)페닐]티아졸-2-일]에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드의 합성

[1483]



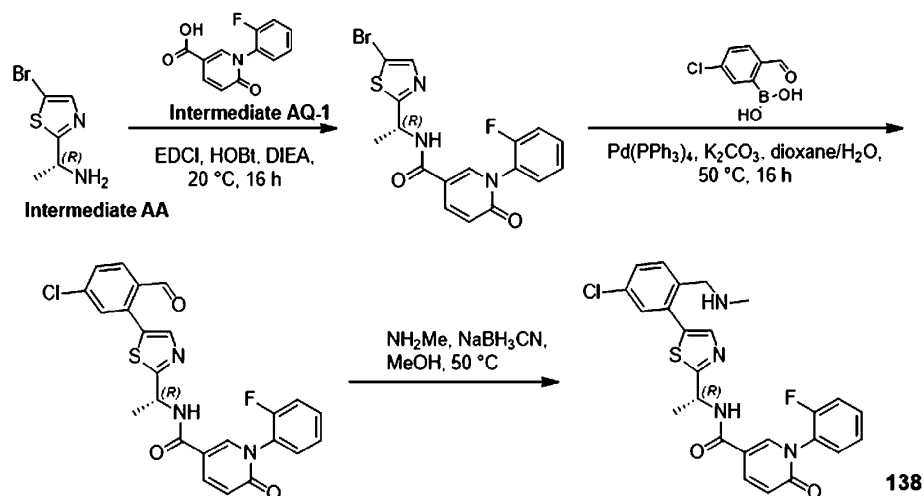
[1484] MeOH (0.5 mL) 중

N-[(1R)-1-[5-(5-클로로-2-포르밀-페닐)티아졸-2-일]에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드 (25 mg, 51.8 μmol)의 용액에 MeNH₂ (2 M, 6.76 mL, THF 용액) 및 NaBH₃CN (6.51 mg, 103 μmol)을 첨가하였다. 혼합물을 50 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 잔사를 얻었다. 잔사를 Prep-HPLC (컬럼: Waters Xbridge 150*25mm*5μm; mobile phase: [water(NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 36%-66%, 8min)로 정제하여 실시예 137의 화합물 (7.25 mg, 27% 수율)을 황색 검으로 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.10 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.55 - 7.46 (m, 2H), 7.44 - 7.40 (m, 1H), 7.38 - 7.28 (m, 4H), 7.14 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.64 - 5.55 (m, 1H), 3.71 (s, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.76 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); MS (EI) *m/z*: 498.1 [M+H]⁺.

[1485] 실시예 138:

N-[(1R)-1-[5-[5-클로로-2-(메틸아미노메틸)페닐]티아졸-2-일]에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드

[1486]

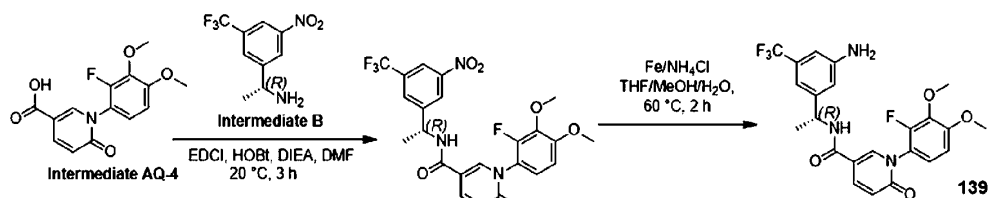


[1487] 중간체 AQ-1을 사용하여 실시예 137과 동일한 방법으로 실시예 138의 화합물 (7.64 mg, 49% 수율)을 황색 검으로 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.08 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.82 - 7.78 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 1H), 7.42 - 7.38 (m, 1H), 7.38 - 7.28 (m, 4H), 7.26 - 7.24 (m, 1H), 7.03 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.64 - 5.53 (m, 1H), 3.69 (s, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.73 (d, J = 6.8 Hz, 3H); MS (EI) m/z : 497.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1488] 실시예 139:

N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(2-플루오로-3,4-디메톡시-페닐)-6-옥소-피리딘-3-카복사미드

[1489]

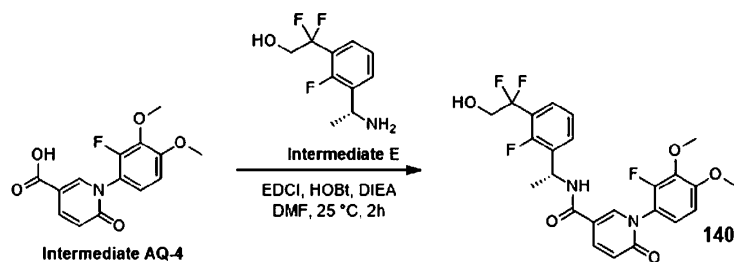


[1490] 실시예 132와 동일한 방법으로 실시예 139의 화합물 (6.97 mg, 28% 수율)을 흰색 고체로 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 8.55 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 2.4, 9.7 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 1.6, 9.2 Hz, 1H), 6.75 (s, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.54 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.03 - 4.97 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 1.39 (d, J = 7.2 Hz, 3H); MS (EI) m/z : 480.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1491] 실시예 140:

N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-1-(2-플루오로-3,4-디메톡시-페닐)-6-옥소-피리딘-3-카복사미드

[1492]

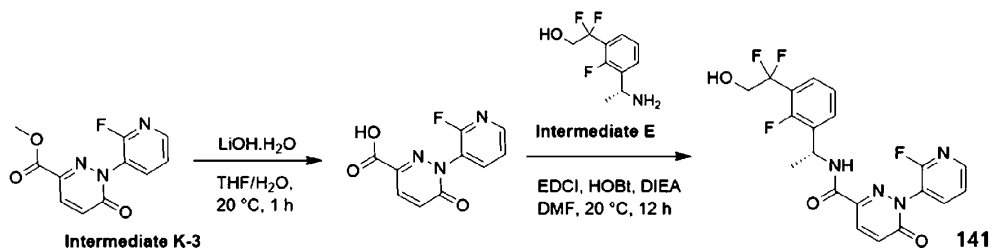


[1493] 중간체 B 대신에 중간체 E를 사용하여 실시예 139의 단계 1과 동일한 방법으로 실시예 140의 화합물 (9.12 mg, 14% 수율)을 흰색 고체로 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.68 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 2.4, 9.6 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.32 - 7.26 (m, 2H), 7.07 (dd, J = 1.6, 9.2 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.73 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 5.37 - 5.32 (m, 1H), 3.96 - 3.88 (m, 5H), 3.84 (s, 3H), 1.44 (d, J = 7.2 Hz, 3H); MS (EI) m/z : 495.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1494] 실시예 **141**:

N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로페닐]에틸]-1-(2-플루오로-3-피리딜)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드

[1495]



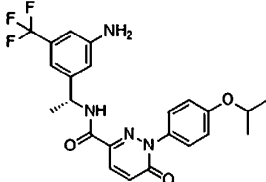
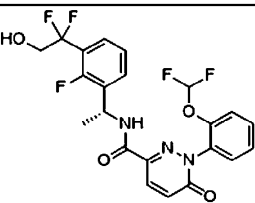
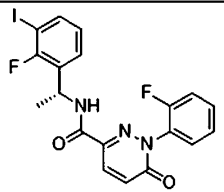
[1496] 실시예 76과 동일한 방법으로 실시예 141의 화합물 (18.8 mg 33.77% 수율)을 흰색 고체로 수득하였다. ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 9.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.38 - 8.29 (m, 1H), 7.94 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.68 - 7.57 (m, 2H), 7.43 (br t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.30 - 7.24 (m, 1H), 7.21 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.06 (br s, 1H), 5.40 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 3.91 (br t, J = 14.4 Hz, 2H), 1.46 (d, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 437.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1497] 실시예 **142** 내지 **214**

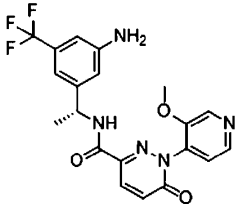
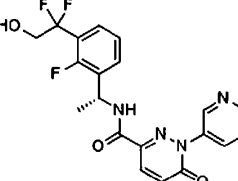
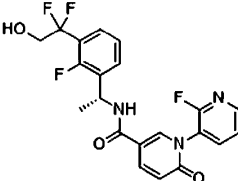
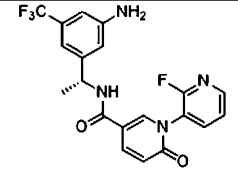
[1498] 실시예 141을 기초로 목적 화합물의 구조에 상응하는 적절한 출발물질 및 중간체를 사용하여 하기 표의 화합물을 제조하였다.

[1499] [표 11]

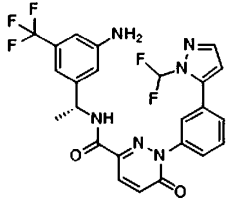
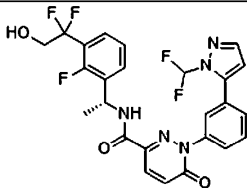
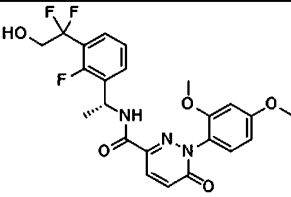
[1500]

No.	Structure/Name	Spectral Data
142	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(4-이소프로폭시페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.83 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.80 - 7.51 (m, 2H), 7.11 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.06 - 7.00 (m, 2H), 6.80 (d, J = 15.2 Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.03 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 4.69 (td, J = 6.0, 12.1 Hz, 1H), 1.44 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.30 (d, J = 6.0 Hz, 6H); MS (ESI) m/z = 461.3 [M+H] ⁺ .
143	 N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-1-[2-(디플루오로메톡시)페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.97 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.85 - 7.57 (m, 1H), 7.65 - 7.57 (m, 2H), 7.49 - 7.40 (m, 3H), 7.35 (s, 0.25H), 7.29 - 7.22 (m, 1H), 7.19 (s, 0.5H), 7.17 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.99 (s, 0.25H), 5.71 (s, 1H), 5.40 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 3.91 (br t, J = 14.4 Hz, 2H), 1.45 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z: 484.3 [M+H] ⁺
144	 N-[(1R)-1-(2-플루오로-3-옥소-2-페닐)에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.75 - 7.64 (m, 2H), 7.64 - 7.55 (m, 1H), 7.49 - 7.39 (m, 3H), 7.17 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.32 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 1.44 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z: 482.3 [M+H] ⁺

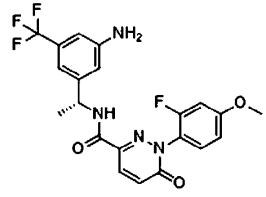
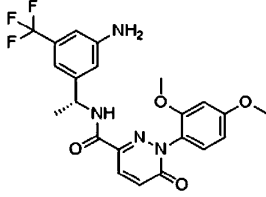
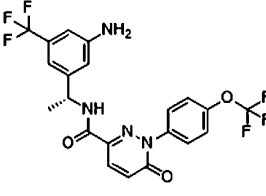
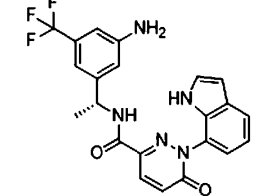
[1501]

145	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(3-메톡시-4-피리딜)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.41 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.78 (br d, J = 13.6 Hz, 2H), 6.68 (s, 1H), 5.54 (s, 2H), 5.02 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 1.42 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 434.3 [M+H] ⁺
146	 N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-6-옥소-1-(3-피리딜)피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.97 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.23 - 8.16 (m, 1H), 7.90 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.69 - 7.57 (m, 2H), 7.43 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.33 - 7.25 (m, 1H), 7.18 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.72 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 5.42 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 3.92 (dt, J = 6.2, 14.4 Hz, 2H), 1.48 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 419.3 [M+H] ⁺
147	 N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-1-(2-플루오로-3-피리딜)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.03 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.35 (dd, J = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 8.14 (td, J = 1.6, 4.8 Hz, 1H), 7.98 (ddd, J = 1.6, 8.0, 9.6 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.48 (ddd, J = 0.8, 4.8, 7.6 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.34 - 7.25 (m, 2H), 5.71 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 5.40 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 3.92 (dt, J = 6.4, 14.4 Hz, 2H), 1.47 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 436.6 [M+H] ⁺
148	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(2-플루오로-3-피리딜)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.90 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.34 (dd, J = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 8.17 - 8.10 (m, 1H), 7.98 (ddd, J = 1.6, 8.0, 9.6 Hz, 1H), 7.52 - 7.44 (m, 1H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.79 (s, 2H), 6.70 (s, 1H), 5.56 (s, 2H), 5.05 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 1.43 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 421.3 [M+H] ⁺

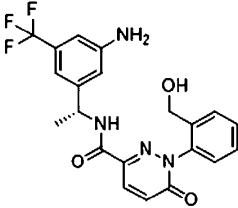
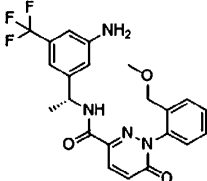
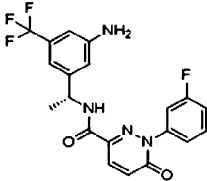
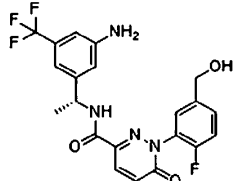
[1502]

149	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[3-[2-(디플루오로메틸)피라졸-3-일]페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.93 - 7.83 (m, 4H), 7.81 (s, 1H), 7.71 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.61 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 6.75 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.04 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 1.45 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z: 519.4 [M+H] ⁺
150	 N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-1-[3-[2-(디플루오로메틸)피라졸-3-일]페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.94 - 7.87 (m, 3H), 7.87 - 7.81 (m, 2H), 7.75 - 7.69 (m, 1H), 7.67 - 7.61 (m, 2H), 7.43 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.72 (br s, 1H), 5.41 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 3.91 (br t, J = 14.4 Hz, 2H), 1.48 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z: 534.3 [M+H] ⁺
151	 N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-1-(2,4-디메톡시페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.91 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.96 - 7.78 (m, 1H), 7.62 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.38 - 7.30 (m, 1H), 7.26 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.13 - 7.02 (m, 1H), 6.74 (br s, 1H), 6.72 - 6.61 (m, 1H), 5.71 (br s, 1H), 5.47 - 5.32 (m, 1H), 3.91 (t, J = 14.4 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 1.45 (d, J = 6.8 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z: 478.4 [M+H] ⁺

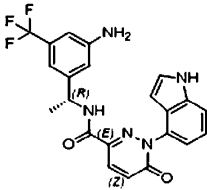
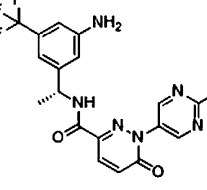
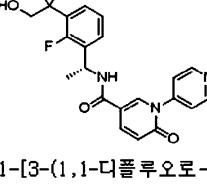
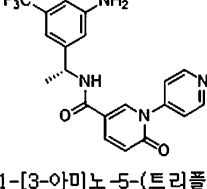
[1503]

152	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(2-플루오로-4-메톡시-페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.43 (d, J = 7.2 Hz, 3 H) 3.84 (s, 3 H) 5.02 (q, J = 7.2 Hz, 1 H) 5.54 (m, 2 H) 6.70 (s, 1 H) 6.77 (s, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 6.95 (dd, J = 8.8, 2.25 Hz, 1 H) 7.06 (dd, J = 12.4, 2.63 Hz, 1 H) 7.2 (d, J = 9.76 Hz, 1 H) 7.55 (t, J = 8.8 Hz, 1 H) 7.92 (d, J = 10.0 Hz, 1 H) 8.87 (d, J = 8.4 Hz, 1 H) ; LC/MS (ESI) m/z: 451.2 [M+H] ⁺
153	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(2,4-디메톡시페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.79 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.85-6.66 (m, 4H), 6.64 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.01 (br t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 1.42 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 463.3 [M+H] ⁺
154	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.87 - 7.82 (m, 2H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.80 (br d, J = 14.8 Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.04 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 1.45 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 486.3 [M+H] ⁺
155	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(1H-인돌-7-일)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.39 (d, J = 7.00 Hz, 3 H) 5.02 (quin, J = 7.6 Hz, 1 H) 5.53 (s, 2 H) 6.55 (m, 1 H) 6.68 (s, 1 H) 6.76 (s, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 7.17 (m, 3 H) 7.38 (t, J = 2.8 Hz, 1 H) 7.68 (d, J = 7.6 Hz, 1 H) 7.95 (d, J = 9.6 Hz, 1 H) 8.80 (d, J = 8.4 Hz, 1 H) 11.17 (br s, 1 H) ; LC/MS (ESI) m/z: 442.3 [M+H] ⁺

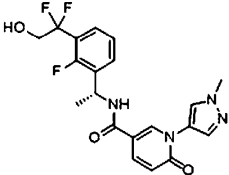
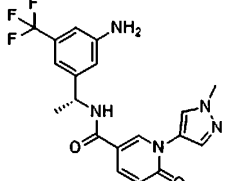
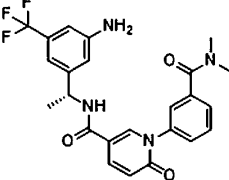
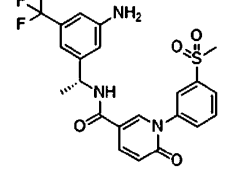
[1504]

156	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[2-(하이드록시메틸)페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.42 (br d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3 H) 4.35 (br d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2 H) 5.02 (quin, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1 H) 5.20 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1 H) 5.54 (s, 2 H) 6.69 (s, 1 H) 6.78 (br d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 2 H) 7.14 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1 H) 7.42 (m, 2 H) 7.51 (m, 1 H) 7.63 (br d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1 H) 7.93 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1 H) 8.84 (br d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1 H) ; LC/MS (ESI) <i>m/z</i> : 433.3 [M+H] ⁺
157	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[2-(메톡시메틸)페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.42 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3 H) 3.15 (s, 3 H) 4.31 (s, 2 H) 5.03 (quin, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1 H) 5.54 (s, 2 H) 6.69 (s, 1 H) 6.76 (s, 1 H) 6.79 (s, 1 H) 7.14 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1 H) 7.47 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1 H) 7.48 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1 H) 7.51 (td, <i>J</i> = 6.8, 2.81 Hz, 1 H) 7.56 (m, 1 H) 7.93 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1 H) 8.83 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1 H) ; LC/MS (ESI) <i>m/z</i> : 447.3 [M+H] ⁺
158	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[3-(플루오로메틸)페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.91 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 7.63 - 7.55 (m, 2H), 7.34 (dtd, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.56 (s, 2H), 5.05 (quin, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 3.57 (s, 1H), 1.46 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) <i>m/z</i> : 421.0 [M+H] ⁺
159	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[2-(플루오로-5-(하이드록시메틸)페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.92 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 7.63 - 7.46 (m, 2H), 7.44 - 7.32 (m, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 6.79 (br d, <i>J</i> = 14.4 Hz, 2H), 6.69 (s, 1H), 5.54 (s, 2H), 5.48 - 5.30 (m, 1H), 5.02 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 1.42 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H) LC/MS (ESI) <i>m/z</i> : 451.1 [M+H] ⁺

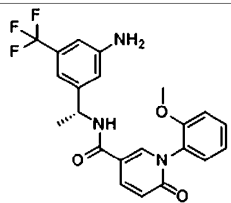
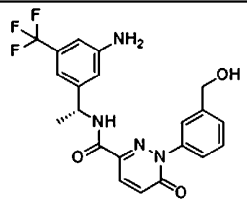
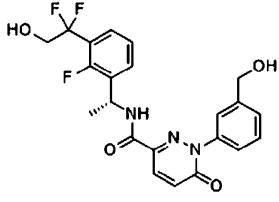
[1505]

160	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(1H-인돌-4-일)-6-옥소-3-피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 11.40 (br s, 1H), 8.74 (br d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (br s, 1H), 7.25 – 7.15 (m, 3H), 6.79 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.18 (br s, 1H), 5.54 (s, 2H), 5.01 (br t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 1.39 (br d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) <i>m/z</i> : 442.1 [M+H] ⁺
161	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(2-메틸피리미딘-5-일)-6-옥소-3-피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.15 (s, 2H), 8.99 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 7.20 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.56 (s, 2H), 5.06 (quin, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 2.71 (s, 3H), 1.46 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) <i>m/z</i> : 419.3 [M+H] ⁺
162	 N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-2-플루오로-5-페닐-6-옥소-1-(4-피리딜)피리딘-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.81 – 8.76 (m, 2H), 8.71 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 8.43 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.95 (dd, <i>J</i> = 2.4, 9.6 Hz, 1H), 7.66 – 7.62 (m, 2H), 7.58 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.46 – 7.40 (m, 1H), 7.31 – 7.24 (m, 1H), 6.58 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 5.72 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 5.36 (quin, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 3.92 (dt, <i>J</i> = 6.4, 14.4 Hz, 2H), 1.44 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) <i>m/z</i> : 418.3 [M+H] ⁺
163	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1-(4-피리딜)피리딘-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.81 – 8.74 (m, 2H), 8.59 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 8.37 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.97 (dd, <i>J</i> = 2.4, 9.6 Hz, 1H), 7.68 – 7.58 (m, 2H), 6.76 (s, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.58 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.01 (quin, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 1.40 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) <i>m/z</i> : 403.3 [M+H] ⁺

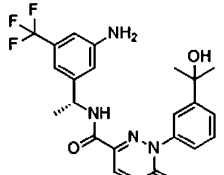
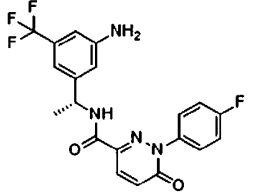
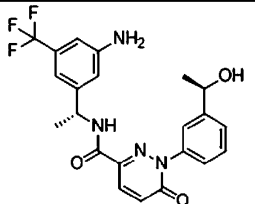
[1506]

164	 N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-1-(1-메틸피라졸-4-일)-6-옥소-피리딘-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.73 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.90 (dd, J = 2.4, 9.6 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.80 (br t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.48 – 7.38 (m, 1H), 7.34 – 7.23 (m, 1H), 6.54 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.72 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 5.37 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 3.98 – 3.90 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 1.46 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z: 421.3 [M+H] ⁺
165	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(1-메틸피라졸-4-일)-6-옥소-피리딘-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.61 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.91 (dd, J = 2.8, 9.6 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 6.77 (s, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.54 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.02 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 1.42 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z: 406.3 [M+H] ⁺
166	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[3-(디메틸카바모일)페닐]-6-옥소-피리딘-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.59 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 2.4, 9.6 Hz, 1H), 7.64 – 7.49 (m, 4H), 6.76 (s, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.54 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.01 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 2.97 (br d, J = 16.0 Hz, 6H), 1.40 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z: 473.3 [M+H] ⁺
167	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(3-메틸설포닐페닐)-6-옥소-피리딘-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.61 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.05 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 2.4, 9.6 Hz, 1H), 7.91 – 7.82 (m, 2H), 6.76 (s, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.58 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.02 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 3.31 – 3.29 (m, 3H), 1.40 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z: 480.3 [M+H] ⁺

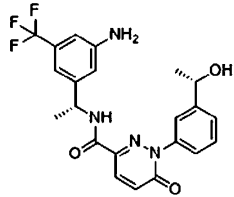
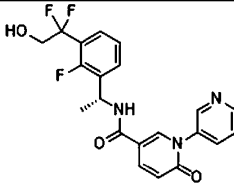
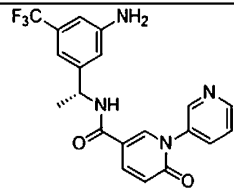
[1507]

168	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(2-메톡시페닐)-6-옥소-3-피리딘-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.53 (br d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.95 (dd, J = 2.4, 9.6 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.75 (s, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.50 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.56 (s, 2H), 5.04 - 4.93 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 1.38 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 432.3 [M+H] ⁺
169	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[3-(하이드록시메틸)페닐]-6-옥소-3-피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.49 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 7.44 - 7.39 (m, 1H), 7.14 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.36 (br t, J = 5.2 Hz, 1H), 5.03 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 1.44 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 433.3 [M+H] ⁺
170	 N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-1-[3-(하이드록시메틸)페닐]-6-옥소-3-피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.96 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.54 - 7.47 (m, 2H), 7.45 - 7.40 (m, 2H), 7.27 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.71 (br s, 1H), 5.51 - 5.24 (m, 2H), 4.58 (s, 2H), 3.91 (t, J = 14.4 Hz, 2H), 1.47 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 448.3 [M+H] ⁺

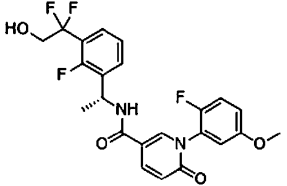
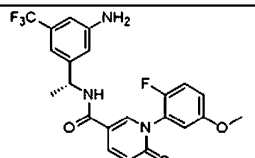
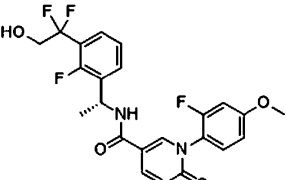
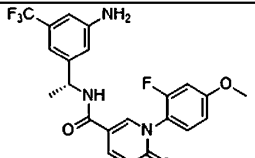
[1508]

171	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[3-(1-하이드록시-1-페닐-에틸)페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.55 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 2H), 7.13 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.17 (s, 1H), 5.02 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 1.45 (s, 6H), 1.43 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 443.4 [M+H] ⁺
172	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(4-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.78 - 7.69 (m, 2H), 7.38 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.54 (s, 2H), 5.04 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 1.45 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 436.3 [M+H] ⁺
173	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[3-[(1R)-1-하이드록시-에틸]페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.52 - 7.39 (m, 3H), 7.14 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.32 (br s, 1H), 5.03 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 4.80 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 1.43 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.35 (d, J = 6.4 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 447.3 [M+H] ⁺

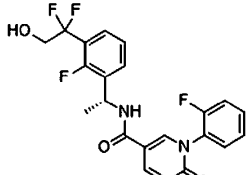
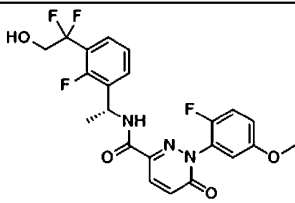
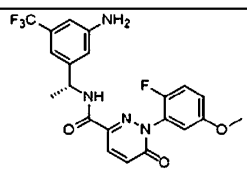
[1509]

174	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[3-[(1S)-1-하이드록시에틸]피리딘]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.49 - 7.43 (m, 3H), 7.14 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.32 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 5.03 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 4.82 - 4.76 (m, 1H), 1.43 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.35 (d, J = 6.4 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z: 447.3 [M+H] ⁺
175	 N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-6-옥소-1-(3-피리딜)피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.02 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.47 (dd, J = 1.2, 4.8 Hz, 1H), 8.34 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 4.8, 8.4 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.72 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 5.40 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 3.92 (dt, J = 6.4, 14.4 Hz, 2H), 1.47 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z: 418.3 [M+H] ⁺
176	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[3-[(1S)-1-하이드록시에틸]피리딘]-6-옥소-1-(3-피리딜)피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.52 - 8.44 (m, 2H), 8.32 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.68 (ddd, J = 1.4, 2.8, 8.4 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 4.4, 8.4 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.79 (s, 2H), 6.70 (s, 1H), 5.57 (s, 2H), 5.05 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 1.44 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z: 403.3 [M+H] ⁺

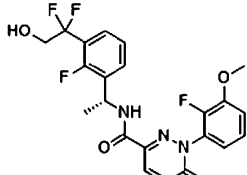
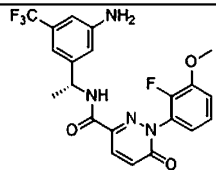
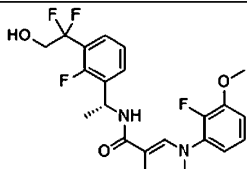
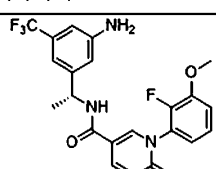
[1510]

177	 N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-1-(2-플루오로-5-메톡시-페닐)-6-옥소-피리딘-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.66 (br d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 2.4, 9.6 Hz, 1H), 7.58 (br t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.45 – 7.35 (m, 2H), 7.28 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 3.2, 6.0 Hz, 1H), 7.12 (td, J = 3.4, 9.2 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.71 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 5.35 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.92 (dt, J = 6.4, 14.4 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 1.43 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z: 465.3 [M+H] ⁺
178	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(2-플루오로-5-메톡시-페닐)-6-옥소-피리딘-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.55 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 2.4, 9.6 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 3.2, 6.0 Hz, 1H), 7.11 (td, J = 3.6, 9.0 Hz, 1H), 6.76 (s, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.55 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.00 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 1.40 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z: 450.4 [M+H] ⁺
179	 N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-4-플루오로-페닐]에틸]-1-(2-플루오로-5-메톡시-페닐)-6-옥소-피리딘-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.67 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 2.8, 9.6 Hz, 1H), 7.60 – 7.47 (m, 2H), 7.43 (br t, J = 6.4 Hz, 1H), 7.31 – 7.25 (m, 1H), 7.10 (dd, J = 2.4, 12.0 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 6.61 – 6.48 (m, 1H), 5.74 (br d, J = 14.4 Hz, 1H), 5.39 – 5.31 (m, 1H), 3.91 (br t, J = 14.4 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 1.43 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z: 465.3 [M+H] ⁺
180	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(2-플루오로-4-메톡시-페닐)-6-옥소-피리딘-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.21 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 2.4, 9.6 Hz, 1H), 7.40 – 7.35 (m, 1H), 6.99 – 6.91 (m, 2H), 6.88 (br s, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.64 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.11 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 1.51 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z: 450.4 [M+H] ⁺

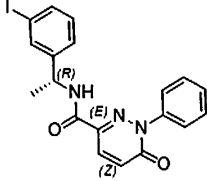
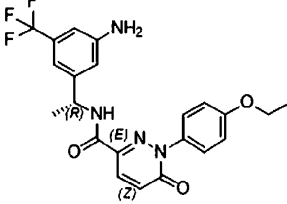
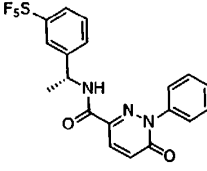
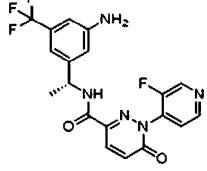
[1511]

181	 N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리딘-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.68 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 8.42 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.97 (dd, <i>J</i> = 2.8, 9.6 Hz, 1H), 7.65 - 7.55 (m, 3H), 7.50 - 7.39 (m, 3H), 7.30 - 7.24 (m, 1H), 6.57 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 5.72 (br t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 5.35 (quin, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 3.91 (dt, <i>J</i> = 5.8, 14.4 Hz, 2H), 1.43 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) <i>m/z</i> : 435.3 [M+H] ⁺
182	 N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-1-(2-플루오로-5-메톡시-페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.01 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 7.62 (br t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.45 - 7.35 (m, 2H), 7.30 - 7.24 (m, 2H), 7.20 - 7.11 (m, 2H), 5.71 (br s, 1H), 5.40 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 3.91 (dt, <i>J</i> = 5.2, 14.4 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 1.46 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) <i>m/z</i> : 466.3 [M+H] ⁺
183	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(2-플루오로-5-메톡시-페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.21 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.06 (dd, <i>J</i> = 2.4, 9.6 Hz, 1H), 7.40 - 7.35 (m, 1H), 6.99 - 6.91 (m, 2H), 6.88 (br s, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.64 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 5.11 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 1.51 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) <i>m/z</i> : 451.3 [M+H] ⁺

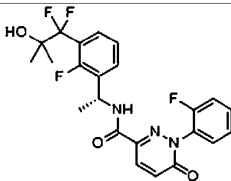
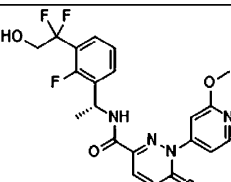
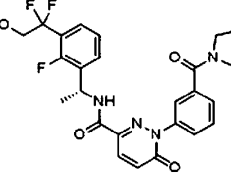
[1512]

184	 N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-1-(2-플루오로-3-메톡시-페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.01 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.61 (br t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.37 - 7.30 (m, 2H), 7.29 - 7.24 (m, 1H), 7.23 - 7.15 (m, 2H), 5.71 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 5.39 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 3.95 - 3.87 (m, 5H), 1.45 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 466.3 [M+H] ⁺
185	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(2-플루오로-3-메톡시-페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.89 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.37 - 7.29 (m, 2H), 7.21 - 7.13 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.54 (s, 2H), 5.02 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 1.42 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 451.3 [M+H] ⁺
186	 N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-1-(2-플루오로-3-메톡시-페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.68 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 2.4, 9.6 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.45 - 7.25 (m, 4H), 7.14 (dt, J = 2.0, 6.8 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.72 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 5.34 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 3.96 - 3.86 (m, 5H), 1.43 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 466.3 [M+H] ⁺
187	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(2-플루오로-3-메톡시-페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.56 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 2.8, 9.6 Hz, 1H), 7.34 (quin, J = 8.0 Hz, 2H), 7.13 (dt, J = 2.0, 6.8 Hz, 1H), 6.75 (s, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.56 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.56 (s, 2H), 5.04 - 4.95 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 1.39 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 450.3 [M+H] ⁺

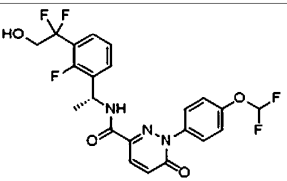
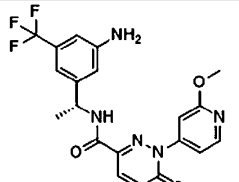
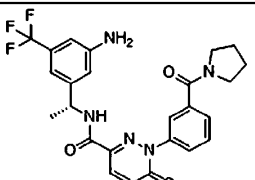
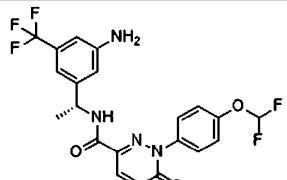
[1513]

188	 (R)-N-(1-(3-요오도페닐)에틸)-6-옥소-1-페닐-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.68 - 7.57 (m, 2H), 7.54-7.41 (m, 3H), 7.30-7.24 (m, 1H), 7.20-7.18 (d, 1H), 7.17-7.10 (m 2H), 5.07 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 1.46 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 446.2 [M+H] ⁺
189	 (R)-N-(1-(3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-1-(4-에톡시페닐)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.86-8.84 (m, 1H), 8.87-8.84 (m, 1H), 7.60-7.50 (m, 2H), 7.11 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.10-7.04 (m, 2H), 7.03-6.80 (m, 2H), 6.69 (m, 1H), 5.54 (s, 1H), 5.07-4.98 (m, 1H), 4.09 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 1.44 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.35 (t, J = 6.8 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 447.3 [M+H] ⁺
190	 6-옥소-N-[(1R)-1-[3-(펜타플루오로-λ 6-설파닐)페닐]에틸]-1-페닐-피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 1.50 (d, J = 7.2 Hz, 3 H) 5.22 (q, J = 7.6 Hz, 1 H) 7.14 (d, J = 10.0 Hz, 1 H) 7.48 (m, 1 H) 7.55 (m, 3 H) 7.67 (m, 3 H) 7.76 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1 H) 7.87 (d, J = 10.0 Hz, 1 H) 7.93 (s, 1 H) 9.03 (br d, J = 8.4 Hz, 1 H) ; LC/MS (ESI) m/z: 446.3 [M+H] ⁺
191	 N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로페닐]에틸]-1-(2-플루오로-3-피리딜)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.84 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.86 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.09 - 4.97 (m, 1H), 1.43 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z = 422.3 [M+H] ⁺

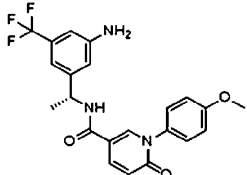
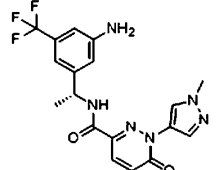
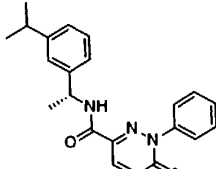
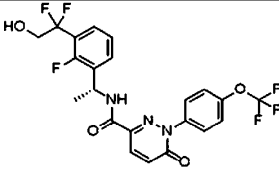
[1514]

192	 N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-2-메틸-프로필)-2-플루오로-페닐]에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.00 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.69 (br t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.62 - 7.53 (m, 2H), 7.49 - 7.40 (m, 2H), 7.32 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.25 - 7.15 (m, 2H), 5.38 (br t, J = 7.2 Hz, 1H), 5.33 (s, 1H), 1.45 (br d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.19 (br s, 6H); LC/MS (ESI) m/z: 464.3 [M+H] ⁺
193	 N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-2-메틸-프로필)-2-플루오로-페닐]에틸]-1-(2-메톡시-4-피리딜)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 1.6, 5.6 Hz, 1H), 7.46 - 7.41 (m, 1H), 7.36 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.28 - 7.28 (m, 1H), 7.29 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.72 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 5.41 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 3.96 - 3.89 (m, 5H), 1.50 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z: 449.3 [M+H] ⁺
194	 N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-2-메틸-프로필)-2-플루오로-페닐]에틸]-6-옥소-1-[3-(피롤리딘-1-카보닐)페닐]피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.91-7.82 (m, 2H), 7.78 (dt, J = 2.4, 4.4 Hz, 1H), 7.67-7.58 (m, 3H), 7.53-7.53 (m, 1H), 7.43 (br t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.31-7.23 (m, 1H), 7.15 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.71 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 5.40 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 3.96-3.86 (m, 2H), 3.47 (td, J = 6.4, 15.6 Hz, 4H), 1.91-1.78 (m, 4H), 1.47 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z: 515.4 [M+H] ⁺

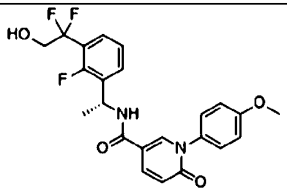
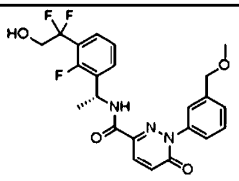
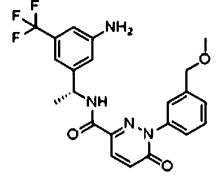
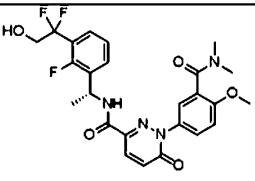
[1515]

195	 N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-1-[4-(디플루오로메톡시)페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.97 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.79-7.71 (m, 2H), 7.63 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.46-7.39 (m, 1H), 7.38-7.31 (m, 3H), 7.27 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.17-7.10 (m, 1H), 5.72 (s, 1H), 5.40 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 3.92 (t, J = 14.4 Hz, 2H), 1.47 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z: 484.3 [M+H] ⁺
196	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(2-메톡시-4-피리딜)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 1.6, 5.6 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 14.0 Hz, 2H), 6.71 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.05 (quin, J = 7.6 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 1.47 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.41-1.41 (m, 1H); LC/MS (ESI) m/z: 434.3 [M+H] ⁺
197	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1-[3-(피롤리딘-1-카보닐)페닐]피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.78 (dt, J = 2.0, 4.4 Hz, 1H), 7.63-7.58 (m, 2H), 7.15 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.07-4.99 (m, 1H), 3.43-3.43 (m, 4H), 1.90-1.79 (m, 4H), 1.44 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z: 500.4 [M+H] ⁺
198	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[4-(디플루오로메톡시)페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.77-7.72 (m, 2H), 7.52 (s, 0.25H), 7.36-7.31 (m, 2.50H), 7.16 (s, 0.47H), 7.15 (s, 0.25H), 7.14 (s, 0.52H), 6.82 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.56 (s, 2H), 5.04 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 1.44 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z: 469.3 [M+H] ⁺

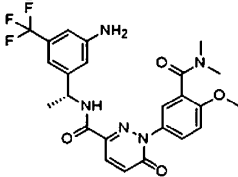
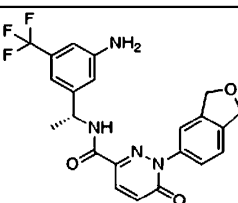
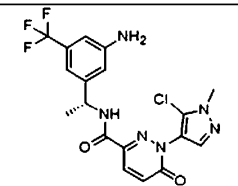
[1516]

199	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(4-메톡시페닐)-6-옥소-3-피리딘-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.57 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 2.4, 9.6 Hz, 1H), 7.43-7.34 (m, 2H), 7.11-7.04 (m, 2H), 6.75 (s, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.51 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.54 (s, 2H), 5.00 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 1.39 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z: 432.3 [M+H] ⁺
200	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(1-메틸피라졸-4-일)-6-옥소-3-피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.87 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.57 (s, 2H), 5.10 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 1.52 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z: 407.3 [M+H] ⁺
201	 N-[(1R)-1-[3-이소프로필페닐]에틸]-6-옥소-1-페닐-피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.79 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.71-7.63 (m, 2H), 7.56-7.50 (m, 2H), 7.49-7.43 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.24-7.16 (m, 2H), 7.14 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.12 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 2.85 (td, J = 6.8, 13.6 Hz, 1H), 1.47 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.18 (d, J = 6.8 Hz, 6H); LC/MS (ESI) m/z: 362.4 [M+H] ⁺
202	 N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-6-옥소-1-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.94-7.80 (m, 3H), 7.64 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.43 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.31-7.24 (m, 1H), 7.16 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.71 (br s, 1H), 5.41 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 3.92 (t, J = 14.4 Hz, 2H), 1.48 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z: 502.1 [M+H] ⁺

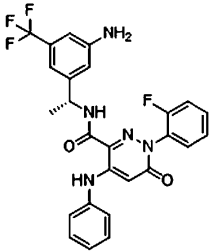
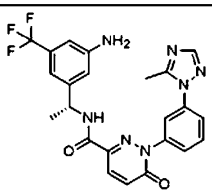
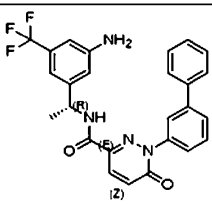
[1517]

203	 N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오토-2-하이드록시-에틸)-2-플루오토-페닐]에틸]-1-(4-메톡시페닐)-6-옥소-피리딘-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.70 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 2.8, 9.6 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.46-7.37 (m, 3H), 7.31-7.24 (m, 1H), 7.11-7.06 (m, 2H), 6.51 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.75 (br s, 1H), 5.35 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 3.92 (t, J = 14.4 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 1.43 (d, J = 7.2 Hz, 3H) LC/MS (ESI) m/z: 447.3 [M+H] ⁺
204	 N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오토-2-하이드록시-에틸)-2-플루오토-페닐]에틸]-1-[3-(메톡시메틸)페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ = 8.00 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.40-7.58 (m, 7H), 7.16-7.22 (m, 1H), 7.09 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.38-5.48 (m, 1H), 4.53-4.60 (m, 2H), 3.98-4.13 (m, 2H), 3.44 (s, 3H), 2.64-2.72 (m, 1H), 1.59 (s, 3H); LC/MS (ESI) m/z: 462.2 [M+H] ⁺
205	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오토메틸)페닐]에틸]-1-[3-(메톡시메틸)페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ = 8.01 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.41-7.55 (m, 4H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.89 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 5.19 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 4.53-4.55 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 1.54 (d, J = 6.8 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z: 447.2 [M+H] ⁺
206	 N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오토-2-하이드록시-에틸)-2-플루오토-페닐]에틸]-1-[3-(디메틸카바모일)-4-메톡시-페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.98 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.31 - 7.21 (m, 2H), 7.12 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.72 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 5.44 - 5.34 (m, 1H), 3.97 - 3.88 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 1.47 (d, J = 7.1 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z: 519.4 [M+H] ⁺

[1518]

207	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[3-(디메틸카바모일)-4-메톡시-페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.87 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.80 (br d, J = 13.2 Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.02 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 1.44 (d, J = 7.0 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 504.4 [M+H] ⁺
208	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(1,3-디하이드로이소벤조퓨란-5-일)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.62 - 7.49 (m, 2H), 7.46 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.07 - 4.99 (m, 5H), 1.44 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 445.4 [M+H] ⁺
209	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(5-클로로-1-메틸-피리다진-2-일)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.89 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.01 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 1.43 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 441.3 [M+H] ⁺

[1519]

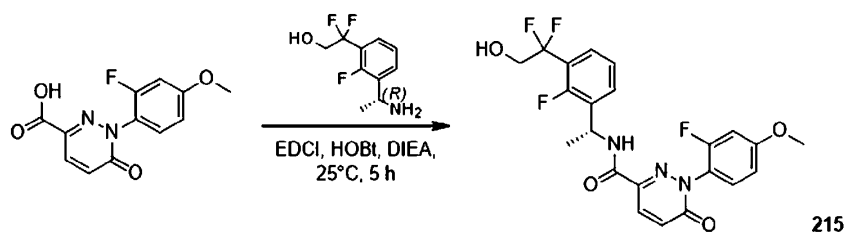
210	 N-[(1R)-1-[3-amino-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-4-아닐리노-1-(2-클루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.45 (d, J = 7.2 Hz, 3 H) 5.06 (m, 1 H) 5.57 (s, 2 H) 6.05 (s, 1 H) 6.71 (s, 1 H) 6.80 (br d, J = 11.6 Hz, 2 H) 7.24 (m, 1 H) 7.40 (m, 6 H) 7.54 (m, 1 H) 7.62 (m, 1 H) 9.15 (m, 1 H) 10.11 (s, 1 H) ; LC/MS (ESI) m/z: 512.4 [M+H] ⁺
211	 N-[(1R)-1-[3-amino-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[3-(5-메틸-1,2,4-트리아졸-1-일)페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.20 (s, 1H), 8.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.97 - 7.88 (m, 2H), 7.74 - 7.67 (m, 2H), 7.18 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.80 (br d, J = 13.6 Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.04 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.44 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 484.4 [M+H] ⁺
212	 N-[(1R)-1-[3-amino-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1-(3-페닐페닐)피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.95 - 7.89 (m, 2H), 7.80 - 7.75 (m, 1H), 7.72 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.67 - 7.61 (m, 2H), 7.52 - 7.47 (m, 2H), 7.43 - 7.38 (m, 1H), 7.17 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.53 (s, 2H), 5.04 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 1.44 (d, J = 6.8 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 351.4 [M+H] ⁺

[1520]	5-아미노-N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1-페닐-피리다진-3-카복사미드	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.51 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.52 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 7.45-7.40 (m, 1H), 7.00-6.77 (m, 4H), 6.76 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.54 (s, 2H), 5.00 (quin, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 1.42 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) <i>m/z</i> = 418.4 [M+H]⁺.
[1521]	N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-5-메틸-6-옥소-1-페닐-피리다진-3-카복사미드	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.79 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.53 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 7.43-7.43 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.54 (s, 2H), 5.03 (quin, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 2.19-2.17 (m, 3H), 1.44 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) <i>m/z</i> = 417.2 [M+H]⁺.

[1521] 실시예 215:

N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-1-(2-플루오로-4-메톡시-페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드

[1522]



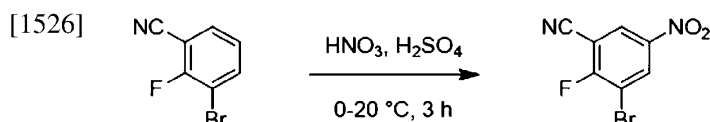
[1523] DMF (4 mL) 중의 1-(2-플루오로-4-메톡시-페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복실산 (125 mg, 473.11 μmol) 및 2-[3-[(1R)-1-아미노에틸]-2-플루오로-페닐]-2,2-디플루오로-에탄올 (120.96 mg, 473.11 μmol, HCl 염)의 용액에 DIEA (183.44 mg, 1.42 mmol, 247.22 μL), HOBT (127.86 mg, 946.22 μmol) 및 EDCI (181.39 mg, 946.22 μmol)를 첨가하고, 혼합물을 탈기시키고 N₂로 3회 퍼징한 후 N₂ 대기하에 25°C에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (30 mL)에 붓고, EtOAc (30 mL × 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수 (50 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축하여 조생성물을 수득하였고, 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (DCM 중 1% MeOH)로 정제하여 노란색 오일을 수득하였다. 이를 prep-HPLC (컬럼: Welch Xtimate C18 150*30mm*5um; 이동상: [물 (NH₃H₂O+NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 20%-60%, 28분)로 정제하였다. CH₃CN을 감압 하에서 제거하고, 남은 용매를 동결건조에 의해 제거하여 생성물인 실시예 215의 화합물 (20 mg, 9.08% 수율)를 흰색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.99 (br d, *J* = 8.0 Hz,

1H), 7.91 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 7.67 - 7.54 (m, 2H), 7.43 (br t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.31 - 7.24 (m, 1H), 7.16 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 7.08 (dd, $J = 2.8, 12.0$ Hz, 1H), 6.98 (dd, $J = 2.4, 9.2$ Hz, 1H), 5.71 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 5.41 (br t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.92 (br d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 1.47 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H); LC/MS (ESI) $m/z = 466.3$ $[M+H]^+$.

[1524] 실시예 216:

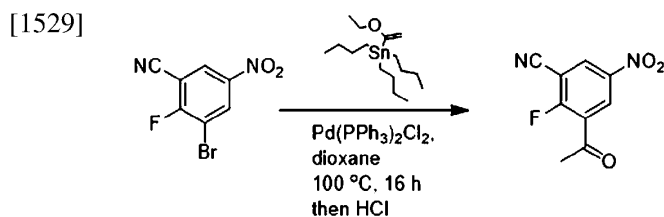
N-[(1R)-1-(5-아미노-3-시아노-2-플루오로-페닐)에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드

[1525] 단계 1: 3-브로모-2-플루오로-5-니트로-벤조니트릴의 합성



[1527] 황산 (40 mL) 중의 3-브로모-2-플루오로-벤조니트릴 (10 g, 50.00 mmol)의 용액에 질산 (17.520 g, 278.04 mmol, 12.51 mL)를 0°C에서 40분 동안 천천히 첨가하고, 20°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음물 (70 mL)에 붓고, EtOAc (40 mL X 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수 (50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고 감압 하에 농축하여 조생성물을 수득하였고, 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (DCM 중 14% MeOH)로 정제하여 3-브로모-2-플루오로-5-니트로-벤조니트릴 (7.57 g, 61.80% 수율)을 노란색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.92 (m, 1 H) 8.95 (m, 1 H).

[1528] 단계 2: 3-아세틸-2-플루오로-5-니트로-벤조니트릴의 합성

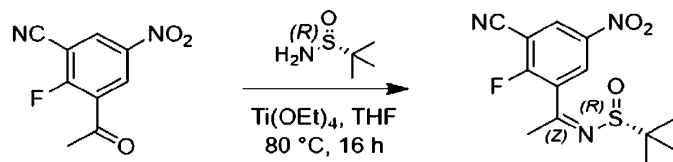


[1530] 디옥산 (50 mL) 중의 3-브로모-2-플루오로-5-니트로-벤조니트릴 (4.5 g, 18.37 mmol), 트리부틸(1-에톡시바이닐)스탄난 (7.67 g, 21.23 mmol, 7.16 mL)에 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (1.29 g, 1.84 mmol)과 TEA (3.72 g, 36.74 mmol, 5.11 mL)을 첨가하고 질소 분위기 하에서 100°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각하여 4 M HCl (30 mL)을 처리하고 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물 (50mL)을 붓고 EtOAc (50 mL X 3)로 추출하였다. Na_2SO_4 로 건조하고 필터하여 여액을 농축하였다. NaOH 수용액으로 물층의 pH를 9로 조절하였고, 차아염소산나트륨 (100 mL)을 천천히 첨가한 뒤 교반하였다. 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (PE 중 14% EtOAc)로 정제하여 3-아세틸-2-플루오로-5-니트로-벤조니트릴 (2.58 g, 67.45% 수율)을 노란색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.69 (d, $J = 4.0$ Hz, 3H) 8.77 (dd, $J = 6.0, 3.2$ Hz, 1H) 9.14 (dd, $J = 4.8, 2.8$ Hz, 1H).

[1531] 단계 3:

(NZ,R)-N-[1-(3-시아노-2-플루오로-5-니트로-페닐)에틸리덴]-2-메틸-프로판-2-설피나미드의 합성

[1532]

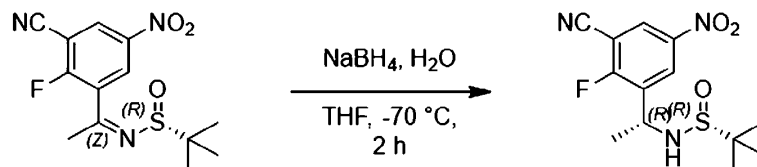


[1533] THF (25 mL) 중의 3-아세틸-2-플루오로-5-니트로-벤조니트릴 (2.58 g, 12.40 mmol)과 (R)-2-메틸프로판-2-설피나미드 (2.25 g, 18.59 mmol)의 용액에 $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (8.48 g, 37.19 mmol, 7.71 mL)를 첨가하였고, 질소 분위기 하에서 반응 혼합물을 80 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(30 mL)에 붓고 EtOAc (30 mL X 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수 (50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고 감압 하에 농축하여 조생성물을 수득하였고, 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (PE 중 14% EtOAc)로 정제하여 (NZ,R)-N-[1-(3-시아노-2-플루오로-5-니트로-페닐)에틸리덴]-2-메틸-프로판-2-설피나미드 (1.18 g, 30.58% 수율)를 노란색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.24 (s, 9 H) 2.75 (d, $J = 1.6$ Hz, 3H) 8.76 (br dd, $J = 5.6, 2.6$ Hz, 1 H) 9.04 (dd, $J = 4.4, 2.8$ Hz, 1H).

[1534] 단계 4:

(NZ,R)-N-[1-(3-시아노-2-플루오로-5-니트로-페닐)에틸리덴]-2-메틸-프로판-2-설피나미드의 합성

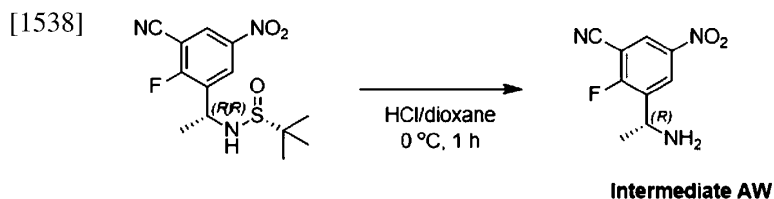
[1535]



[1536] THF (12 mL)와 H_2O (0.5 mL)중의 (NZ,R)-N-[1-(3-시아노-2-플루오로-5-니트로-페닐)에틸리덴]-2-메틸-프로판-2-설피나미드 (1.18 g, 3.79 mmol) 용액에 NaBH_4 (170 mg, 4.49 mmol)을 첨가하여 N_2 분위기 하에서 -70 °C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 20 °C에서 염화암모늄 수용액으로 토크하고 EtOAc (50 mL)로 희석하고 EtOAc (50 mL X 3)로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 여과하여 조생성물을 얻었다. 이를 prep-HPLC (컬럼: Phenomenex C18 75*30mm*3um; 이동상: [물($\text{NH}_3\text{H}_2\text{O} + \text{NH}_4\text{HCO}_3$)-ACN]; B%: 24%-56%, 11분)로 정제하였다. CH_3CN 을 감압 하에서 제거하고, 남은 용매를 동결건조에 의해 제거하여 (NZ,R)-N-[1-(3-시아노-2-플루오로-5-니트로-페닐)에틸리덴]-2-메틸-프로판-2-설피나미드 (156 mg, 13.08% 수율)를 노란색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.13 (s, 9H) 1.45 (s, 3H) 4.03 (q, $J = 7.2$ Hz, 1 H) 8.80 (dd, $J =$

6.0, 2.8 Hz, 1 H) 8.85 (m, 1H); LC/MS (ESI) m/z = 314.1 $[M+H]^+$.

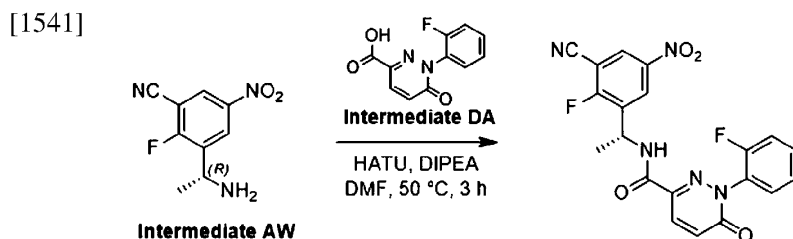
[1537] 단계 5: 3-[(1R)-1-아미노에틸]-2-플루오로-5-니트로-벤조니트릴의 합성



[1539] 4N HCl/디옥산(3 mL) 중의 (NZ,R)-N-[1-(3-시아노-2-플루오로-5-니트로-페닐)에틸리덴]-2-메틸-프로판-2-설피나미드 (156 mg, 497.85 μ mol)를 첨가하여 0 °C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 여과하여 중간체 AW (104 mg, 85.04% 수율, 염산염)를 노란색 고체로서 수득하였다. LC/MS (ESI) m/z = 210.1 $[M+H]^+$.

[1540] 단계 6:

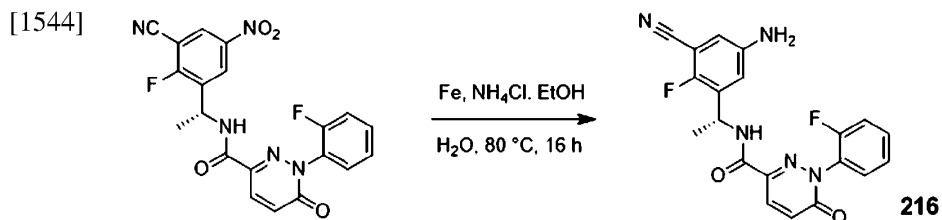
N-[1-(1R)-1-(3-시아노-2-플루오로-5-니트로-페닐)에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드의 합성



[1542] DMF (3 mL) 중의 중간체 AW (40 mg, 162.84 μ mol, 염산염) 및 중간체 DA (34.67 mg, 148.04 μ mol) 용액에 HATU (73.17 mg, 192.45 μ mol) 및 DIEA (57.40 mg, 444.11 μ mol, 77.36 μ L)를 첨가하고, N_2 하에서 50°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (30 mL)에 붓고, EtOAc (30 mL X 3) 로 추출하고, 유기층을 모아서 염수 (50 mL)로 세척한 후, 무수 Na_2SO_4 로 건조하고 감압 하에 농축하여 N-[1-(1R)-1-(3-시아노-2-플루오로-5-니트로-페닐)에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드 (120 mg, 55.27% 수율)를 노란색 오일로서 수득하였다. LC/MS (ESI) m/z = 426.0 $[M+H]^+$.

[1543] 단계 7:

N-[1-(1R)-1-(5-아미노-3-시아노-2-플루오로-페닐)에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드의 합성

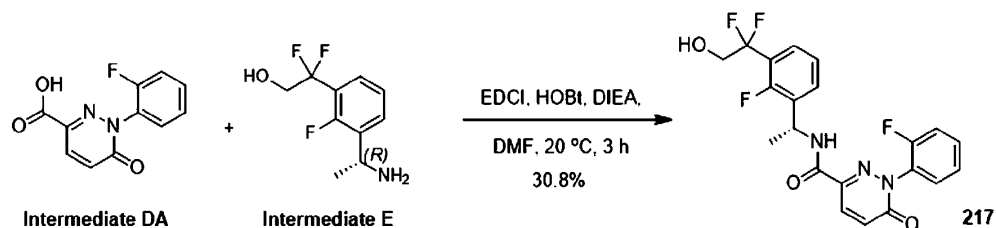


- [1545] EtOH (2.5 mL) 및 H₂O (0.5 mL) 중의 N-[(1R)-1-(3-시아노-2-플루오로-5-니트로-페닐)에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드 (120.00 mg, 282.12 μ mol) 용액에 Fe (78.78 mg, 1.41 mmol) 및 NH₄Cl (75.46 mg, 1.41 mmol)를 첨가하고, N₂ 하에서 85°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하였고 여과액을 감압 농축하였으며, 이를 prep-HPLC (컬럼: Phenomenex C18 75*30mm*3 μ m; 이동상: [물(NH₃H₂O+NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 24%-54%, 14분)로 정제하였다. CH₃CN을 감압 하에서 제거하고, 남은 용매를 동결건조에 의해 제거하여 실시예 216의 화합물 (6.8 mg, 16.02, 5.68% 수율)을 노란색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.42 (d, *J* = 7.2 Hz, 3 H) 5.18 (quin, *J* = 7.2 Hz, 1 H) 5.45 (s, 2 H) 6.72 (dd, *J* = 4.8, 2.81 Hz, 1 H), 6.87 (dd, *J* = 6.4, 2.75 Hz, 1 H) 7.19 (d, *J* = 10.0 Hz, 1 H) 7.44 (m, 2 H) 7.59 (m, 1 H) 7.69 (td, *J* = 7.6, 1.56 Hz, 1 H) 7.93 (d, *J* = 10.0 Hz, 1 H) 9.00 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H); LC/MS (ESI) *m/z* = 396.3 [M+H]⁺.

[1546] 실시예 217:

N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드

[1547]



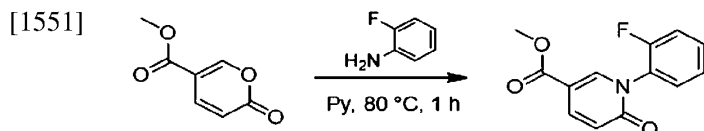
- [1548] DMF (2 mL) 중의 중간체 DA (30.13 mg, 128.66 μ mol) 및 중간체 E (31.02 mg, 141.52 μ mol)의 용액에 EDCI (49.33 mg, 257.32 μ mol), HOBt (34.77 mg, 257.32 μ mol) 및 DIEA (49.88 mg, 385.98 μ mol, 67.23 μ L)를 첨가하고, 반응용기의 진공과 질소가스 퍼징 과정을 세번 수행한 후, 25°C에서 3시간 동안 교반하였다. 출발물질의 소비와 생성물의 질량을 LC/MS 로 확인 후, 반응 혼합물을 물 (30 mL)에 붓고 EtOAc로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수로 세척하고 Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축하여 조생성물을 수득하였다. 이를 prep-HPLC (column: Phenomenex C18 75*30mm*3 μ m; mobile phase:

[water(NH₃H₂O+NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 22%-52%, 14 min) 로 정제 후, 생성물 혼합용액은 동결건조 조건하에서 실시예 217의 화합물 (17.3 mg, 수율 30.8%)을 분홍색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.69 (dt, *J* = 1.6, 7.6Hz, 1H), 7.64 - 7.56 (m, 2H), 7.49 - 7.40 (m, 3H), 7.27 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.71 (br s, 1H), 5.40 (quin, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.91 (t, *J* = 14.4 Hz, 2H), 1.46 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) *m/z* = 436.0 [M+H]⁺

[1549] 실시예 218:

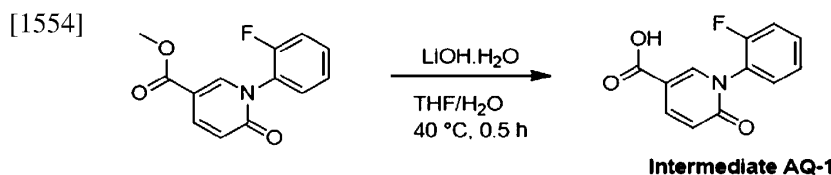
N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리딘-3-카복사미드

[1550] 단계 1: 메틸 1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리딘-3-카복실레이트의 합성



[1552] 피리딘 (180 mL) 중의 메틸 6-옥소피란-3-카복실레이트 (18 g, 116.79 mmol) 및 2-플루오로아닐린 (14.28 g, 128.47 mmol, 12.41 mL)의 혼합물을 60°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 농축하여 잔사를 수득하였으며, 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (PE 중 11% EtOAc)로 정제하여 메틸 1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리딘-3-카복실레이트 (11 g, 21.19% 수율, 55.61% 순도)을 노란색 오일로 수득하였다. LC/MS (ESI) $m/z = 247.9$ $[M+H]^+$.

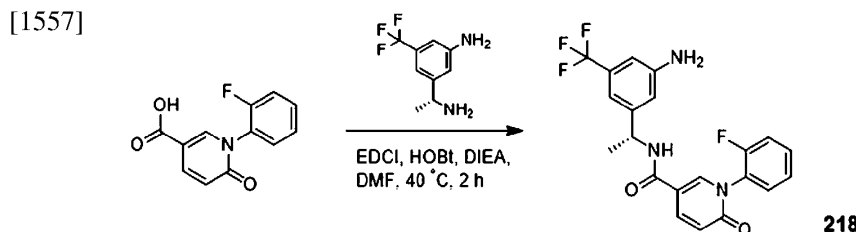
[1553] 단계 2: 1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리딘-3-카복실산의 합성



[1555] THF (180 mL) 중 메틸 1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리딘-3-카복실레이트 (10 g, 40.45 mmol)의 용액에 LiOH·H₂O (5.09 g, 121.35 mmol) 및 H₂O (40 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 40°C에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (50 mL)에 붓고 EtOAc (40 mL × 2)로 추출하였다. 유기층을 제거하고, 1N HCl 수용액을 이용하여 혼합물을 pH 3-4로 조정한 뒤 EtOAc (50 mL × 7)로 추출하였다, 조합한 유기층을 염수 (60 mL × 6)로 세척하고 Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축하였고 조생성물을 20 °C에서 EtOAc (20 mL)로 재결정, 필터하여 중간체 AQ-1 (4.4 g, 38.52% 수율, 82.59% 순도)을 노란색 고체로서 수득하였다. LC/MS (ESI) $m/z = 234.1$ $[M+H]^+$.

[1556] 단계 3:

N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리딘-3-카복사미드의 합성

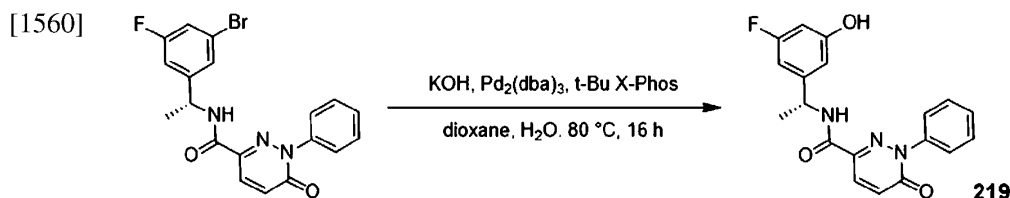


[1558] DMF (60 mL) 중의 1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리딘-3-카복실산 (4.4 g, 18.87 mmol) 및 3-[(1R)-1-아미노에틸]-5-(트리플루오로메틸)아닐린 (4.09 g, 16.98

mmol, HCl 염)의 용액에 DIEA (7.32 g, 56.61 mmol, 9.86 mL), HOBt (3.82 g, 28.30 mmol) 및 EDCI (5.43 g, 28.30 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 탈기시키고 N₂로 3회 퍼징한 후 N₂ 대기하에 40 °C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (30mL)에 붓고, EtOAc (30 mL × 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수 (50 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축하여 조생성물을 수득하였고, 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (PE 중 73% EtOAc)로 정제하여 주요 생성물인 실시예 218의 화합물 (4.40 g, 55.27% 수율)을 오프-화이트색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.59 (br d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.38 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.99 (dd, *J* = 2.4, 9.6 Hz, 1H), 7.66 - 7.53 (m, 2H), 7.52 - 7.34 (m, 2H), 6.76 (s, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.57 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.58 (s, 2H), 5.00 (br t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 1.39 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) *m/z* = 421.3 [M+H]⁺.

[1559] 실시예 219:

N-[(1R)-1-(3-플루오로-5-하이드록시-페닐)에틸]-6-옥소-1-페닐-피리다진-3-카복사미드



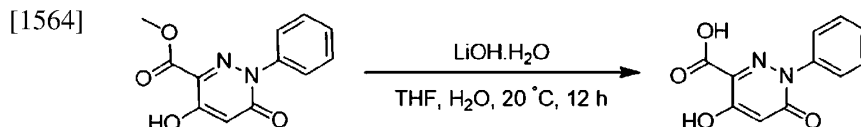
[1561] 디옥산 (1 mL) 및 H₂O (0.6 mL) 중

N-[(1R)-1-(3-브로모-5-플루오로-페닐)에틸]-6-옥소-1-페닐-피리다진-3-카복사미드 (125 mg, 0.300 mmol), KOH (84.2 mg, 1.50 mmol), t-Bu X-Phos (15.3 mg, 0.0360 mmol, 0.12 eq) 및 Pd₂(dba)₃ (11.0 mg, 0.0120 mmol, 0.04 eq)의 혼합물을 탈기하고 N₂로 3회 퍼징한 후, 혼합물을 80 °C에서 16 시간 동안 N₂ 분위기 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (20 mL)에 붓고 EtOAc (30 mL X 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (20 mL X 3)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 조생성물을 얻었다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (50% EtOAc in PE)로 정제하여 잔사를 얻고, prep-HPLC (C18-6 100*30mm*5um; mobile phase: [물 (FA)-ACN]; B%: 32%-62%, 15min)로 정제하였다. 대부분의 CH₃CN를 감압 하에서 제거하고, 잔여 용매를 동결건조로 제거하여 실시예 219의 화합물 (15.4 mg, 13.54% 수율)을 밝은 황색 고체로 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 9.84 (s, 1H), 8.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.70-7.62 (m, 2H), 7.57-7.51 (m, 2H), 7.50-7.44 (m, 1H), 7.14 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.65-6.58 (m, 2H), 6.40 (td, *J* = 2.4, 10.8 Hz, 1H), 5.03 (quin, *J* = 7.2 Hz, 1H), 1.43 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) *m/z* = 354.1[M+H]⁺.

[1562] 실시예 220:

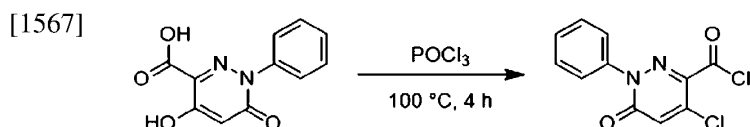
N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-4-클로로-6-옥소-1-페닐-피리다진-3-카복사미드

[1563] 단계 1: 4-하이드록시-6-옥소-1-페닐-피리다진-3-카복실산의 합성



[1565] 제조예 8의 단계 2에서 수득된 메틸 4-하이드록시-6-옥소-1-페닐-피리다진-3-카복실레이트를 실시예 76의 단계 1과 동일한 방법으로 반응시켜서 4-하이드록시-6-옥소-1-페닐-피리다진-3-카복실산을 제조하였다.

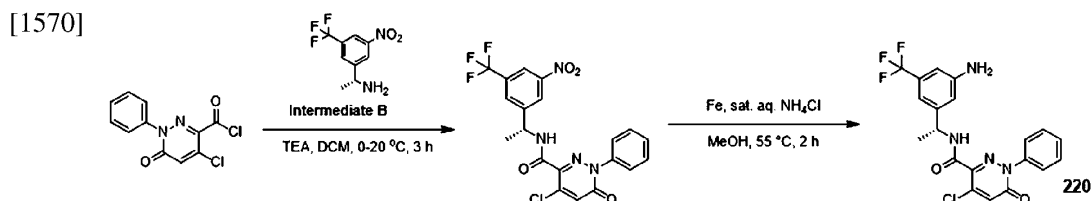
[1566] 단계 2: 4-클로로-6-옥소-1-페닐-피리다진-3-카보닐 클로라이드의 합성



[1568] POCl₃ (9.90 g, 64.6 mmol, 6.00 mL) 중 4-하이드록시-6-옥소-1-페닐-피리다진-3-카복실산 (400 mg, 1.72 mmol)의 용액을 100 °C에서 4 시간 동안 N₂ 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 4-클로로-6-옥소-1-페닐-피리다진-3-카보닐 클로라이드 (450 mg, 조생성물)를 갈색 오일로 얻고 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. MS (ESI) m/z = 265.0 [M-2-H]⁺.

[1569] 단계 3 및 4:

N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-4-클로로-6-옥소-1-페닐-피리다진-3-카복사미드의 합성

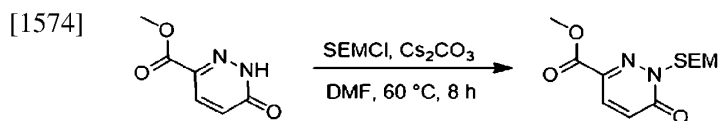


[1571] 실시예 20의 단계 3 및 4와 동일한 방법으로 실시예 220의 화합물 (28.0 mg, 39.90% 수율)을 백색 고체로 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 9.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.63-7.57 (m, 2H), 7.56-7.49 (m, 3H), 7.49-7.44 (m, 1H), 6.79 (d, J = 14.0 Hz, 2H), 6.72 (s, 1H), 5.57 (s, 2H), 4.96 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 1.40 (d, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 437.3 [M+H]⁺.

[1572] 실시예 221:

N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1H-피리다진-3-카복사미드

[1573] 단계 1: 메틸 6-옥소-1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)피리다진-3-카복실레이트의 합성

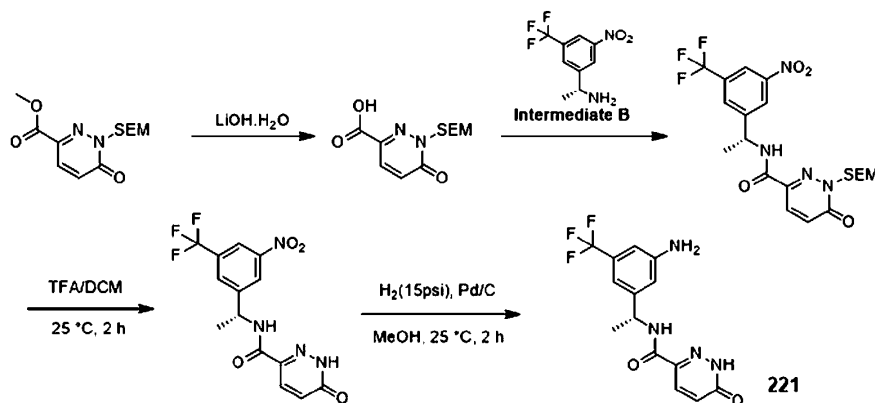


[1575] DMF (15 mL) 중 메틸 6-옥소-1H-피리다진-3-카복실레이트 (1 g, 6.49 mmol)의 용액에 Cs₂CO₃ (6.34 g, 19.46 mmol) 및 2-(클로로메톡시)에틸-트리메틸-실란 (2.70 g, 16.22 mmol, 2.87 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 60 °C에서 8 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (20 mL)에 붓고 EtOAc (30 mL X3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (20 mL X 3)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 조생성물을 얻었다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (1% EtOAc in PE)로 정제하여 메틸 6-옥소-1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)피리다진-3-카복실레이트 (650 mg, 34.22% 수율)를 밝은 황색 오일로 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 7.83 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 5.54 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.76-3.72 (m, 2H), 1.19-1.09 (m, 2H), 0.08 (s, 9H); MS (ESI) *m/z* = 227.0 [M+H]⁺.

[1576] 단계 2 내지 5:

N-[1(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1H-피리다진-3-카복사미드의 합성

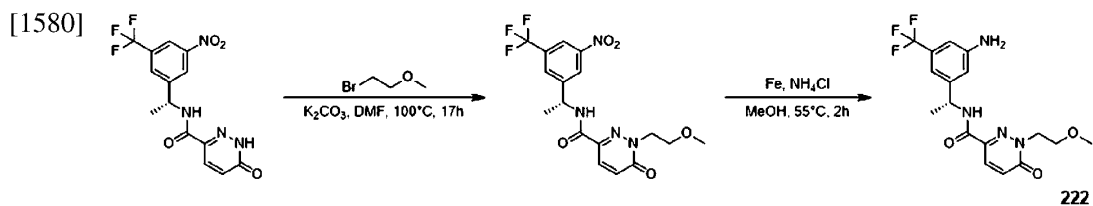
[1577]



[1578] 실시예 79의 단계 4와 5의 순서를 서로 바꾸고, 실시예 79의 단계 4에서 Pt-V/C 대신 Pd/C 촉매를 사용하여 실시예 79의 단계 2 내지 5와 유사한 방법으로 실시예 221의 화합물 (25.7 mg, 46.77% 수율)을 백색 고체로 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 9.67 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 9.12 (br s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.32 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.95 (q, *J* = 9.6 Hz, 2H), 2.08 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) *m/z* = 327.3 [M+H]⁺.

[1579] 실시예 222:

N-[1(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(2-메톡시에틸)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드



[1581] 실시예 221의 단계 4에서 수득된

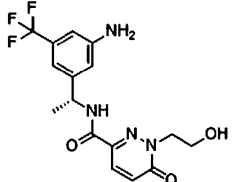
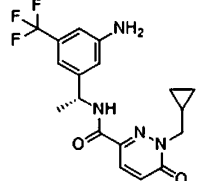
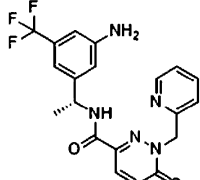
1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1H-피리다진-3-카복사미드 및 1-브로모-2-메톡시-에탄을 실시예 118의 단계 1 및 실시예 89의 단계 4와 동일한 방식으로 반응시켜서 실시예 222의 화합물 (10.3 mg, 32.53% 수율)을 흰색 고체로 수득하였다. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 8.81 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 16.4 Hz, 2H), 6.71 (s, 1H), 5.57 (s, 2H), 5.09 - 5.00 (m, 1H), 4.36 - 4.29 (m, 2H), 3.77 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.25 (s, 3H), 1.47 (d, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 385.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1582] 실시예 223 내지 228

[1583] 목적 화합물의 구조에 상응하는 적절한 출발 물질을 사용하여 실시예 222와 동일한 방법으로 실시예 223 내지 228의 화합물을 수득하였다.

[1584] [표 12]

[1585]

No.	Structure/Name	Spectral Data
223	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(2-하이드록시에틸)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.78 (br d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.81 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 7.00 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.56 (s, 2H), 5.04 (quin, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 4.87 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 4.28 - 4.16 (m, 2H), 3.80 (q, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 1.48 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) <i>m/z</i> : 371.1 [M+H] ⁺
224	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(사이클로프로필메틸)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.81 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 7.01 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.57 (s, 2H), 5.09 - 4.99 (m, 1H), 4.07 - 3.93 (m, 2H), 1.47 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.42 - 1.34 (m, 1H), 0.53 - 0.41 (m, 4H); LC/MS (ESI) <i>m/z</i> : 381.1 [M+H] ⁺
225	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1-(2-피리딜메틸)피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.44 (d, <i>J</i> = 7.00 Hz, 3H) 5.02 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H) 5.41-5.51 (m, 2H) 5.55 (s, 2H) 6.70 (s, 1H) 6.79 (br d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H) 7.06 (d, <i>J</i> = 10 Hz, 1H) 7.25-7.32 (m, 2H) 7.77 (td, <i>J</i> = 7.6, 1.69 Hz, 1H) 7.89 (d, <i>J</i> = 10 Hz, 1H) 8.48 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H) 8.85 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H); LC/MS (ESI) <i>m/z</i> : 418.3 [M+H] ⁺

[1586]	N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(2-플루오로에틸)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.86 - 8.77 (m, 1H), 7.89 - 7.80 (m, 1H), 7.04 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.80 (br d, J = 11.2 Hz, 2H), 6.71 (s, 1H), 5.56 (s, 2H), 5.04 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.95 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.84 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.52 - 4.40 (m, 2H), 1.47 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z: 373.3 [M+H] ⁺
[1587]	N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-벤질-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.39 - 7.29 (m, 5H), 7.03 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.57 (s, 2H), 5.33 (s, 2H), 5.04 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 1.48 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z: 417.3 [M+H] ⁺
[1588]	N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-메틸-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.56 (s, 2H), 5.07 - 4.97 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 1.46 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z: 341.3 [M+H] ⁺

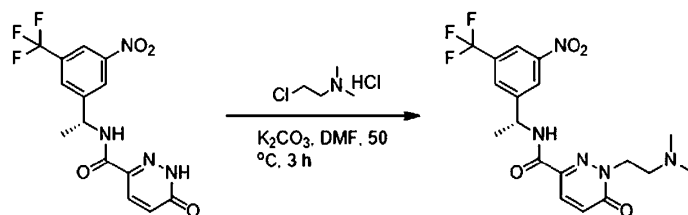
[1587] 실시예 229:

N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[2-(디메틸아미노)에틸]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드

[1588] 단계 1:

1-[2-(디메틸아미노)에틸]-N-[(1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드의 합성

[1589]



[1590] 실시예 221의 단계 4에서 수득된

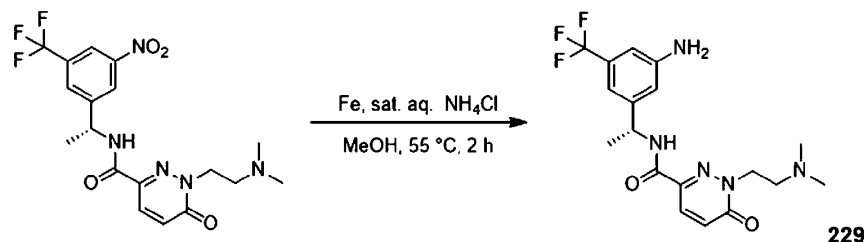
N-[(1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1H-피리다진-3-카복사미드 (30.0 mg, 0.0842 mmol)의 DMF (1.5 mL) 중의 용액에 K₂CO₃ (34.9 mg, 0.253 mmol) 및 2-클로로-N,N-디메틸-에탄아민 (18.2 mg, 0.126 mmol, HCl)을

첨가하였다. 혼합물을 50 °C에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (20 mL)에 붓고 EtOAc (30 mL X3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (20 mL X3)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 1-[2-(디메틸아미노)에틸]-N-[(1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드 (35 mg, 94.33% 수율)를 황색 오일로 얻고 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. MS (ESI) m/z = 428.2 [M+H]⁺.

[1591] 단계 2:

N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[2-(디메틸아미노)에틸]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드의 합성

[1592]



[1593] 실시예 20의 단계 4와 동일한 방법으로 실시예 229의 화합물 (28.0 mg, 39.90% 수율)을 백색 고체로 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 8.82 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.57 (s, 2H), 5.04 (quin, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.39-4.21 (m, 2H), 3.11-2.68 (m, 2H), 2.38-2.10 (m, 6H), 1.47 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 398.4 [M+H]⁺.

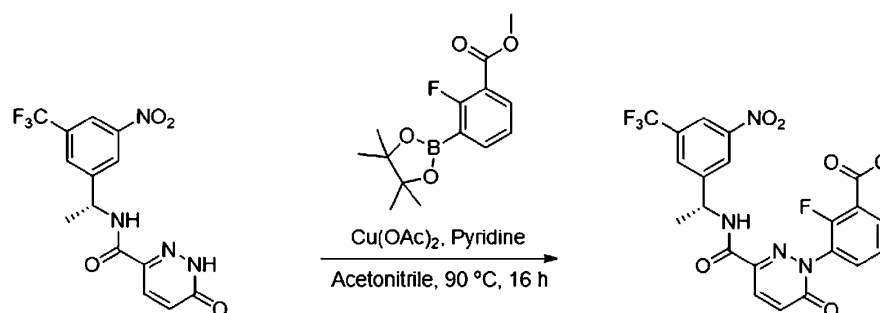
[1594] 실시예 230:

(R)-1-(2-플루오로-3-(피롤리딘-1-카보닐)페닐)-N-(1-(3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사마이드

[1595] 단계 1: 메틸

(R)-2-플루오로-3-(3-((1-(3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)카바모일)-6-옥소피리다진-1(6H)-일)벤조에이트의 합성

[1596]



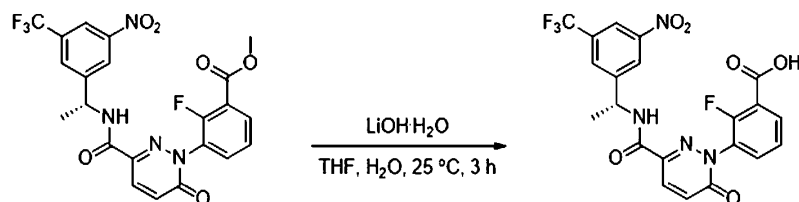
[1597] CH₃CN (8.64 mL) 중의, 실시예 221의 단계 4에서 수득된 화합물 (400 mg, 1.12 mmol), 메틸 2-플루오로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (472 mg,

1.68 mmol), Cu(OAc)₂ (204 mg, 1.12 mmol), 피리딘 (362 μ L, 4.49 mmol) 혼합물을 90°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (20 mL)에 붓고, EtOAc로 추출하였다. 조합한 유기층을 황산구리오투수염 수용액으로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축하여 조생성물을 수득하였고, 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (60% EtOAc in Hexane)로 정제하여 메틸 (R)-2-플루오로-3-(3-((1-(3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)카바모일)-6-옥소피리다진-1(6H)-일)벤조에이트 (114 mg, 19.97% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.40 (s, 2H), 8.15-8.11 (m, 1H), 8.02 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.69-7.65 (m, 1H), 7.44-7.39 (m, 1H), 7.29 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.32 (quin, *J* = 7.1 Hz, 1H), 1.65 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) *m/z* = 509.0 [M+H]⁺.

[1598] 단계 2:

(R)-2-플루오로-3-(3-((1-(3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)카바모일)-6-옥소피리다진-1(6H)-일)벤조산의 합성

[1599]



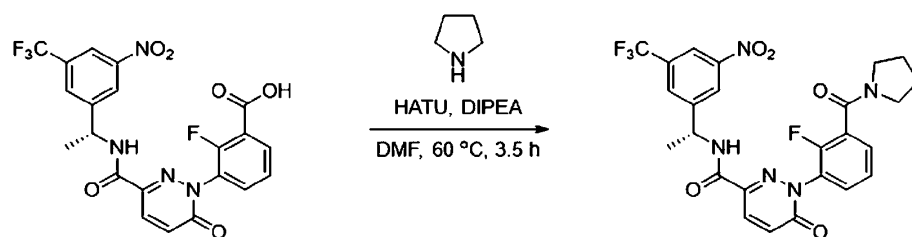
[1600] THF (2.24 mL) 및 H₂O (1.12 mL) 중의 메틸

(R)-2-플루오로-3-(3-((1-(3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)카바모일)-6-옥소피리다진-1(6H)-일)벤조에이트 (114 mg, 0.224 mmol)의 용액에 LiOH·H₂O (28.2 mg, 0.673 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물에 붓고 EtOAc로 추출하였다. 수층을 1N HCl 수용액으로 pH 3 내지 4로 조정된 뒤, EtOAc (10 mL X 2)로 추출하였다. 유기층을 물 (20 mL) 및 염수 (20 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 농축하여 (R)-2-플루오로-3-(3-((1-(3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)카바모일)-6-옥소피리다진-1(6H)-yl)벤조산 (112 mg, 100% 수율)을 백색 고체로 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.20 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.02 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.95-7.88 (m, 2H), 7.51 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.36 (quin, *J* = 7.2 Hz, 1H), 1.52 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) *m/z* = 493.0 [M-H]⁺.

[1601] 단계 3:

(R)-1-(2-플루오로-3-(피롤리딘-1-카보닐)페닐)-N-(1-(3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사마이드의 합성

[1602]



[1603]

DMF (192 μ L) 중

(R)-2-플루오로-3-(3-((1-(3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)카바모일)-6-옥소피리다진-1(6H)-yl)벤조산 (19 mg, 38.4 μ mol), 피롤리딘 (9.47 μ L, 115 μ mol), DIPEA (26.8 μ L, 154 μ mol) 및 HATU (13.6 mg, 57.7 μ mol)의 혼합물을 탈기하고 N₂로 3회 퍼징한 후, 혼합물을 60 °C에서 3.5 시간 동안 N₂ 분위기 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (10 mL)에 붓고 EtOAc (10 mL X 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (10 mL X 4)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 조생성물을 얻었다. 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (5% MeOH in DCM)로 정제하여

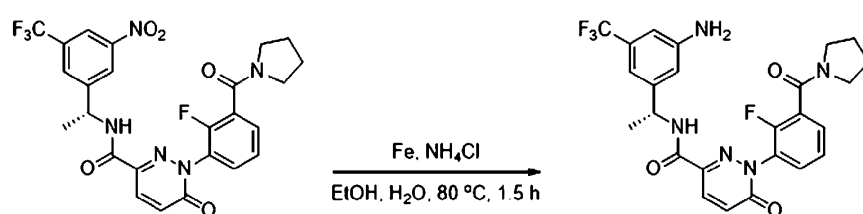
(R)-1-(2-플루오로-3-(피롤리딘-1-카보닐)페닐)-N-(1-(3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사마이드 (19 mg, 90.30% 수율)를 연한 노란색 고체로 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.41 (s, 2H), 8.02 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.61-7.58 (m, 1H), 7.55-7.51 (m, 1H), 7.40 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.31 (quin, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.67 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.40 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.02-1.90 (m, 4H), 1.66 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) *m/z* = 548.1 [M+H]⁺.

[1604]

단계 4:

(R)-1-(2-플루오로-3-(피롤리딘-1-카보닐)페닐)-N-(1-(3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사마이드의 합성

[1605]



230

[1606]

EtOH (0.347 mL) 및 H₂O (69.4 μ L) 중의

(R)-1-(2-플루오로-3-(피롤리딘-1-카보닐)페닐)-N-(1-(3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사마이드 (19 mg, 34.7 μ mol) 용액에 Fe (19.4 mg, 0.347 mmol) 및 NH₄Cl (18.6 mg, 0.347 mmol)를 첨가하고, 80°C에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 여액을 감압 하에 농축한 후, 증류수 (10 mL)을 첨가하고, EtOAc로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조하고 감압하에 농축하여

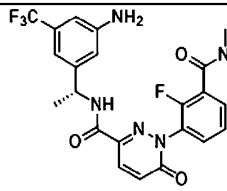
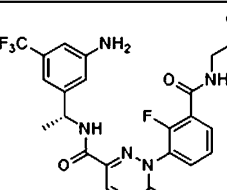
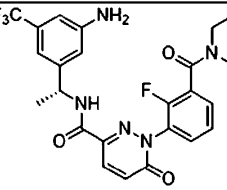
조생성물을 수득하였으며, 이를 prep-HPLC (XBridge® Prep C18 19*250 mm*5 μ m, 이동상: [물-ACN]; B%: 50%-80%, 7분)로 정제하였다. CH₃CN을 감압 하에서 제거하고, 남은 용매를 동결건조에 의해 제거하여 실시예 230의 화합물 (1.8 mg, 10.02% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.97 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.78-7.75 (m, 1H), 7.61-7.58 (m, 1H), 7.47 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.79 (br d, *J* = 14.4 Hz, 2H), 6.69 (s, 1H), 5.56 (s, 2H), 5.04-5.01 (m, 1H), 3.50-3.47 (m, 2H), 3.26-3.23 (m, 2H), 1.90-1.83 (m, 4H), 1.43 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) *m/z* = 518.2 [M+H]⁺.

[1607] 실시예 **231** 내지 **234**

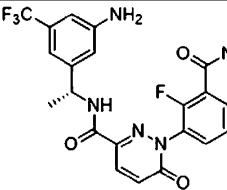
[1608] 목적 화합물의 구조에 상응하는 출발물질 및 중간체를 사용하여 실시예 230과 유사한 방법으로 하기 표의 화합물을 제조하였다. 한편, 실시예 232 내지 234의 화합물 제조 시에는 정제 방법을 prep-HPLC에서 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 변경하였다.

[1609] [표 13]

[1610]

No.	Structure/Name	Spectral Data
231	 (R)-N-(1-(3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-1-(2-플루오로-3-(메틸카바모일)페닐)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.94 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.44-8.43 (m, 1H), 7.96 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.80-7.73 (m, 2H), 7.46 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.79 (br d, J = 15.6 Hz, 2H), 6.69 (s, 1H), 5.56 (s, 2H), 5.02 (quin, J = 7.5 Hz, 1H), 2.78 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 1.42 (d, J = 6.8 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 478.2 [M+H] ⁺
232	 (R)-N-(1-(3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-1-(2-플루오로-3-(2-메톡시에틸)카바모일)페닐)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.94 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.54-8.52 (m, 1H), 7.96 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.80-7.72 (m, 2H), 7.46 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.79 (br d, J = 15.6 Hz, 2H), 6.69 (s, 1H), 5.56 (s, 2H), 5.02 (quin, J = 7.5 Hz, 1H), 3.47-3.43 (m, 4H), 3.26 (s, 3H), 1.42 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 522.2 [M+H] ⁺
233	 (R)-N-(1-(3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-1-(2-플루오로-3-(모르폴린-4-카보닐)페닐)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.82-7.77 (m, 1H), 7.63-7.59 (m, 1H), 7.50 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.79 (br d, J = 13.6 Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 5.56 (s, 2H), 5.03 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 3.66 (s, 4H), 3.56 (s, 2H), 3.30-3.27 (m, 2H), 1.43 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 534.2 [M+H] ⁺

[1611]

234	 (R)-N-(1-(3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-1-(3-(에틸카바모일)-2-플루오로페닐)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.50 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.79-7.71 (m, 2H), 7.45 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.78 (br d, J = 15.2 Hz, 2H), 6.69 (s, 1H), 5.56 (s, 2H), 5.02 (quin, J = 7.4 Hz, 1H), 3.31-3.24 (m, 2H), 1.42 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.11 (t, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 492.2 [M+H] ⁺
-----	--	---

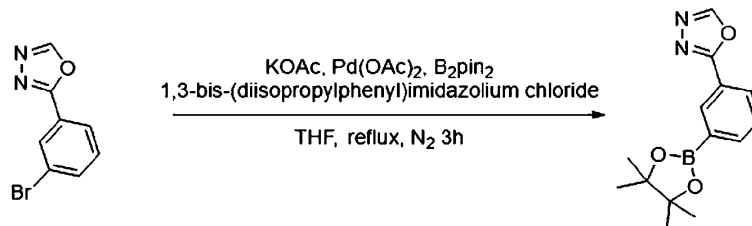
[1612] 실시예 235:

N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[3-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)페닐]-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드

[1613] 단계 1:

2-[3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]-1,3,4-옥사디아졸

[1614]



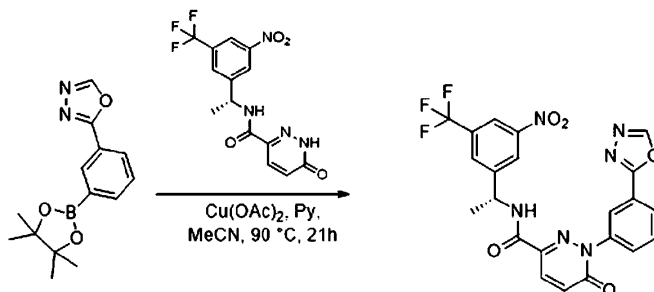
[1615] THF (3.2 mL) 중에 2-(3-브로모페닐)-1,3,4-옥사디아졸 (570 mg, 2.53 mmol) 용액에 비스(피나콜라토)디보란 (753 mg, 2.96 mmol), 1,3-비스-(디아이소프로필페닐)-이미다졸륨 클로라이드 (65 mg, 0.152 mmol), Pd(OAc)₂ (17 mg, 0.076 mmol) 및 KOAc (621 mg, 6.33 mmol)를 첨가하고 혼합물을 탈기하고 2분 동안 N₂로 퍼징한 후, 75°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 상온으로 냉각시킨 뒤, DCM으로 희석시켜 셀라이트로 여과하였다. 여액을 감압 농축시켜 조생성물을 얻었다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여

2-[3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]-1,3,4-옥사디아졸 (580 mg, 84%)를 황백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.51 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.20 (dt, *J* = 7.6, 4.0 Hz, 1H), 7.99 (dt, *J* = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.37 (br, 1H), 7.54 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 1.37 (s, 12 H); LC/MS (ESI)*m/z* = 273.0 [M+H]⁺.

[1616] 단계 2:

N-[(1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[3-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)페닐]-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드

[1617]



[1618] 아세트니트릴 (4 mL) 중에

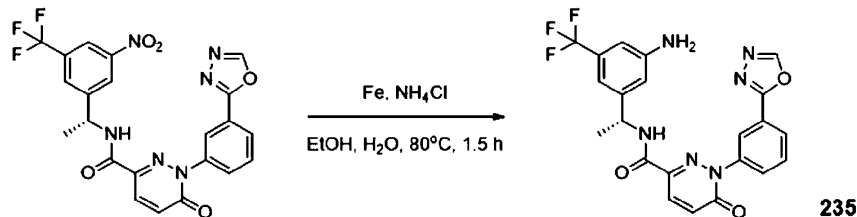
2-[3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥소보롤란-2-일)페닐]-1,3,4-옥사디아졸 (100 mg, 0.281 mmol), 실시예 221의 단계 4에서 수득된 화합물 (191 mg, 0.702 mmol), Cu(OAc)₂ (51 mg, 0.281 mmol) 및 pyridine (0.09 mL, 1.12 mmol)을 첨가하여 공기중에서 90 °C에서 21시간 동안 교반하였다. 반응물을 상온으로 냉각시킨 뒤 감압 여과하였다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 N-[(1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[3-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)페닐]-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드 (81 mg, 58%)를 황백색의

고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.53 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.32 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.21 (dt, $J = 8.0, 1.4$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.84 (dt, $J = 2.0, 1.0$ Hz, 1H), 7.73 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 5.35 (quin., $J = 7.1, 14.3$ Hz, 1H), 1.67 ($J = 7.2$ Hz, 3H).

[1619] 단계 3:

N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[3-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)-페닐]-6-옥소-1,6-디하이드로피라다진-3-카복사미드

[1620]



[1621] EtOH (0.8 mL) 및 H_2O (0.16 mL) 중

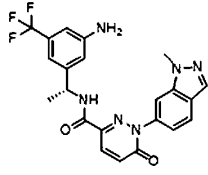
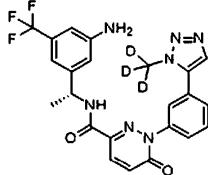
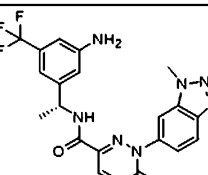
N-[(1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[3-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)페닐]-6-옥소-1,6-디하이드로피라다진-3-카복사미드 (40 mg, 0.0799 mmol), Fe (45 mg, 0.799 mmol), NH_4Cl (43 mg, 0.799 mmol)의 혼합물을 탈기하고 N_2 로 퍼징한 후, 혼합물을 80 °C에서 1.5 시간 동안 N_2 분위기 하에서 교반하였다. 혼합물을 여과한 후, 여액을 물에 쏟아 DCM을 이용하여 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 여과하여 조생성물을 얻었다. 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 실시예 235의 화합물 (12.7 mg, 34% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9.42 (s, 1H), 8.94 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.35 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.13 (dt, $J = 7.6, 1.4$ Hz, 1H), 7.99-7.96 (m, 1H), 7.92 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.80 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.56 (s, 2H), 5.05 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 1.44 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H). LC/MS: m/z 471.16 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES). LC/MS (ESI) m/z = 471.2 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

[1622] 실시예 236 내지 239

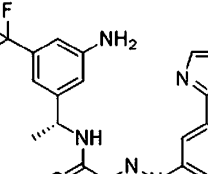
[1623] 실시예 235와 동일한 방법으로 하기 표의 화합물을 제조하였다.

[1624] [표 14]

[1625]

No	Structure / Name	Spectral Data
236	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(1-메틸-1H-인다졸-6-일)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 16.0 Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 5.56 (s, 2H), 5.05 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 1.44 (d, J = 7.2 Hz, 3H). LC/MS (ESI) m/z = 457.2 [M+H] ⁺
237	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[3-(3-(트리플루오로메틸)트리아졸-4-일)페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.92 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.88 - 7.81 (m, 1H), 7.76 - 7.69 (m, 2H), 7.19 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.81 (br d, J = 13.2 Hz, 2H), 6.72 (s, 1H), 5.57 (s, 2H), 5.05 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 1.44 (d, J = 7.2 Hz, 3H). LC/MS (ESI) m/z = 487.2 [M+H] ⁺
238	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(1-메틸-1H-1,2,3-벤조트리아졸-6-일)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.18 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 9.0, 1.8 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 15.6 Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 5.56 (s, 2H), 5.05 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.35 (s, 3H), 1.44 (d, J = 7.2 Hz, 3H). LC/MS (ESI) m/z = 458.1 [M+H] ⁺

[1626]

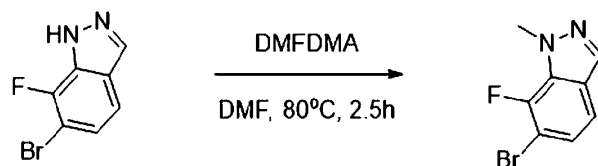
239	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[3-(1,3-옥사졸-2-일)페닐]-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.28-8.27 (m, 2H), 8.07 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.18 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 14.4 Hz, 2H), 6.69 (s, 1H), 5.56 (s, 2H), 5.04 (quin, J = 7.7, 15.2, 1H), 1.44 (d, J = 7.2 Hz, 3H). LC/MS (ESI) m/z = 470.1 [M+H] ⁺
-----	---	--

[1627] 실시예 240:

N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(7-플루오로-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드

[1628] 단계 1: 6-브로모-7-플루오로-1-메틸-1H-인다졸

[1629]

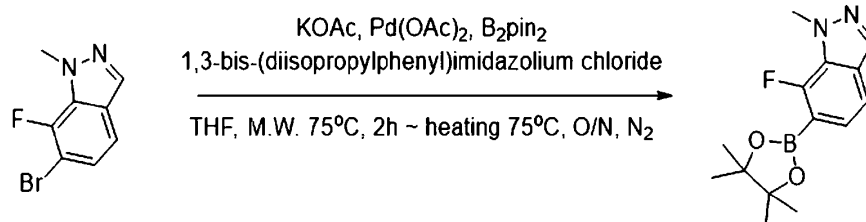


[1630] DMF (7 mL) 중에 6-브로모-7-플루오로-1H-인다졸 (700 mg, 3.26 mmol) 용액에 N,N-디메틸포름아마이드 디메틸 아세탈(1.74 mL, 13.0 mmol)을 첨가하고, 80°C에서 2.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 상온으로 냉각시킨 후, 물에 붓고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고 Na₂SO₄로 상에서 건조시켜 감압 여과하여 조생성물을 얻었다. 이를 실리카 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 6-브로모-7-플루오로-1-메틸-1H-인다졸 (392 mg, 53%)을 얻노랑 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.94 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.22-7.18 (m, 1H), 4.24 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) *m/z* = 228.9 [M+H]⁺.

[1631] 단계 2:

7-플루오로-1-메틸-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥소보롤란-2-일)-1H-인다졸

[1632]

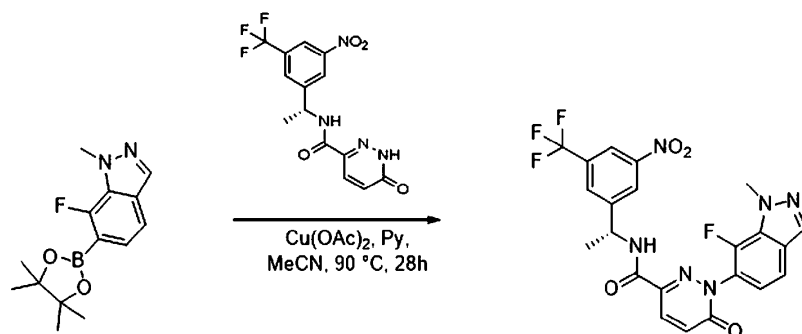


[1633] THF (2 mL) 중에 6-브로모-7-플루오로-1-메틸-1H-인다졸(300 mg, 1.31 mmol) 용액에 비스(피나콜라토)디보란 (389 mg, 1.53 mmol), 1,3-비스-(디아이소프로필페닐)-이미다졸륨 클로라이드 (34 mg, 0.0786 mmol), KOAc (321 mg, 3.27 mmol) 및 Pd(OAc)₂ (9 mg, 0.0393 mmol)를 첨가하여 마이크로웨이브 조사와 함께 2시간 동안 75°C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 75°C에서 17시간 동안 추가로 교반하였다. 반응 혼합물을 상온으로 냉각시킨 후, 셀라이트를 이용하여 여과하였다. 여액을 감압 농축하여 조생성물을 얻었다. 이를 실리카 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 7-플루오로-1-메틸-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥소보롤란-2-일)-1H-인다졸 (300 mg, 83%)을 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.94 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.46-7.43 (m, 1H), 7.39-7.36 (m, 1H), 4.27 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 1.40 (s, 12H); LC/MS (ESI) *m/z* = 277.0 [M+H]⁺.

[1634] 단계 3:

1-(7-플루오로-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-N-[(1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드

[1635]



[1636] 아세토니트릴 (6 mL) 중에, 실시예 221의 단계 4에서 수득된 화합물 (150 mg, 0.421 mmol),

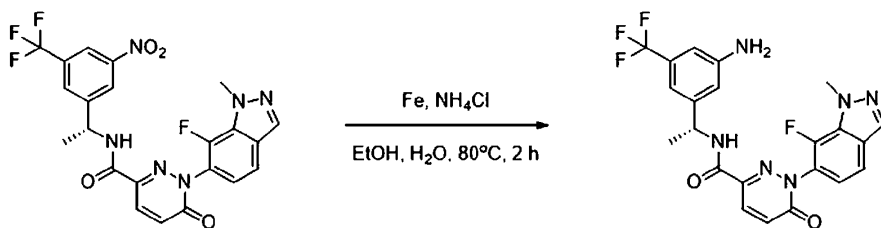
7-플루오로-1-메틸-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥소보롤란-2-일)-1H-인다졸 (291 mg, 1.05 mmol), Cu(OAc)₂ (77 mg, 0.421 mmol) 및 피리딘 (0.14 mL, 1.68 mmol)을 첨가하여 공기중에서 90 °C로 28시간 교반하였다. 혼합물을 상온으로 냉각시킨 후 물에 넣고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 CuSO₄·5H₂O 수용액으로 세척한 후, Na₂SO₄로 건조하고 감압 농축하여 조생성물을 얻었다. 이를 실리카 컬럼 크로마토그래피로 정제하여

1-(7-플루오로-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-N-[(1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드 (97 mg, 46%)를 황백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.40 (s, 2H), 8.06-8.02 (m, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.18-7.12 (m, 2H), 5.33 (quin, *J* = 6.3, 13.2 Hz, 1H), 4.30 (s, 3H), 1.63 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); LC/MS (ESI) *m/z* = 505.1 [M+H]⁺.

[1637] 단계 4:

1-(7-플루오로-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-N-[(1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드

[1638]



240

[1639] EtOH (2.0 mL) 및 H₂O (0.8 mL) 중

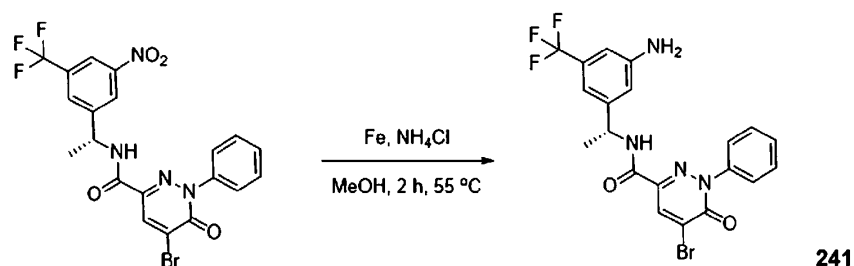
1-(7-플루오로-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-N-[(1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드 (97 mg, 0.192 mmol), Fe (107 mg, 1.92 mmol), NH₄Cl (103 mg, 1.92 mmol)의 혼합물을 탈기하고 N₂로 퍼징한 후, 혼합물을 80 °C에서 2 시간 동안 N₂ 분위기 하에서 교반하였다. 혼합물을 여과한 후, 여액을 물에 쏟아 DCM을 이용하여 추출하였다. 유기층을

Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 감압 여과하여 조생성물을 얻었다. 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 실시예 240의 화합물 (77 mg, 85% 수율)을 연분홍색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.90 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J* = 8.4, 6.0 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 14.0 Hz, 2H), 6.69 (s, 1H), 5.56 (s, 2H), 5.03 (quin, *J* = 7.7, 15.2 Hz, 1H), 4.21 (s, 3H), 1.42 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H); LC/MS (ESI) *m/z* = 475.1 [M+H]⁺.

[1640] 실시예 241:

(R)-N-(1-(3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-5-브로모-6-옥소-1-페닐-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드

[1641]

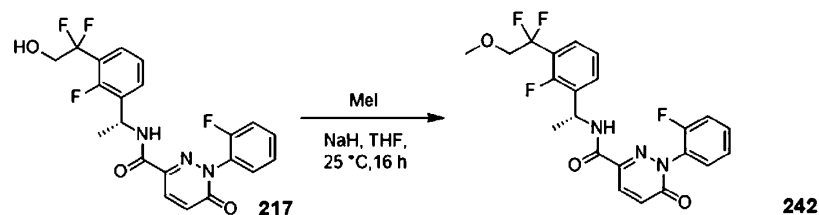


[1642] 실시예 56에서 단계 2를 생략한 것을 제외하고 실시예 56과 동일한 방법으로 실시예 241의 화합물 (7.2 mg, 12% 수율)을 흰색 고체로 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 8.92 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.71-7.60 (m, 2H), 7.59-7.45 (m, 3H), 6.80 (d, *J* = 16.4 Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 5.54 (s, 2H), 5.07-5.00 (m, 1H), 1.44 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); MS (ESI) *m/z* = 481.0 [M+H]⁺.

[1643] 실시예 242:

N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-메톡시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드

[1644]



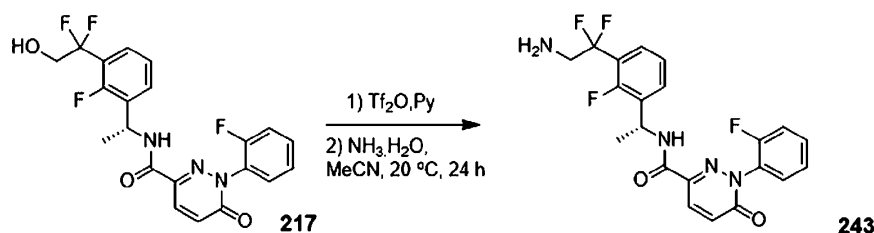
[1645] 실시예 217의 화합물 (30 mg, 68.91 μmol) 및 THF (2 mL)의 혼합물에 50 °C에서 NaH (8.27 mg, 206.72 μmol, 344.53 μL)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 50 °C에서 15 분 동안 교반하였다. MeI (19.56 mg, 137.81 μmol, 8.58 μL)을 반응 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 25 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음물 (10 mL)로 킨칭하고 EtOAc (30 mL X 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 조생성물을 얻었다. prep-HPLC (컬럼: Phenomenex C18 75*30mm*3μm;mobile

phase: [물($\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}+\text{NH}_4\text{HCO}_3$)-ACN];B%: 34%-64%,30min) 로 정제하였다.
대부분의 CH_3CN 를 감압 하에서 제거하고, 잔여 용매를 동결건조로 제거하여
실시예 242의 화합물 (3.5 mg, 11.30% 수율)를 흰색 고체로 수득하였다. ^1H NMR
(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 9.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.69 (dt,
 J = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.65 - 7.61 (m, 1H), 7.61 - 7.56 (m, 1H), 7.48 - 7.40 (m, 3H), 7.31
- 7.26 (m, 1H), 7.18 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.39 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 3.96 (t, J = 14.0
Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 1.46 (d, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 450.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1646] 실시예 243:

N-[(1R)-1-[3-(2-아미노-1,1-디플루오로-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드

[1647]

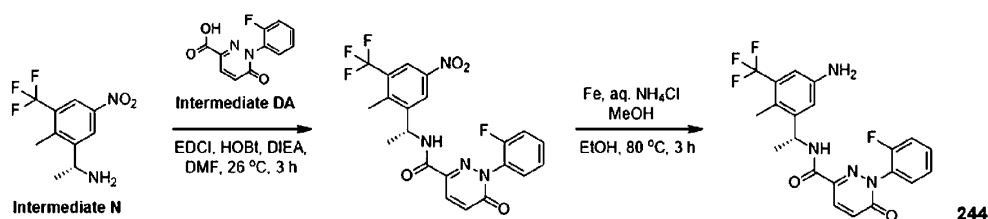


[1648] MeCN (1 mL) 중 실시예 217의 화합물 (30 mg, 68.91 μmol)의 용액에 피리딘
(8.72 mg, 110.25 μmol , 8.90 μL)를 첨가하였다. 용액을 빙수조 내에서 냉각시키고
 Tf_2O (21.39 mg, 75.80 μmol , 12.51 μL)를 적가하였다. 혼합물을 25 °C에서 5 분
동안 교반하였다. 농축된 $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ (0.25 M, 103.86 mL)를 첨가하고 용액을 20 °
C에서 24 시간 동안 N_2 분위기 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (30 mL)에
붓고 EtOAc (30 mL X 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (30 mL)로
세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 조생성물을
얻었다. prep-HPLC (컬럼: Phenomenex C18 75*30mm*3 μm ;mobile phase: [물(NH_3
 $\text{H}_2\text{O}+\text{NH}_4\text{HCO}_3$)-ACN];B%: 30%-70%,30min) 로 정제하였다. 대부분의 CH_3CN 를
감압 하에서 제거하고, 잔여 용매를 동결건조로 제거하여 실시예 243의 화합물
(4.6 mg, 15.28% 수율)를 흰색 고체로 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)
 δ = 9.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.69 (dt, J = 1.6, 7.6 Hz, 1H),
7.63 - 7.56 (m, 2H), 7.49 - 7.39 (m, 3H), 7.28 - 7.23 (m, 1H), 7.18 (d, J = 10.0 Hz,
1H), 5.40 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 3.20 (br t, J = 15.2 Hz, 2H), 1.68 (br s, 2H), 1.46 (d, J
= 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 435.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1649] 실시예 244:

N-[(1R)-1-[5-아미노-2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드

[1650]



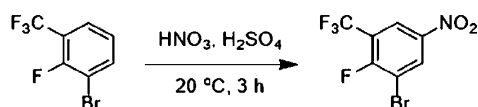
[1651] 중간체 N 및 중간체 DA를 실시예 89의 단계 3 및 4와 동일한 방법으로 반응시켜서 실시예 244의 화합물 (35.2 mg, 37.14% 수율)을 흰색 고체로 수득하였다. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 8.90 (br d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.69 (br t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.63 - 7.53 (m, 1H), 7.49 - 7.38 (m, 2H), 7.18 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.27 (br s, 2H), 5.24 - 5.17 (m, 1H), 2.23 (br s, 3H), 1.38 (br d, J = 6.6 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 435.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1652] 실시예 245 :

N-[(1R)-1-[5-아미노-2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드

[1653] 단계 1: 1-브로모-2-플루오로-5-니트로-3-(트리플루오로메틸)벤젠의 합성

[1654]

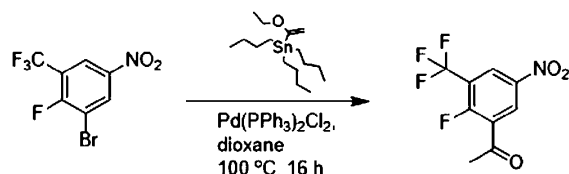


[1655] 출발물질로 1-브로모-2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)벤젠을 사용하여 제조예 14와 동일한 방법으로

1-브로모-2-플루오로-5-니트로-3-(트리플루오로메틸)벤젠을 수득하였다. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.95 (dd, J = 2.4, 5.2 Hz, 1H), 8.55 - 8.51 (m, 1H).

[1656] 단계 2: 1-[2-플루오로-5-니트로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에탄온의 합성

[1657]



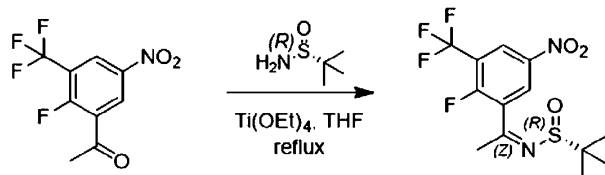
[1658] 디옥산 (50 mL) 중의 1-브로모-2-플루오로-5-니트로-3-(트리플루오로메틸)벤젠 (5.9 g, 20.49 mmol), 트리부틸(1-에톡시바이닐)스탄난 (8.41 g, 23.29 mmol, 7.86 mL), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (1.44 g, 2.05 mmol) 혼합물을 질소 분위기 하에서 100°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각하여 4 M HCl (50 mL)을 처리하고 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물 (100 mL)을 붓고 EtOAc (100 mL x 3)로 추출하였다. Na_2SO_4 로 건조하고 필터하여 여액을 농축하였다. NaOH 수용액으로 물층의 pH를 9로 조절하였고, 차아염소산나트륨 (100 mL)을 천천히 첨가하며 교반하였다. 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (PE 중 5% EtOAc)로 정제하여 1-[2-플루오로-5-니트로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에탄온 (1.6 g,

31.10% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.81 (dd, J = 2.8, 5.6 Hz, 1H), 8.71 (dd, J = 2.8, 5.2 Hz, 1H), 2.70 (d, J = 4.0 Hz, 3H).

[1659] 단계 3:

(NZ,R)-N-[1-[2-플루오로-5-니트로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸리덴]-2-메틸-프로판-2-설펜아미드의 합성

[1660]

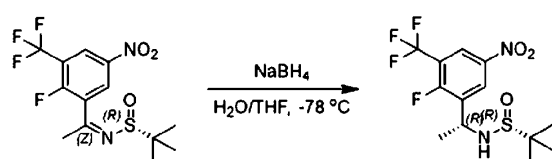


[1661] 출발물질로 1-[2-플루오로-5-니트로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에탄온을 사용하여 제조예 2의 단계 2와 동일한 방법으로 (NZ,R)-N-[1-[2-플루오로-5-니트로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸리덴]-2-메틸-프로판-2-설펜아미드를 수득하였다. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.80 (br d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.64 - 8.52 (m, 1H), 2.78 - 2.54 (m, 3H), 1.24 (s, 6H), 1.21 - 1.11 (m, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 354.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1662] 단계 4:

(R)-N-[(1R)-1-[2-플루오로-5-니트로-3-(트리플루오로)페닐]에틸]-2-메틸-프로판-2-설펜아미드의 합성

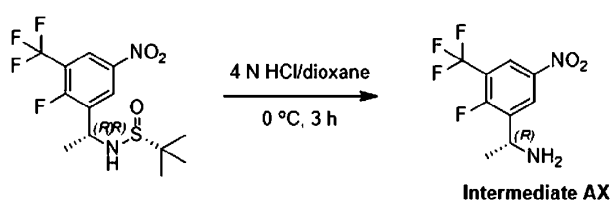
[1663]



[1664] 출발 물질로서 (NZ,R)-N-[1-[2-플루오로-5-니트로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸리덴]-2-메틸-프로판-2-설펜아미드를 사용하여 제조예 2의 단계 3와 동일한 방법으로 (R)-N-[(1R)-1-[2-플루오로-5-니트로-3-(트리플루오로)페닐]에틸]-2-메틸-프로판-2-설펜아미드를 수득하였다. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.83 (dd, J = 2.8, 5.6 Hz, 1H), 8.46 (dd, J = 2.8, 5.6 Hz, 1H), 6.14 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.83 - 4.73 (m, 1H), 1.48 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.13 (s, 9H); LC/MS (ESI) m/z = 356.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1665] 단계 5: (1R)-1-[2-플루오로-5-니트로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에탄아민의 합성

[1666]



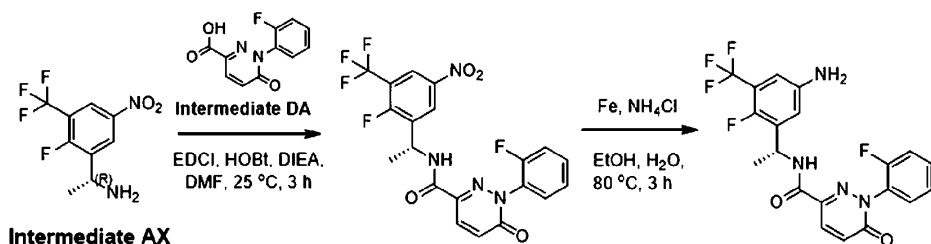
[1667] 출발물질로서

(R)-N-[(1R)-1-[2-플루오로-5-니트로-3-(트리플루오로)페닐]에틸]-2-메틸-프로판-2-설펜아미드를 사용하여 제조예 2의 단계 4와 동일한 방법으로 중간체 AX를 수득하였다. LC/MS (ESI) $m/z = 252.9$ $[M+H]^+$.

[1668] 단계 6:

N-[(1R)-1-[5-아미노-2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드의 합성

[1669]



245

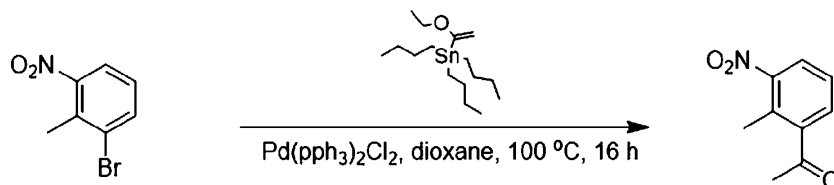
[1670] 중간체 AX를 실시예 89의 단계 3 및 4와 동일한 방법으로 반응시켜서 실시예 245의 화합물을 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) $\delta = 8.97$ (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.69 (dt, $J = 1.6, 7.6$ Hz, 1H), 7.62 - 7.56 (m, 1H), 7.48 - 7.40 (m, 2H), 7.19 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 6.81 (dd, $J = 2.8, 5.6$ Hz, 1H), 6.72 (dd, $J = 2.8, 5.6$ Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 5.23 (quin, $J = 7.2$ Hz, 1H), 1.42 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H); ; LC/MS (ESI) m/z : 439.3 $[M+H]^+$

[1671] 실시예 246:

N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-메틸-페닐]에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드

[1672] 단계 1: 1-(2-메틸-3-니트로페닐)에탄온의 합성

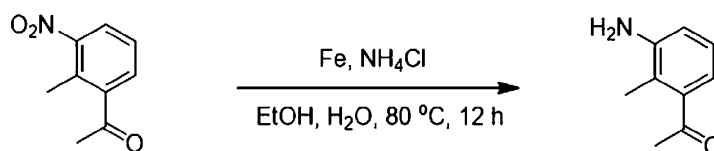
[1673]



[1674] 출발물질로 1-브로모-2-메틸-3-니트로벤젠을 사용하여 제조예 12와 동일한 방법으로 1-(2-메틸-3-니트로페닐)에탄온을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.05 - 7.89 (m, 2H), 7.56 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.37 (s, 3H).

[1675] 단계 2: 1-(3-아미노-2-메틸-페닐)에탄온의 합성

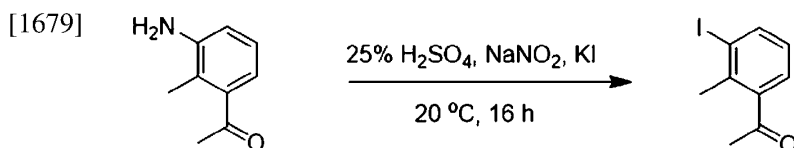
[1676]



[1677] 에탄올 (100 mL)과 물(20 mL) 중의 1-(2-메틸-3-니트로페닐)에탄온 (9.2 g, 51.35

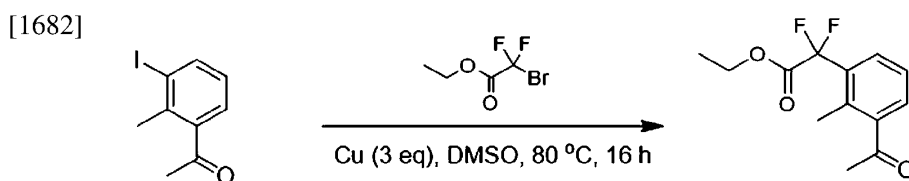
mmol), Fe (28.67 g, 513.47 mmol), 염화암모늄 (27.47g, 513.47 mmol)의 혼합물을 탈기하고 N₂로 3회 퍼징한 후, 혼합물을 80 °C에서 12 시간 동안 N₂ 분위기 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (100 mL)에 붓고 EtOAc (100 mL X 3)로 추출하였다. 유기층을 염수 (100 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 황색 고체의 조생성물 1-(3-아미노-2-메틸-페닐)에탄온 (6.8 g, 88.77%)을 다음 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6.98 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 1.2, 8.0 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.06 (s, 3H).

[1678] 단계 3: 1-(3-아이오도-2-메틸-페닐)에탄온의 합성



[1680] 황산 (21.6 mL 975.55 mmol) 중의 1-(3-아미노-2-메틸-페닐)에탄온 (6.5 g, 43.57 mmol) 혼합물을 0°C로 냉각시키고 NaNO₂ (3.01 g, 43.57 mmol)와 물 (65 mL) 혼합액을 첨가하여 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 KI (21.70 g, 130.71 mmol)와 H₂O (220 mL) 혼합액에 넣고 20 °C에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (100 mL)에 붓고 EtOAc (100 mL X 3)로 추출하였다. 유기층을 염수 (100 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 조생성물을 얻었다. 이를 실리카 겔럼 크로마토그래피 (6% EtOAc in PE)로 정제하여 1-(3-아이오도-2-메틸-페닐)에탄온 (8.2 g, 72.37%)을 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (EB4267-390-P1N, 400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7.99 (dd, J = 1.2, 8.0 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.41 (s, 3H).

[1681] 단계 4: 에틸 2-(3-아세틸-2-메틸-페닐)-2,2-디플루오로 아세테이트의 합성



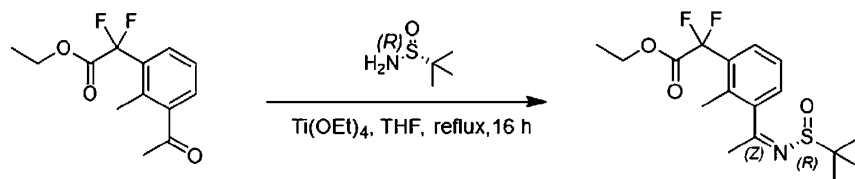
[1683] 출발물질로 1-(3-아이오도-2-메틸-페닐)에탄온을 사용하여 제조예 4의 1단계와 동일한 방법으로 에틸 2-(3-아세틸-2-메틸-페닐)-2,2-디플루오로 아세테이트를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.86 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.34 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.22 (t, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 257.0 [M+H]⁺.

[1684] 단계 5: 에틸

2-[3-[(Z)-N-[(R)-tert-부틸설폰닐]-C-메틸-카보이미도일]-2-메틸-페닐]-2,2-디플루

오로 아세테이트의 합성

[1685]

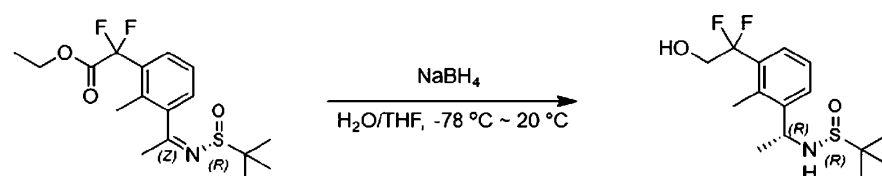


[1686] 출발물질로 에틸 2-(3-아세틸-2-메틸-페닐)-2,2-디플루오로 아세테이트를 사용하여 제조예 4의 2단계와 동일한 방법으로 에틸 2-(3-아세틸-2-메틸-페닐)-2,2-디플루오로 아세테이트를 수득하였다. MS (ESI) $m/z = 360.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1687] 단계 6:

(R)-N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-메틸-페닐]에틸]-2-메틸-프로판-2-설펜아미드의 합성

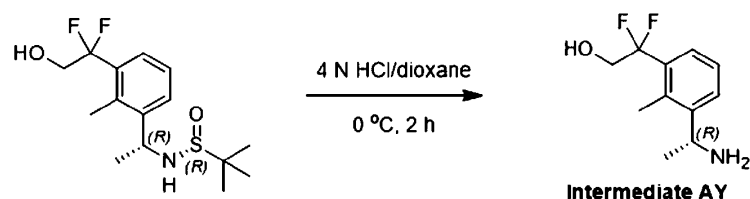
[1688]



[1689] 출발물질로 에틸 2-(3-아세틸-2-메틸-페닐)-2,2-디플루오로-아세테이트를 사용하여 제조예 4의 3단계와 동일한 방법으로 (R)-N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-메틸-페닐]에틸]-2-메틸-프로판-2-설펜아미드를 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7.61 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.39 - 7.34 (m, 1H), 7.28 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.73 - 5.60 (m, 2H), 4.69 (quin, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.88 (dt, $J = 6.4, 14.8$ Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.37 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.11 - 1.06 (m, 9H); MS (ESI) $m/z = 320.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1690] 단계 7: 2-[3-[(1R)-1-아미노에틸]-2-메틸-페닐]-2,2-디플루오로-에탄올의 합성

[1691]



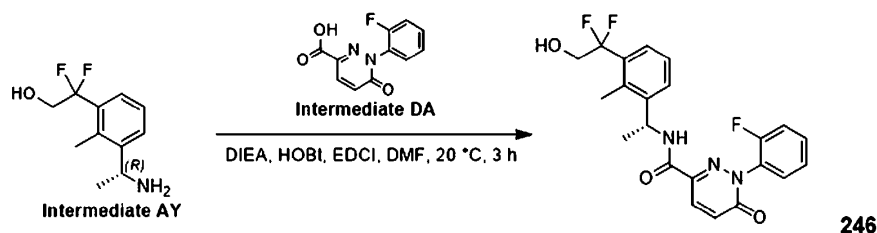
[1692] 출발물질로

(R)-N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-메틸-페닐]에틸]-2-메틸-프로판-2-설펜아미드를 사용하여 제조예 4의 4단계와 동일한 방법으로 중간체 AY를 수득하였다. MS (ESI) $m/z = 216.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1693] 단계 8:

N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-메틸-페닐]에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드의 합성

[1694]



[1695] DMF (2 mL) 중의 중간체 AY (30.33 mg, 140.92 μmol), 중간체 DA (30 mg, 128.10 μmol), EDCI (49.12 mg, 256.21 μmol), HOBT (34.62 mg, 256.21 μmol) 및 DIEA (49.67 mg, 384.31 μmol , 66.94 μL) 혼합물을 탈기하고 N_2 로 3회 퍼징한 후, 혼합물을 20 $^\circ\text{C}$ 에서 3 시간 동안 N_2 분위기 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (30 mL)에 붓고 EtOAc (30 mL X 3)로 추출하였다. 유기층을 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 조생성물을 얻었다. 이를 prep-HPLC (column: Phenomenex C18 75*30mm*3 μm ; mobile phase: [water($\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ + NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 26%-56%, 11min) 를 이용하여 주요 생성물을 분리한 후, CH_3CN 을 감압 하에서 제거하고 남은 용매를 동결 건조로 제거하여 실시예 246의 화합물을 수득하였다. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.99 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.68 (dt, J = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.62 - 7.55 (m, 2H), 7.48 - 7.39 (m, 2H), 7.35 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.14 - 5.46 (m, 1H), 5.37 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 3.93 - 3.84 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.41 (d, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 432.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

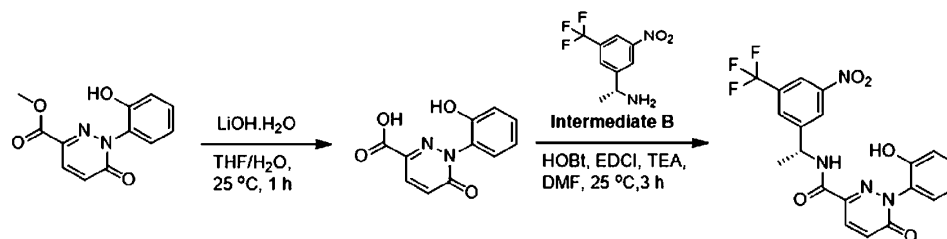
[1696] 실시예 247:

N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[2-(디플루오로메톡시)페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드

[1697] 단계 1 및 2:

(R)-1-(2-하이드록시페닐)-N-(1-(3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드의 합성

[1698]



[1699] 제조예 11을 참조하여 제조된 메틸

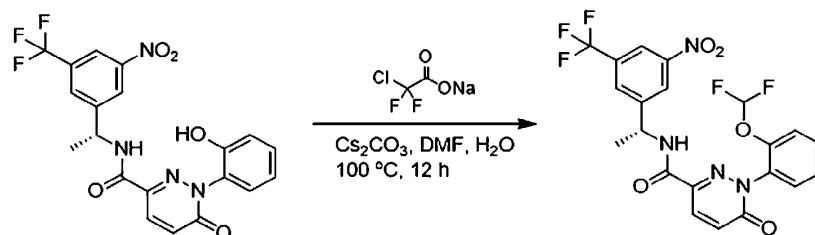
1-(2-하이드록시페닐)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복실레이트를 출발 물질로 사용하여 실시예 51의 단계 1 및 2와 동일한 방법으로

(R)-1-(2-하이드록시페닐)-N-(1-(3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드를 수득하였다.

[1700] 단계 3:

1-[2-(디플루오로메톡시)페닐]-N-[(1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드의 합성

[1701]



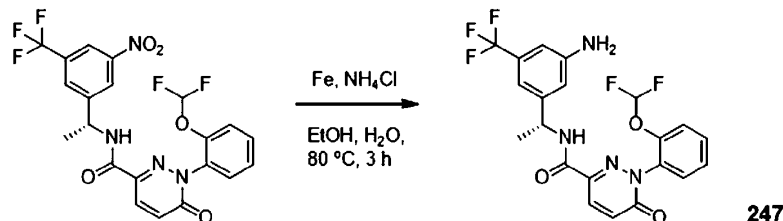
[1702]

DMF (2 mL) 및 H₂O (0.2 mL) 중
 1-(2-하이드록시페닐)-N-[(1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드 (60 mg, 133.82 μ mol),
 (2-클로로-2,2-디플루오로-아세틸)옥시소듐 (204.03 mg, 1.34 mmol), Cs₂CO₃ (436.02 mg, 1.34 mmol)의 혼합물을 탈기하고 N₂로 3회 퍼징한 후, 혼합물을 100 °C에서 16 시간 동안 N₂ 분위기 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (30 mL)에 붓고 EtOAc (30 mL X 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (30 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 조생성물을 얻었다. 잔사를 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피 (30% EtOAc in PE)로 정제하여 1-[2-(디플루오로메톡시)페닐]-N-[(1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드 (38 mg, 17.21% 수율)를 황색 오일로 수득하였다. MS (ESI) m/z = 499.1 [M+H]⁺.

[1703]

단계 4:
N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[2-(디플루오로메톡시)페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드의 합성

[1704]



[1705]

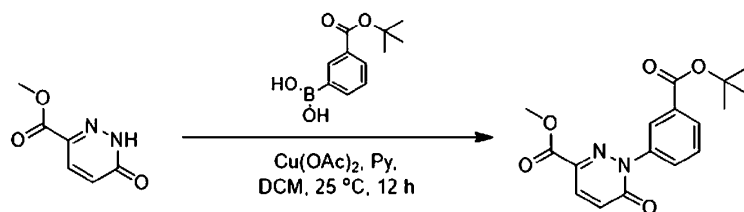
실시예 51의 단계 3과 동일한 방법으로 실시예 247의 화합물 (3.3 mg, 8.58% 수율)을 흰색 고체로 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 8.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.48 - 7.43 (m, 1H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.18 - 7.12 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.53 (s, 2H), 5.07 - 4.99 (m, 1H), 1.42 (d, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 469.3 [M+H]⁺.

[1706]

실시예 248: Tert-부틸
3-[3-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]카바모일]-6-옥소-피리다진-1-일]벤조에이트

[1707] 단계 1: 메틸 1-(3-tert-부톡시카보닐페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트의 합성

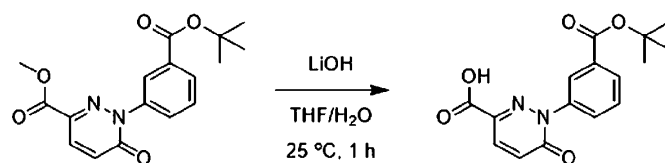
[1708]



[1709] DCM (4 mL) 중 메틸 6-옥소-1H-피리다진-3-카복실레이트 (300 mg, 1.95 mmol), (3-tert-부톡시카보닐페닐)보론산 (432.99 mg, 1.95 mmol)에 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (177.09 mg, 975.00 μmol)와 Py (1.00 g, 12.68 mmol, 1.02 mL) 및 4A MS (300 mg)을 가하고, 반응 혼합물을 대기중에서 25 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 증류수 (20 mL)에 붓고 EtOAc (20 mL X 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (50 mL X 4)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 메틸 1-(3-tert-부톡시카보닐페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트 (670 mg, 99.21% 수율)를 황색 오일로 수득하였다. MS (ESI) $m/z = 275.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1710] 단계 2: 1-(3-tert-부톡시카보닐페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복실산의 합성

[1711]



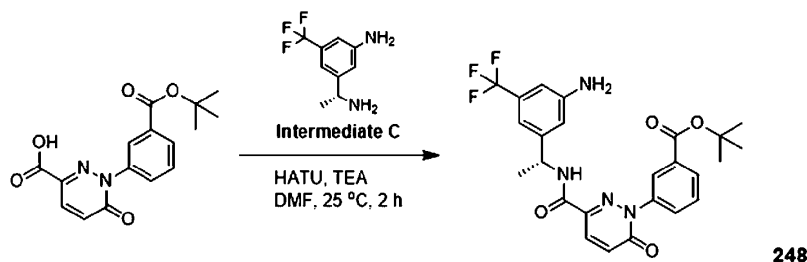
[1712] THF (9 mL) 중 메틸

1-(3-tert-부톡시카보닐페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트 (670 mg, 2.03 mmol) 용액에 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (255.34 mg, 6.08 mmol)와 H_2O (4.5 mL)를 가하고, 반응 혼합물을 대기중에서 25 °C에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 증류수 (30 mL)에 붓고, EtOAc (30 mL X 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 1-(3-tert-부톡시카보닐페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복실산 (493 mg, 69.41% 수율)을 황색 고체로 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 8.08$ (t, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 7.84 (td, $J = 1.0, 7.2$ Hz, 1H), 7.71 - 7.63 (m, 1H), 7.15 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 1.56 (s, 9H); MS (EI) m/z : 261.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1713] 단계 3: Tert-부틸

3-[3-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]카바모일]-6-옥소-피리다진-1-일]벤조에이트의 합성

[1714]

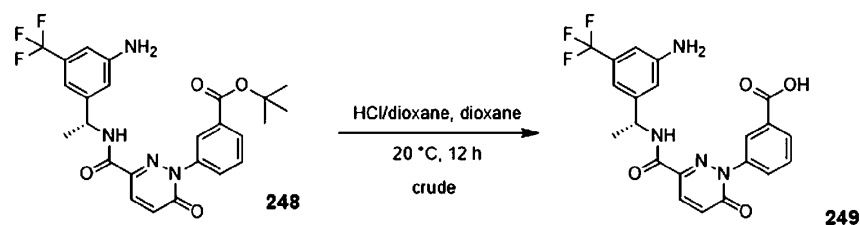


[1715] DMF (5 mL) 중 1-(3-tert-부톡시카보닐페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복실산 (100 mg, 316.15 μmol), 중간체 C (64.55 mg, 316.15 μmol) 용액에 EDCI (90.91 mg, 474.22 μmol), HOBt (64.08 mg, 474.22 μmol) 및 TEA (159.95 mg, 1.58 mmol, 220.02 μL)를 가한 반응 혼합물을 25 °C에서 12 시간 동안 N_2 분위기 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 증류수 (10 mL)에 붓고, EtOAc (20 mL X3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (30 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 조생성물을 얻었다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (58% EtOAc in PE)로 정제하여 실시예 248의 화합물 (50 mg, 15.36% 수율)을 황색 오일로 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.15 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.99 (td, J = 1.2, 8.0 Hz, 1H), 7.95-7.89 (m, 2H), 7.68 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.64-7.64 (m, 1H), 7.16 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 5.54 (s, 2H), 5.04 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 1.56 (s, 9H), 1.44 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 447.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1716] 실시예 249:

3-(3-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]카르바모일]-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-1-일)벤조산

[1717]

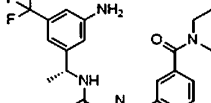
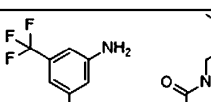


[1718] 다이옥산 (1 mL) 중 실시예 248의 화합물 (30 mg, 59.70 μmol)의 용액에 HCl/다이옥산 (4 M, 2 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 12시간 동안 교반 후, 감압 하에 농축하여 실시예 249의 화합물 (25 mg, 조생성물, HCl)을 노란색 고체로서 수득하여 정제없이 다음반응에 사용하였다.

[1719] 실시예 250 및 251

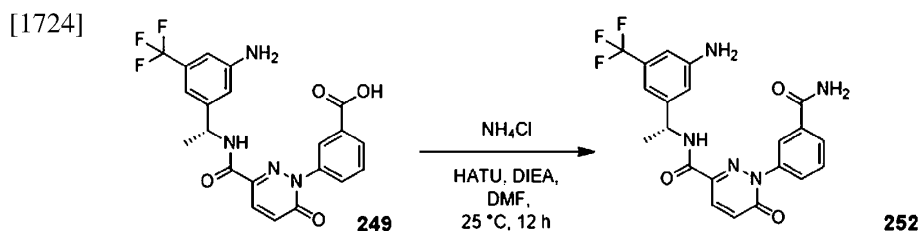
[1720] 실시예 249와 동일한 방법으로 카복실산 화합물을 제조한 후, 아마이드 커플링 반응을 통하여 하기 표의 화합물들을 제조하였다.

[1721] [표 15]

No	Structure / Name	Spectral Data
250	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1-[3-(피페라진-1-카보닐)페닐]피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.80-7.74 (m, 1H), 7.72 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.47 (td, J = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 5.54 (s, 2H), 5.03 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 3.65-3.38 (m, 4H), 2.84-2.58 (m, 5H), 1.44 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 515.4 [M+H] ⁺
251	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[3-[2-(디메틸아미노)에틸카바모일]페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.51 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.09 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.96-7.88 (m, 2H), 7.84-7.78 (m, 1H), 7.67-7.60 (m, 1H), 7.17 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.04 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 2.82 (s, 2H), 2.39 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.16 (s, 6H), 1.44 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 517.4 [M+H] ⁺

[1723] 실시예 252:

**N-[1(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(3-카바모일페닐)-6-옥소-
-피리다진-3-카복사미드**



[1725] DMF (2 mL) 중 실시예 249의 화합물 (30 mg, 67.21 μ mol)의 혼합물에 DIEA (43.43 mg, 336.04 μ mol, 58.53 μ L) 및 HATU (38.33 mg, 100.81 μ mol)을 첨가하고 반응 혼합물을 25 $^{\circ}$ C에서 2 시간 동안 N_2 하에서 교반하였다. 그리고 반응 혼합물을 60 $^{\circ}$ C에서 1 시간 동안 N_2 하에서 교반하였다. NH_4Cl (10.79 mg, 201.62 μ mol)을 추가하고, 반응 혼합물을 25 $^{\circ}$ C에서 10 시간 동안 N_2 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (30 mL)에 붓고 EtOAc (30 mL X 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 잔사를 얻고 정제하여 prep-HPLC (컬럼: Phenomenex C18 75*30mm*3 μ m; mobile phase: [물(NH_3H_2O + NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 22%-52%, 11min)로 정제하였다. 그리고 잔여 용매를 동결건조로 제거하여 실시예 252의 화합물 (5.4 mg, 17.92% 수율)을 수득하였다. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 8.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.07 (br s, 1H), 7.96 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 10.0Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 1.2, 8.0 Hz, 1H), 7.63 (t, J =

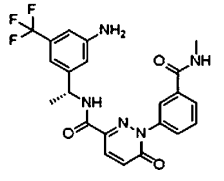
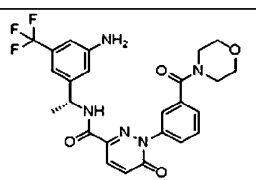
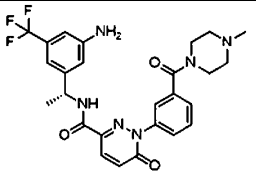
8.0 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.17 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 11.2$ Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 5.53 (s, 2H), 5.10 - 4.95 (m, 1H), 1.44 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H); MS (ESI) $m/z = 446.2$ $[M+H]^+$.

[1726] 실시예 253 내지 255

[1727] 실시예 252와 유사한 방법으로 카복실산 기를 아미드화하여 하기 표의 화합물을 제조하였다.

[1728] [표 16]

[1729]

No.	Structure/Name	Spectral Data
253	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[3-(메틸카바모일)페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 8.88$ (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.55 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 8.10 - 8.07 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.91 - 7.89 (m, 1H), 7.81 (dd, $J = 0.8, 7.9$ Hz, 1H), 7.67 - 7.60 (m, 1H), 7.17 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.54 (s, 2H), 5.04 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 2.80 (d, $J = 4.4$ Hz, 3H), 1.47 - 1.42 (m, 3H); LC/MS (ESI) m/z : 460.3 $[M+H]^+$
254	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[3-(모르폴린-4-카보닐)페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 8.88$ (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 7.81 - 7.77 (m, 1H), 7.77 - 7.75 (m, 1H), 7.62 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.51 (td, $J = 1.3, 7.6$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.54 (s, 2H), 5.04 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.72 - 3.41 (m, 8H), 1.45 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z : 516.4 $[M+H]^+$
255	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[3-(4-메틸피페라진-1-카보닐)페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 8.88$ (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 7.78 (ddd, $J = 1.2, 2.0, 8.0$ Hz, 1H), 7.72 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.61 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.48 (td, $J = 1.4, 7.6$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.54 (s, 2H), 5.10 - 4.96 (m, 1H), 4.79 - 4.76 (m, 1H), 3.62 (br s, 2H), 3.39 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.40 - 2.25 (m, 4H), 2.18 (s, 3H), 1.47 - 1.43 (m, 3H); LC/MS (ESI) m/z : 529.4 $[M+H]^+$

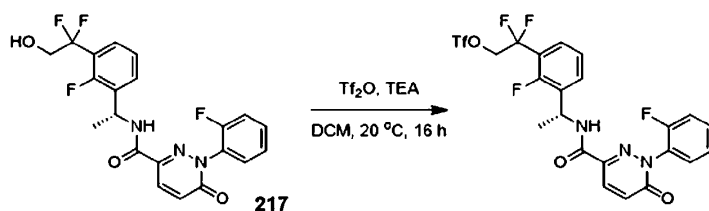
[1730] 실시예 256:

N-[(1R)-1-[3-[1,1-디플루오로-2-(메틸아미노)에틸]-2-플루오로-페닐]에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드

[1731] 단계 1:

2,2-디플루오로-2-[2-플루오로-3-[(1R)-1-[1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카보닐]아미노]에틸]페닐]에틸]트리플루오로메탄설폰네이트의 합성

[1732]

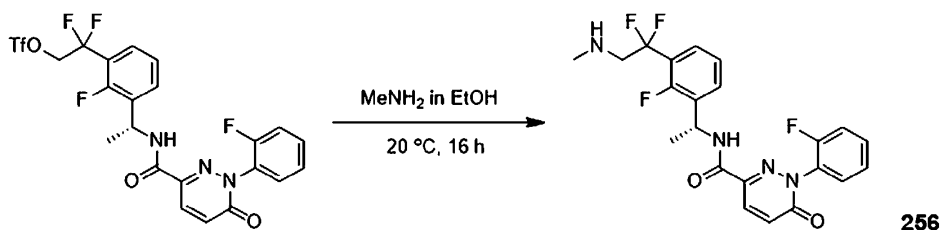


[1733] DCM (2 mL) 중 실시예 217의 화합물 (100 mg, 229.69 μmol)의 용액에 TiF_2O (129.61 mg, 459.38 μmol) 및 TEA (69.73 mg, 689.07 μmol)을 첨가한 후, 혼합물을 20 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (15 mL)에 붓고 DCM (15 mL X 3)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (15 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 [2,2-디플루오로-2-[2-플루오로-3-[(1R)-1-[[1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카보닐]아미노]에틸]페닐]에틸]트리플루오로메탄설포네이트 (120 mg, 92.0% 수율)를 황색 오일로 수득하였다. MS (ESI) $m/z = 568.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1734] 단계 2:

N-[(1R)-1-[3-[1,1-디플루오로-2-(페틸아미노)에틸]-2-플루오로-페닐]에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드 의 합성

[1735]



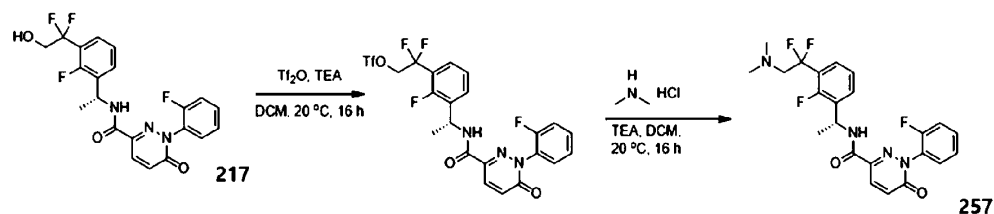
[1736] [2,2-디플루오로-2-[2-플루오로-3-[(1R)-1-[[1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카보닐]아미노]에틸]페닐]에틸]트리플루오로메탄설포네이트 (60 mg, 105.74 μmol) 및 메탄아민 (1 g, 10.63 mmol, 33% 순도)의 혼합물을 20 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시켜 조생성물을 얻었다. 조생성물을 불순 생성물로부터 prep-TLC (8% MeOH in DCM)로 정제하여 불순 생성물을 얻었다. 불순 생성물을 prep-HPLC (컬럼: C18-6 100*30mm*5 μm ; mobile phase: [물(FA)-ACN]; B%: 10%-40%)로 정제하고, 대부분의 MeCN를 감압 하에서 제거하였다. 잔여 용매를 동결건조로 제거하여 실시예 256의 화합물 (2.0 mg, 3.7% 수율)를 흰색 고체로 수득하였다. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 9.01$ (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.97-7.88 (m, 1H), 7.69 (dt, $J = 1.6, 7.6$ Hz, 1H), 7.64-7.55 (m, 2H), 7.49-7.38 (m, 3H), 7.28-7.22 (m, 1H), 7.18 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 5.39 (quin, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.20 (s, 2H), 3.16 (br s, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.45 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H); MS (ESI) $m/z = 449.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1737] 실시예 257:

N-[(1R)-1-[3-[2-(디메틸아미노)-1,1-디플루오로-에틸]-2-플루오로-페닐]에틸]-1-(

2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드

[1738]



[1739] 단계 2에서 메탄아민 대신에 디메탄아민을 사용하여 실시예 256과 동일한 방법으로 실시예 257의 화합물 (2.3 mg, 3.58% 수율)을 흰색 고체로 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 9.01 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.68 (dt, J = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.63-7.55 (m, 2H), 7.50-7.38 (m, 3H), 7.30-7.23 (m, 1H), 7.18 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.39 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 3.07 (t, J = 15.2 Hz, 2H), 2.18 (s, 6H), 1.46 (d, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 463.3 [M+H]⁺.

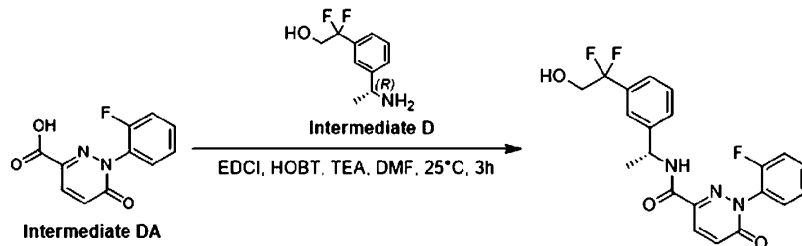
[1740] 실시예 258:

N-[(1R)-1-[3-[2-(디메틸아미노)-1,1-디플루오로-에틸]페닐]에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드

[1741] 단계 1:

(R)-N-(1-(3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시에틸)페닐)에틸)-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드의 합성

[1742]

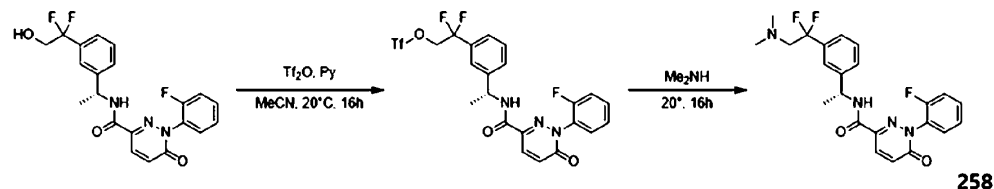


[1743] 중간체 D 및 중간체 DA를 사용하여 실시예 51의 단계 2와 유사한 방법으로 (R)-N-(1-(3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시에틸)페닐)에틸)-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드를 수득하였다.

[1744] 단계 2 및 3:

N-[(1R)-1-[3-[2-(디메틸아미노)-1,1-디플루오로-에틸]페닐]에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드의 합성

[1745]



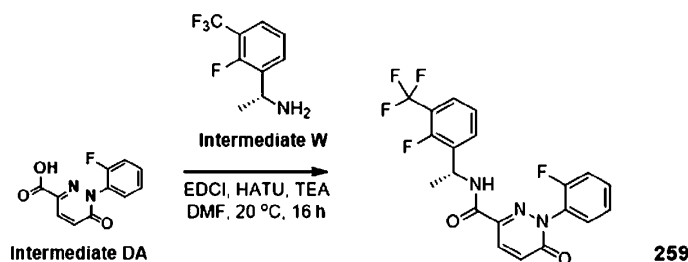
[1746] NH₃·H₂O 대신에 Me₂NH를 사용한 것을 제외하고, 실시예 243과 동일한 방법으로 실시예 258의 화합물 (10.3 mg, 12.67% 수율)을 황색 고체로

수득하였다. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 8.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.72 - 7.64 (m, 1H), 7.62 - 7.53 (m, 2H), 7.51 - 7.44 (m, 2H), 7.43 - 7.36 (m, 3H), 7.18 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.17 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 2.98 (t, J = 14.8 Hz, 2H), 2.16 (s, 6H), 1.47 (d, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 445.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1747] 실시예 259:

1-(2-플루오로페닐)-N-[(1R)-1-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드

[1748]

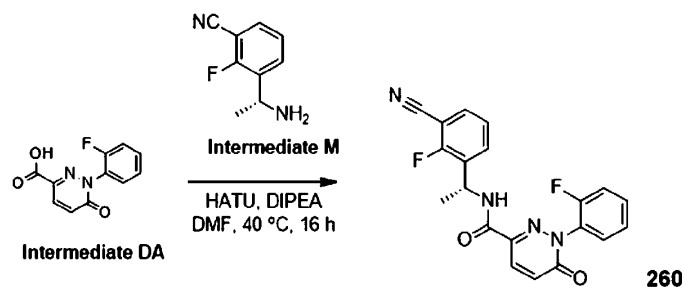


[1749] 중간체 W를 사용하고 커플링 시약을 변경하여 실시예 76의 단계 2와 유사한 방법으로 실시예 259의 화합물 (9.3 mg, 10.54% 수율)을 흰색 고체로 수득하였다. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 9.11 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.80 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.73-7.63 (m, 2H), 7.62-7.55 (m, 1H), 7.49-7.33 (m, 3H), 7.18 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.40 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 1.48 (d, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 424.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1750] 실시예 260:

N-[(1R)-1-(3-시아노-2-플루오로-페닐)에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드

[1751]



[1752] 중간체 M 및 중간체 DA를 실시예 64의 단계 2와 유사한 방법으로 반응시켜서 실시예 260의 화합물 (20.1 mg, 20.14% 2-단계 수율)을 흰색 고체로 수득하였다. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 9.09 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.79-7.86 (m, 2H), 7.69 (td, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.55-7.64 (m, 1H), 7.37-7.49 (m, 3H), 7.18 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.36 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 1.47 (d, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 381.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

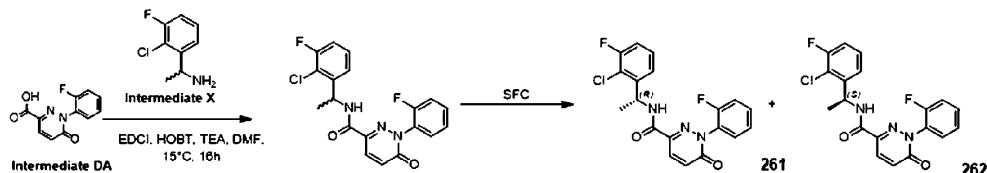
[1753] 실시예 261 및 262:

N-[(1R)-1-(2-클로로-3-플루오로-페닐)에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진

-3-카복사미드 및

N-[(1S)-1-(2-클로로-3-플루오로-페닐)에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드

[1754]



[1755] 중간체 X를 사용하여 실시예 76의 단계 2를 수행한 후, 생성물을 SFC로 분리하여 실시예 261의 화합물 (42.5 mg, 41.97% 수율) 및 실시예 262의 화합물 (28.1 mg, 68.76 μ mol, 26.80% 수율)을 각각 흰색 고체로 수득하였다.

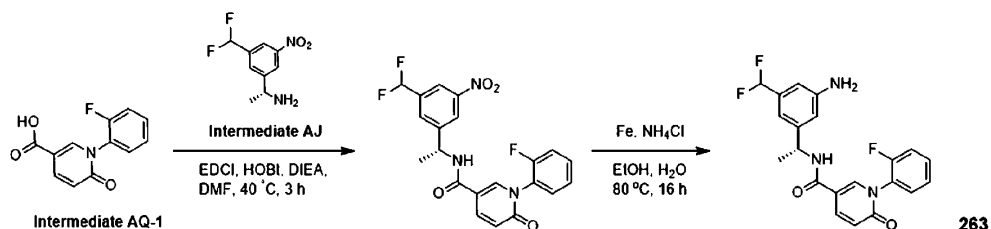
[1756] 실시예 261의 화합물: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 9.12 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.70 (dt, J = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.63 - 7.55 (m, 1H), 7.50 - 7.40 (m, 2H), 7.39 - 7.33 (m, 2H), 7.32 - 7.25 (m, 1H), 7.18 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.41 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 1.43 (d, J = 6.8 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 390.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1757] 실시예 262의 화합물: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 9.12 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.73 - 7.67 (m, 1H), 7.63 - 7.56 (m, 1H), 7.49 - 7.41 (m, 2H), 7.39 - 7.34 (m, 2H), 7.32 - 7.26 (m, 1H), 7.18 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.41 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 1.43 (d, J = 6.8 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 390.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1758] 실시예 263:

N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(디플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드

[1759]

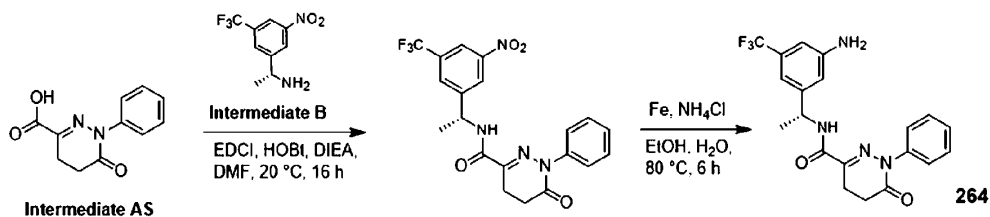


[1760] 실시예 51의 단계 2 및 3과 유사한 방법으로 실시예 263의 화합물 (13.1 mg, 19.03% 2-단계 수율)을 흰색 고체로 수득하였다. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 8.54 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 9.6, 2.4 Hz, 1H), 7.55-7.64 (m, 2H), 7.38-7.50 (m, 2H), 6.66-6.96 (m, 1H), 6.65 (s, 2H), 6.54-6.59 (m, 2H), 5.35 (s, 2H), 4.99 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 1.39 (d, J = 6.8 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 402.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1761] 실시예 264:

N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1-페닐-4,5-디하이드로피리다진-3-카복사미드

[1762]

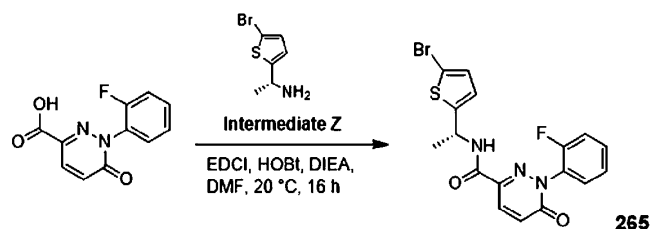


[1763] 실시예 51의 단계 2 및 3과 유사한 방법으로 실시예 264의 화합물 (19.8 mg, 42.46% 수율)을 백색 고체로 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 8.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.43 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.34 - 7.26 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.53 (s, 2H), 4.96 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 2.89 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 2.65 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 1.42 (d, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 405.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1764] 실시예 265:

N-[(1R)-1-(5-브로모-2-티에닐)에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드

[1765]

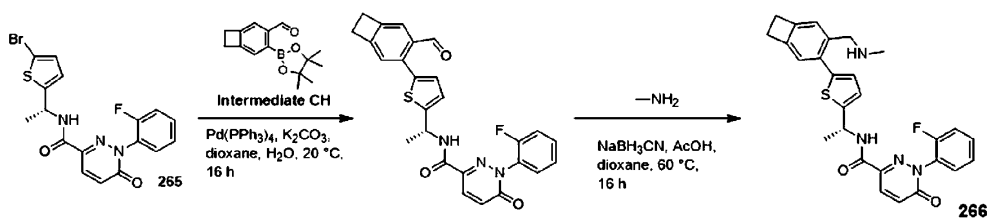


[1766] 중간체 Z를 사용하여 실시예 76의 단계 2와 동일한 방법으로 실시예 265의 화합물 (10.1 mg, 19.49% 수율)을 흰색 고체로 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 9.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.66 (dt, J = 1.8, 7.6 Hz, 1H), 7.61-7.54 (m, 1H), 7.48-7.37 (m, 2H), 7.19 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 0.8, 3.6 Hz, 1H), 5.28 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 1.53 (d, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 424.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1767] 실시예 266:

1-(2-플루오로페닐)-N-[(1R)-1-[5-[4-(메틸아미노메틸)-3-바이사이클로[4.2.0]옥타-1,3,5-트리엔일]-2-티에닐]에틸]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드

[1768]



[1769] 실시예 265의 화합물 및 중간체 CH를 실시예 137의 단계 2 및 3과 동일한 방식으로 반응시켜서 실시예 266의 화합물 (8.2 mg, 12.51% 수율)을 흰색 고체로 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 9.04 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.99 (d, J =

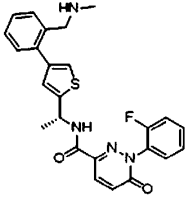
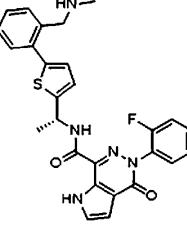
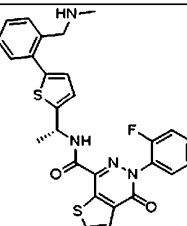
M 10.0 Hz, 1H), 7.66 (dt, $J = 1.6, 7.6$ Hz, 1H), 7.61 - 7.53 (m, 1H), 7.48 - 7.35 (m, 2H), 7.24 - 7.14 (m, 2H), 7.05 - 6.92 (m, 3H), 5.45 - 5.34 (m, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.14 (s, 4H), 2.22 (s, 3H), 1.58 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H); MS (ESI) $m/z = 489.1$ $[M-16+H]^+$.

[1770] 실시예 267 내지 293

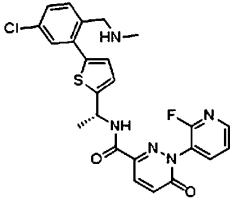
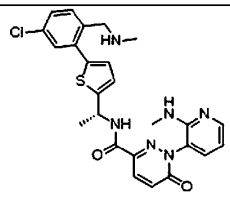
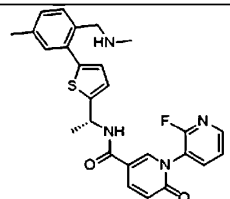
[1771] 목적 화합물의 구조에 상응하는 적절한 출발 물질 및 중간체를 사용하여 실시예 266과 동일한 방법으로 하기 표의 화합물을 수득하였다.

[1772] [표 17]

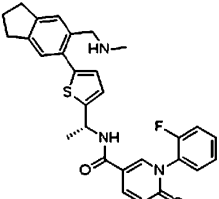
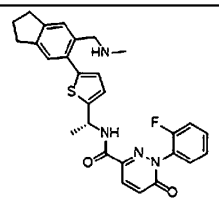
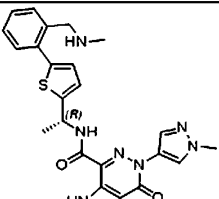
[1773]

No.	Structure/Name	Spectral Data
267	 1-(2-플루오로페닐)-N-[(1R)-1-[4-[2-(메틸아미노메틸)페닐]-2-티에닐]에틸]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 9.03$ (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.66 (dt, $J = 1.6, 7.6$ Hz, 1H), 7.61 - 7.53 (m, 1H), 7.49 - 7.41 (m, 3H), 7.41 - 7.35 (m, 1H), 7.32 - 7.24 (m, 3H), 7.23 - 7.17 (m, 2H), 5.48 - 5.35 (m, 1H), 3.55 (s, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.60 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z : 463.3 $[M+H]^+$
268	 5-(2-플루오로페닐)-N-[(1R)-1-[5-[2-(메틸아미노메틸)페닐]-2-티에닐]에틸]-4-옥소-1H-피롤로[2,3-d]피리다진-7-카복사미드	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 12.24$ (br s, 1H), 9.09 (br d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.67 - 7.59 (m, 1H), 7.57 - 7.51 (m, 1H), 7.50 - 7.47 (m, 1H), 7.45 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.44 - 7.36 (m, 2H), 7.36 - 7.30 (m, 2H), 7.30 - 7.26 (m, 1H), 7.13 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.04 (dd, $J = 0.8, 3.6$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 5.49 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.64 (s, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.64 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z : 502.4 $[M+H]^+$
269	 5-(2-플루오로페닐)-N-[(1R)-1-[5-[2-(메틸아미노메틸)페닐]-2-티에닐]에틸]-4-옥소-티에노[2,3-d]피리다진-7-카복사미드	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 9.27$ (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.77 - 7.68 (m, 2H), 7.63 - 7.54 (m, 1H), 7.51 - 7.38 (m, 3H), 7.38 - 7.23 (m, 3H), 7.13 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.07 - 7.01 (m, 1H), 5.48 (quin, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.64 (s, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.14 - 1.86 (m, 1H), 1.64 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z : 519.3 $[M+H]^+$

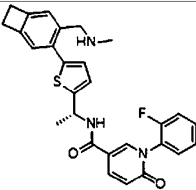
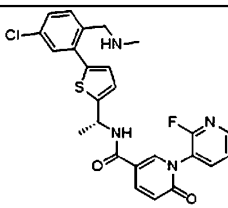
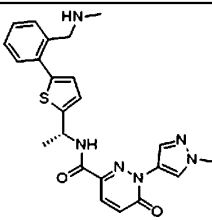
[1774]

270	 N-[(1R)-1-[5-[5-클로로-2-(메틸아미노메틸)페닐]-2-티에닐]에틸]-1-(2-플루오로-3-피리딜)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.13 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.40 (br d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.35 - 8.28 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 7.68 - 7.56 (m, 2H), 7.49 (dd, <i>J</i> = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.23 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 7.16 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.05 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 5.54 - 5.33 (m, 1H), 3.90 (s, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.60 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) <i>m/z</i> : 498.3 [M+H] ⁺
271	 N-[(1R)-1-[5-[5-클로로-2-(메틸아미노메틸)페닐]-2-티에닐]에틸]-1-[2-(메틸아미노)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.97 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.12 (dd, <i>J</i> = 1.6, 4.8 Hz, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.45 (dt, <i>J</i> = 2.0, 8.0 Hz, 2H), 7.36 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.16 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.12 (d, <i>J</i> = 9.8 Hz, 1H), 7.03 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 6.62 (dd, <i>J</i> = 4.8, 7.2 Hz, 1H), 6.35 (q, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 5.41 (quin, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 3.77 (s, 2H), 2.76 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.59 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H); LC/MS (ESI) <i>m/z</i> : 509.4 [M+H] ⁺
272	 1-(2-플루오로-3-피리딜)-N-[(1R)-1-[5-[5-메틸-2-(메틸아미노메틸)페닐]-2-티에닐]에틸]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.08 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.60 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.36 (dd, <i>J</i> = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 8.14 (br d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.04 - 7.93 (m, 1H), 7.48 (dd, <i>J</i> = 5.2, 7.6 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.20 - 7.10 (m, 3H), 7.02 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 5.49 - 5.41 (m, 1H), 3.62 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.61 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H); LC/MS (ESI) <i>m/z</i> : 477.4 [M+H] ⁺

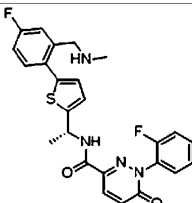
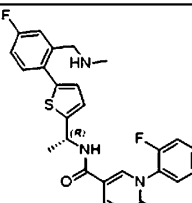
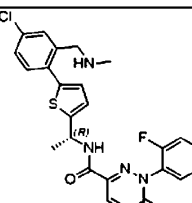
[1775]

273	 1-(2-플루오로페닐)-N-[(1R)-1-[5-[6-(메틸아미노메틸)인단-5-일]-2-티에닐]에틸]-6-옥소-피리딘-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 8.74 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.37 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.01 (dd, <i>J</i> = 2.4, 9.6 Hz, 1H), 7.63 - 7.55 (m, 2H), 7.47 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.42 - 7.37 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.04 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.00 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 6.88 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 5.43 - 5.35 (m, 1H), 3.79 (s, 2H), 2.86 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.05 - 1.99 (m, 2H), 1.56 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) <i>m/z</i> : 502.4 [M+H] ⁺
274	 1-(2-플루오로페닐)-N-[(1R)-1-[5-[6-(메틸아미노메틸)인단-5-일]-2-티에닐]에틸]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 9.05 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.99 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 7.67 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.60 - 7.54 (m, 1H), 7.46 - 7.37 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.21 - 7.15 (m, 2H), 7.05 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 6.97 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 5.43 - 5.36 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.84 (q, <i>J</i> = 6.8 Hz, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.04 - 1.97 (m, 2H), 1.58 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) <i>m/z</i> : 503.4 [M+H] ⁺
275	 N-[(1R)-1-[5-[2-(메틸아미노페닐)-2-티에닐]에틸]-5-(1-메틸피라졸-4-일)-4-옥소-1H-피롤로[2,3-d]피리다진-7-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 9.16 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 7.32 (dq, <i>J</i> = 1.6, 7.6 Hz, 2H), 7.29 - 7.24 (m, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.09 (dd, <i>J</i> = 1.2, 3.6 Hz, 1H), 6.78 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 5.59 - 5.52 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.73 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) <i>m/z</i> : 488.4 [M+H] ⁺

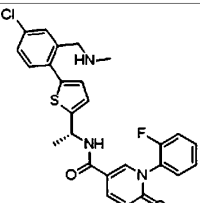
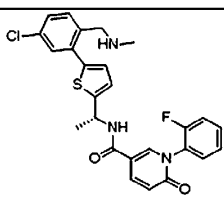
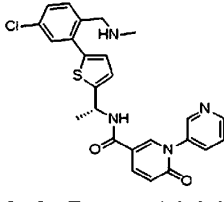
[1776]

276	 1-(2-플루오로페닐)-N-[(1R)-1-[5-[4-(메틸아미노메틸)-3-바이사이클로[4.2.0]옥타-1,3,5-트리엔일]-2-티에닐]에틸]-6-옥소-피리딘-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.73 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.36 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.01 (dd, <i>J</i> = 2.4, 9.6 Hz, 1H), 7.63 - 7.55 (m, 2H), 7.49 - 7.37 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.05 - 6.92 (m, 3H), 6.57 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 5.39 (br t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.14 (s, 4H), 2.24 (s, 3H), 1.55 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H); LC/MS (ESI) <i>m/z</i> : 488.4 [M+H] ⁺
277	 N-[(1R)-1-[5-[5-클로로-2-(메틸아미노메틸)페닐]-2-티에닐]에틸]-1-(2-플루오로-3-피리딜)-6-옥소-피리딘-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.09 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.60 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.36 (dd, <i>J</i> = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 8.14 (br d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.01 - 7.94 (m, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.47 (dd, <i>J</i> = 5.2, 7.6 Hz, 1H), 7.41 - 7.34 (m, 2H), 7.31 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.20 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.05 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 5.48 - 5.41 (m, 1H), 3.64 (s, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.61 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) <i>m/z</i> : 497.3 [M+H] ⁺
278	 N-[(1R)-1-[5-[2-(메틸아미노메틸)페닐]-2-티에닐]에틸]-1-(1-메틸피라졸-4-일)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.09 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 7.52 - 7.48 (m, 1H), 7.36 - 7.24 (m, 3H), 7.19 - 7.15 (m, 2H), 7.05 (dd, <i>J</i> = 0.8, 3.6 Hz, 1H), 5.48 (quin, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.68 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H); LC/MS (ESI) <i>m/z</i> : 449.3 [M+H] ⁺

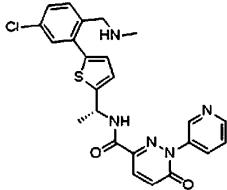
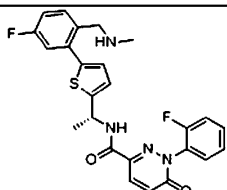
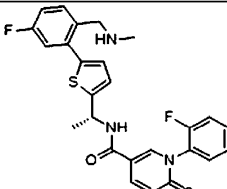
[1777]

279	 N-[(1R)-1-[5-[4-플루오로-2-(메틸아미노)페닐]-2-티에닐]에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.07 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.99 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 7.67 (dt, <i>J</i> = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.61 - 7.54 (m, 1H), 7.48 - 7.32 (m, 4H), 7.19 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 7.10 (dt, <i>J</i> = 2.8, 8.4 Hz, 1H), 7.04 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.01 - 6.98 (m, 1H), 5.40 (quin, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 3.64 (s, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.59 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H); LC/MS (ESI) <i>m/z</i> : 481.4 [M+H] ⁺
280	 N-[(1R)-1-[5-[4-플루오로-2-(메틸아미노)페닐]-2-티에닐]에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.74 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.36 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.01 (dd, <i>J</i> = 2.8, 9.6 Hz, 1H), 7.65 - 7.53 (m, 2H), 7.51 - 7.43 (m, 1H), 7.42 - 7.32 (m, 3H), 7.12 (dt, <i>J</i> = 2.8, 8.4 Hz, 1H), 7.05 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.01 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 6.57 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 5.46 - 5.34 (m, 1H), 3.69 (s, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.56 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H); LC/MS (ESI) <i>m/z</i> : 480.3 [M+H] ⁺
281	 N-[(1R)-1-[5-[4-클로로-2-(메틸아미노)페닐]-2-티에닐]에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.08 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.99 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 7.67 (dt, <i>J</i> = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.61 - 7.51 (m, 2H), 7.47 - 7.37 (m, 2H), 7.37 - 7.30 (m, 2H), 7.20 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 7.11 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.01 (dd, <i>J</i> = 0.8, 3.6 Hz, 1H), 5.40 (quin, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 3.64 (s, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.59 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H); LC/MS (ESI) <i>m/z</i> : 497.3 [M+H] ⁺

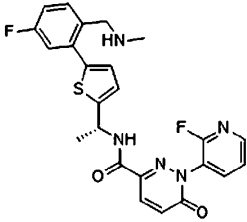
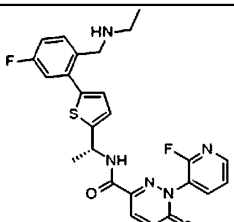
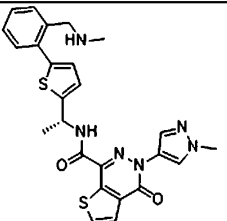
[1778]

282	 N-[(1R)-1-[5-[4-클로로-2-(메틸아미노)페닐]-2-티에닐]에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리딘-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.75 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.00 (dd, J = 1.6, 9.6 Hz, 1H), 7.66 - 7.52 (m, 3H), 7.50 - 7.43 (m, 1H), 7.42 - 7.31 (m, 3H), 7.12 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.02 (br d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.46 - 5.33 (m, 1H), 3.69 (s, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.56 (br d, J = 6.8 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 496.3 [M+H] ⁺
283	 N-[(1R)-1-[5-[5-클로로-2-(메틸아미노)페닐]-2-티에닐]에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리딘-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.01 (dd, J = 2.8, 9.6 Hz, 1H), 7.64 - 7.52 (m, 3H), 7.50 - 7.35 (m, 4H), 7.18 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 0.8, 3.6 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.41 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.70 (s, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.57 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 496.3 [M+H] ⁺
284	 N-[(1R)-1-[5-[5-클로로-2-(메틸아미노)페닐]-2-티에닐]에틸]-6-옥소-1-(3-피리딜)피리딘-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.77 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.72 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.70 - 8.65 (m, 1H), 8.41 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 2.0, 9.2 Hz, 2H), 7.61 (dd, J = 4.8, 8.4 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.42 - 7.34 (m, 2H), 7.21 - 7.17 (m, 1H), 7.06 - 7.02 (m, 1H), 6.58 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.41 (br t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.62 (s, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.57 (d, J = 6.8 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 496.3 [M+H] ⁺

[1779]

285	 N-[(1R)-1-[5-[5-클로로-2-(메틸아미노)에틸]페닐]-2-티에닐]에틸]-6-옥소-1-(3-피리딜)피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.13 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.95 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.64 (dd, J = 1.6, 4.8 Hz, 1H), 8.22 – 8.13 (m, 1H), 7.96 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.63 – 7.55 (m, 1H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.42 – 7.31 (m, 2H), 7.23 – 7.15 (m, 2H), 7.04 (dd, J = 1.2, 3.6 Hz, 1H), 5.49 – 5.37 (m, 1H), 3.62 (s, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.62 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 480.2 [M+] ⁺
286	 N-[(1R)-1-[5-[5-플루오로-2-(메틸아미노)에틸]페닐]-2-티에닐]에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, Methanol-d ₄) δ = 8.09 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.62 – 7.51 (m, 2H), 7.50 – 7.43 (m, 1H), 7.40 – 7.29 (m, 2H), 7.19 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.14 – 7.06 (m, 2H), 7.04 (dd, J = 0.8, 3.6 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.50 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.78 (s, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.67 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 481.3 [M+] ⁺
287	 N-[(1R)-1-[5-[5-플루오로-2-(메틸아미노)에틸]페닐]-2-티에닐]에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 2.8, 9.6 Hz, 1H), 7.66 – 7.34 (m, 5H), 7.26 – 7.11 (m, 3H), 7.03 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.40 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.61 (s, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.56 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 480.4 [M+] ⁺

[1780]

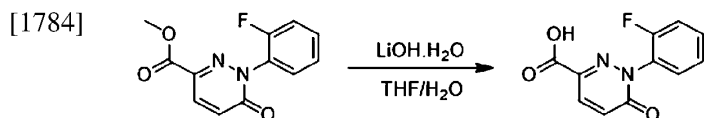
288	 N-[(1R)-1-[5-[5-플루오로-2-(메틸아미노)페닐]-2-티에닐]에틸]-1-(2-플루오로-3-피리딜)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.12 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.35 - 8.28 (m, 1H), 8.00 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 5.6, 7.2 Hz, 1H), 7.52 (br t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.26 - 7.07 (m, 4H), 7.02 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.41 (quin, J = 7.6 Hz, 1H), 3.60 (s, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.59 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z: 482.4 [M+H] ⁺
289	 N-[(1R)-1-[5-[2-(에틸아미노)페닐]-5-플루오로-2-티에닐]에틸]-1-(2-플루오로-3-피리딜)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, Methanol-d ₄) δ = 8.37 (br d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.28 - 8.15 (m, 1H), 8.11 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.58 - 7.44 (m, 2H), 7.22 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.15 - 7.04 (m, 3H), 7.01 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.52 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 3.83 (s, 2H), 2.56 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.69 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.03 (t, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z: 496.3 [M+H] ⁺
290	 N-[(1R)-1-[5-[2-(메틸아미노)페닐]-2-티에닐]에틸]-5-(1-메틸피라졸-4-일)-4-옥소-티에노[2,3-d]피리다진-7-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.28 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.22 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.36 - 7.26 (m, 3H), 7.17 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 0.8, 3.6 Hz, 1H), 5.89 - 5.52 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.73 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z: 505.4 [M+H] ⁺

[1781]	1-(2-플루오로페닐)-N-[(1R)-1-[3-[2-(메틸아미노메틸)-3-티에닐]페닐]에틸]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.54-7.71 (m, 1H), 7.53-7.70 (m, 2H), 7.07-7.47 (m, 9H), 5.10-5.24 (m, 1H), 3.79 (s, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.50 (d, J = 6.4 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z: 463.3 [M+H]⁺
[1782]	(R)-N-[(1-(5-(5-클로로-2-((메틸아미노)메틸)페닐)티오펜)-2-닐)에틸]-1-(1H-피라졸-4-일)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드	¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 9.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.93 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.53 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.44 - 7.31 (m, 2H), 7.26-7.13 (m, 2H), 7.07 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.48 (br t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.79 - 3.43 (m, 2H), 2.34 - 2.09 (m, 3H), 1.68 (d, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 483.4 [M+H]⁺
[1783]	N-[(1R)-1-[5-[2-플루오로-6-(메틸아미노)페닐]-2-티에닐]에틸]-1-(2-플루오로-3-피리딜)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 9.14 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.35 - 8.25 (m, 1H), 8.00 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.66 - 7.57 (m, 1H), 7.44 - 7.33 (m, 2H), 7.23 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.18 - 7.12 (m, 1H), 7.06 - 7.02 (m, 1H), 7.00 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.49 - 5.38 (m, 1H), 3.52 (s, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.60 (d, J = 7.0 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 482.4 [M+H]⁺

[1782] 실시예 294:

1-(2-플루오로페닐)-N-[(1R)-1-[3-[3-(메틸아미노메틸)-2-티에닐]페닐]에틸]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드

[1783] 단계 1: 1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복실산



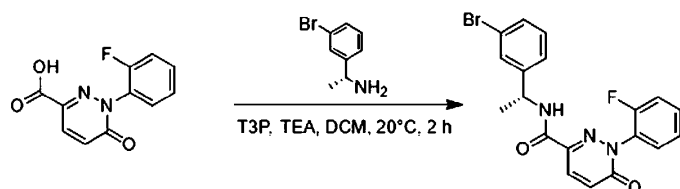
[1785] THF (180 mL) 중 1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트 (20 g, 80.58 mmol)의 용액에 LiOH·H₂O (10.14 g, 241.73 mmol) 및 H₂O (20 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (200 mL)에 붓고 EtOAc (100 mL × 3)로 추출하였다. 유기층을 제거하고, 1N HCl 수용액을 이용하여 혼합물을 pH 3-4로 조정 한 뒤 EtOAc (200 mL X 3)로 추출하였다, 조합한 유기층을 염수 (30 mLX2)로 세척하고 Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축하여 1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복실산 (18 g,

92.36% 수율)을 흰색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.79 (br s, 1H), 7.95 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.65 - 7.53 (m, 2H), 7.46 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 1H), 7.18 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H); LC/MS (ESI) $m/z = 235.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1786] 단계 2:

N-[(1R)-1-(3-브로모페닐)에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드

[1787]

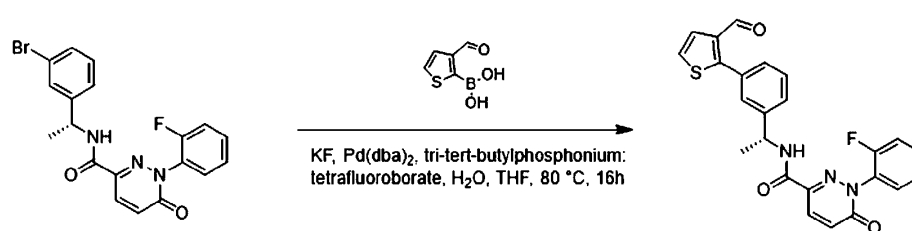


[1788] DCM (15 mL) 중의 (1R)-1-(3-브로모페닐)에탄아민 (1 g, 5.00 mmol)과 1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복실산 (1.17 g, 5.00 mmol) 용액에 T_3P (2.97 mL, 10.00 mmol)와 트리에틸아민 (2.09 mL, 14.99 mmol)을 첨가하여 20 °C에서 2시간 동안 N_2 분위기 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (10 mL)에 붓고 EtOAc (10 mLX3)로 추출하였다. 유기층을 염수 (30 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조한 후 감압 여과하여 조생성물을 얻었다. 이를 실리카 컬럼 크로마토그래피 (42% EtOAc in PE)로 정제하여 N-[(1R)-1-(3-브로모페닐)에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드 (1.61 g, 77.56%)를 황색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0.93 (m, 1 H) 1.45 (d, $J = 7.2$ Hz, 3 H) 5.11 (quin, $J = 7.2$ Hz, 1 H) 5.76 (s, 1 H) 7.17 (d, $J = 9.6$ Hz, 1 H) 7.28 (m, 1 H) 7.42 (m, 5 H) 7.59 (m, 3 H) 7.68 (t, $J = 7.6$ Hz, 1 H) 7.94 (m, 1 H) 8.96 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H); MS (ESI) $m/z = 416.05$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1789] 단계 3:

1-(2-플루오로페닐)-N-[(1R)-1-[3-(3-포르밀-2-티에닐)페닐]에틸]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드

[1790]



[1791] THF (15 mL) 중의

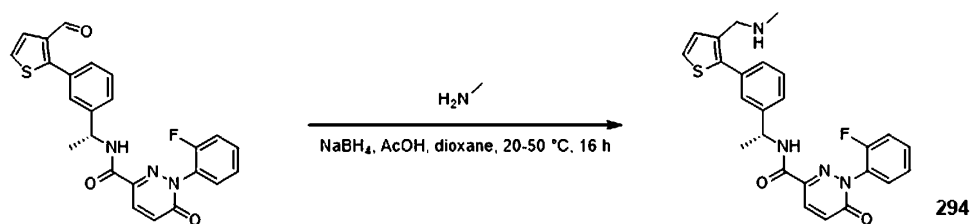
N-[(1R)-1-(3-브로모페닐)에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드 (556.00 mg, 1.34 mmol)과 (3-포르밀-2-티에닐)보론산 (250 mg, 1.60 mmol)용액에 KF (143.94 μL , 6.14 mmol), $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (38.40 mg, 66.79 μmol), H_2O (144.38 μL , 8.01 mmol) 및 tri-tert-부틸포스포늄테트라플루오로보레이트 (38.75 mg, 133.58 μmol)를 첨가하여 80 °C에서 16시간 동안 N_2 분위기 하에서

교반하였다. 반응 혼합물을 물(10 mL) 붓고 EtOAc (10 mLX3)로 추출하였다. 유기층을 염수 (30 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조한 후 감압 여과하여 조생성물을 얻었다. 이를 실리카 컬럼 크로마토그래피 (37% EtOAc in PE)로 정제하여 1-(2-플루오로페닐)-N-[(1R)-1-[3-(3-포르밀-2-티에닐)페닐]에틸]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드 (450 mg, 70.02% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) $m/z = 448.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1792] 단계 4:

1-(2-플루오로페닐)-N-[(1R)-1-[3-[3-(메틸아미노메틸)-2-티에닐]페닐]에틸]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드

[1793]



[1794] 디옥산 (4 mL) 중의

1-(2-플루오로페닐)-N-[(1R)-1-[3-(3-포르밀-2-티에닐)페닐]에틸]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드 (150 mg, 335.21 μmol)와 메틸아민 염산염 (27.16 mg, 402.25 μmol) 용액에 아세트산 (38.34 μL , 670.42 μmol)을 첨가하여 20 °C에서 30분간 교반 하였다. 그리고 NaBH_4 (126.39 mg, 2.01 mmol)를 첨가하고 50 °C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(30 mL) 붓고 EtOAc (30 mLX3)로 추출하였다. 유기층을 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조한 후 감압 여과하여 조생성물을 얻었다. 이를 prep-HPLC (column: C18-6 100*30mm*5 μm ; mobile phase: [water(FA)-ACN]; B%: 18%-48%, 15min)로 정제하였다. 감압 하에 CH_3CN 을 제거하고 남은 용매를 동결 건조로 제거하여 실시예 294의 화합물 (7.4 mg, 4.31% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.50 (d, $J = 7.2$ Hz, 3 H) 2.29 (s, 3 H) 3.71 (s, 2 H) 5.18 (quin, $J = 7.2$ Hz, 1 H) 7.18 (d, $J = 10.0$ Hz, 1 H) 7.22 (d, $J = 5.2$ Hz, 1 H) 7.40 (m, 5 H) 7.52 (m, 2 H) 7.58 (m, 1 H) 7.67 (td, $J = 7.6, 1.56$ Hz, 1 H) 7.94 (d, $J = 10.0$ Hz, 1 H) 8.26 (br s, 1 H) 8.97 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H); MS (ESI) $m/z = 463.3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

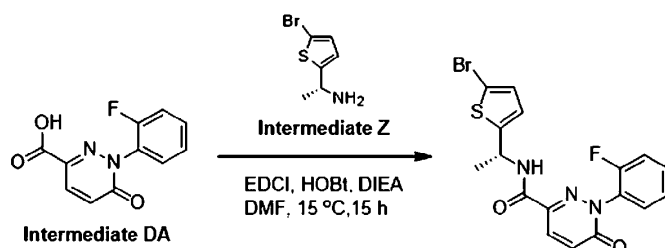
[1795] 실시예 295:

N-[(1R)-1-[5-[5-클로로-2-(메틸아미노메틸)페닐]-2-티에닐]에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드

[1796] 단계 1:

N-[(1R)-1-(5-브로모-2-티에닐)에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드의 합성

[1797]



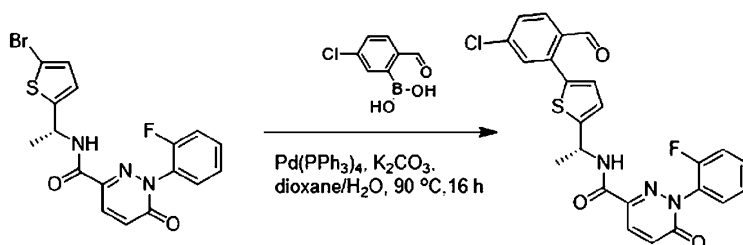
[1798] 중간체 DA (5 g, 21.35 mmol) 및 중간체 Z (5.18 g, 21.35 mmol)의 DMF (70 mL) 용액에 EDCI (6.14 g, 32.03 mmol), DIEA (8.28 g, 64.05 mmol, 11.16 mL) 및 HOBT (4.33 g, 32.03 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼징한 후 N₂ 대기하에 15 °C에서 15시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 증류수 (200 mL)에 붓고 EtOAc (50 mL X 10)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (50 mL X 4)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 조생성물을 얻었다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (25% EtOAc in PE)로 정제하여 N-[(1R)-1-(5-브로모-2-티에닐)에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드 (9.11 g, 92.99% 수율)를 미색 고체로 수득하였다.

[1799] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.04 (br d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.66 (br t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.62 - 7.52 (m, 1H), 7.50 - 7.34 (m, 2H), 7.19 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.87 - 6.76 (m, 1H), 5.29 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 1.53 (d, J = 7.2 Hz, 3H). LC/MS (ESI) m/z = 424.0 [M+H]⁺.

[1800] 단계 2:

N-[(1R)-1-[5-(5-클로로-2-포르밀-페닐)-2-티에닐]에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드의 합성

[1801]



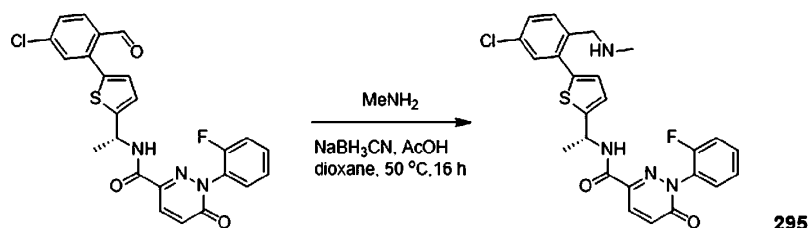
[1802] 디옥산 (90 mL) 및 H₂O (5 mL) 중 N-[(1R)-1-(5-브로모-2-티에닐)에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드 (9 g, 21.31 mmol), (5-클로로-2-포르밀-페닐)보론산 (4.95 g, 26.85 mmol), K₂CO₃ (7.36 g, 53.28 mmol) 및 Pd(PPh₃)₄ (2.46 g, 2.13 mmol)의 혼합물을 탈기하고 N₂로 3회 퍼징한 후, 혼합물을 90 °C에서 16 시간 동안 N₂ 분위기 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O (150 mL)로 희석하고 EtOAc (100 mL X 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 H₂O (100 mL)로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축시켜 잔사를 얻었다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (50% EtOAc in PE)로 정제하여

N-[(1R)-1-[5-(5-클로로-2-포르밀-페닐)-2-티에닐]에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드 (5.3 g, 47.00% 수율)를 밝은 황색 고체로 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 10.04 (s, 1H), 9.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.66 (dt, J = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 2.4, 4.4 Hz, 2H), 7.59 - 7.54 (m, 1H), 7.46 - 7.38 (m, 2H), 7.22 - 7.17 (m, 2H), 7.11 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.43 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 1.61 (d, J = 7.2 Hz, 3H); MS (EI) m/z : 482.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1803] 단계 3:

N-[(1R)-1-[5-[5-클로로-2-(메틸아미노)페닐]-2-티에닐]에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드의 합성

[1804]



[1805] 디옥산 (55 mL) 중

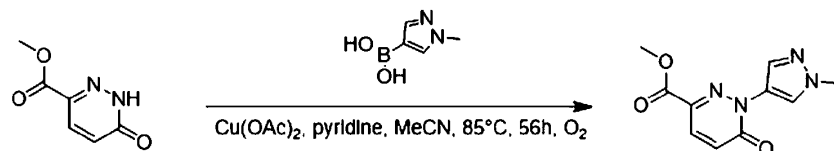
N-[(1R)-1-[5-(5-클로로-2-포르밀-페닐)-2-티에닐]에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드 (5.3 g, 11.00 mmol)와 AcOH (1.32 g, 22.00 mmol)의 용액에 MeNH₂ (46.12 g, 445.50 mmol, 30% 순도)을 첨가하고 15 °C에서 1 시간 동안 N₂ 분위기 하에서 교반하였다. 반응 혼합물에 NaBH₃CN (2.07 g, 32.99 mmol)을 첨가하고 50 °C에서 16 시간 동안 N₂ 분위기 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 증류수 (100 mL)에 붓고 EtOAc (100 mL X 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (50 mL X 2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 조생성물을 얻었다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (2% MeOH in DCM)로 정제하여 실시예 295의 화합물 (2.05 g, 36.22% 수율)을 황색 고체로 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 9.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.67 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.61 - 7.51 (m, 2H), 7.47 - 7.33 (m, 4H), 7.22 - 7.14 (m, 2H), 7.02 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.45 - 5.36 (m, 1H), 3.64 (s, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.59 (d, J = 7.2 Hz, 3H); MS (EI) m/z : 497.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1806] 실시예 296:

N-[(1R)-1-[5-[5-플루오로-2-(메틸아미노)페닐]-2-티에닐]에틸]-1-(1-메틸피라졸-4-일)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드

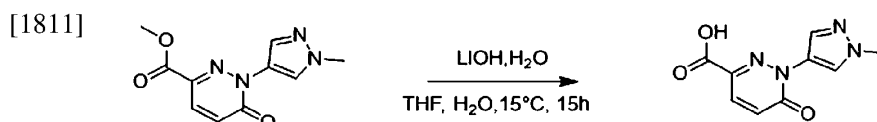
[1807] 단계 1: 메틸 1-(1-메틸피라졸-4-일)-6-옥소-피리다진-3-카복실산

[1808]



[1809] 아세토니트릴 (100 mL) 중의 메틸 6-옥소-1H-피라진-3-카복실산 (2 g, 12.98 mmol) 및 (1-메틸피라졸-4-일)보론산 (1.96 g, 15.57 mmol) 용액에 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (707.10 mg, 3.89 mmol) 및 피리딘 (3.14 mL, 38.93 mmol)을 첨가하여 85 °C에서 56시간 동안 O_2 분위기 하에서 교반하였다. 혼합물을 여과한 후 여액을 감압 농축하고 실리카 컬럼 크로마토그래피 (10% EA in DCM)로 정제하여 메틸 1-(1-메틸피라졸-4-일)-6-옥소-피리다진-3-카복실산 (3.08 g, 39.68% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) $m/z = 235.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

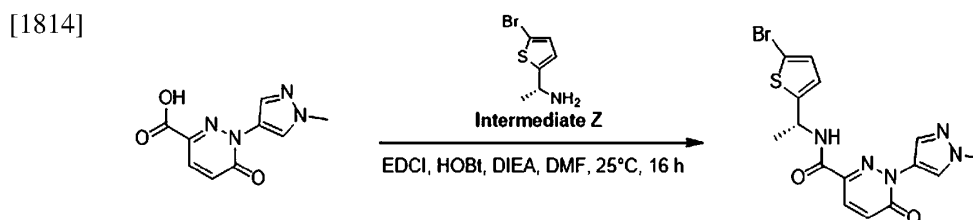
[1810] 단계 2: 1-(1-메틸피라졸-4-일)-6-옥소-피리다진-3-카복실산



[1812] THF (20 mL)와 H_2O (7 mL) 중의 메틸 1-(1-메틸피라졸-4-일)-6-옥소-피리다진-3-카복실산 (1.5 g, 6.40 mmol) 용액에 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (806.27 mg, 19.21 mmol)를 첨가하여 15 °C에서 15시간 동안 교반하였다. 반응물을 1 N HCl 수용액으로 to pH = 3-4로 조절하고 EtOAc (50 mL X 3)로 추출하였다. 유기층을 물 (30 mL), 염수 (30 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조한 후 감압 여과하여 1-(1-메틸피라졸-4-일)-6-옥소-피리다진-3-카복실산 (840 mg, 55.99% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) $m/z = 220.9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1813] 단계 3:

N-[1-(1R)-1-(5-브로모-2-티에닐)에틸]-1-(1-메틸피라졸-4-일)-6-옥소-피리다진-3-카복실산

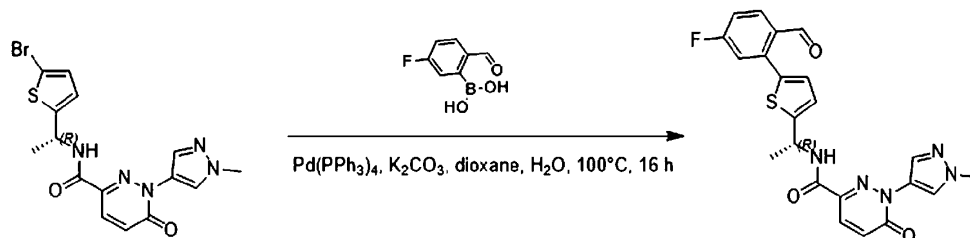


[1815] DMF (6 mL) 중의 1-(1-메틸피라졸-4-일)-6-옥소-피리다진-3-카복실산 (300 mg, 1.36 mmol), 중간체 E (330.49 mg, 1.36 mmol, HCl), EDCI (522.39 mg, 2.72 mmol), HOBT (368.21 mg, 2.72 mmol) 및 DIEA (711.97 μL , 4.09 mmol) 용액을 탈기하고 N_2 로 3회 퍼징한 후 25 °C에서 3시간 동안 N_2 분위기 하에서 교반하였다. 반응물을 물 (30 mL)에 붓고 EtOAc (30 mL X 3)로 추출하였다. 유기층을 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조한 후 감압 여과하여 조생성물을 얻었다. 이를 실리카 컬럼 크로마토그래피 (4 % MeOH in DCM)로 정제하여 N-[1-(1R)-1-(5-브로모-2-티에닐)에틸]-1-(1-메틸피라졸-4-일)-6-옥소-피리다진-3-카복실산 (210 mg, 30.53% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다. MS (ESI) $m/z = 407.8$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1816] 단계 4:

N-[(1R)-1-[5-(5-플루오로-2-포르밀-페닐)-2-티에닐]에틸]-1-(1-메틸피라졸-4-일)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드

[1817]



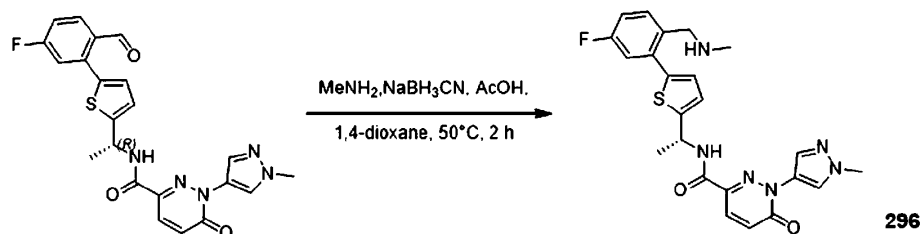
[1818] 디옥산 (4 mL) 중의

N-[(1R)-1-[5-(5-브로모-2-티에닐)에틸]-1-(1-메틸피라졸-4-일)-6-옥소-피리다진-3-카복실산 (60 mg, 146.96 μmol), (5-플루오로-2-포르밀-페닐)보론산 (37.02 mg, 220.44 μmol), 탄산칼륨 (50.78 mg, 367.40 μmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (16.98 mg, 14.70 μmol) 및 H_2O (0.4 mL) 용액을 탈기하고 N_2 로 3회 퍼징한 후 100°C 에서 16시간 동안 N_2 분위기 하에서 교반하였다. 반응물을 감압 여과하여 조생성물을 얻었다. 이를 실리카 컬럼 크로마토그래피(48% EtOAc in PE)로 정제하여 N-[(1R)-1-[5-(5-플루오로-2-포르밀-페닐)-2-티에닐]에틸]-1-(1-메틸피라졸-4-일)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드 (75 mg, 68.95% yield, 61% purity)를 황색 오일로서 수득하였다. MS (ESI) $m/z = 452.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1819] 단계 5:

N-[(1R)-1-[5-[5-플루오로-2-(메틸아미노메틸)페닐]-2-티에닐]에틸]-1-(1-메틸피라졸-4-일)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드의 합성

[1820]



[1821] 디옥산 (3 mL) 중의

N-[(1R)-1-[5-(5-플루오로-2-포르밀-페닐)-2-티에닐]에틸]-1-(1-메틸피라졸-4-일)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드 (75 mg, 166.12 μmol), 메틸아민 (1.230 g, 11.88 mmol, 30% purity), AcOH (19.00 μL , 332.25 μmol) 및 NaBH_3CN (31.32 mg, 498.37 μmol) 용액을 탈기하고 N_2 로 3회 퍼징한 후 50°C 에서 2시간 동안 N_2 분위기 하에서 교반하였다. 반응물을 물 (30 mL)에 붓고 EtOAc (30 mLX3)로 추출하였다. 유기층을 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조한 후 감압 여과하여 조생성물을 얻었다. 이를 prep-HPLC (column: Welch Xtimate C18 150*30mm*5 μm ; mobile phase: [water($\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ + NH_4HCO_3)-ACN]; B%:

20%-60%, 36 min)로 정제하였다. 대부분의 CH_3CN 를 감압 하에서 제거하고, 잔여 용매를 동결건조로 제거하여 실시예 296의 화합물 (5.3 mg, 6.81% 수율)을 백색 고체로 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9.10 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 6.4, 9.6$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.19 - 7.12 (m, 3H), 7.07 (dd, $J = 0.8, 3.6$ Hz, 1H), 5.54 - 5.40 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.68 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H); MS (ESI) $m/z = 467.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

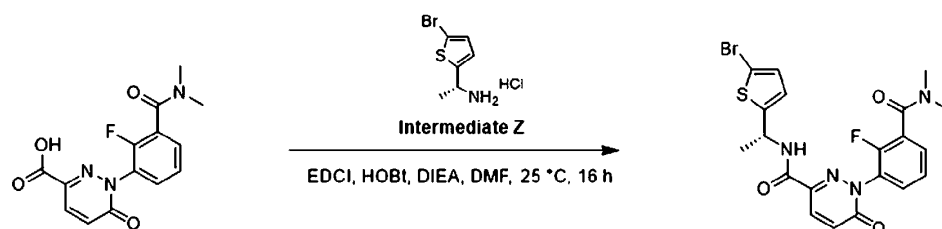
[1822] 실시예 297:

1-[3-(디메틸카바모일)-2-플루오로-페닐]-N-[(1R)-1-[5-[5-플루오로-2-(메틸아미노메틸)페닐]-2-티에닐]에틸]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드

[1823] 단계 1: N-[(1R)-1-(5-브로모-2-티에닐)에틸]-1-[3-

(디메틸카바모일)-2-플루오로-페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드

[1824]

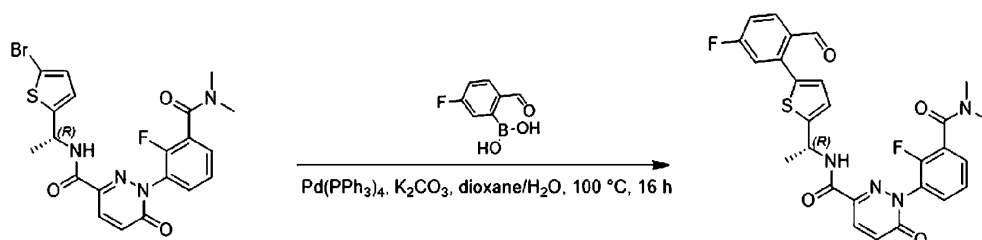


[1825] DMF (2 mL) 중의, 중간체 AC를 에스테르 가수분해하여 수득한 1-[3-(디메틸카바모일)-2-플루오로-페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복실산 (30 mg, 98.28 μmol), 중간체 Z (23.84 mg, 98.28 μmol), HOBt (26.56 mg, 196.55 μmol), EDCI (37.68 mg, 196.55 μmol) 및 DIEA (51.35 μL , 294.83 μmol) 용액을 탈기하고 N_2 로 3회 퍼징한 후 25°C에서 16시간 동안 N_2 분위기 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (30 mL)에 붓고 EtOAc (30 mLX3)로 추출하였다. 유기층을 염수 (50 mL)로 하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 조생성물을 얻었다. 이를 실리카 컬럼 크로마토그래피 (4% MeOH in DCM)로 정제하여 N-[(1R)-1-(5-브로모-2-티에닐)에틸]-1-[3-(디메틸카바모일)-2-플루오로-페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드 (42 mg, 66.70% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다. MS (ESI) $m/z = 515.0$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 494.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1826] 단계 2:

1-[3-(디메틸카바모일)-2-플루오로-페닐]-N-[(1R)-1-[5-(5-플루오로-2-포르밀-페닐)-2-티에닐]에틸]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드

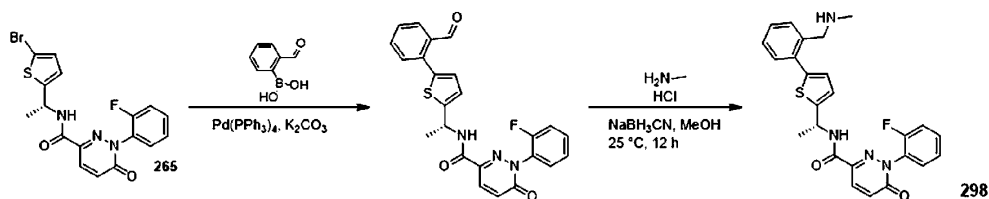
[1827]



[1832] 실시예 298:

1-(2-플루오로페닐)-N-[(1R)-1-[5-[2-(메틸아미노메틸)페닐]-2-티에닐]에틸]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드

[1833]

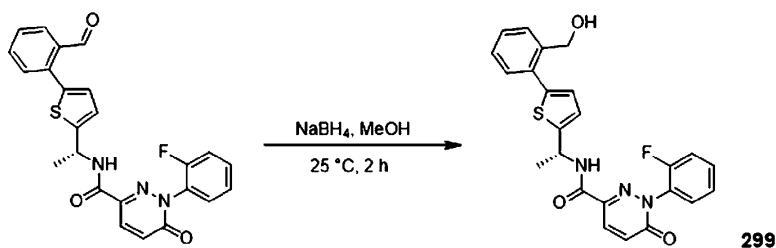


[1834] 실시예 265의 화합물을 출발물질로 하여 실시예 266과 동일한 방법으로 실시예 298의 화합물을 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 9.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.67 (dt, J = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.61 - 7.54 (m, 1H), 7.48 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.46 - 7.35 (m, 2H), 7.35 - 7.24 (m, 3H), 7.20 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.01 - 6.97 (m, 1H), 5.47 - 5.35 (m, 1H), 3.63 (s, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.59 (d, J = 7.0 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z : 463.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1835] 실시예 299:

1-(2-플루오로페닐)-N-[(1R)-1-[5-[2-(하이드록시메틸)페닐]-2-티에닐]에틸]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드

[1836]



[1837] 실시예 298의 단계 2에서 수득된 화합물의 케톤기를 NaBH_4 로 알콜로 환원시켜서 실시예 299의 화합물을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 9.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.67 (dt, J = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.61 - 7.53 (m, 2H), 7.47 - 7.38 (m, 2H), 7.38 - 7.28 (m, 3H), 7.19 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.52 - 5.32 (m, 1H), 5.29 - 5.19 (m, 1H), 4.53 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 1.64 - 1.56 (m, 3H); LC/MS (ESI) m/z : 450.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

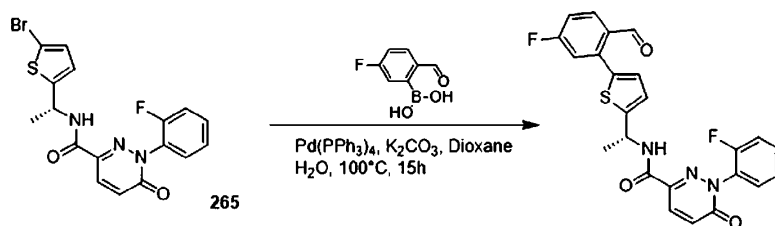
[1838] 실시예 300:

N-[(1R)-1-[5-[5-플루오로-2-[(2-하이드록시에틸아미노)메틸]페닐]-2-티에닐]에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드

[1839] 단계 1:

N-[(1R)-1-[5-[5-플루오로-2-포르밀-페닐]-2-티에닐]에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드의 합성

[1840]



[1841]

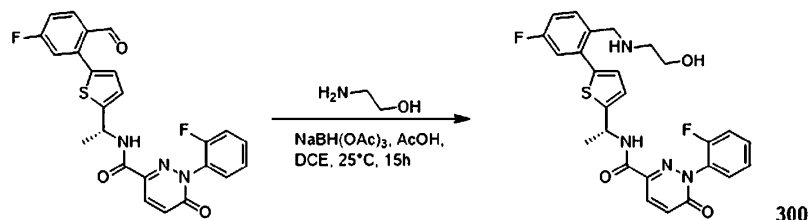
보론산 유도체를 변경하여 실시예 266의 단계 1과 동일한 방법으로 N-[(1R)-1-[5-(5-플루오로-2-포르밀-페닐)-2-티에닐]에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드를 제조하였다.

[1842]

단계 2:

N-[(1R)-1-[5-[5-플루오로-2-[(2-하이드록시에틸아미노)메틸]페닐]-2-티에닐]에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드의 합성

[1843]



[1844]

DCE(3 mL) 중

N-[(1R)-1-[5-(5-플루오로-2-포르밀-페닐)-2-티에닐]에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드 (56 mg, 120.31 μmol) 및 2-아미노에탄올 (36.74 mg, 601.54 μmol)의 용액에 AcOH (21.67 mg, 360.92 μmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 N_2 분위기 하에 25 °C에서 30분 동안 교반하였다. $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (76.49 mg, 360.92 μmol)를 반응 혼합물에 첨가한 다음, N_2 분위기 하에 25°C에서 15시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (20 mL)에 붓고, EtOAc(20mL X 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수 (20 mL X 2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조하고 감압 하에 농축하여 조 생성물을 얻었다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피 (DCM 중 7% MeOH)로 정제하여 조 생성물을 얻었다. 조 생성물을 정제용 HPLC(칼럼: Welch Xtimate C18 150*30mm*5 μm ; 이동상: [물($\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ + NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 22%-62%, 36분)에 의해 정제하고, 대부분의 MeCN을 감압하에 제거하였다. 잔류 용매를 동결건조에 의해 제거하여 실시예 300의 화합물 (1.6 mg, 2.60% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 9.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.66 (dt, J = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.61 - 7.51 (m, 2H), 7.47 - 7.37 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.20 - 7.12 (m, 3H), 7.02 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.40 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 4.48 (br t, J = 4.8 Hz, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.43 (br s, 2H), 2.54 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 1.59 (d, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 511.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1845]

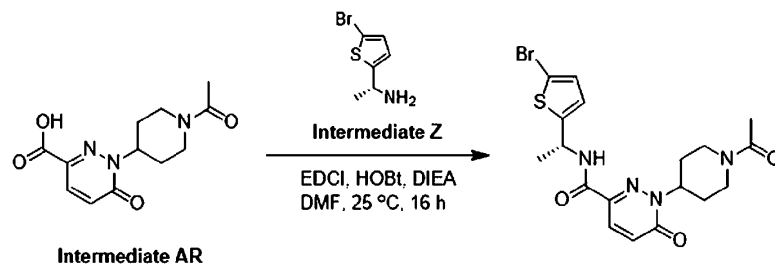
실시예 301:

1-(1-아세틸-4-피페리딘)-N-[(1R)-1-[5-[5-클로로-2-(메틸아미노메틸)페닐]-2-티에닐]에틸]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드

[1846] 단계 1:

(R)-1-(1-아세틸피페리딘-4-일)-N-(1-(5-브로모티오펜-2-일)에틸)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드의 합성

[1847]



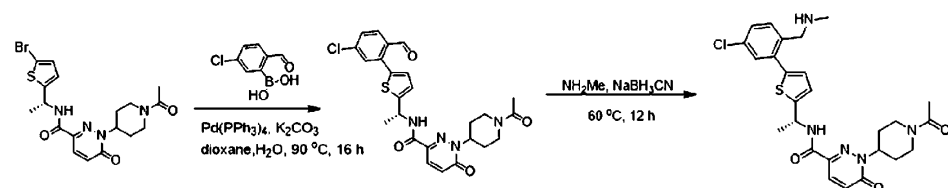
[1848] 중간체 AR을 사용하여 실시예 265과 동일한 방법으로

(R)-1-(1-아세틸피페리딘-4-일)-N-(1-(5-브로모티오펜-2-일)에틸)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드를 제조하였다.

[1849] 단계 2 및 3:

1-(1-아세틸-4-피페리딘)-N-[(1R)-1-[5-[5-클로로-2-(메틸아미노메틸)페닐]-2-티에닐]에틸]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드의 합성

[1850]



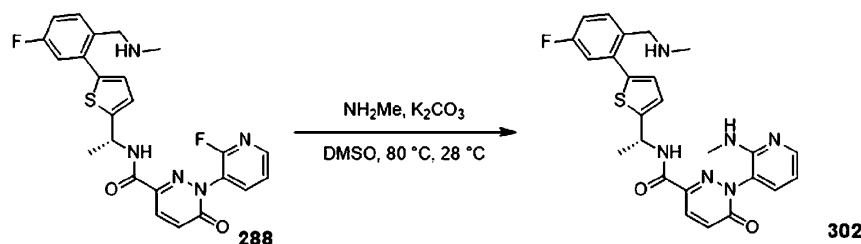
301

[1851] 실시예 266과 동일한 방법으로 실시예 301의 화합물을 제조하였다. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 7.52 (br d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.48 - 6.36 (m, 1H), 6.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.01 - 5.86 (m, 2H), 5.82 - 5.71 (m, 1H), 5.60 (br d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 4.06 - 3.94 (m, 1H), 3.63 - 3.50 (m, 1H), 3.12 (br dd, *J* = 3.6, 12.4 Hz, 1H), 2.59 - 2.46 (m, 1H), 2.20 (s, 2H), 1.79 - 1.71 (m, 1H), 1.25 - 1.17 (m, 1H), 0.81 (s, 3H), 0.71 - 0.43 (m, 6H), 0.42 - 0.29 (m, 2H), 0.22 (br d, *J* = 6.8 Hz, 3H); MS (ESI) *m/z* = 528.3 [M+H]⁺.

[1852] 실시예 302:

N-[(1R)-1-[5-[5-플루오로-2-(메틸아미노메틸)페닐]-2-티에닐]에틸]-1-[2-(메틸아미노)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드

[1853]



[1854] DMSO (2 mL) 중 실시예 288의 화합물 (25 mg, 51.92 μmol), 메탄아민 (7.01 mg, 103.84 μmol , HCl) 및 K_2CO_3 (14.35 mg, 103.84 μmol)의 혼합물을 탈기하고 N_2 로 3회 퍼징한 후, 혼합물을 80°C에서 28 시간 동안 N_2 분위기 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (30 mL)에 붓고 EtOAc (30 mL X 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 잔사를 얻었다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (8% MeOH in DCM)로 정제하여 잔사를 얻었다. prep-HPLC (컬럼: Welch Xtimate C18

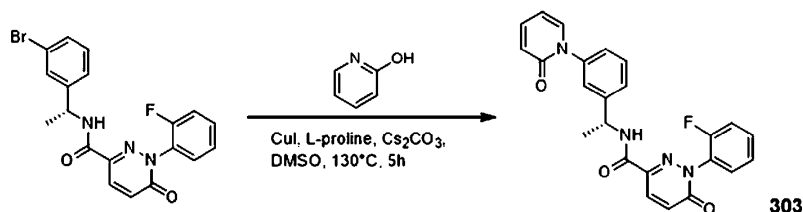
150*30mm*5 μm ;mobile phase: [물($\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ + NH_4HCO_3)-ACN];B%:

20%-60%,36min)로 정제하였다. 대부분의 CH_3CN 를 감압 하에서 제거하고, 잔여 용매를 동결건조로 제거하여 실시예 302의 화합물 (1.8 mg, 3.63 μmol , 7.00% 수율)를 황색 고체로 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 8.97 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.12 (dd, J = 1.6, 5.2 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 6.4, 8.3 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 2.0, 7.6 Hz, 1H), 7.22 - 7.09 (m, 4H), 7.04 - 6.98 (m, 1H), 6.61 (dd, J = 5.2, 7.6 Hz, 1H), 6.35 (q, J = 4.4 Hz, 1H), 5.47 - 5.34 (m, 1H), 3.60 (s, 2H), 2.76 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.59 (d, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 493.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1855] 실시예 303:

1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-N-[(1R)-1-[3-(2-옥소-1-피리딜)페닐]에틸]피리다진-3-카복사미드

[1856]



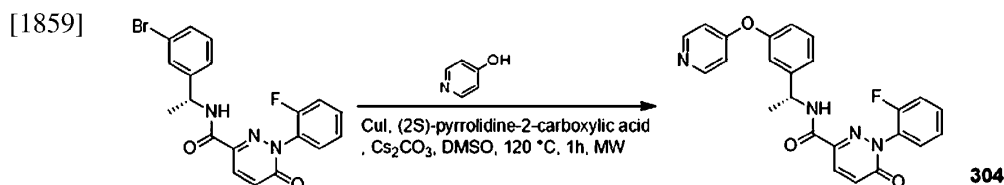
[1857] DMSO (2 mL) 중

N-[(1R)-1-(3-브로모페닐)에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드 (50 mg, 120.12 μmol), 피리딘-2-올 (17.14 mg, 180.18 μmol), CuI (4.58 mg, 24.02 μmol), Cs_2CO_3 (117.41 mg, 360.37 μmol) 및 (2S)-피롤리딘-2-카복실산 (2.77 mg, 24.02 μmol)의 혼합물을 탈기하고 N_2 로 3회 퍼징한 후, 혼합물을 130 °C에서 5 시간 동안 N_2 분위기 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (30 mL)에 붓고 EtOAc (15mL X 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (20 mL X 2)로 세척하고,

무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 조생성물을 얻었다. 조생성물을 prep-TLC로 정제하여 (DCM: MeOH = 10:1) 조 생성물을 얻었다. 조 생성물을 prep-HPLC (컬럼: Phenomenex C18 75*30mm*3um; mobile phase: [물($\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$)+ NH_4HCO_3]-ACN]; B%: 20%-50%, 14min)로 정제하고, 대부분의 MeCN를 감압 하에서 제거하였다. 잔여 용매를 동결건조로 제거하여 실시예 303의 화합물 (2.6 mg, 4.97% 수율)을 밝은 황색 고체로 수득하였다. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 8.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.68 (dt, J = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.62 - 7.56 (m, 2H), 7.51 (ddd, J = 2.0, 6.8, 9.2 Hz, 1H), 7.48 - 7.43 (m, 3H), 7.42 (s, 2H), 7.27 (dt, J = 2.0, 4.4 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.31 (dt, J = 1.2, 6.8 Hz, 1H), 5.21 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 1.49 (d, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 431.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1858] 실시예 304:

1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-N-[(1R)-1-[3-(4-피리딜옥시)페닐]에틸]피리다진-3-카복사미드



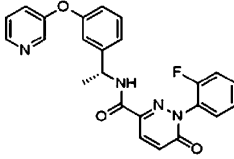
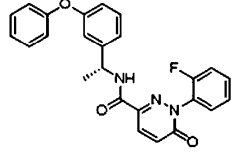
[1860] DMSO (2 mL) 중

N-[(1R)-1-(3-브로모페닐)에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드 (50 mg, 120.12 μmol) 및 피리딘-4-올 (17.14 mg, 180.18 μmol)의 혼합물에 CuI (4.58 mg, 24.02 μmol), Cs_2CO_3 (117.41 mg, 360.37 μmol) 및 (2S)-피롤리딘-2-카복실산 (2.77 mg, 24.02 μmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 120 °C에서 1 시간 동안 N_2 분위기 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (30 mL)에 붓고 EtOAc (30 mL X 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 잔사를 얻었다. 잔사를 prep-HPLC (컬럼: Phenomenex C18 75*30mm*3um; mobile phase: [물 ($\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$)+ NH_4HCO_3]-ACN]; B%: 16%-46%, 11min)로 정제하였다. 대부분의 CH_3CN 를 감압 하에서 제거하고, 잔여 용매를 동결건조로 제거하여 실시예 304의 화합물 (3.3 mg, 6.38% 수율)을 흰색 고체로 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.50 (d, J = 7.2 Hz, 3 H) 5.20 (m, 1 H) 6.23 (m, 2 H) 7.18 (d, J = 10.0 Hz, 1 H) 7.44 (m, 5 H) 7.58 (m, 2 H) 7.67 (td, J = 7.6, 1.75 Hz, 1 H) 7.95 (m, 3 H) 8.94 (d, J = 8.4 Hz, 1 H); MS (ESI) m/z = 431.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1861] 실시예 305 및 306

[1862] 실시예 304에서 알코올 유도체를 적절히 변경한 것을 제외하고, 실시예 304와 동일한 방법으로 하기 표의 화합물을 수득하였다.

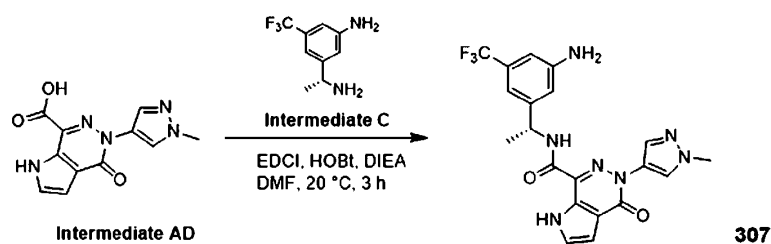
[1863] [표 18]

[1864]	No.	Structure/Name	Spectral Data
	305	 1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-N-[(1R)-1-[3-(3-피리딜옥시)에틸]피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.45 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3 H) 5.12 (quin, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1 H) 6.89 (dd, <i>J</i> = 8.0, 2.0 Hz, 1 H) 7.12 (s, 1 H) 7.18 (m, 2 H) 7.40 (m, 5 H) 7.58 (m, 1 H) 7.65 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1 H) 7.93 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1 H) 8.36 (s, 2 H) 8.92 (br d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1 H); LC/MS (ESI) <i>m/z</i> : 431.3 [M+H] ⁺
	306	 1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-N-[(1R)-1-(3-페녹시페닐)에틸]피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.44 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3 H) 5.11 (quin, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1 H) 6.82 (dd, <i>J</i> = 8.00, 1.75 Hz, 1 H) 6.98 (br d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2 H) 7.07 (s, 1 H) 7.15 (m, 3 H) 7.37 (m, 5 H) 7.58 (m, 1 H) 7.64 (br t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1 H) 7.93 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1 H) 8.91 (br d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1 H); LC/MS (ESI) <i>m/z</i> : 430.3 [M+H] ⁺

[1865] 실시예 307:

N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-5-(1-메틸피라졸-4-일)-4-옥소-1H-피롤로[2,3-d]피리다진-7-카복사미드

[1866]

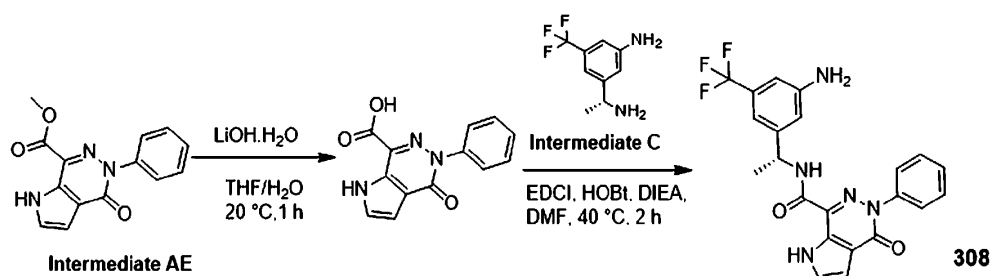


[1867] 실시예 76의 단계 2와 동일한 방법으로 실시예 307의 화합물 (1.7 mg, 2.47% 수율)을 흰색 고체로 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ= 12.13 (br s, 1H), 8.96 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.39(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.77 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.58 (s, 2H), 5.16 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.91(s, 3H), 1.57 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) *m/z* = 446.4 [M+H]⁺.

[1868] 실시예 308:

N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-4-옥소-5-페닐-1H-피롤로[2,3-d]피리다진-7-카복사미드

[1869]

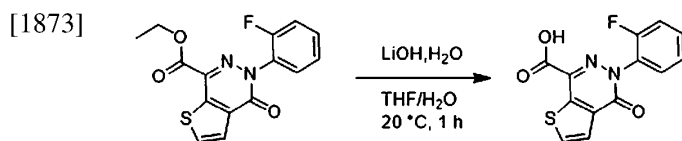


[1870] 실시예 76과 동일한 방법으로 실시예 308의 화합물 (10.4 mg, 24.05% 수율)을 흰색 고체로 수득하였다. ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 12.08 (br s, 1H), 8.88 (br s, 1H), 7.65 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.52 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.45 - 7.38 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.75 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.54 (s, 2H), 5.10 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 1.49 (d, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 442.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1871] 실시예 309:

N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-5-(2-플루오로페닐)-4-옥소-사이노노[2,3-d]피리다진-7-카복사미드

[1872] 단계 1: 5-(2-플루오로페닐)-4-옥소-사이노노[2,3-d]피리다진-7-카복실산의 합성

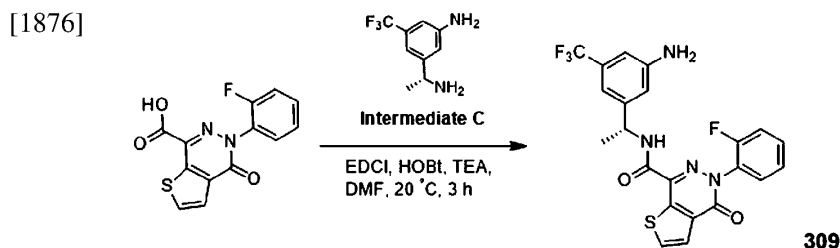


Intermediate AG-1

[1874] THF (2 mL)와 물 (1 mL) 중 중간체 AG-1 (30 mg, 94.24 μmol) 및 LiOH (11.28 mg, 471.22 μmol) 혼합물을 15 °C에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1N 염산 수용액을 사용하여 용액의 pH를 3-4로 조절한 후, EtOAc (10 mL X 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (20 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 조생성물 5-(2-플루오로페닐)-4-옥소-사이노노[2,3-d]피리다진-7-카복실산 (20 mg, 73.11% 수율)을 흰색 고체로 수득하였다. MS (ESI) m/z = 291.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1875] 단계 2:

N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-5-(2-플루오로페닐)-4-옥소-사이노노[2,3-d]피리다진-7-카복사미드의 합성



309

[1877] DMF (2 mL) 중

5-(2-플루오로페닐)-4-옥소-사이노노[2,3-d]피리다진-7-카복실산 (20 mg, 68.90 μmol), 중간체 C (18.24 mg, 75.79 μmol) 용액에 TEA (20.92 mg, 206.70 μmol), EDCI (19.81 mg, 103.35 μmol) 및 HOBT (13.96 mg, 103.35 μmol)를 가한 반응 혼합물을 50 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물 (10 mL)을 붓고 EtOAc (10 mL X3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (20 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 조생성물을 얻었다.

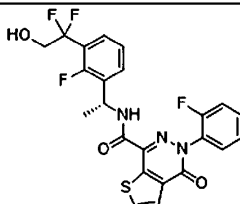
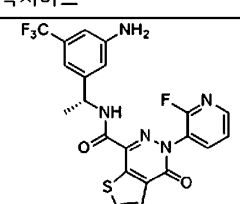
prep-HPLC (column: Phenomenex C18 75*30mm*3um; 이동상: [물(NH₃H₂O+NH₄HCO₃)-ACN];B%: 39%-69%,11min)로 정제하고, MeCN 용매를 감압 하에서 농축시킨 후 동결 건조하여 실시예 309의 화합물 (2.8 mg, 8.44% 수율)를 황색 고체로 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.75-7.88 (m, 2H), 7.42-7.55 (m, 3H), 7.27-7.38 (m, 2H), 7.03-7.16 (m, 2H), 5.26 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 1.53-1.62 (m, 3H); MS (ESI) *m/z* = 477.3 [M+H]⁺.

[1878] 실시예 310 및 311

[1879] 실시예 309와 동일한 방법으로 하기 표의 화합물을 제조하였다.

[1880] [표 19]

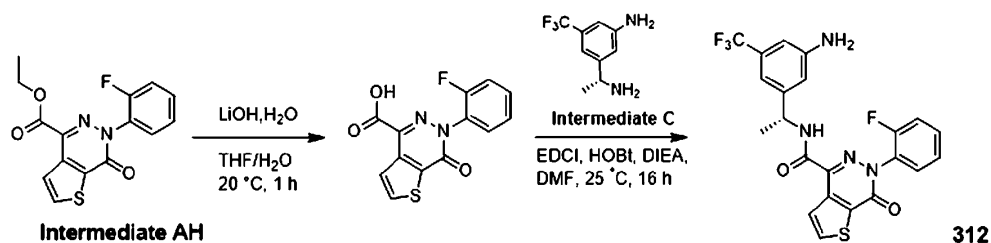
[1881]

No.	Structure/Name	Spectral Data
310	 N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-5-(2-플루오로페닐)-4-옥소-티에노 [2,3-d]피리다진-7-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.22 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.25 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.78 - 7.69 (m, 2H), 7.68 - 7.57 (m, 2H), 7.51 - 7.41 (m, 3H), 7.28 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 5.72 (br s, 1H), 5.47 (quin, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 3.92 (br t, <i>J</i> = 14.4 Hz, 2H), 1.50 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) <i>m/z</i> : 492.3 [M+H] ⁺
311	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-5-(2-플루오로-3-피리딜)-4-옥소-티에노 [2,3-d]피리다진-7-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.16 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.42 (br d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 8.36 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.28 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.65 (dd, <i>J</i> = 5.2, 7.2 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.57 (s, 2H), 5.10 (br t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 1.47 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) <i>m/z</i> : 478.3 [M+H] ⁺

[1882] 실시예 312:

N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-(2-플루오로페닐)-7-옥소-티에노[2,3-d]피리다진-4-카복사미드

[1883]



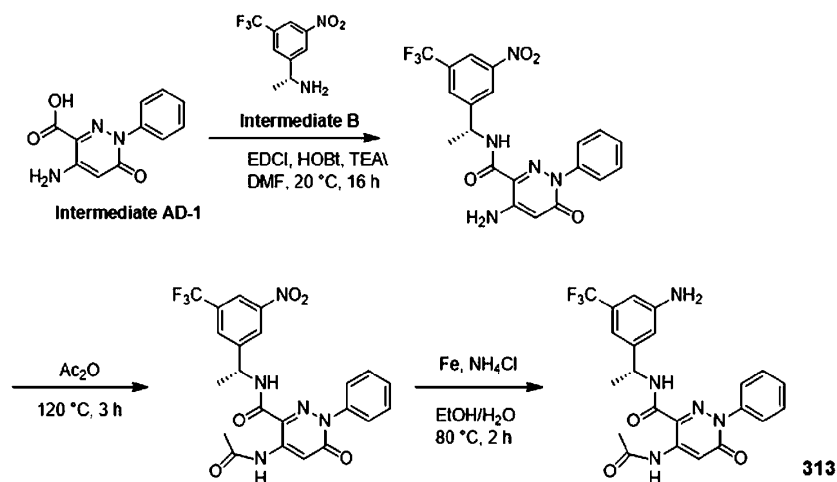
[1884] 실시예 76과 동일한 방법으로 실시예 312의 화합물 (6.1 mg, 8.36% 수율)을 흰색 고체로 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 8.99 (d, *J* = 8.0 Hz,

1H), 8.37 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.74 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.55-7.64 (m, 1H), 7.39-7.51 (m, 2H), 6.81 (d, $J = 11.6$ Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 5.56 (s, 2H), 5.09 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 1.45 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); MS (ESI) $m/z = 476.9$ $[M+H]^+$.

[1885] 실시예 313:

4-아세트아미도-N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1-페닐-피리다진-3-카복사미드

[1886]

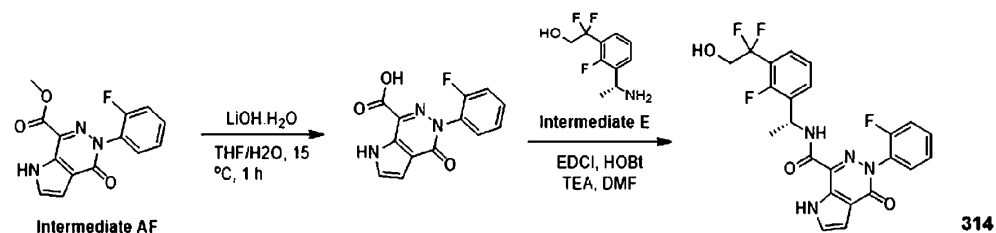


[1887] 실시예 113에 기재된 제조 방법을 단계 2, 단계 1 및 단계 3의 순서로 수행하여 실시예 313의 화합물 (8.4 mg, 16.75% 수율)을 흰색 고체로 수득하였다. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 11.41$ (s, 1H), 9.15 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.66 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.57 - 7.49 (m, 2H), 7.48 - 7.42 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.57 (s, 2H), 5.06 (quin, $J = 7.2$ Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.46 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H); MS (ESI) $m/z = 460.3$ $[M+H]^+$.

[1888] 실시예 314:

N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-5-(2-플루오로페닐)-4-옥소-1H-피롤로[2,3-d]피리다진-7-카복사미드

[1889]

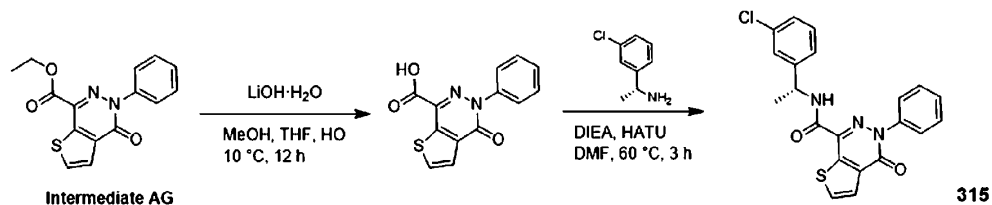


[1890] 실시예 21의 단계 2 및 3과 동일한 방법으로 실시예 314의 화합물 (14.4 mg, 27.64% 수율)을 흰색 고체로 수득하였다. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 12.13$ (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 7.62-7.71 (m, 2H), 7.52-7.60 (m, 1H), 7.35-7.47 (m, 4H), 7.23-7.31 (m, 1H), 6.76 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 5.72 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 5.48 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.92 (td, $J = 14.4, 6.0$ Hz, 2H), 1.50 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H); MS (ESI) $m/z =$

475.2 [M+H]⁺.

[1891] 실시예 315: N-[(1R)-1-(3-클로로페닐)에틸]-4-옥소-5-페닐-티에노[2,3-d]피리다진-7-카복사미드

[1892]



[1893] 실시예 17의 단계 2 및 3과 동일한 방법으로 실시예 315의 화합물 (6.3 mg, 7.75% 수율)을 흰색 고체로 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 9.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.75-7.65 (m, 3H), 7.57 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.52-7.45 (m, 2H), 7.37 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 7.32-7.24 (m, 1H), 5.26-5.14 (m, 1H), 1.51 (d, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 410.1 [M+H]⁺.

[1894] 실시예 316 및 317

[1895] 제조예 33을 기초로 목적 화합물의 구조에 상응하는 적절한 출발물질 및 적절한 중간체를 사용하여 실시예 315와 동일한 방법으로 하기 표의 화합물을 제조하였다.

[1896] [표 20]

[1897]

No.	Structure/Name	Spectral Data
316	N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-5-(1-메틸피라졸-4-일)-4-옥소-5-티에노[2,3-d]피리다진-7-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.20 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.99 (s, 2H), 5.20 - 5.14 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 1.57 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z: 463.3 [M+H] ⁺
317	N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-4-옥소-5-페닐-티에노[2,3-d]피리다진-7-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.73 - 7.68 (m, 3H), 7.55 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.50 - 7.45 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.10 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 1.49 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z: 459.3 [M+H] ⁺

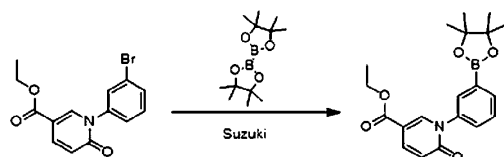
[1898] 실시예 318:

N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[3-(2-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]-6-옥소-피리딘-3-카복사미드

[1899] 단계 1: 에틸

6-옥소-1-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-1,6-디하이드로
피리딘-3-카복실레이트의 합성

[1900]

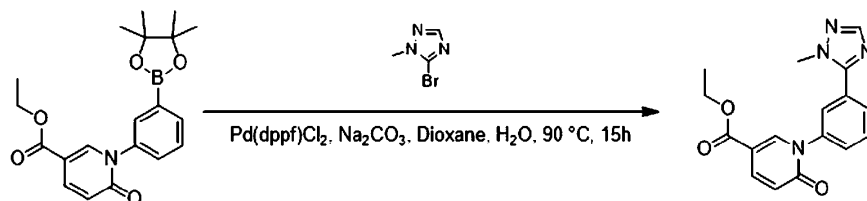


[1901] 실시예 109의 단계 1과 동일한 방법으로 에틸 6-옥소-1-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-1,6-디하이드로 피리딘-3-카복실레이트를 수득하였다.

[1902] 단계 2: 에틸

1-[3-(2-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]-6-옥소-피리딘-3-카복실레이트의 합성

[1903]

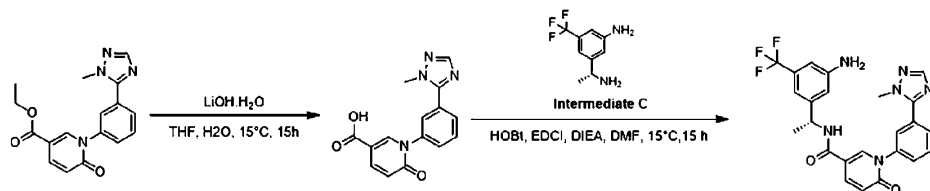


[1904] 디옥산 (3 mL) 및 H₂O (0.75 mL) 중 에틸 6-옥소-1-[3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]피리딘-3-카복실레이트 (100 mg, 270.84 μ mol) 및 5-브로모-1-메틸-1,2,4-트리아졸 (65.81 mg, 406.26 μ mol)의 용액에 Pd(dppf)Cl₂ (19.82 mg, 27.08 μ mol) 및 Na₂CO₃ (86.12 mg, 812.53 μ mol)을 첨가하였다. 혼합물을 90 °C에서 15 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (50 mL)에 붓고 EtOAc (50 mL X 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (30 mL X 2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 조생성물을 얻었다. 조생성물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피 (32% EtOAc in PE)로 정제하여 에틸 1-[3-(2-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]-6-옥소-피리딘-3-카복실레이트 (30 mg, 7.14% 수율)를 황색 오일로 수득하였다. MS (ESI) m/z = 325.1 [M+H]⁺.

[1905] 단계 3 및 4:

N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[3-(2-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]-6-옥소-피리딘-3-카복사미드의 합성

[1906]



318

[1907] 실시예 76과 동일한 방법으로 실시예 318의 화합물 (15.2 mg, 53.89% 수율)을 흰색 고체로 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 8.58 (d, J = 7.6 Hz,

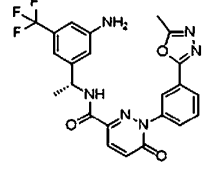
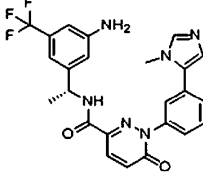
1H), 8.44 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.98 (dd, $J = 2.8, 9.6$ Hz, 1H), 7.95 - 7.84 (m, 2H), 7.79 - 7.72 (m, 1H), 7.72 - 7.63 (m, 1H), 6.76 (s, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.57 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.54 (s, 2H), 5.02 (quin, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 1.40 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H); MS (ESI) $m/z = 483.4$ $[M+H]^+$.

[1908] 실시예 319 및 320

[1909] 실시예 318과 동일한 방법으로 하기 표의 화합물들을 제조하였다.

[1910] [표 21]

[1911]

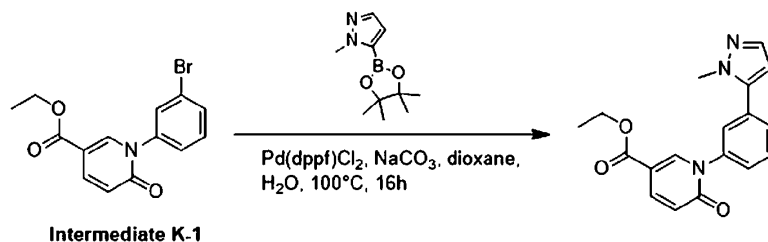
No.	Structure/Name	Spectral Data
319	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[3-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	^1H NMR (400 MHz, METHANOL- d_4) $\delta = 8.37$ (s, 1H), 8.16 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 7.94 (br d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.80 - 7.73 (m, 1H), 7.21 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 6.92 (br d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 6.82 (s, 1H), 5.16 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 2.65 (s, 3H), 1.55 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z : 485.4 $[M+H]^+$
320	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[3-(3-메틸이미다졸-4-일)페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 8.89$ (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.70 - 7.65 (m, 1H), 7.64 - 7.57 (m, 2H), 7.19 - 7.11 (m, 2H), 6.80 (br d, $J = 13.6$ Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 5.54 (s, 2H), 5.04 (quin, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 1.44 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z : 483.4 $[M+H]^+$

[1912] 실시예 321:

N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[3-(2-메틸피라졸-3-일)페닐]-6-옥소-피리딘-3-카복사미드

[1913] 단계 1: 에틸 1-[3-(2-메틸피라졸-3-일)페닐]-6-옥소-피리딘-3-카복실레이트의 합성

[1914]



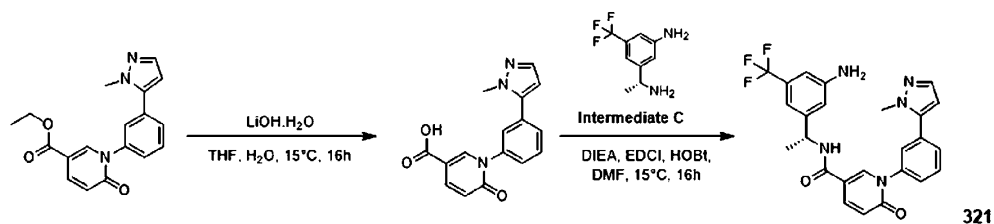
[1915] 디옥산 (15 mL) 및 H_2O (1.5 mL) 중 중간체 K-1 (800 mg, 2.48 mmol), 1-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피라졸 (775.03 mg, 3.72 mmol), Pd(dppf)Cl_2 (181.70 mg, 248.33 μmol , 0.1eq) 및 Na_2CO_3 (789.60 mg, 7.45 mmol)의 혼합물 탈기하고 N_2 로 3회 퍼징한 후, 혼합물을 100 °C에서 16 시간 동안

N₂ 분위기 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (60 mL)에 붓고 EtOAc (40 mL X 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (30 mL X 2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 조생성물을 얻었다. 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피 (35% EtOAc in PE)로 정제하여 에틸 1-[3-(2-메틸피라졸-3-일)페닐]-6-옥소-피리딘-3-카복실레이트 (710 mg, 71.84% 수율)를 흰색 고체로 수득하였다. MS (ESI) m/z = 324.0 [M+H]⁺.

[1916] 단계 2 및 3:

N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[3-(2-메틸피라졸-3-일)페닐]-6-옥소-피리딘-3-카복사미드의 합성

[1917]

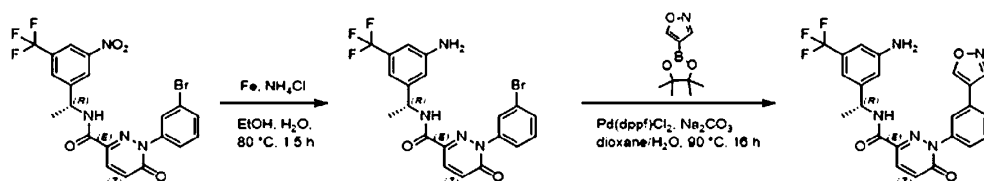


[1918] 실시예 76과 동일한 방법으로 실시예 321의 화합물 (15.2 mg, 31.03% 수율)을 흰색 고체로 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 8.57 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.43 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.97 (dd, *J* = 2.8, 9.6 Hz, 1H), 7.71 - 7.65 (m, 3H), 7.59 - 7.53 (m, 1H), 7.50 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.76 (s, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.56 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.50 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.01 (quin, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 1.39 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 482.4 [M+H]⁺.

[1919] 실시예 322:

N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(3-이속사졸-4-일페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드

[1920]



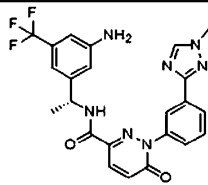
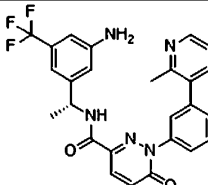
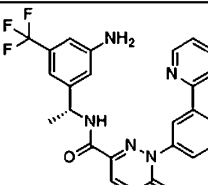
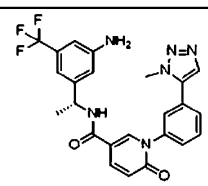
[1921] (R)-1-(3-브로모페닐)-N-(1-(3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드를 출발물질로 하여 실시예 16의 단계 2 및 실시예 321의 단계 1과 동일한 반응을 진행시켜 실시예 322의 화합물 (2.7 mg, 5.33% 수율)을 백색 고체로 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 9.52 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.90 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.84 - 7.80 (m, 1H), 7.64 - 7.59 (m, 2H), 7.18 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.04 (br t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 1.44 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 407.3 [M+H]⁺.

[1922] 실시예 323 내지 346

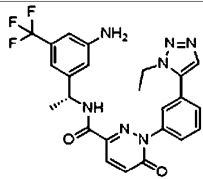
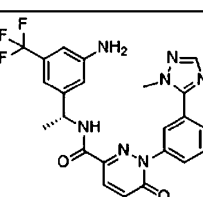
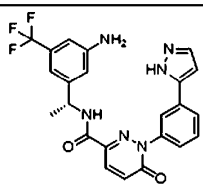
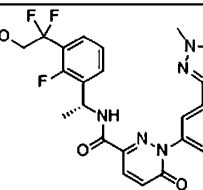
[1923] 목적 화합물의 구조에 상응하는 적절한 출발물질 및 중간체를 사용하여 실시예 321과 동일한 방법으로 실시예 323 내지 341의 화합물을 제조하였다.

[1924] [표 22]

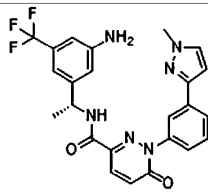
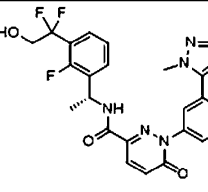
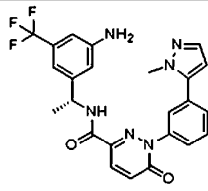
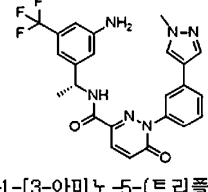
[1925]

No.	Structure/Name	Spectral Data
323	 N-((1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸)-1-[3-(1-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.90 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.23 (t, J=1.6 Hz, 1H), 8.07 (td, J=1.2, 7.6 Hz, 1H), 7.91 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.71 - 7.67 (m, 1H), 7.66 - 7.61 (m, 1H), 7.16 (d, J=9.8 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.54 (s, 2H), 5.04 (quin, J=7.2 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 1.44 (d, J=7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 484.4 [M+H] ⁺
324	 N-((1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸)-1-[3-(2-메틸-3-피리딜)페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.49 (dd, J = 1.6, 4.8 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.81 - 7.70 (m, 2H), 7.70 - 7.59 (m, 2H), 7.51 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 4.8, 7.6 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.54 (br s, 2H), 5.03 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 2.49 - 2.48 (m, 3H), 1.45 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 494.4 [M+H] ⁺
325	 N-((1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸)-6-옥소-1-[3-(2-피리딜)페닐]피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.33 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 8.19 (td, J = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.95 - 7.89 (m, 2H), 7.75 - 7.70 (m, 1H), 7.69 - 7.64 (m, 1H), 7.44 - 7.37 (m, 1H), 7.17 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.54 (s, 2H), 5.04 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 1.44 (d, J = 6.8 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 480.4 [M+H] ⁺
326	 N-((1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸)-1-[3-(3-메틸-1,2,4-트리아졸-4-일)페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.59 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.04 - 7.93 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.77 - 7.70 (m, 2H), 7.63 (br d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.76 (s, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.57 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.56 (s, 2H), 5.01 (br t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 1.39 (br d, J = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 483.4 [M+H] ⁺

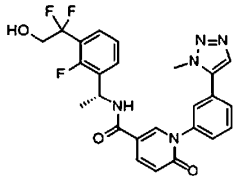
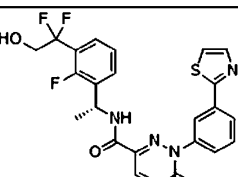
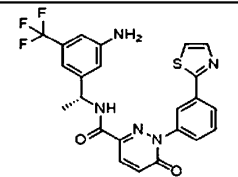
[1926]

327	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[3-(3-에틸트리아졸-4-일)페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.93 - 7.88 (m, 2H), 7.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.74 - 7.68 (m, 1H), 7.67 - 7.62 (m, 1H), 7.18 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.04 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 4.46 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.44 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.37 (t, J = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 498.4 [M+H] ⁺
328	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[3-(2-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.91 (br d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.94 - 7.85 (m, 3H), 7.77 - 7.71 (m, 1H), 7.18 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.04 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 1.44 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 484.4 [M+H] ⁺
329	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1-[3-(1H-피라졸-5-일)페닐]피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 12.99 (br s, 1H), 8.89 (br d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.95 - 7.88 (m, 2H), 7.77 (br s, 1H), 7.61 - 7.52 (m, 2H), 7.16 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.78 (br s, 2H), 6.69 (s, 1H), 5.54 (s, 2H), 5.07 - 4.99 (m, 1H), 1.44 (br d, J = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 469.3 [M+H] ⁺
330	 N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-1-[3-(1-메틸피라졸-3-일)페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.01 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.91 - 7.85 (m, 2H), 7.77 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.64 (br t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.60 - 7.54 (m, 2H), 7.45 - 7.40 (m, 1H), 7.26 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.72 (br s, 1H), 5.41 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 3.95 - 3.91 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.88 (br s, 1H), 1.47 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 498.3 [M+H] ⁺

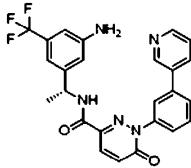
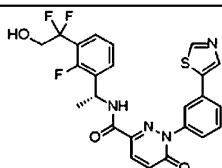
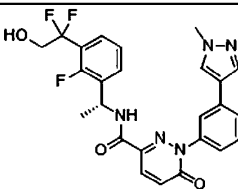
[1927]

331	 N-((1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸)-1-[3-(1-메틸피라졸-3-일)페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.93 - 7.84 (m, 2H), 7.76 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.58 - 7.51 (m, 2H), 7.16 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.75 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.54 (s, 2H), 5.07 - 4.99 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 1.44 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z: 483.4 [M+H] ⁺
332	 N-((1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸)-1-[3-(2-메틸피라졸-3-일)페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 7.78 (td, J = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.70 - 7.62 (m, 3H), 7.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.43 (br t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.91 - 5.61 (m, 1H), 5.41 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 3.95 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.88 (s, 1H), 1.48 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z: 498.3 [M+H] ⁺
333	 N-((1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸)-1-[3-(2-메틸피라졸-3-일)페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.76 (td, J = 2.0, 7.2 Hz, 1H), 7.68 - 7.62 (m, 2H), 7.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.04 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 1.44 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z: 483.4 [M+H] ⁺
334	 N-((1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸)-1-[3-(1-메틸피라졸-4-일)페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.97 - 7.85 (m, 2H), 7.80 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.46 - 7.40 (m, 1H), 7.16 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.04 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 1.44 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z: 483.4 [M+H] ⁺

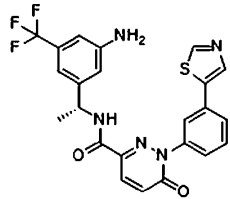
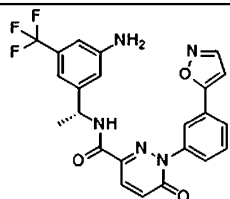
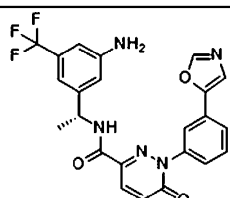
[1928]

335	 N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-1-[3-(3-메틸트리아졸-4-일)페닐]-6-옥소-피리딘-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.68 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.97 (dd, J = 2.4, 9.6 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.74 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 7.66 – 7.62 (m, 1H), 7.57 (br t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.42 (br t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.71 (br s, 1H), 5.36 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.91 (br t, J = 14.4 Hz, 2H), 1.43 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 498.4 [M+H] ⁺
336	 N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-6-옥소-1-(3-티아졸-2-일페닐)피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.25 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.93 – 7.85 (m, 2H), 7.84 – 7.77 (m, 1H), 7.72 – 7.62 (m, 2H), 7.46 – 7.40 (m, 1H), 7.30 – 7.24 (m, 1H), 7.17 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.72 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 5.42 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 3.91 (dt, J = 6.4, 14.4 Hz, 2H), 1.47 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 501.3 [M+H] ⁺
337	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1-(3-티아졸-2-일페닐)피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.24 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.81 – 7.76 (m, 1H), 7.71 – 7.66 (m, 1H), 7.17 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.54 (s, 2H), 5.04 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 1.44 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 486.3 [M+H] ⁺

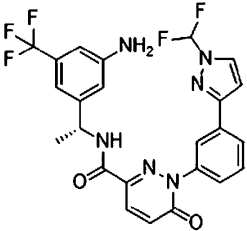
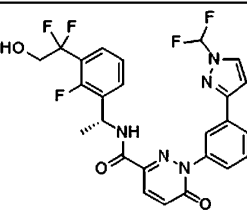
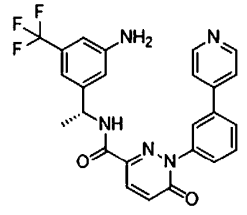
[1929]

338	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1-[3-(3-피리딜)페닐]피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.95 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.13 (br d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.92 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.75 – 7.71 (m, 1H), 7.68 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 4.8, 7.6 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.53 (s, 2H), 5.07 – 5.01 (m, 1H), 1.44 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 480.4 [M+H] ⁺
339	 N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로페닐]에틸]-6-옥소-1-(3-티아졸-5-일페닐)피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ = 8.90 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.02 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.92 – 7.86 (m, 2H), 7.81 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.62 – 7.51 (m, 3H), 7.47 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.24 – 7.20 (m, 1H), 7.12 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.47 – 5.37 (m, 1H), 4.30 – 4.19 (m, 1H), 4.05 – 3.93 (m, 1H), 1.60 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 501.3 [M+H] ⁺
340	 N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-1-[3-(1-메틸피라졸-4-일)페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.01 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.89 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.69 – 7.61 (m, 2H), 7.53 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.48 – 7.39 (m, 2H), 7.29 – 7.23 (m, 1H), 7.15 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.73 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 5.40 (m, J = 7.2 Hz, 1H), 3.96 – 3.90 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 1.47 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 498.4 [M+H] ⁺

[1930]

341	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1-(3-티아졸-5-일페닐)피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ = 8.85 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.04 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.82 – 7.78 (m, 1H), 7.69 – 7.63 (m, 1H), 7.57 (dd, J = 2.0, 3.8 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.92 (d, J = 17.6 Hz, 2H), 5.20 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 1.55 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z : 486.3 [M+H] ⁺
342	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(3-이소자졸-5-일페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.84 – 7.78 (m, 1H), 7.75 – 7.69 (m, 1H), 7.19 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.80 (br d, J = 14.4 Hz, 2H), 6.69 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.04 (s, 1H), 1.44 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z : 470.3 [M+H] ⁺
343	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(3-옥사졸-5-일페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.92 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.85 – 7.81 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.68 – 7.65 (m, 2H), 7.17 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 14.8 Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.04 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 1.44 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z : 470.3 [M+H] ⁺

[1931]

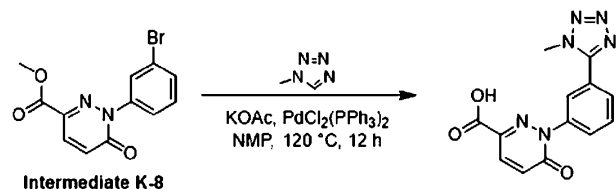
344	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[3-[1-(디플루오로메틸)피라졸-3-일]페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.44 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3 H) 5.04 (quin, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1 H) 5.55 (s, 2 H) 6.69 (s, 1 H) 6.80 (br d, <i>J</i> = 15.2 Hz, 2 H) 7.10 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H) 7.17 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1 H) 7.66 (m, 2 H) 7.72 (s, 1 H) 7.87 (s, 1 H) 7.92 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1 H) 7.99 (m, 1 H) 8.02 (s, 1 H) 8.14 (s, 1 H) 8.34 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H) 8.91 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1 H) ; LC/MS (ESI) <i>m/z</i> : 519.3 [M+H] ⁺
345	 N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-1-[3-[1-(디플루오로메틸)피라졸-3-일]페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.47 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3 H) 3.91 (br t, <i>J</i> = 14.4 Hz, 2 H) 5.41 (quin, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1 H) 5.71 (m, 1 H) 7.12 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H) 7.17 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1 H) 7.27 (m, 1 H) 7.43 (m, 1 H) 7.67 (m, 3 H) 7.73 (s, 1 H) 7.88 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1 H) 7.91 (s, 1 H) 8.00 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1 H) 8.03 (s, 1 H) 8.16 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1 H) 8.35 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H) 9.03 (d, <i>J</i> = 8.00 Hz, 1 H) ; LC/MS (ESI) <i>m/z</i> : 534.3 [M+H] ⁺
346	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1-[3-(4-피리딜)페닐]피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.44 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3 H) 5.05 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1 H) 5.54 (s, 2 H) 6.70 (s, 1 H) 6.81 (br d, <i>J</i> = 14.0 Hz, 2 H) 7.18 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1 H) 7.70 (m, 1 H) 7.76 (m, 3 H) 7.92 (m, 2 H) 8.09 (t, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H) 8.67 (m, 2 H) 8.91 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1 H) ; LC/MS (ESI) <i>m/z</i> : 535.4 [M+H] ⁺

[1932] 실시예 347:

N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[3-(1-메틸테트라졸-5-일)페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드

[1933] 단계 1: 1-[3-(1-메틸테트라졸-5-일)페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복실산의 합성

[1934]



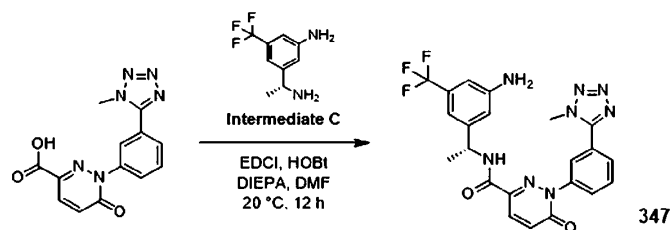
[1935] NMP (3 mL) 중 중간체 K-8 (100 mg, 323.59 μmol), 1-메틸테트라졸 (68.0 mg, 808.76 μmol), KOAc (47.62 mg, 485.26 μmol) 및 Pd(PPh₃)₂Cl₂ (22.71 mg, 32.35 μmol) 혼합물을 탈기하고 N₂로 3회 퍼징한 후, 반응 혼합물을 120 °C에서 12 시간

동안 N₂ 분위기 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (20 mL)에 붓고, 1N 염산 수용액을 사용하여 용액의 pH를 3-4로 조절한 후, EtOAc (30 mL X 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (30 mL X 2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 조생성물을 얻었다. prep-HPLC (column: C18-6 100*30mm*5um; 이동상: [water(FA)-ACN]; B%: 0%-30%, 15min)로 정제하고, MeCN 용매를 감압 하에서 농축시킨 후 동결 건조하여 잔류 유기용매를 완전히 제거하고 1-[3-(1-메틸테트라졸-5-일)페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복실산 (13 mg, 12.26% 수율)을 흰색 고체로 수득하였다. MS (ESI) m/z = 299.1 [M+H]⁺.

[1936] 단계 2:

N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[3-(1-메틸테트라졸-5-일)페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드의 합성

[1937]



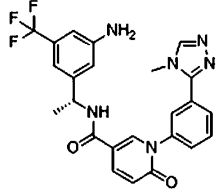
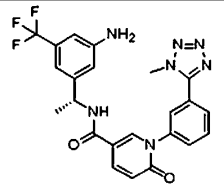
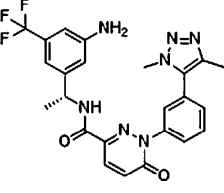
[1938] DMF (3 mL) 중 1-[3-(1-메틸테트라졸-5-일)페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복실산 (13 mg, 43.59 umol), 중간체 C (10.49 mg, 43.59 umol) 용액에 DIEA (16.90 mg, 130.76 umol, 22.78 uL), EDCI (10.03 mg, 52.30 umol) 및 HOBt (7.07 mg, 52.30 umol)를 가한 반응 혼합물을 20 °C에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (20 mL)에 붓고 EtOAc (30 mL X3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (20 mL X 2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 조생성물을 얻었다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (3% MeOH in DCM)와 prep-HPLC (column: Phenomenex C18 75*30mm*3um; 이동상: [water(NH₃H₂O+NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 18%-48%, 10min)로 정제하고, MeCN 용매를 감압 하에서 농축시킨 후 동결 건조하여 실시예 347의 화합물 (3.6 mg, 17.05% 수율)을 흰색 고체로 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 8.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.05 - 7.89 (m, 3H), 7.85 - 7.77 (m, 1H), 7.20 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.80 (br d, J = 11.2 Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.05 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 4.21 (s, 3H), 1.44 (d, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 485.3 [M+H]⁺.

[1939] 실시예 348 내지 350

[1940] 실시예 347과 동일한 방법으로 하기 표의 화합물을 제조하였다.

[1941] [표 23]

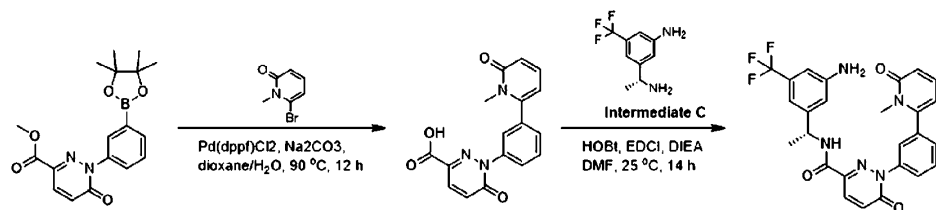
[1942]

No.	Structure/Name	Spectral Data
348	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]-6-옥소-피리딘-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.62 (s, 1H), 8.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 2.4, 9.6 Hz, 1H), 7.90 - 7.86 (m, 2H), 7.76 - 7.71 (m, 1H), 7.69 - 7.65 (m, 1H), 6.76 (s, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.57 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.01 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 1.40 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z: 483.4 [M+H] ⁺
349	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[3-(1-메틸테트라졸-5-일)페닐]-6-옥소-피리딘-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.04 - 7.95 (m, 3H), 7.85 - 7.77 (m, 2H), 6.76 (s, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.58 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.02 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 4.20 (s, 3H), 1.40 (d, J = 6.8 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z: 484.4 [M+H] ⁺
350	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[3-(3,5-디메틸트리아졸-4-일)페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.88 - 7.81 (m, 2H), 7.72 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.63 - 7.58 (m, 1H), 7.18 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.04 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.45 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z: 498.4 [M+H] ⁺

[1943] 실시예 351:

N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[3-(1-메틸-6-옥소-2-피리딘)페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드

[1944]



351

[1945]

실시예 318의 단계 2 및 4와 유사한 방법으로 실시예 351의 화합물을 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.81-7.95 (m, 3H), 7.69 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 9.2, 7.2 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 6.71 (s, 1H), 6.48 (d, J = 8.8

Hz, 1H), 6.22 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.05 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.31-3.32 (m, 3H), 1.46 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z : 510.2 $[M+H]^+$

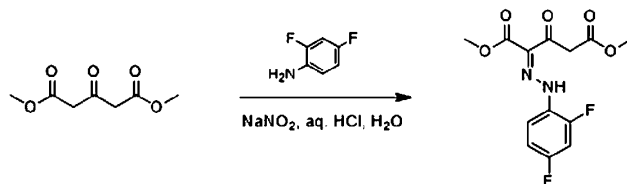
[1946] 실시예 352:

N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-1-(2,4-디플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드

[1947] 단계 1: 디메틸

(2E)-2-[(2,4-디플루오로페닐)하이드라조노]-3-옥소-글루타르산의 합성

[1948]

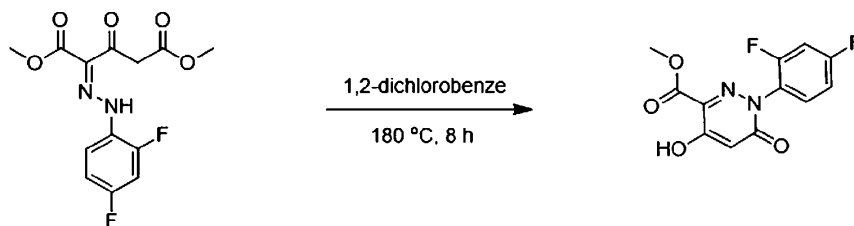


[1949] 물 (15 mL) 중의 NaNO_2 (1.38 g, 19.98 mmol) 용액에 10M HCl (10 mL)과 물 (20 mL) 혼합액 및 2,4-디플루오로아닐린 (2.58 g, 19.98 mmol)를 5 °C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 EtOH (12 mL) 중의 디메틸 3-옥소펜탄디오에이트 (3.48 g, 19.98 mmol, 2.88 mL) 와 물 (40 mL) 중의 NaOAc (12.00 g, 146.25 mmol) 혼합액에 붓는다. 혼합물을 25 °C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (100 mL)에 붓고 EtOAc (80 mLX3)로 추출하였다. 유기층을 염수 (50 mL X 2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조한 후 감압 여과하였다. 황색 오일의 조생성물 디메틸 (2E)-2-[(2,4-디플루오로페닐)하이드라조노]-3-옥소-글루타르산 (6.2 g, 83.61% 수율)를 다음 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. MS (ESI) m/z = 315.0 $[M+H]^+$.

[1950] 단계 2: 메틸

1-(2,4-디플루오로페닐)-4-하이드록시-6-옥소-피리다진-3-카복실산의 합성

[1951]



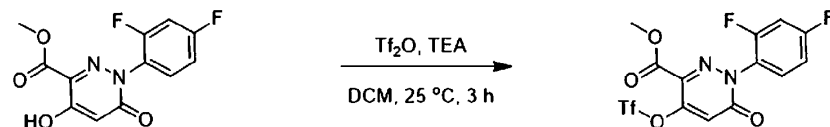
[1952] 1,2-디클로로벤젠 (62 mL) 중의 디메틸

(2E)-2-[(2,4-디플루오로페닐)하이드라조노]-3-옥소-글루타르산 (6.2 g, 19.73 mmol) 용액을 175 °C에서 6시간 동안 공기중에서 교반하였다. 반응물은 실리카 컬럼 크로마토그래피 (25% EtOAc in PE)로 정제하여 메틸 1-(2,4-디플루오로페닐)-4-하이드록시-6-옥소-피리다진-3-카복실산 (3.3 g, 59.01% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.21 (br s, 1H), 7.63 (dt, $J = 6.0, 8.8$ Hz, 1H), 7.53 - 7.48 (m, 1H), 7.28 - 7.23 (m, 1H), 6.22 (s, 1H), 3.83 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 282.9 $[M+H]^+$.

[1953] 단계 3: 메틸

1-(2,4-디플루오로페닐)-6-옥소-4-(트리플루오로메틸설포닐옥시)피리다진-3-카복실산의 합성

[1954]



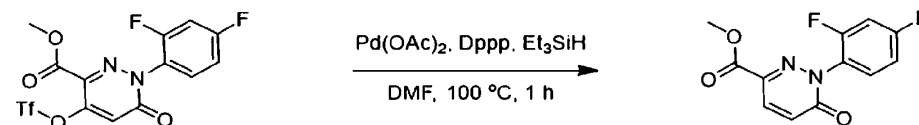
[1955]

DCM (30 mL) 중의 To a solution of 메틸 1-(2,4-디플루오로페닐)-4-하이드록시-6-옥소-피리다진-3-카복실산 (500 mg, 1.77 mmol) 용액에 TiF_2O (1.25 g, 4.43 mmol, 730.84 μL)와 DCM (20 mL) 혼합액을 -70°C 에서 점적한 후 25°C 에서 3시간 동안 N_2 분위기 하에서 교반하였다. 혼합물을 물 (30 mL)에 붓고 EtOAc (30 mLX3)로 추출하였다. 유기층을 염수 (30 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조한 후 감압 여과하여 조생성물을 얻었다. 이를 실리카 컬럼 크로마토그래피 (20% EtOAc in PE)로 정제하여 메틸 1-(2,4-디플루오로페닐)-6-옥소-4-(트리플루오로메틸설포닐옥시)피리다진-3-카복실산 (600 mg, 76.04% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다. MS (ESI) $m/z = 414.9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1956]

단계 4: 메틸 1-(2,4-디플루오로페닐)-6-옥소피리다진-3-카복실산의 합성

[1957]



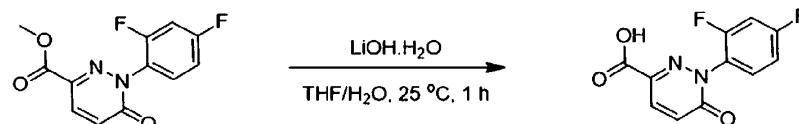
[1958]

DMF (3 mL) 중의 메틸 1-(2,4-디플루오로페닐)-6-옥소-4-(트리플루오로메틸설포닐옥시)피리다진-3-카복실산 (250 mg, 603.48 μmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (20.32 mg, 90.52 μmol), DPPP (74.67 mg, 181.05 μmol) 및 Et_3SiH (91.22 mg, 784.53 μmol , 125.31 μL) 용액을 탈기하고 N_2 로 3회 퍼징한 후 100°C 에서 1시간 동안 N_2 분위기 하에서 교반하였다. 반응물을 물 (30 mL)에 붓고 EtOAc (30 mLX3)로 추출하였다. 유기층을 염수 (30 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조한 후 감압 여과하여 조생성물을 얻었다. 이를 실리카 컬럼 크로마토그래피 (20% EtOAc in PE)로 정제하여 메틸 1-(2,4-디플루오로페닐)-6-옥소피리다진-3-카복실산 (70 mg, 39.83% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다. MS (ESI) $m/z = 247.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1959]

단계 5: 1-(2,4-디플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복실산

[1960]



[1961]

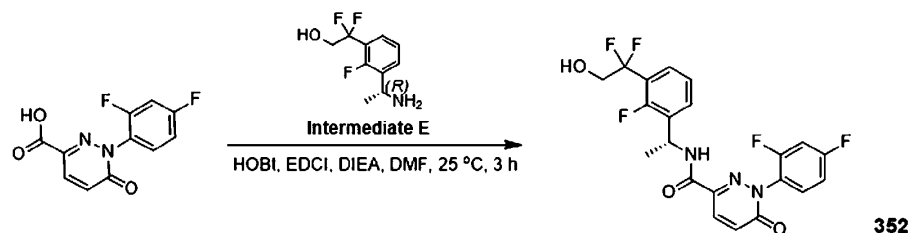
THF (2 mL)와 물 (1 mL) 중의 메틸 1-(2,4-디플루오로페닐)-6-옥소피리다진-3-카복실산 (70 mg, 262.96 μmol), LiOH

H₂O (33.10 mg, 788.88 μ mol) 용액을 25 °C에서 1시간 동안 공기중에서 교반하였다. 반응물을 1 N HCl 로 pH = 3-4로 조절하고 EtOAc (30 mLX3)로 추출하였다. 유기층을 물 (30 mL), 염수 (30 mL)로 세척하고 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조한 후 감압 여과하여 백색 고체의 조생성물 1-(2,4-디플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복실산 (60 mg, 77.10% 수율)을 다음 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. MS (ESI) m/z = 253 [M+H]⁺.

[1962] 단계 6:

N-[1(R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-1-(2,4-디플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드

[1963]



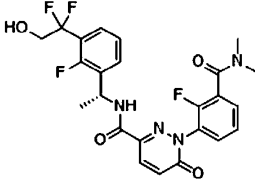
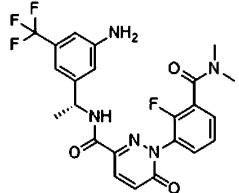
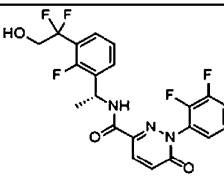
[1964] DMF (2 mL) 중의 1-(2,4-디플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복실산 (30 mg, 118.97 μ mol), 중간체 E (31.29 mg, 122.40 μ mol, HCl), EDCI (45.61 mg, 237.93 μ mol), HOBT (32.15 mg, 237.93 μ mol) 및 DIEA (46.13 mg, 356.90 μ mol, 62.17 μ L) 용액을 탈기하고 N₂로 3회 퍼징한 후 25°C에서 3시간 동안 N₂ 분위기 하에서 교반하였다. 반응물을 물 (30 mL)에 붓고 EtOAc (30 mLX3)로 추출하였다. 유기층을 염수 (30 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조한 후 감압 여과하여 조생성물을 얻었다. 이를 실리카 컬럼 크로마토그래피 (20% EtOAc in PE)로 정제하여 잔사를 얻고, prep-HPLC (column: Phenomenex C18 75*30mm*3 μ m; mobile phase: [water(NH₃H₂O+NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 28%-58%, 11min)로 정제하였다. 대부분의 CH₃CN를 감압 하에서 제거하고, 잔여 용매를 동결건조로 제거하여 실시예 352의 화합물 (3.4 mg, 6.21% 수율)을 백색 고체로 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.79 (dt, J = 6.0, 8.8 Hz, 1H), 7.65 - 7.51 (m, 2H), 7.43 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.30 - 7.25 (m, 1H), 7.18 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.71 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 5.40 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 3.91 (dt, J = 6.4, 14.4 Hz, 2H), 1.46 (d, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 454.1 [M+H]⁺.

[1965] 실시예 353 내지 362

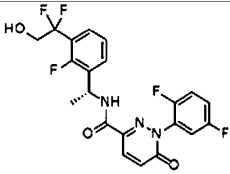
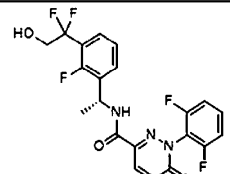
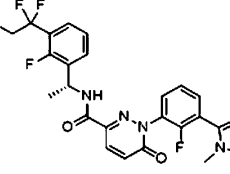
[1966] 제조예 8의 단계 1, 2 및 3과 제조예 29의 단계 2를 기초로 제조된 목적 화합물의 구조와 상응하는 출발물질 및 중간체를 사용하여 실시예 352와 동일한 방법으로 하기 표의 화합물을 수득하였다.

[1967] [표 24]

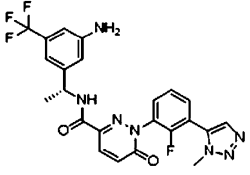
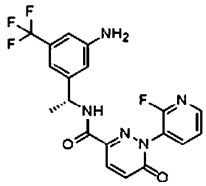
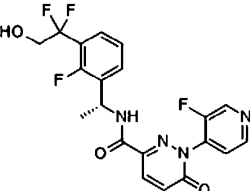
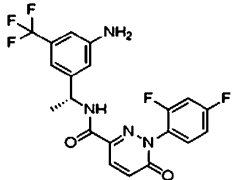
[1968]

No.	Structure/Name	Spectral Data
353	 N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-1-[3-(디메틸카바모일)-2-플루오로-페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.82 - 7.74 (m, 1H), 7.62 (br t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.59 - 7.55 (m, 1H), 7.52 - 7.46 (m, 1H), 7.43 (br t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.31 - 7.24 (m, 1H), 7.19 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.70 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 5.40 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 3.91 (dt, J = 6.4, 14.4 Hz, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 1.46 (d, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 507.4 [M+H] ⁺ .
354	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[3-(디메틸카바모일)-2-플루오로-페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.94 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.84 - 7.69 (m, 1H), 7.61-7.52 (m, 1H), 7.51-7.42 (m, 1H), 7.19 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.79 (br d, J = 12.8 Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 5.53 (s, 2H), 5.02 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 1.43 (d, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 492.3 [M+H] ⁺ .
355	 N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-1-(2,3-디플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.71 - 7.54 (m, 3H), 7.49 - 7.40 (m, 2H), 7.30 - 7.24 (m, 1H), 7.21 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.71 (br s, 1H), 5.40 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 3.97 - 3.86 (m, 2H), 1.46 (d, J = 6.8 Hz, 3H) LC/MS (ESI) m/z: 454.3 [M+H] ⁺

[1969]

366	 N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-1-(2,5-디플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.72 (ddd, J = 3.2, 5.6, 8.4 Hz, 1H), 7.62 (br t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.58 – 7.52 (m, 1H), 7.51 – 7.46 (m, 1H), 7.46 – 7.41 (m, 1H), 7.30 – 7.25 (m, 1H), 7.19 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.71 (br t, J = 6.0 Hz, 1H), 5.40 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 3.91 (dt, J = 5.6, 14.4 Hz, 2H), 1.47 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z: 454.3 [M+H] ⁺
367	 N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-1-(2,6-디플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.11 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.74 – 7.65 (m, 1H), 7.60 (br t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.42 (br t, J = 8.4 Hz, 3H), 7.31 – 7.22 (m, 2H), 5.70 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 5.39 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 3.91 (dt, J = 6.4, 14.4 Hz, 2H), 1.45 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z: 454.3 [M+H] ⁺
368	 N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-1-[2-플루오로-3-(3-메틸트리아졸-4-일)페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.97 – 7.85 (m, 2H), 7.83 – 7.75 (m, 1H), 7.66 – 7.57 (m, 2H), 7.46 – 7.40 (m, 1H), 7.30 – 7.24 (m, 1H), 7.21 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.72 (br s, 1H), 5.41 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.91 (t, J = 14.4 Hz, 2H), 1.47 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z: 517.4 [M+H] ⁺

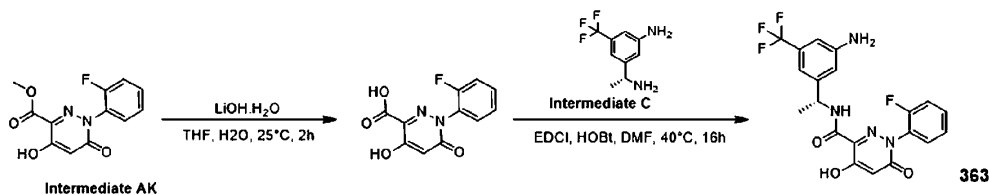
[1970]

359	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[2-플루오로-3-(3-메틸트리아졸-4-일)페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.96 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.93 - 7.84 (m, 1H), 7.78 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 7.64 - 7.56 (m, 1H), 7.21 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.79 (br d, J = 13.2 Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.03 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 1.43 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z: 502.4 [M+H] ⁺
360	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[2-플루오로-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.32 (ddd, J = 1.6, 7.6, 9.6 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.54 (s, 2H), 5.03 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 1.42 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z: 422.3 [M+H] ⁺
361	 N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-1-[3-플루오로-4-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.86 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.88 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.72 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 5.44 - 5.37 (m, 1H), 3.91 (dt, J = 6.4, 14.4 Hz, 2H), 1.46 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z: 437.3 [M+H] ⁺
362	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(2,4-디플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.77 (dt, J = 6.0, 8.8 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 7.35 - 7.30 (m, 1H), 7.18 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.54 (br s, 2H), 5.02 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 1.43 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z: 439.3 [M+H] ⁺

[1971] 실시예 363:

N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(2-플루오로페닐)-4-하이드록시-6-옥소-피리다진-3-카복사미드

[1972]

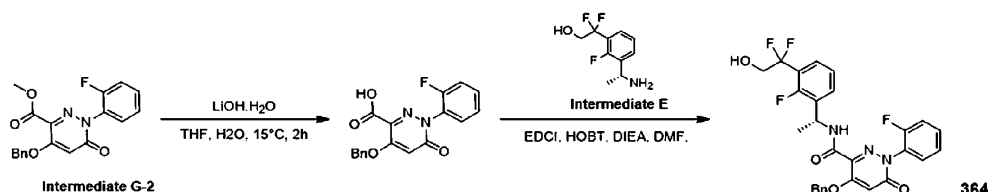


[1973] 실시예 76과 동일한 방법으로 실시예 363의 화합물 (1.5 mg, 2.81% 수율)을 흰색 고체로 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13.46 - 11.56 (m, 1H), 10.28 - 9.58 (m, 1H), 7.55 - 7.49 (m, 2H), 7.42 - 7.32 (m, 2H), 6.78 (br d, J = 10.4 Hz, 2H), 6.71 (s, 1H), 6.00 (br s, 1H), 5.77 - 5.37 (m, 2H), 5.01 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 1.41 (d, J = 6.8 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 437.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1974] 실시예 364:

4-벤질옥시-N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로페닐]에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드

[1975]

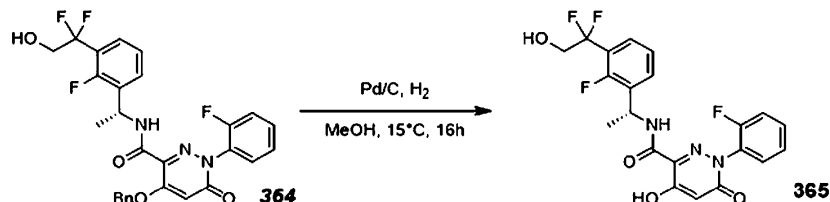


[1976] 실시예 76과 동일한 방법으로 실시예 364의 화합물 (2.4 mg, 3.02% 수율)을 흰색 고체로 수득하였다. ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 9.25 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.59 - 7.50 (m, 2H), 7.46 - 7.34 (m, 9H), 7.03 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.71 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 5.29 - 5.20 (m, 3H), 3.89 (dt, J = 6.4, 14.4 Hz, 2H), 1.36 (d, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 542.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1977] 실시예 365:

N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-1-(2-플루오로페닐)-4-하이드록시-6-옥소-피리다진-3-카복사미드

[1978]



[1979] 실시예 364의 화합물을 제조예 3과 동일한 방식으로 반응시켜서 실시예 365의 화합물 (6.1 mg, 24.27% 수율)을 흰색 고체로 수득하였다. ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 12.66 - 12.16 (m, 1H), 9.50 (br s, 1H), 7.62 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.59 - 7.52 (m, 2H), 7.48 - 7.35 (m, 3H), 7.32 - 7.26 (m, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.71 (br t, J = 6.0 Hz, 1H), 5.37 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 3.91 (dt, J = 5.2, 14.2 Hz, 2H), 1.45 (d, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 452.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1980] 실시예 366:

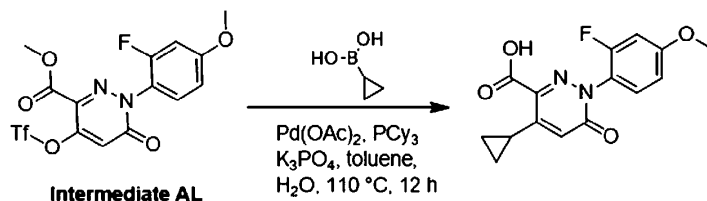
4-사이클로프로필-N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-1-(2-플루오로-4-메톡시-페닐)-6-옥소피리다진-3-카복사미드

[1981] 단계 1:

4-사이클로프로필-1-(2-플루오로-4-메톡시-페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복실산의

합성

[1982]

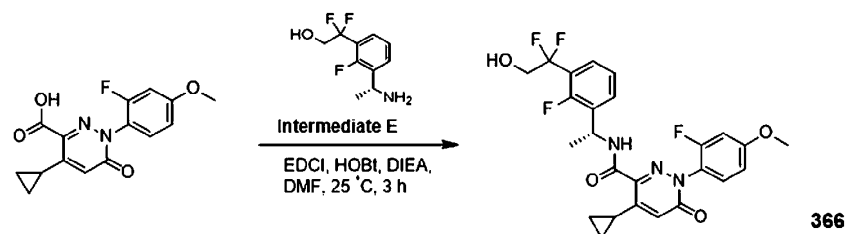


[1983] 톨루엔 (4 mL) 및 H₂O (0.5 mL) 중 중간체 AL (300 mg, 703.74 μ mol), 사이클로프로필보론산 (120.90 mg, 1.41 mmol), Pd(OAc)₂ (23.70 mg, 105.56 μ mol), K₃PO₄ (746.90 mg, 3.52 mmol) 및 P(Cy)₃ (59.20 mg, 211.12 μ mol, 68.44 μ L)의 혼합물을 탈기하고 N₂로 3회 퍼징한 후, 혼합물을 100 °C에서 12 시간 동안 N₂ 분위기 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (20 mL)에 붓고 EtOAc (20 mL X 3)로 추출하였다. 유기층을 모아서 버리고, 수층을 1 N aq. HCl로 pH = 3-4로 조절한 후, EtOAc (30 mL X 3)로 추출하였다. 유기층을 물 (30 mL), 염수 (30 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축시켜 조생성물을 얻었다. 황색 고체의 4-사이클로프로필-1-(2-플루오로-4-메톡시-페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복실산 (조생성물, 200 mg, 79.31% 수율)을 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. MS (ESI) m/z = 304.9 [M+H]⁺.

[1984] 단계 2:

4-사이클로프로필-N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-1-(2-플루오로-4-메톡시-페닐)-6-옥소피리다진-3-카복사미드의 합성

[1985]



[1986] 실시예 76의 단계 2와 동일한 방법으로 실시예 366의 화합물 (6 mg, 11.83% 수율)을 흰색 고체로 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 9.26 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.51 - 7.40 (m, 2H), 7.30 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 2.4, 12.0 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.72 (br s, 1H), 5.33 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 3.91 (br t, J = 14.4 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 1.98 - 1.90 (m, 1H), 1.44 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.04 - 0.94 (m, 2H), 0.93 - 0.88 (m, 1H), 0.87 - 0.80 (m, 1H); MS (ESI) m/z = 506.4 [M+H]⁺.

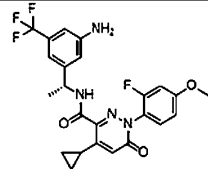
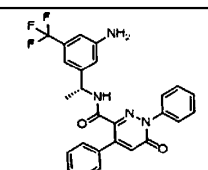
[1987] 실시예 367 및 368

[1988] 제조예 38을 기초로 목적 화합물의 구조에 상응하는 적절한 출발물질 및 중간체를 사용하여 실시예 366과 동일한 방법으로 하기 표의 화합물을

수득하였다.

[1989] [표 25]

[1990]

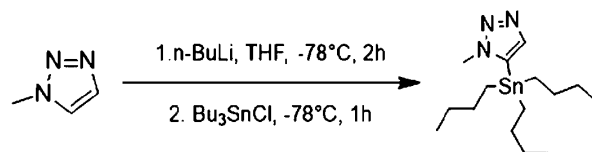
No.	Structure/Name	Spectral Data
367	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-4-사이클로프로필-1-(2-플루오로-4-메톡시-페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 2.4, 12.0 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.71 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.58 (s, 2H), 4.97 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 1.97 - 1.90 (m, 1H), 1.39 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.02 - 0.82 (m, 4H); LC/MS (ESI) m/z: 491.3 [M+H] ⁺
368	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1,4-디페닐-피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.55 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.49 - 7.38 (m, 4H), 7.34 - 7.28 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.74 (s, 2H), 5.59 (s, 2H), 4.83 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 1.34 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z: 479.3 [M+H] ⁺

[1991] 실시예 369:

N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[3-(3-메틸트리아졸-4-일)페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드

[1992] 단계 1: 트리부틸-(3-메틸트리아졸-4-일)스탄난의 합성

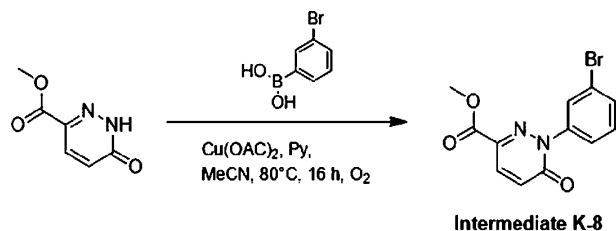
[1993]



[1994] THF (30 mL) 중의 1-메틸트리아졸 (3 g, 36.10 mmol) 용액을 -78 °C 로 냉각한 후 n-BuLi (2.5M, 899.66 μL)를 적가하고, 혼합물을 -78 °C에서 2시간 동안 교반한 다음, 트리부틸(클로로)스탄난 (16.94 g, 52.04 mmol, 14mL)을 적가하고, 생성된 혼합물을 N₂ 대기하에 -78 °C에서 1시간 동안 교반하였다. 0 °C에서 반응 혼합물에 물을 천천히 적가하고 EtOAc로 추출한다(70 mLX3). 조합한 유기층을 염수로 세척하여(50X2 mL), Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압 농축하여 밝은 노란색 오일의 트리부틸-(3-메틸트리아졸-4-일)스탄난(17.35 g, 34.97 mmol, 96.85% 수율) 조생성물을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7.58 (br s, 1H), 4.06 - 4.00 (m, 3H), 1.50 - 1.44 (m, 4H), 1.28 (br d, J = 7.2 Hz, 8H), 1.19 - 1.12 (m, 6H), 0.87 - 0.82 (m, 9H).

[1995] 단계 2: 메틸 1-(3-브로모페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트의 합성

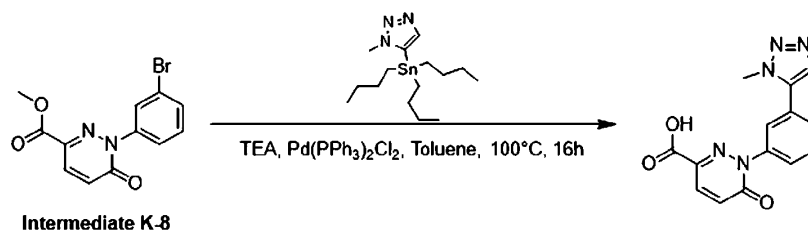
[1996]



[1997] 아세트니트릴 (200 mL) 중의 (3-브로모페닐)보론산 (15.64 g, 77.86 mmol), 메틸 6-옥소-1H-피리다진-3-카복실레이트 (10 g, 64.88 mmol), Cu(OAc)₂ (3.54 g, 19.46 mmol) 및 Py (33.36 g, 421.74 mmol, 34.04 mL) 혼합물을 탈기시키고, O₂로 3회 퍼징한 후 O₂ 대기하에 80 °C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 증류수 (100 mL)에 붓고 EtOAc (100 mLX3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 100 mL 염수로 세척하여, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압 농축하여 조생성물을 수득하였으며, 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (100% DCM)로 정제하여 메틸 1-(3-브로모페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트 (17.5 g, 51.96 mmol, 80.09% 수율)를 흰색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7.93 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.83 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H). LC/MS (ESI) m/z = 310.8 [M+H]⁺

[1998] 단계 3: 1-[3-(3-메틸트리아졸-4-일)페닐]-6-옥소피리다진-3-카르복실산의 합성

[1999]



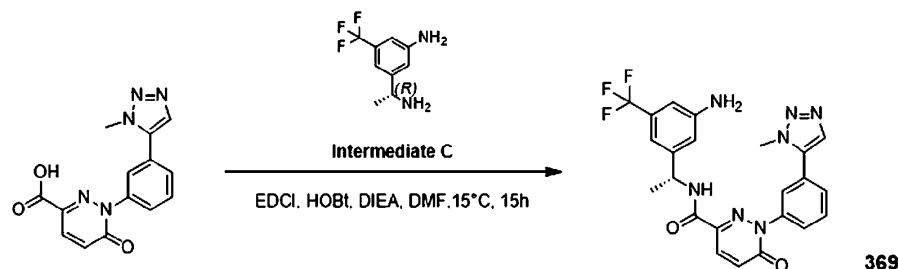
[2000] 톨루엔 (100 mL) 중 중간체 K-8 (8.05 g, 26.04 mmol)에 트리부틸-(3-메틸트리아졸-4-일)스탄난 (14.54 g, 39.06 mmol), TEA (2.64 g, 26.04 mmol, 3.62 mL) 및 Pd(PPh₃)₂Cl₂ (1.83 g, 2.60 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼징한 후 N₂ 대기하에 100 °C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (200 mL)에 붓고 EtOAc (100 mL X 4)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (50 mL X 3)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 조생성물을 얻었다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (8% MeOH in DCM)로 정제하여

1-[3-(3-메틸트리아졸-4-일)페닐]-6-옥소-피리다진-3-카르복실산 (2.96 g, 9.75 mmol, 37.45% 수율)을 황색 오일로 수득하였다. LC/MS (ESI) m/z = 298.0 [M+H]⁺

[2001] 단계 4:

N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[3-(3-메틸트리아졸-4-일)페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드의 합성

[2002]



[2003] DMF (40 mL) 중의

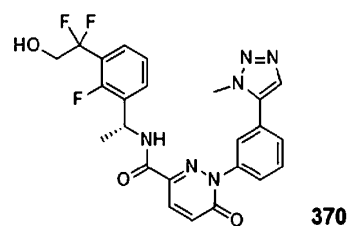
1-[3-(3-메틸트리아졸-4-일)페닐]-6-옥소-피리다진-3-카르복실산 (2.96 g, 9.96 mmol), 중간체 C (2.40 g, 9.96 mmol)의 용액에 EDCI (2.86 g, 14.94 mmol), DIEA (3.86 g, 29.87 mmol, 5.20 mL) 및 HOBt (2.02 g, 14.94 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼징한 후 N₂ 대기하에 15 °C에서 15시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 증류수 (100 mL)에 붓고 EtOAc (50 mL X 6)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (30 mL X 5)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 황색 오일 조생성물을 얻었다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (75% EtOAc in PE)로 정제하여 실시예 369의 화합물 (1.02 g, 21.19% 수율)을 밝은 황색 고체로서 수득하였다.

[2004] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.92 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.87 - 7.80 (m, 1H), 7.75 - 7.68 (m, 2H), 7.18 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.80 (br d, J = 13.2 Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 5.56 (s, 2H), 5.04 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 1.44 (d, J = 7.2 Hz, 3H). LC/MS (ESI) m/z = 484.4 [M+H]⁺.

[2005] 실시예 370:

N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-1-[3-(3-메틸트리아졸-4-일)페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드

[2006]



[2007] 중간체 E를 사용하여 실시예 369와 동일한 방법으로 실시예 370의 화합물을 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.90 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.87 - 7.81 (m, 1H), 7.76 - 7.71 (m, 2H), 7.64 (br t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.44 (br t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.31 - 7.24 (m, 1H), 7.18 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.72 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 5.41 (br t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.91 (dt, J = 5.6, 14.0 Hz, 2H), 1.48 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z: 499.4 [M+H]⁺.

[2008] 실시예 371:

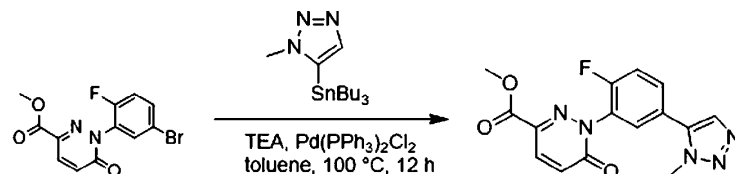
N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[2-플루오로-5-(3-메틸트

리아졸-4-일)페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드

[2009] 단계 1: 메틸

1-(2-플루오로-5-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)페닐)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복실레이트의 합성

[2010]



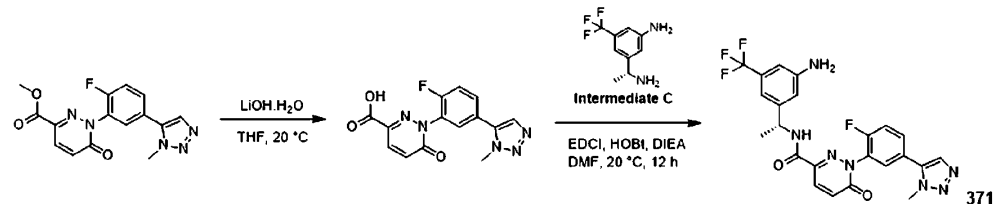
Intermediate K-21

[2011] 실시예 318의 단계 2에서 트리부틸스타닐 유도체를 중간체로 사용하고, 이에 따라서 시약 및 용매를 적절히 변경하여 메틸 1-(2-플루오로-5-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)페닐)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복실레이트를 수득하였다.

[2012] 단계 2 및 3:

N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[2-플루오로-5-(3-메틸트리아졸-4-일)페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드의 합성

[2013]

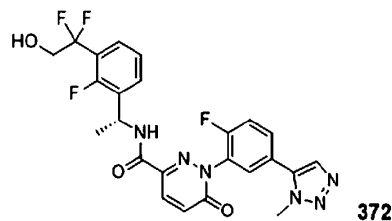


[2014] 실시예 76과 동일한 방법으로 실시예 371의 화합물 (4.9 mg, 9.50 μ mol, 9.98% 수율)을 흰색 고체로 수득하였다. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 8.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.03 - 7.92 (m, 3H), 7.85 (td, J = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.78 (br d, J = 12.4 Hz, 2H), 6.69 (s, 1H), 5.54 (s, 2H), 5.03 (br t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 1.42 (d, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 502.4 $[M+H]^+$.

[2015] 실시예 372:

N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-1-[2-플루오로-5-(3-메틸트리아졸-4-일)페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드

[2016]



[2017] 중간체 C 대신에 중간체 E를 사용하여 실시예 371과 동일한 방법으로 실시예

372의 화합물 (12.2 mg, 20.26% 수율)을 흰색 고체로 수득하였다. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 9.05 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.07 - 7.98 (m, 2H), 7.95 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.89 - 7.79 (m, 1H), 7.71 - 7.57 (m, 2H), 7.43 (br t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.32 - 7.19 (m, 2H), 5.71 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 5.40 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.91 (dt, J = 6.4, 14.3 Hz, 2H), 1.46 (br d, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 517.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

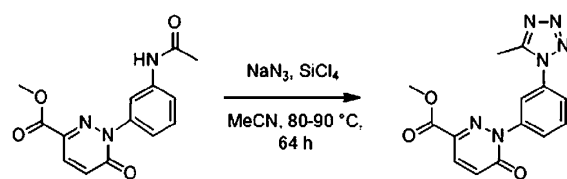
[2018] 실시예 373:

N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[3-(5-메틸테트라졸-1-일)페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드

[2019] 단계 1: 메틸

1-[3-(5-메틸테트라졸-1-일)페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트의 합성

[2020]



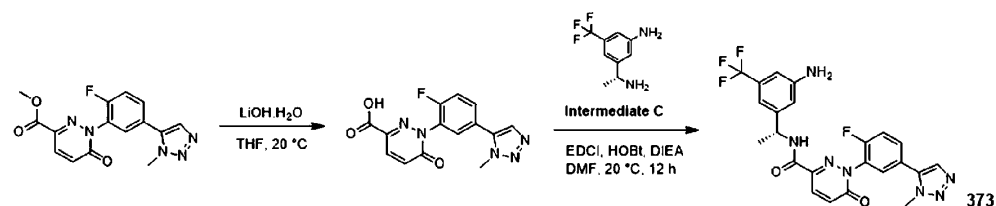
Intermediate K-4

[2021] 건조 아세토니트릴 (4 mL) 중 중간체 K-4 (200 mg, 696.21 μmol), NaN_3 (400 mg, 6.15 mmol) 및 SiCl_4 (354.85 mg, 2.09 mmol, 239.77 μL)의 혼합물을 20 °C에서 16 시간 동안 교반한 후 혼합물을 90 °C에서 30 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (30 mL)에 붓고 EtOAc (30 mL X 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 잔사를 얻었다. 수성층을 aq. NaOH로 pH = 11로 조절한 후, NaClO (10 mL)를 첨가하였다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (57% EtOAc in PE)로 정제하여 메틸 1-[3-(5-메틸테트라졸-1-일)페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트 (120 mg, 30.62% 수율)를 황색 오일로 수득하였다. MS (ESI) m/z = 312.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[2022] 단계 2 및 3:

N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[2-플루오로-5-(3-메틸트리아졸-4-일)페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드의 합성

[2023]



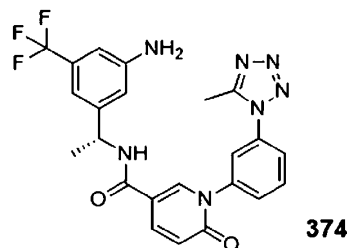
[2024] 실시예 76과 동일한 방법으로 실시예 373의 화합물 (9.6 mg, 12.27% 수율)을 흰색 고체로 수득하였다. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 8.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.15 - 8.08 (m, 1H), 8.04 - 7.97 (m, 1H), 7.92 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.86 - 7.78 (m, 2H), 7.20 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.80 (br d, J = 12.0 Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.04 (br t, J = 7.6 Hz, 1H), 2.61 (s, 3H), 1.45 (d, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z =

485.1 [M+H]⁺.

[2025] 실시예 374:

N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[3-(5-메틸테트라졸-1-일)페닐]-6-옥소-피리딘-3-카복사미드

[2026]



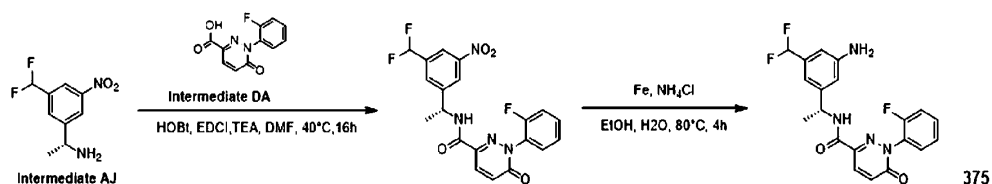
374

[2027] 제조예 7을 기초로 목적 화합물의 구조에 상응하는 출발물질을 사용하여 실시예 373과 동일한 방법으로 실시예 374의 화합물 (23.7 mg, 53.11% 수율)을 백색 고체로 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.60 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.44 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.01 - 7.93 (m, 2H), 7.86 - 7.77 (m, 3H), 6.76 (s, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.58 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.02 (br t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.61 (s, 3H), 1.40 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) *m/z* = 484.4 [M+H]⁺.

[2028] 실시예 375:

N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(디플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드

[2029]



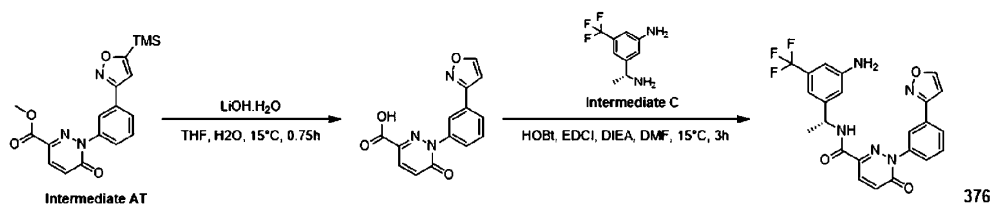
375

[2030] 중간체 AJ 및 중간체 DA를 실시예 89의 단계 3 및 4와 동일한 방법으로 반응시켜서 실시예 375의 화합물 (11.9 mg, 30.97% 수율)을 백색 고체로 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.88 (br d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.68 (br t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.62 - 7.54 (m, 1H), 7.48 - 7.38 (m, 2H), 7.18 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.68 - 6.65 (m, 2H), 6.57 (s, 1H), 5.36 (s, 2H), 5.00 (quin, *J* = 7.2 Hz, 1H), 1.41 (br d, *J* = 6.8 Hz, 3H); MS (ESI) *m/z* = 403.1 [M+H]⁺.

[2031] 실시예 376:

N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(3-이속사졸-3-일페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드

[2032]



[2033] 실시예 76과 동일한 방법으로 실시예 376의 화합물 (7.9 mg, 12.40% 수율)을 흰색 고체로 수득하였다. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 9.06 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.18 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 8.01 (td, J = 1.2, 8.0 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.84 - 7.77 (m, 1H), 7.74 - 7.66 (m, 1H), 7.21 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.54 (s, 2H), 5.04 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 1.44 (d, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 470.3 [$M+H$] $^+$.

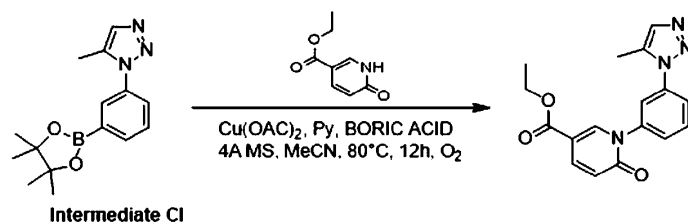
[2034] 실시예 377:

N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[3-(5-메틸트리아졸-1-일)페닐]-6-옥소-피리딘-3-카복사미드

[2035] 단계 1: 에틸

1-(3-(5-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카복실레이트의 합성

[2036]



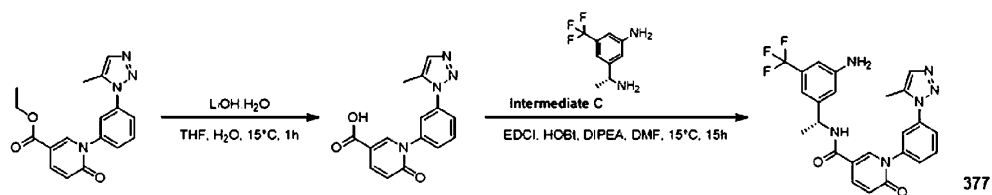
[2037] 실시예 21의 단계 1과 동일한 방법으로 에틸

1-(3-(5-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카복실레이트를 수득하였다.

[2038] 단계 2 및 3:

N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[3-(5-메틸트리아졸-1-일)페닐]-6-옥소-피리딘-3-카복사미드의 합성

[2039]



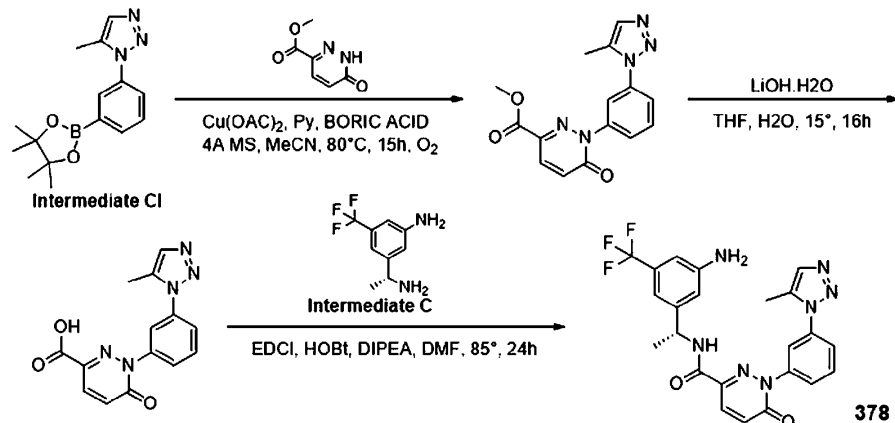
[2040] 실시예 76과 유사한 방법으로 실시예 377의 화합물 (7.7 mg, 11.82% 수율)을 흰색 고체로 수득하였다. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 8.59 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 2.8, 9.6 Hz, 1H), 7.84 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.79 - 7.76 (m, 1H), 7.75 - 7.70 (m, 2H), 6.76 (s, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.57 (d, J = 9.6 Hz,

1H), 5.54 (s, 2H), 5.02 (quin, $J = 7.2$ Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.40 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H);
MS (ESI) $m/z = 483.4$ $[M+H]^+$.

[2041] 실시예 378:

N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[3-(5-메틸트리아졸-1-일)페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드

[2042]

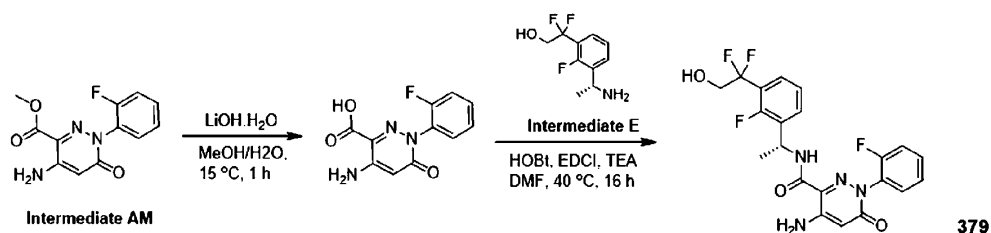


[2043] 단계 1에서 에틸 6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복실레이트 대신에 메틸 6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복실레이트를 사용하여 실시예 377과 동일한 방법으로 실시예 378의 화합물 (11.1 mg, 22.75% 수율)을 흰색 고체로 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 8.92$ (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.02 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.97 - 7.86 (m, 2H), 7.82 - 7.76 (m, 1H), 7.76 - 7.68 (m, 2H), 7.19 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.80 (br d, $J = 11.2$ Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 5.54 (s, 2H), 5.04 (quin, $J = 7.2$ Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.44 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H); MS (ESI) $m/z = 484.4$ $[M+H]^+$.

[2044] 실시예 379:

4-아미노-N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드

[2045]

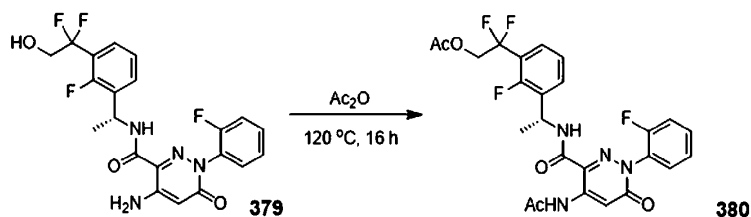


[2046] 실시예 76과 유사한 방법으로 실시예 379의 화합물 (7.8 mg, 7.12% 5-단계 수율)을 흰색 고체로 수득하였다. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) $\delta = 8.94$ (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.49-7.65 (m, 3H), 7.33-7.45 (m, 3H), 7.19-7.30 (m, 3H), 5.78 (s, 2H), 5.36 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.91 (t, $J = 14.4$ Hz, 2H), 1.44 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H); MS (ESI) $m/z = 451.1$ $[M+H]^+$.

[2047] 실시예 380:

[2-3-[(1R)-1-[[4-아세트아미도-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카보닐]아미노]에틸]-2-플루오로-페닐]-2,2-디플루오로-에틸]아세테이트

[2048]

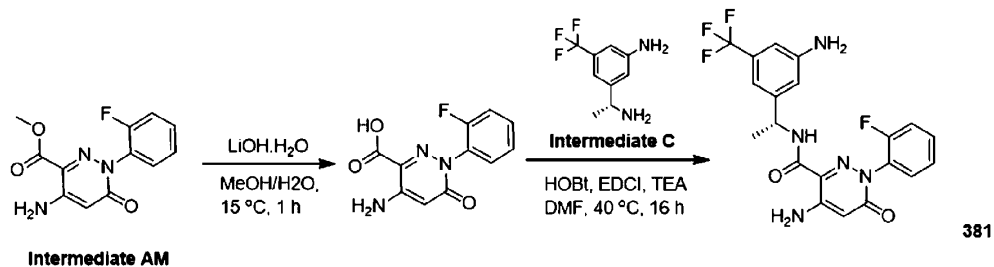


[2049] 실시예 379의 화합물 (76 mg, 168.74 μmol)의 Ac_2O (5 mL) 중의 혼합물을 120 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 sat. aq. NaHCO_3 로 중화시키고, EtOAc (10 mL X 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (10 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 조생성물을 얻었다. 조생성물을 prep-HPLC (컬럼: Phenomenex C18 75*30mm*3 μm ; mobile phase: [물($\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}+\text{NH}_4\text{HCO}_3$)-ACN]; B%: 37%-67%, 10min)로 정제하였다. 원하는 분획을 감압 하에서 농축시키고 잔여 용매를 동결건조로 제거하여 실시예 380의 화합물 (5.7 mg, 6.19% 수율)을 흰색 고체로 수득하였다. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 11.37 (s, 1H), 9.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.67 (td, J = 7.6, 1.6 Hz, 2H), 7.55-7.62 (m, 1H), 7.39-7.52 (m, 3H), 7.30-7.36 (m, 1H), 5.42 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 4.61-4.76 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.48 (d, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 535.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[2050] 실시예 381:

4-아미노-N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드

[2051]



[2052] 중간체 E 대신에 중간체 C를 사용하여 실시예 379와 동일한 방법으로 실시예 381의 화합물 (12.8 mg, 18.13% 수율)을 흰색 고체로 수득하였다. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 8.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.46-7.62 (m, 2H), 7.32-7.41 (m, 2H), 7.25 (s, 2H), 6.77 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 5.79 (s, 1H), 5.56 (s, 2H), 4.94-5.04 (m, 1H), 1.41 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.33-1.49 (m, 1H); MS (ESI) m/z = 436.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[2053] 실시예 382:

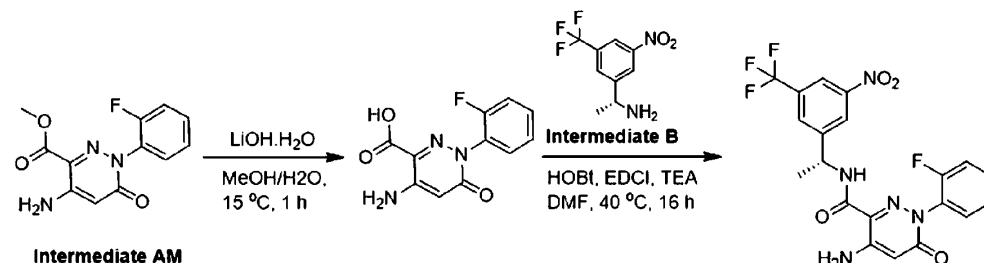
4-아세트아미도-N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(2-플루

오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드

[2054] 단계 1 및 2:

4-아미노-1-(2-플루오로페닐)-N-[(1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드의 합성

[2055]

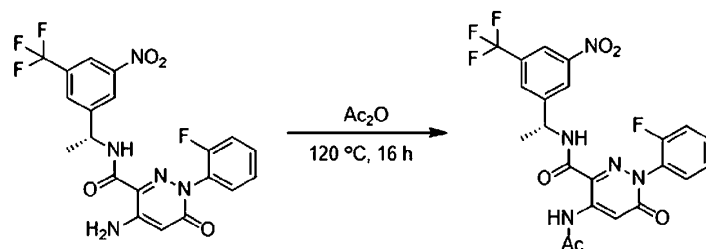


[2056] 중간체 E 대신에 중간체 B를 사용하여 실시예 379와 동일한 방법으로 4-아미노-1-(2-플루오로페닐)-N-[(1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드 (36 mg, 13.46% 수율)를 흰색 고체로 수득하였다. MS (ESI) $m/z = 466.2$ $[M+H]^+$.

[2057] 단계 3:

4-아세트아미도-1-(2-플루오로페닐)-N-[(1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드의 합성

[2058]



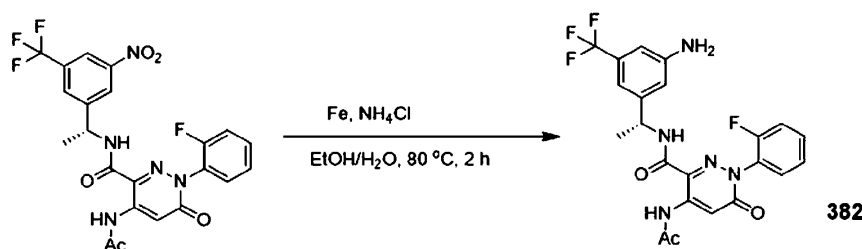
[2059] Ac₂O (3 mL) 중

4-아미노-1-(2-플루오로페닐)-N-[(1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드 (36 mg, 77.36 μ mol)의 혼합물을 준비하고 혼합물을 120 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 4-아세트아미도-1-(2-플루오로페닐)-N-[(1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드 (조생성물, 45 mg)를 황색 고체로 수득하였다. MS (ESI) $m/z = 343.2$ $[M+H]^+$.

[2060] 단계 4:

4-아세트아미도-N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드의 합성

[2061]



[2062]

EtOH (2.5 mL) 및 H₂O (0.5 mL) 중
 4-아세트아미도-1-(2-플루오로페닐)-N-[(1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드 (45 mg, 88.69 μ mol), Fe (49.53 mg, 886.89 μ mol) 및 NH₄Cl (47.44 mg, 886.89 μ mol)의 혼합물을 80 °C에서 2 시간 동안 교반하였다. 조생성물을 여과하여 여액을 얻고 여액을 감압 하에서 농축시켜 조생성물을 얻었다. 잔사를 prep-HPLC (컬럼: Phenomenex C18 75*30mm*3 μ m; mobile phase: [물(NH₃H₂O+NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 30%-60%, 14min)로 정제하였다. 원하는 부분을 감압 하에서 농축시키고 잔여 용매를 동결건조로 제거하여 실시예 382의 화합물 (6.2 mg, 20.73% 2-단계 수율)을 흰색 고체로 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 11.47 (s, 1H), 9.22 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.51-7.69 (m, 2H), 7.35-7.49 (m, 2H), 6.79 (d, *J* = 15.6 Hz, 2H), 6.71 (s, 1H), 5.57 (s, 2H), 5.05 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.44 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) *m/z* = 478.2 [M+H]⁺.

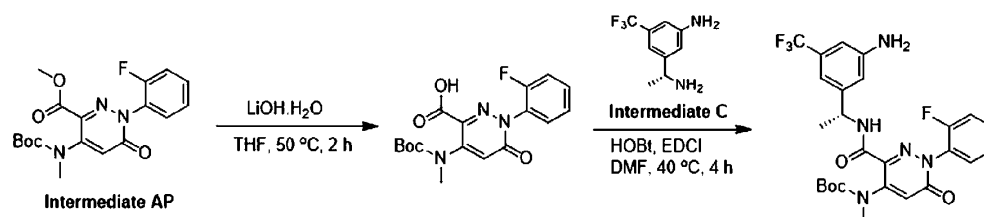
[2063]

실시예 **383**:
 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(2-플루오로페닐)-4-(메틸아미노)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드

[2064]

단계 1 및 2: *tert*-부틸
 N-[3-[[[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]카바모일]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-4-일]-N-메틸-카바메이트의 합성

[2065]

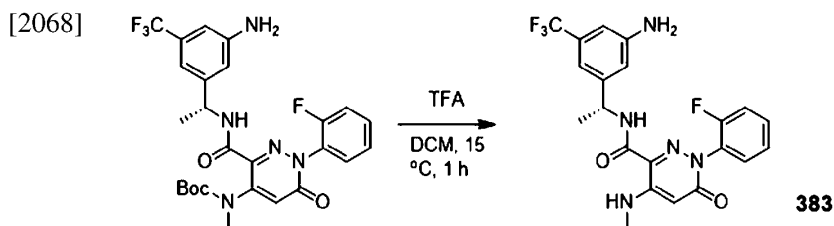


[2066]

실시예 76과 동일한 방법으로 *tert*-부틸
 N-[3-[[[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]카바모일]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-4-일]-N-메틸-카바메이트 (139 mg, 65.62% 수율)를 황색 고체로 수득하였다. MS (ESI) *m/z* = 364.1 [M+H]⁺.

[2067]

단계 3:
 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(2-플루오로페닐)-4-(메틸아미노)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드의 합성



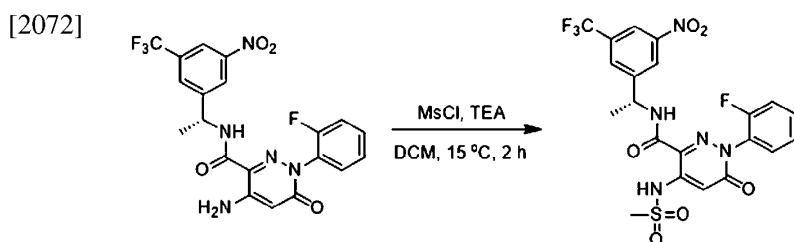
[2069] 실시예 79의 단계 5와 동일한 방법으로 실시예 383의 화합물 (21.3 mg, 18.00% 2-단계 수율)을 흰색 고체로 수득하였다. ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 8.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.98-8.10 (m, 1H), 7.59 (td, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.48-7.55 (m, 1H), 7.32-7.41 (m, 2H), 6.77 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 6.69 (s, 1H), 5.64 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 4.98 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 2.77 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 1.41 (d, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 450.2 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

[2070] 실시예 **384**:

N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(2-플루오로페닐)-4-(메탄설폰아미도)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드

[2071] 단계 1:

1-(2-플루오로페닐)-4-(메탄설폰아미도)-N-[(1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드의 합성



[2073] 실시예 382의 단계 2에서 수득된

4-아미노-1-(2-플루오로페닐)-N-[(1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드 (35 mg, 75.21 μmol) 및 TEA (76.11 mg, 752.11 μmol)의 DCM (3 mL) 중의 혼합물에 MsCl (86.16 mg, 752.11 μmol)을 0°C에서 첨가하고, 혼합물을 15 °C에서 2 시간 동안 교반하였다. 메탄설폰닐 클로라이드 (129.23 mg, 1.13 mmol) 및 DMAP (2.76 mg, 22.56 μmol)를 0°C에서 첨가하고, 혼합물을 15 °C에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (10 mL)로 희석하고 EtOAc (10 mL X 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (10 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜

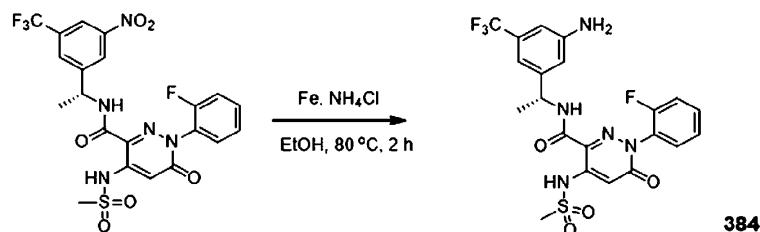
1-(2-플루오로페닐)-4-(메탄설폰아미도)-N-[(1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드 (조생성물, 44 mg)를 황색 고체로 수득하였다. MS (ESI) m/z = 544.2 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

[2074] 단계 2:

N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(2-플루오로페닐)-4-(메

탄설펜아미도)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드의 합성

[2075]

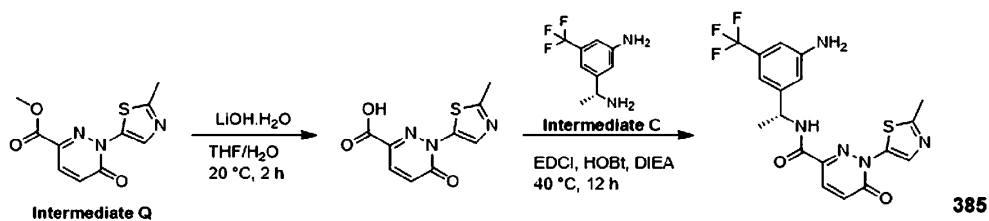


[2076] 실시예 382의 단계 4와 동일한 방법으로 실시예 384의 화합물 (4.3 mg, 10.02% 2-단계 수율)을 흰색 고체로 수득하였다. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 8.21 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.15-8.24 (m, 1H), 7.52 (s, 2H), 7.32-7.44 (m, 2H), 6.81-7.30 (m, 3H), 6.78 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.56 (s, 2H), 4.98 (s, 1H), 3.18 (s, 3H), 1.41 (d, J = 6.8 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 514.3 [$M+H$] $^+$.

[2077] 실시예 **385**:

N-[1-(1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(2-메틸티아졸-5-일)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드

[2078]

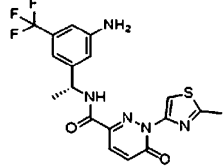
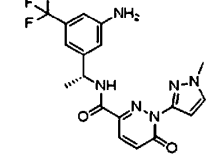
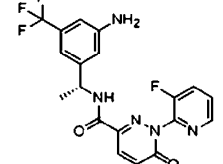


[2079] 실시예 76과 동일한 방법으로 실시예 385의 화합물 (8.4 mg, 15.03 % 수율)을 제조하였다. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 9.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.94 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.57 (s, 2H), 5.17 - 5.06 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 1.52 (d, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 424.3 [$M+H$] $^+$

[2080] 실시예 **386** 내지 **388**

[2081] 제조예 7을 기초로 목적 화합물의 구조에 상응하는 출발 물질을 사용하여 실시예 385과 동일한 방법으로 하기 표의 화합물을 제조하였다.

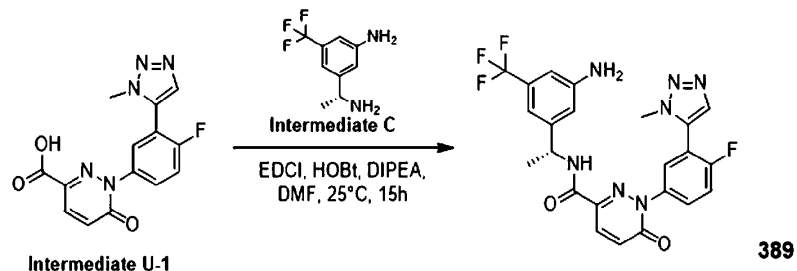
[2082] [표 26]

[2083]	No.	Structure/Name	Spectral Data
	386	 N-[(1R)-1-[3-amino-5-(trifluoromethyl)phenyl]ethyl]-1-(2-methylthiazol-4-yl)-6-oxo-pyridazin-3-carboxamide	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.15 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.02 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 2.70 (s, 3H), 1.44 (d, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 424.3 [M+H] ⁺
	387	 N-[(1R)-1-[3-amino-5-(trifluoromethyl)phenyl]ethyl]-1-(1-methylthiazol-3-yl)-6-oxo-pyridazin-3-carboxamide	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.50 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.02 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 1.44 (d, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 407.3 [M+H] ⁺
	388	 N-[(1R)-1-[3-amino-5-(trifluoromethyl)phenyl]ethyl]-1-(2-fluoropyridin-4-yl)-6-oxo-pyridazin-3-carboxamide	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.15 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.02 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 2.70 (s, 3H), 1.44 (d, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 422.2 [M+H] ⁺

[2084] 실시예 389:

N-[(1R)-1-[3-amino-5-(trifluoromethyl)phenyl]ethyl]-1-[4-fluoropyridin-3-(3-methylthiazol-4-yl)phenyl]-6-oxo-pyridazin-3-carboxamide

[2085]

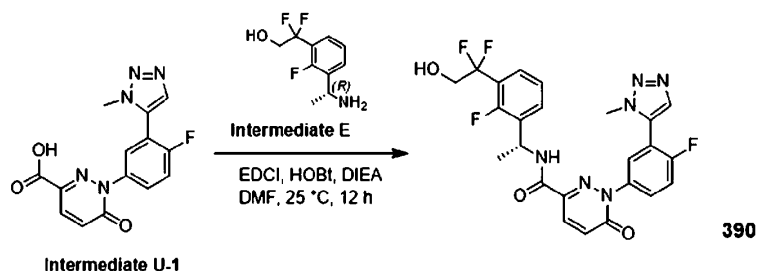


[2086] 실시예 76의 단계 2와 유사한 방법으로 실시예 389의 화합물을 제조하였다. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 8.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.03 - 7.96 (m, 2H), 7.96 - 7.87 (m, 2H), 7.63 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.80 (br d, J = 11.2 Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.11 - 4.95 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 1.45 (d, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 502.3 [M+H]⁺.

[2087] 실시예 390:

N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-1-[4-플루오로-3-(3-메틸트리아졸-4-일)페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드

[2088]

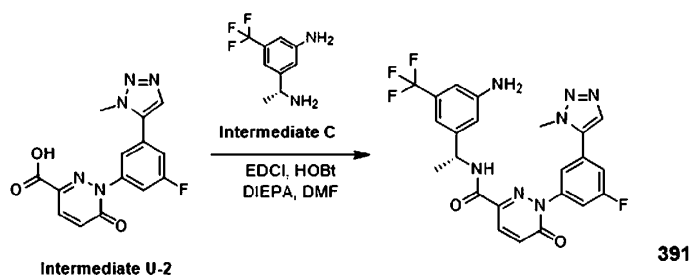


[2089] 중간체 E를 사용하여 실시예 389와 동일한 방법으로 실시예 390의 화합물을 제조하였다. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 8.99 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.07 - 7.98 (m, 2H), 7.96 (ddd, J = 2.8, 4.8, 8.8 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.68 - 7.61 (m, 2H), 7.44 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.71 (br t, J = 6.0 Hz, 1H), 5.41 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.91 (dt, J = 5.2, 14.4 Hz, 2H), 1.48 (d, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 517.4 [M+H]⁺.

[2090] 실시예 391:

N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[3-플루오로-5-(3-메틸트리아졸-4-일)페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드

[2091]

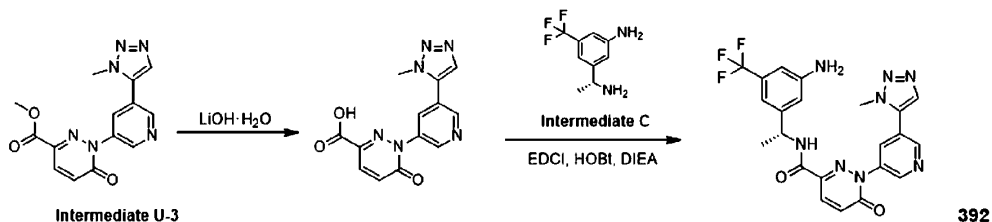


[2092] 중간체 U-2를 사용하여 실시예 389와 동일한 방법으로 실시예 391의 화합물을 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.92 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.88 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.84 (td, J = 2.0, 9.6 Hz, 1H), 7.68 (td, J = 2.0, 9.6 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.80 (br d, J = 12.0 Hz, 2H), 6.71 (s, 1H), 5.54 (s, 2H), 5.09 - 5.02 (m, 1H), 4.14 (s, 3H), 1.46 (d, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 502.4 [M+H]⁺.

[2093] 실시예 392:

N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드

[2094]

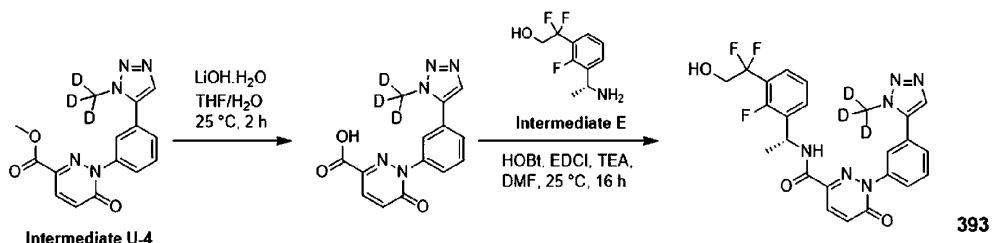


[2095] 중간체 U-3 및 중간체 C를 사용하여 실시예 76과 동일한 방법으로 실시예 392의 화합물을 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, METHANOL- d_4): δ = 9.09 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.85 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.48 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 8.05 - 8.02 (m, 2H), 7.21 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.90 (br d, J = 6.0 Hz, 2H), 6.81 (s, 1H), 5.15 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 4.19 (s, 3H), 1.54 (d, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 485.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[2096] 실시예 393:

N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-6-옥소-1-[3-[3-(트리플루오로메틸)트리아졸-4-일]페닐]피리다진-3-카복사미드

[2097]

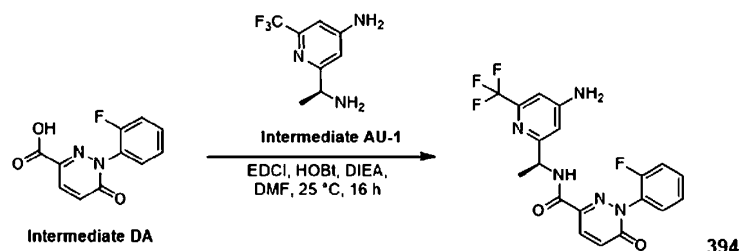


[2098] 중간체 U-4 및 중간체 E를 사용하여 실시예 21의 단계 2 및 3과 동일한 방법으로 실시예 373의 화합물을 제조하였다. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 9.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.90 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.85 (dt, J = 2.4, 4.8 Hz, 1H), 7.76 - 7.71 (m, 2H), 7.68 - 7.60 (m, 1H), 7.48 - 7.40 (m, 1H), 7.31 - 7.24 (m, 1H), 7.18 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.72 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 5.41 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.04 - 3.79 (m, 2H), 1.48 (d, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 502.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[2099] 실시예 394:

N-[(1S)-1-[4-아미노-6-(트리플루오르메틸)-2-피리딜]에틸]-1-(2-플루오르페닐)-6-옥소-피리다진-3-타복사미드

[2100]



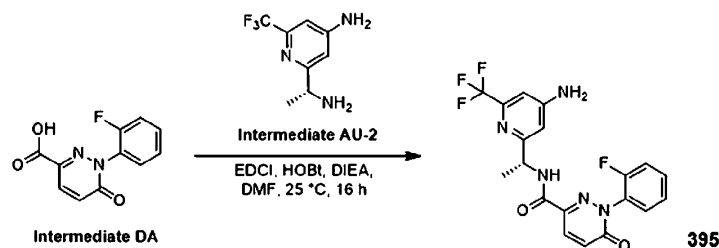
[2101] 중간체 AU-1을 사용하여 실시예 76의 단계 2와 동일한 방법으로 실시예 394의 화합물 (11.5 mg, 8.2% 수율)을 황색 고체로 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.48 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.56 - 7.45 (m, 2H), 7.37

- 7.27 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.11 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.17 - 5.06 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 1.54 (d, J = 6.8 Hz, 3H); MS (EI) m/z: 422.2 [M+H]⁺.

[2102] 실시예 395:

N-[(1R)-1-[4-아미노-6-(트리플루오르메틸)-2-피리딜]에틸]-1-(2-플루오르페닐)-6-옥소-피리다진-3-타복사미드

[2103]

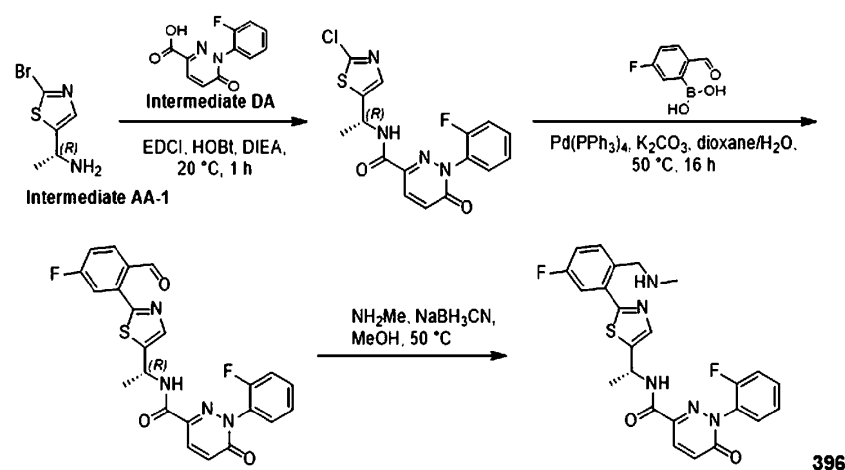


[2104] 중간체 AU-2를 사용하여 실시예 76의 단계 2와 동일한 방법으로 실시예 395의 화합물 (6.27 mg, 17.9% 수율)을 무색 고체로 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.48 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.56 - 7.45 (m, 2H), 7.37 - 7.28 (m, 2H), 7.12 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.18 - 5.08 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 1.54 (d, J = 6.8 Hz, 3H); MS (EI) m/z: 422.2 [M+H]⁺.

[2105] 실시예 396:

N-[(1R)-1-[2-[5-플루오르-2-(메틸아미노메틸)페닐]티아졸-5-일]에틸]-1-(2-플루오르페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드

[2106]



[2107] 실시예 76의 단계 1에서 수득된

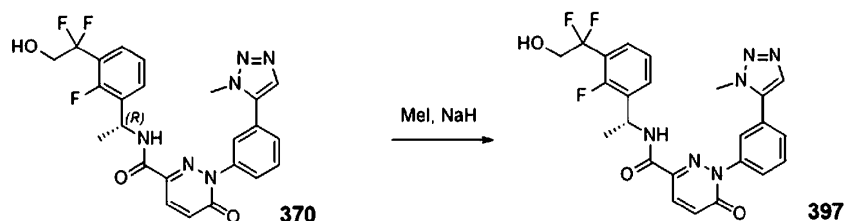
1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카르복실산 및 중간체 AA-1을 사용하여 실시예 132와 동일한 방법으로 실시예 396의 화합물 (7.49 mg, 58% 수율)을 황색 고체로 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.54 (s, 1H), 8.08 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.63 - 7.56 (m, 1H), 7.55 - 7.45 (m, 2H), 7.43 -

7.38 (m, 1H), 7.36 - 7.31 (m, 2H), 7.21 - 7.12 (m, 2H), 5.65 - 5.52 (m, 1H), 4.14 (s, 2H), 2.63 (s, 3H), 1.76 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H); MS (EI) m/z : 482.1 $[M+H]^+$.

[2108] 실시예 397:

N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-1-[3-(3-메틸트리아졸-4-일)페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드

[2109]

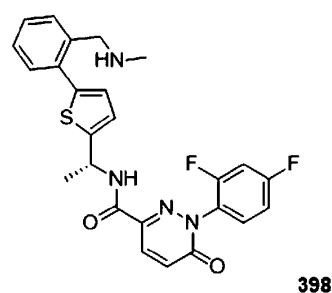


[2110] 실시예 370을 화합물을 이용해 실시예 242와 동일한 방법으로 실시예 397의 화합물을 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 8.98$ (br d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.03 - 7.91 (m, 2H), 7.91 - 7.86 (m, 1H), 7.83 (dt, $J = 2.0, 4.4$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 7.63 (br t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.44 (br t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.27 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.43 - 5.33 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.94 (s, 2H), 3.31 (s, 3H), 1.47 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z : 513.4 $[M+H]^+$.

[2111] 실시예 398:

(R)-1-(2,4-디플루오로페닐)-N-(1-(5-(2-((메틸아미노)메틸)페닐)티오펜-2-일)에틸)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드

[2112]



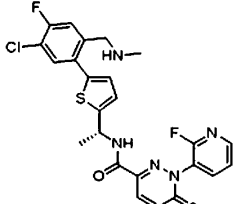
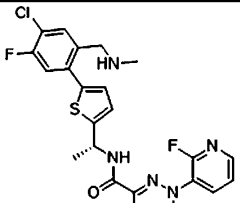
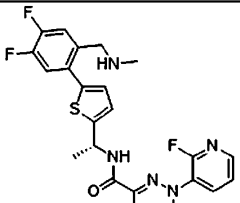
[2113] 실시예 352의 단계 5의 생성물과 (2-포밀페닐)보론산을 이용해 실시예 265와 266과 동일한 방법으로 실시예 398의 화합물을 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 9.06$ (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 7.76 (dt, $J = 6.4, 8.4$ Hz, 1H), 7.59 - 7.45 (m, 2H), 7.36 - 7.24 (m, 4H), 7.20 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 5.41 (quin, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.67 (s, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.59 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z : 481.4 $[M+H]^+$.

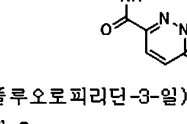
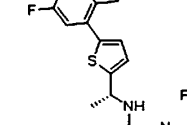
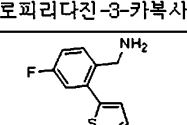
[2114] 실시예 399 내지 415

[2115] 실시예 398과 유사한 방법으로 하기 표의 화합물들을 제조하였다.

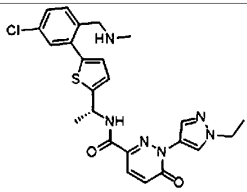
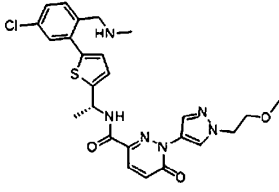
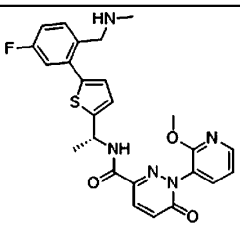
[2116] [표 27]

[2117]

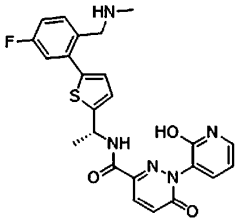
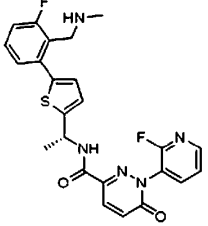
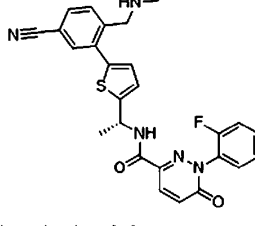
No.	Structure/Name	Spectral Data
399	 N-[(1R)-1-(5-{5-클로로-4-플루오로-2-[(메틸아미노)메틸]페닐}티오펜-2-일)에틸]-1-(2-플루오로피리딘-3-일)-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.31 (ddd, J = 2.0, 7.6, 9.2 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.62 (ddd, J = 1.2, 5.6, 6.8 Hz, 1H), 7.58 - 7.44 (m, 2H), 7.23 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.04 - 7.00 (m, 1H), 5.44 - 5.36 (m, 1H), 3.65 - 3.63 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.59 (d, J = 6.8 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z: 516.3 [M+H] ⁺
400	 N-[(1R)-1-(5-{4-클로로-5-플루오로-2-[(메틸아미노)메틸]페닐}티오펜-2-일)에틸]-1-(2-플루오로피리딘-3-일)-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.35 (br d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.18 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 5.2, 6.8 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 10.0, 11.2 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.50 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.73 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.67 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z: 516.3 [M+H] ⁺
401	 N-[(1R)-1-(5-{4,5-디플루오로-2-[(메틸아미노)메틸]페닐}티오펜-2-일)에틸]-1-(2-플루오로피리딘-3-일)-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.12 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.31 (ddd, J = 2.0, 8.0, 9.6 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.62 (ddd, J = 1.2, 5.2, 7.6 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 8.8, 12.4 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 8.4, 11.6 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 0.8, 3.6 Hz, 1H), 5.40 (br t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.60 (s, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.59 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z: 500.3 [M+H] ⁺

402	 1-(2-플루오로피리딘-3-일)-N-[(1R)-1-(5-{5-메틸-2-[(4-메틸아미노)페닐]티오펜-2-일)에틸]-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.42 (br s, 1H), 8.36 (br d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.23 - 8.16 (m, 1H), 8.09 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 5.2, 7.2 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 2H), 7.21 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.50 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.68 (d, J = 6.8 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z: 478.4 [M+H] ⁺
403	 N-[(1R)-1-(5-{2-[(4-플루오로페닐)티오펜-2-일)에틸]-1-(2-플루오로피리딘-3-일)-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.34 (br d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.17 (br t, J = 8.0 Hz, 1H), 8.08 (br d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.60 - 7.45 (m, 2H), 7.17 (br dd, J = 9.6, 18.0 Hz, 3H), 7.03 (br s, 2H), 5.58 - 5.41 (m, 1H), 3.65 (br s, 2H), 2.35 (s, 6H), 1.66 (br d, J = 6.8 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z: 496.3 [M+H] ⁺
404	 N-[(1R)-1-(5-{2-[(4-아미노페닐)티오펜-2-일)에틸]-1-(2-플루오로피리딘-3-일)-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.12 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.32 (ddd, J = 2.0, 7.6, 9.6 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.66 - 7.56 (m, 2H), 7.27 - 7.06 (m, 4H), 7.03 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.41 (quin, J = 7.6 Hz, 1H), 3.74 (s, 2H), 2.26 - 1.71 (m, 2H), 1.59 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z: 468.1 [M+H] ⁺

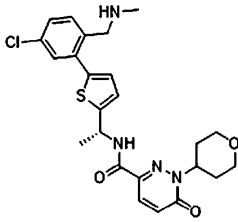
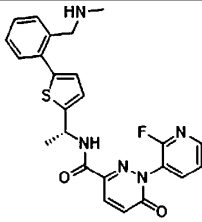
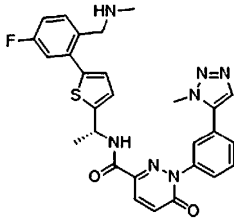
[2119]

405	 N-[(1R)-1-(5-(5-클로로-2-[(메틸아미노)[페닐]티오펜-2-일)에틸)-1-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.52 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.99 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.36 - 7.32 (m, 2H), 7.15 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.56 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.23 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.76 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.75 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.49 (t, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z: 497.4 [M+H] ⁺
406	 N-[(1R)-1-(5-(5-클로로-2-[(메틸아미노)[페닐]티오펜-2-일)에틸)-1-(1-(2-메톡시에틸)-1H-피라졸-4-일)-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.10 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.92 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.42 - 7.31 (m, 2H), 7.21 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.56 - 5.39 (m, 1H), 4.32 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.70 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.05 (br d, J = 18.0 Hz, 1H), 1.68 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z: 527.4 [M+H] ⁺
407	 N-[(1R)-1-(5-(5-플루오로-2-[(메틸아미노)[페닐]티오펜-2-일)에틸)-1-(2-메톡시피리딘-3-일)-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.04 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 2.0, 5.2 Hz, 1H), 8.01 - 7.91 (m, 2H), 7.55 - 7.48 (m, 1H), 7.22 - 7.16 (m, 3H), 7.16 - 7.12 (m, 2H), 7.01 (dd, J = 0.8, 3.6 Hz, 1H), 5.40 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.58 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z: 494.4 [M+H] ⁺

[2120]

408	 N-[(1R)-1-(5-(5-플루오로-2-[(메틸아미노)(메틸)페닐]티오펜-2-일)에틸]-1-(2-하이드록시피리딘-3-일)-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.42 (td, <i>J</i> = 1.2, 3.2 Hz, 1H), 8.25 (ddd, <i>J</i> = 1.8, 7.6, 9.6 Hz, 1H), 7.99 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 7.62 (ddd, <i>J</i> = 1.2, 4.8, 7.6 Hz, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 0.99 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) <i>m/z</i> : 250.1 [M+H] ⁺
409	 N-[(1R)-1-(5-(3-플루오로-2-[(메틸아미노)(메틸)페닐]티오펜-2-일)에틸]-1-(2-플루오로피리딘-3-일)-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.13 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 8.40 (br d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.35 - 8.26 (m, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 7.62 (dd, <i>J</i> = 5.6, 7.1 Hz, 1H), 7.38 - 7.28 (m, 2H), 7.26 - 7.14 (m, 3H), 7.03 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 5.41 (quin, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 3.59 (br s, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.81 (br s, 1H), 1.59 (br d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) <i>m/z</i> : 482.4 [M+H] ⁺
410	 N-[(1R)-1-(5-(5-시아노-2-[(메틸아미노)(메틸)페닐]티오펜-2-일)에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.10 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.99 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 7.83 - 7.75 (m, 2H), 7.73 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.67 (dt, <i>J</i> = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.61 - 7.55 (m, 1H), 7.47 - 7.38 (m, 2H), 7.23 - 7.17 (m, 2H), 7.05 (dd, <i>J</i> = 0.8, 3.6 Hz, 1H), 5.46 - 5.38 (m, 1H), 3.71 (s, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.60 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) <i>m/z</i> : 488.4 [M+H] ⁺

[2121]

411	 N-[(1R)-1-(5-(5-클로로-2-[(메틸아미노)메틸]페닐)티오펜-2-일)에틸]-1-(옥산-4-일)-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.01 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.42 - 7.34 (m, 2H), 7.21 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.07 - 7.04 (m, 1H), 7.02 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.46 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 5.04 (tt, J = 4.0, 11.6 Hz, 1H), 4.04 - 3.94 (m, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.60 (br t, J = 11.2 Hz, 2H), 2.30 - 2.16 (m, 5H), 2.16 - 1.94 (m, 1H), 1.71 - 1.63 (m, 5H); LC/MS (ESI) m/z: 487.4 [M+H] ⁺
412	 1-(2-플루오로피리딘-3-일)-N-[(1R)-1-(5-{2-[(메틸아미노)메틸]페닐}티오펜-2-일)에틸]-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.09 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.43 - 8.35 (m, 1H), 8.35 - 8.26 (m, 1H), 8.04 - 7.97 (m, 1H), 7.82 (ddd, J = 1.2, 4.8, 7.6 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.35 - 7.26 (m, 3H), 7.25 - 7.20 (m, 1H), 7.14 - 7.09 (m, 1H), 7.00 (dd, J = 0.8, 3.6 Hz, 1H), 5.41 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 3.64 (s, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.59 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z: 464.4 [M+H] ⁺
413	 N-[(1R)-1-(5-(5-플루오로-2-[(메틸아미노)메틸]페닐)티오펜-2-일)에틸]-1-[3-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)페닐]-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.01 - 7.93 (m, 3H), 7.86 - 7.82 (m, 1H), 7.73 - 7.70 (m, 2H), 7.69 - 7.65 (m, 1H), 7.35 (dt, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 2.8, 10.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.49 - 5.39 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 4.10 (br s, 2H), 2.49 (br s, 3H), 1.63 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z: 544.4 [M+H] ⁺

[2122]	N-[(1R)-1-[5-[2-(2-아미노에틸)-5-플루오로페닐]-2-티에닐]에틸]-1-(2-플루오로-3-피리딜)-6-옥소피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.31 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 5.6, 7.2 Hz, 1H), 7.37 - 7.32 (m, 1H), 7.23 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.19 - 7.12 (m, 1H), 7.11 - 7.08 (m, 1H), 7.02 (s, 2H), 5.44 - 5.37 (m, 1H), 2.77 - 2.61 (m, 4H), 1.59 (d, J = 6.8 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 482.4 [M+H] ⁺
	N-[(1R)-1-[5-[2-(시아노에틸)-5-플루오로페닐]-2-티에닐]에틸]-1-(2-플루오로-3-피리딜)-6-옥소피리다진-3-카복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.36 - 8.25 (m, 1H), 8.00 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.68 - 7.53 (m, 2H), 7.33 - 7.20 (m, 3H), 7.13 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.42 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 4.04 (s, 2H), 1.60 (d, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 478.3 [M+H] ⁺

[2123]

[2124] [실험예]

[2125] 실험예 1: SOS 촉매화된 뉴클레오타이드 교환 에세이 (SOS-catalyzed nucleotide exchange assay)

[2126] SOS1 활성은 KRAS^{G12D}의 SOS1-매개 GTP 로딩 정량화에 의해 측정하였다. GTP가 로딩된 KRAS^{G12D}는 공여자로써 anti-GST 테르븀 (Cisbio, France) 및 수용자로써 형광 GTP 유사체(EDA-GTP-DY-647P1, [DY-647P1로 표지된 2'/3'-O-(2-아미노에틸-카바모일)구아노신-5'-트리포스페이트(Jena bioscience, Germany)])를 사용하는 HTRF (Homogeneous Time Resolved Fluorescence)에 의해 검출하였다.

[2127] 분석 완충액은 10 mM HEPES pH 7.4, 150 mM NaCl, 5 mM MgCl₂, 1 mM DTT, 0.05% BSA Fraction V pH 7.0 (Sigma) 및 0.0025%(v/v) Igepal (Sigma)로 구성되었다. KRAS^{G12D} 작업 용액은 분석 완충액에 동량의 GST-KRAS^{G12D}(100 nM) 및 항-GST-테르븀 (2 nM; Cisbio, France)을 추가하고 얼음에서 10분 동안 배양하여 준비하였다. SOS1_{cat} 작업 용액은 분석 완충액에 동량의 HIS-SOS1_{cat} (160 nM; Cytoskeleton, US) 및 EDA-GTP-DY-647P1 (200 nM; Jena bioscience, Germany)을 추가하여 준비하였다. 대조군 용액은 GEF-비의존적 GTP 로딩 및 배경 신호를 배제하기 위한 정규화 제어를 위하여 동일한 부피의 EDA-GTP-DY-647P1 및 분석 완충액을 추가하여 준비하였다. 반응 유도를 위해

각 웰에 $SOS1_{cat}$ 작업 용액 또는 대조군 용액을 5 μ L씩 주입하였다. 128 pM에서 10 μ M까지 다양한 농도를 갖는 5 μ L의 화합물을 $SOS1_{cat}$ 작업 용액이 포함된 웰에 첨가하고 실온에서 10분 동안 인큐베이션하여 $SOS1$ 에 결합시켰다.

[2128] 10 μ L의 $KRAS^{G12D}$ 용액을 각 웰에 첨가하고 실온에서 30분 동안 진탕하며 인큐베이션하였다. HTRF는 Thermo Varioskan (여기 334 nm, 방출 665 nm)을 사용하여 측정하였다. 각 억제제의 IC_{50} 은 Graphad Prism을 사용하여 분석하였다.

[2129] 상기 방법으로 측정된 실시예 화합물의 $SOS1$ 억제 활성을 하기 기준으로 평가하여 그 결과를 표 28 및 표 29에 나타내었다.

IC_{50} 범위	$\leq 1,000$ nM	$1,000$ nM < $IC_{50} \leq 10,000$ nM	>10,000 nM
등급	A	B	C

[2131] 하기 표 28 및 표 29에 나타낸 바와 같이, 본원 실시예 화합물은 우수한 $SOS1$ 억제 활성을 나타내었다.

[2132] **실험예 2: $KRAS^{G12C}$ 와 $SOS1$ 의 단백질-단백질 상호결합 억제 에세이 ($KRAS^{G12C}::SOS1$ protein-protein interaction (PPI) inhibition assay)**

[2133] $SOS1$ 과 $KRAS^{G12C}$ 의 단백질-단백질 상호결합은 CISBIO사의 $KRAS^{G12C}/SOS1$ binding kit (64KRASG12PEH, CISBIO, FRANCE)을 이용하여 제조사의 에세이 방법에 따라 검출하였다. 간략히 설명하면, 억제제 시료의 최대 농도를 3 μ M로 하여 1/3씩 7회 희석하고 총 8개 농도의 시료를 준비하였다. HTRF(Homogeneous Time-Resolved Fluorescence) 전용 96-well 저용량 백색 플레이트(66PL96005, CISBIO, FRANCE)에 각각의 농도별로 준비된 2 μ L의 억제제 시료와 제조사에서 제공된 희석용액으로 희석된 5 μ L의 Tag1 표지 $KRAS^{G12C}$ 단백질과 GTP 혼합용액, 5 μ L의 Tag2 표지 $SOS1$ 단백질을 혼합하고, 동일 비율로 혼합된 8 μ L의 항 Tag1 $KRAS^{G12C}$ XL665 (HTRF 수용자) 표지 항체와 항 Tag2 $SOS1$ Terbium cryptate (HTRF 공여자) 표지 항체 희석용액을 넣어 상온에서 2시간 배양하였다. 이 후, 항체에서 발생된 HTRF신호는 Thermo Varioskan 다용도 플레이트 신호검출기를 사용하여 측정하고, 결과값은 아래와 같이 665 nm와 620 nm에서 방출되는 신호의 비율로 산출하였다.

[2134] 결과값 = $10^4 \times 665$ nm 신호/620 nm 신호

[2135] 각 억제제의 IC_{50} 값은 세 번의 반복 실험된 결과값을 이용하여 Graphad Prism 9.0 소프트웨어를 사용하여 분석하였다.

[2136] 상기 방법으로 측정된 실시예 화합물의 $SOS1$ 억제 활성을 하기 기준으로 평가하여 그 결과를 표 28 및 표 29에 나타내었다.

IC_{50} 범위	$\leq 1,000$ nM	$1,000$ nM < $IC_{50} \leq 10,000$ nM	>10,000 nM
등급	A	B	C

[2138] NA = Not Applied하기 표 28에 나타낸 바와 같이, 본원 실시예 화합물은 우수한 $SOS1$ 억제 활성을 나타내었다.

[2139] [표28]

실시예 No.	SOS-catalyzed nucleotide exchange assay	실시예 No.	SOS-catalyzed nucleotide exchange assay
1	B	81	NA
2	B	82	NA
3	C	83	NA
4	B	84	NA
5	C	85	A
6	C	86	NA
7	C	87	NA
8	B	88	NA
9	B	89	A
10	B	90	NA
11	B	91	NA
12	C	92	NA
13	A	93	NA
14	B	94	A
15	A	95	A
16	A	96	A
17	B	97	B
18	B	98	NA
19	B	99	NA
20	A	100	NA
21	A	101	NA
22	A	102	NA
23	A	103	NA
24	B	104	NA
25	A	105	NA
26	A	106	NA
27	A	107	NA
28	C	108	NA

29	A	109	NA
30	A	110	NA
31	A	111	NA
32	A	112	NA
33	A	113	A
34	B	114	NA
35	A	115	B
36	A	116	B
37	A	117	B
38	A	118	B
39	A	119	C
40	A	120	B
41	A	121	NA
42	A	122	NA
43	A	123	NA
44	A	124	B
45	A	125	B
46	A	126	A
47	A	127	B
48	B	128	A
49	B	129	A
50	B	130	A
51	A	131	NA
52	B	132	NA
53	B	133	NA
54	A	134	NA
55	A	135	NA
56	A	136	NA
57	A	137	A
58	A	138	A
59	A	139	NA

60	C	140	A
61	B	141	A
62	A	142	A
63	B	143	A
64	B	144	B
65	A	145	NA
66	B	146	NA
67	A	147	NA
68	A	148	C
69	B	149	A
70	B	150	A
71	A	151	A
72	A	152	A
73	A	153	A
74	A	154	B
75	A	155	B
76	NA	156	B
77	NA	157	B
78	A	158	A
79	NA	159	A
80	NA	160	B

[2140] 실험예 2: KRAS^{G12C}와 SOS1의 단백질-단백질 상호결합 억제 에세이 (KRAS^{G12C}::SOS1 protein-protein interaction (PPI) inhibition assay)

[2141] SOS1과 KRAS^{G12C}의 단백질-단백질 상호결합은 CISBIO사의 KRAS G12C/SOS1 binding kit (64KRASG12PEH, CISBIO, FRANCE)을 이용하여 제조사의 에세이 방법에 따라 검출하였다. 간략히 설명하면, 억제제 시료의 최대 농도를 3 μ M로 하여 1/3씩 7회 희석하고 총 8개 농도의 시료를 준비하였다. HTRF(Homogeneous Time-Resolved Fluorescence) 전용 96-well 저용량 백색 플레이트(66PL96005, CISBIO, FRANCE)에 각각의 농도별로 준비된 2 μ l의 억제제 시료와 제조사에서 제공된 희석용액으로 희석된 5 μ l의 Tag1 표지 KRAS^{G12C} 단백질과 GTP 혼합용액, 5 μ l의 Tag2 표지 SOS1 단백질을 혼합하고, 동일 비율로 혼합된 8 μ l의 항 Tag1 KRAS^{G12C} XL665 (HTRF 수용자) 표지 항체와 항 Tag2 SOS1 Terbium

cryptate (HTRF 공여자) 표지 항체 희석용액을 넣어 상온에서 2시간 배양하였다. 이 후, 항체에서 발생된 HTRF신호는 Thermo Varioskan 다용도 플레이트 신호검출기를 사용하여 측정하고, 결과값은 아래와 같이 665 nm와 620 nm에서 방출되는 신호의 비율로 산출하였다.

[2142] 결과값 = $10^4 \times 665 \text{ nm 신호} / 620 \text{ nm 신호}$

[2143] 각 억제제의 IC₅₀ 값은 세 번의 반복 실험된 결과값을 이용하여 Graphad Prism 9.0 소프트웨어를 사용하여 분석하였다.

[2144] 상기 방법으로 측정된 실시예 화합물의 SOS1과 KRAS^{G12C} 간 상호결합 억제도를 하기 기준으로 평가하여 그 결과를 표 29에 표기하였다.

IC ₅₀ 범위	≤1,000 nM	1,000 nM < IC ₅₀ ≤ 10,000 nM	>10,000 nM
등급	A	B	C

[2146] NA = Not Applied

[2147] [표29]

실시 예 No.	KRAS ^{G12C} ::SOS1 PPI assay	실시 예 No.	KRAS ^{G12C} ::SOS1 PPI assay
140	A	278	A
141	A	279	A
142	A	280	A
143	A	281	A
144	A	282	A
145	A	283	A
146	A	284	A
147	A	285	A
148	C	286	A
149	A	287	A
150	A	288	A
151	A	289	A
152	A	290	A
153	A	291	A
154	A	292	A
155	A	293	A
156	B	294	A
157	B	295	A
158	A	296	A
159	A	297	A
160	A	298	A
161	A	299	B
162	A	300	A
163	A	301	A
164	A	302	A
165	A	303	C
166	A	304	C
167	A	305	C

168	A	306	C
169	A	307	A
170	A	308	A
171	A	309	A
172	A	310	A
173	A	311	A
174	A	312	A
175	B	313	A
176	C	314	A
177	A	315	B
178	A	316	A
179	A	317	A
180	A	318	A
181	A	319	A
182	A	320	A
183	A	321	A
184	A	322	A
185	A	323	A
186	A	324	A
187	A	325	A
188	A	326	A
189	A	327	A
190	A	328	A
191	A	329	A
192	A	330	A
193	A	331	A
194	A	332	A
195	A	333	A
196	A	334	A
197	A	335	A
198	A	336	A

199	A	337	A
200	A	338	A
201	A	339	A
202	A	340	A
203	A	341	A
204	A	342	A
205	A	343	A
206	A	344	A
207	A	345	A
208	A	346	A
209	A	347	A
210	A	348	A
211	A	349	A
212	B	350	A
213	A	351	A
214	A	352	A
215	A	353	A
216	B	354	A
217	A	355	A
218	A	356	A
219	A	357	B
220	A	358	A
221	A	359	A
222	A	360	A
223	A	361	A
224	A	362	A
225	A	363	C
226	A	364	B
227	A	365	C
228	A	366	B
229	B	367	B

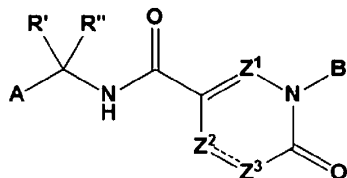
230	A	368	A
231	A	369	A
232	A	370	A
233	A	371	A
234	A	372	A
235	A	373	A
236	A	374	A
237	A	375	A
238	A	376	A
239	B	377	A
240	A	378	A
241	A	379	A
242	A	380	A
243	A	381	A
244	A	382	A
245	A	383	A
246	A	384	A
247	A	385	A
248	A	386	A
249	A	387	A
250	A	388	C
251	A	389	A
252	A	390	A
253	A	391	A
254	A	392	A
255	A	393	A
256	A	394	C
257	A	395	B
258	A	396	A
259	A	397	A
260	A	398	A

261	C	399	A
262	B	400	A
263	A	401	A
264	A	402	A
265	A	403	A
266	A	404	A
267	A	405	A
268	A	406	A
269	A	407	A
270	A	408	A
271	A	409	A
272	A	410	A
273	A	411	A
274	A	412	A
275	A	413	A
276	A	414	A
277	A	415	A

청구범위

[청구항 1] 하기 화학식 I의 화합물, 또는 이의 용매화물, 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염:

[화학식 I]



상기 화학식 I에서,

-----는 단일 결합 또는 이중 결합이고;

Z¹은 N 또는 CH이고;

Z¹이 N인 경우, Z² 및 Z³가 모두 CHR¹이고, -----은 단일 결합이거나, Z² 및 Z³가 모두 CR¹이고 -----은 이중 결합이고;

Z¹이 CH인 경우, Z²는 N 또는 CR¹이고, Z³은 CR¹이고, -----은 이중 결합이고; 또는

Z¹이 N이고, Z² 및 Z³가 모두 CR¹이고 -----은 이중 결합인 경우, 2개의 R¹은 임의로 서로 연결되어 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 티오펜 또는 피롤 고리를 형성할 수 있고;

R¹은 각각 독립적으로 H, 할로젠, CN, OH, NR^bR^c, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 아실아미노, C₁-C₆ 알킬설폰일아미노, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알켄일, C₂-C₆ 알킨일, C₃-C₆ 사이클로알킬, C₆C₁₀ 아릴, C₆C₁₀ 아릴옥시, (C₆C₁₀ 아릴)-(C₁-C₆ 알킬)옥시 및 C₆C₁₀ 아릴아미노로 구성된 군으로부터 선택되고;

R' 및 R''는 각각 독립적으로 H 또는 C₁-C₃ 알킬이거나, R' 및 R''은 이들이 결합된 탄소원자와 함께 C₃-C₄ 사이클로알킬을 형성할 수 있고, 상기 C₁-C₃ 알킬 및 C₃-C₄ 사이클로알킬은 하나 이상의 할로젠, OH, CN, C₁-C₃ 알콕시 또는 NR^bR^c로 임의로 치환될 수 있고;

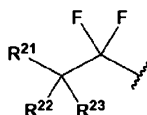
A는 Cy₁ 또는 Cy₁-Y-Cy₂이고;

Y는 O, S, 또는 직접 결합이고;

Cy₁은 C₆-C₁₀ 아릴, 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원 헤테로아릴이고;

Cy₁은 1 내지 3개의 R^{2a}로 임의로 치환될 수 있고;

R^{2a}는 H, 할로젠, OH, CN, 옥소, SF₅, NR^bR^c, -Si(C₁₋₃ 알킬)₃, -SO₂R^b, -C(O)R^b, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 할로알콕시, C₃-C₆ 사이클로알킬 및



로 구성되는 군으로부터 선택되고,

R^{21} 는 H, 할로젠, OH, NR^bR^c , C_1C_6 알콕시 또는 C_1C_6 아실옥시이고, R^{22} 및 R^{23} 은 각각 독립적으로 H, 할로젠 또는 C_1C_2 알킬이고;

Cy_2 는 C_6-C_{10} 아릴, C_3-C_6 사이클로알킬과 융합된 페닐, 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원 헤테로아릴이고;

Cy_2 는 1개 내지 3개의 R^{2b} 로 임의로 치환될 수 있고;

R^{2b} 는 H, 할로젠, OH, CN, 옥소, NR^bR^c , C_1C_6 알킬; 할로젠, CN, OH, NR^bR^c 또는 C_1C_6 알콕시로 치환된 C_1C_6 알킬; 1개 내지 3개의 산소 원자 및/또는 질소 원자로 임의로 중단된 C_1C_6 알킬; 및 하이드록시- $(C_1C_6$ 알킬)아미노-로 치환된 C_1C_6 알킬로 구성된 군으로부터 선택되고;
 B 는 H, C_1C_6 알킬, C_1C_6 할로알킬, C_1C_6 하이드록시알킬, C_1C_6 알콕시- C_1C_6 알킬, NR^bR^c 로 치환된 C_1C_6 알킬, $-(CH_2)_6-Cy_3$ 또는 $-(CH_2)_6-Cy_3-W-Cy_4$ 이고;

W 는 NH, C(O) 또는 직접 결합이고;

o 는 0 또는 1의 정수이고;

Cy_3 는 C_3C_8 사이클로알킬, C_3C_8 사이클로알켄일, N, O 및 S로부터 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원 포화 또는 부분 불포화 헤테로사이클로알킬, 가교 바이사이클릭 C_{5-10} 사이클로알킬, C_6-C_{10} 아릴, N, O 및 S로부터 선택된 1개의 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원 사이클릭 기가 융합된 페닐, 및 N, O 및 S로부터 선택된 1개 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 5원 내지 10원 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 선택되고;

Cy_3 는 1 내지 3개의 R^{3a} 로 임의로 치환될 수 있고,

R^{3a} 는 H, 할로젠, OH, CN, 옥소, C_1C_6 알킬; 할로젠, OH, CN 또는 C_1C_6 알콕시로 치환된 C_1C_6 알킬; C_3-C_6 사이클로알킬, C_1C_6 알콕시, C_1C_6 할로알콕시, C_1C_6 할로알킬아미노, C_1C_6 하이드록시알킬아미노, $(C_3-C_6$ 사이클로알킬)카본일아미노, $-NR^bR^c$, $-NR^bCOR^c$, $-NR^bC(O)OR^c$, $-SO_2R^b$, $-C(O)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-NR^bSO_2R^c$ 및 $-CONR^bR^c$ 로 구성된 군으로부터 선택되고;

Cy_4 는 N, O 또는 S로부터 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 포화 또는 부분 불포화 4원 내지 10원 헤테로사이클로알킬, C_6-C_{10} 아릴, 및 N, O 및 S로부터 선택된 1개 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 선택되고;

Cy_4 는 1개 내지 3개의 R^{3b} 로 임의로 치환될 수 있고,

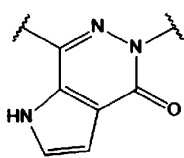
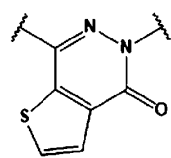
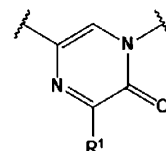
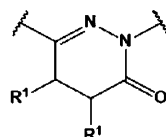
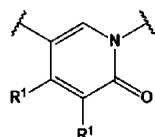
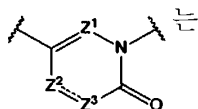
R^{3b} 는 H, 중수소, 할로젠, OH, CN, 옥소, NR^bR^c , C_1C_6 알킬, 중수소로 치환된 C_1C_6 알킬, C_1C_6 할로알킬, C_1C_6 하이드록시알킬, C_1C_6 알콕시- C_1C_6 알킬, C_1C_6 알콕시 또는 C_1C_6 할로알콕시이고;

R^b 및 R^c 는 각각 독립적으로 H 또는 C_1C_6 알킬이고;

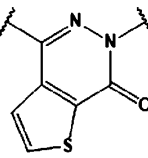
R^{b1} 및 R^{c1} 중 하나는 H 또는 C_1C_6 알킬이고, R^{b1} 및 R^{c1} 중 나머지 하나는 H, C_1C_6 알킬, NR^bR^c 로 치환된 C_1C_6 알킬, 또는 C_1C_6 알콕시로 치환된 C_1C_6 알킬이다.

[청구항 2]

제1항에 있어서,
상기 화학식 I 중



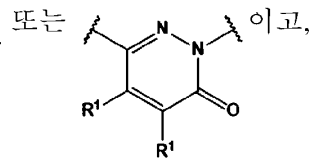
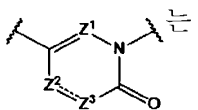
및 로 구성된 군으로부터



선택되며, 상기 R^1 은 각각 서로 동일하거나 상이한, 화합물, 또는 이의 용매화물, 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염.

[청구항 3]

제2항에 있어서,
상기 화학식 I 중



상기 R^1 은 각각 서로 동일하거나 상이한, 화합물, 또는 이의 용매화물, 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염.

[청구항 4]

제3항에 있어서,

R^1 은 각각 독립적으로 H, F, Br, Cl, I, CN, OH, OCH_3 , 아미노, 메틸아미노, 디메틸아미노, 에틸아미노, 아세틸아미노, 메틸설포닐아미노, 에틸설포닐아미노, 메틸, 에틸, 에틸일, 에틸일, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 페닐, 페녹시, 벤질옥시 및 페닐아미노로 구성된 군으로부터 선택되는, 화합물, 또는 이의 용매화물, 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염.

[청구항 5]

제4항에 있어서,

동일 고리에 치환된 2개의 R^1 중 하나는 H이고, 나머지 하나는 H가 아닌 것인, 화합물, 또는 이의 용매화물, 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염.

[청구항 6]

제4항에 있어서,

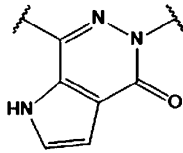
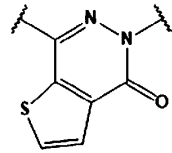
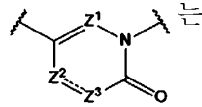
동일 고리에 치환된 2개의 R^1 이 모두 H인, 화합물, 또는 이의 용매화물,

입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염.

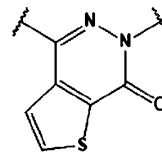
[청구항 7]

제2항에 있어서,

상기 화학식 I 중



또는



인, 화합물, 또는

이의 용매화물, 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염.

[청구항 8]

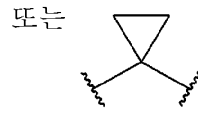
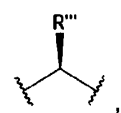
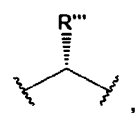
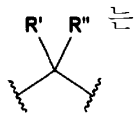
제1항에 있어서,

R' 및 R''은 각각 H 또는 C₁-C₃ 알킬이고, R' 및 R''은 임의로 이들이 결합한 탄소 원자와 함께 C₃-C₄ 사이클로알킬을 형성할 수 있는, 화합물, 또는 이의 용매화물, 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염.

[청구항 9]

제8항에 있어서,

화학식 I에서



이고,

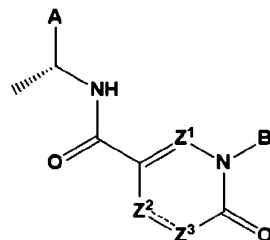
R'''은 메틸 또는 에틸인, 화합물, 또는 이의 용매화물, 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염.

[청구항 10]

제9항에 있어서,

하기 화학식 IA로 표시되는, 화합물, 또는 이의 용매화물, 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염:

[화학식 IA]



상기 화학식 IA에서,

A, Z¹, Z², Z³ 및 B는 제1항에서 정의된 바와 같다.

[청구항 11]

제1항에 있어서,

A가 C₁인, 화합물, 또는 이의 용매화물, 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염.

[청구항 12]

제11항에 있어서,

C₁은 C₆-C₁₀ 아릴, 또는 N 및 S로부터 선택된 1개 또는 2개의

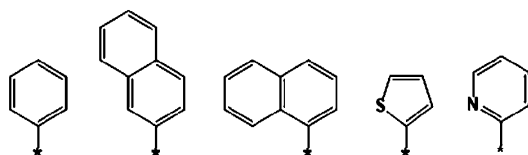
헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원 헤테로아릴인, 화합물, 또는 이의 용매화물, 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염.

[청구항 13] 제12항에 있어서,

A는 Cy_1 이고, Cy_1 은 페닐, 나프탈렌일, 티오펜일 또는 피리딘일인, 화합물, 또는 이의 용매화물, 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염.

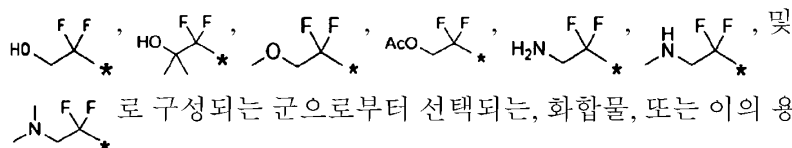
[청구항 14] 제11항에 있어서,

Cy_1 은 1 내지 3개의 R^{2a} 로 임의로 치환된 임의의 하기 고리 구조를 갖는, 화합물, 또는 이의 용매화물, 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염:



[청구항 15] 제11항에 있어서,

Cy_1 은 1 내지 3개의 R^{2a} 로 임의로 치환될 수 있고, R^{2a} 는 각각 독립적으로 F, Cl, Br, I, OH, CN, SF_5 , $-Si(CH_3)_3$, CH_3SO_2- , 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , NH_2 , CH_3NH_2- , $(CH_3)_2N-$, 메톡시, 에톡시, OCF_3 , $OCHF_2$, OCH_2F , 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸,



및 $N-CF_2-CF_3$ 로 구성되는 군으로부터 선택되는, 화합물, 또는 이의 용매화물,

입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염.

[청구항 16] 제1항에 있어서,

A가 Cy_1-Y-Cy_2 인, 화합물, 또는 이의 용매화물, 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염.

[청구항 17] 제16항에 있어서,

Cy_1 은 C_6-C_{10} 아릴, 또는 N 및 S로부터 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원 헤테로아릴이고;

Y는 O 또는 직접 결합이고;

Cy_2 은 C_6-C_{10} 아릴, C_3-C_5 사이클로알킬과 융합된 페닐, 또는 N 및 S로부터 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원 헤테로아릴인, 화합물, 또는 이의 용매화물, 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염.

[청구항 18] 제17항에 있어서,

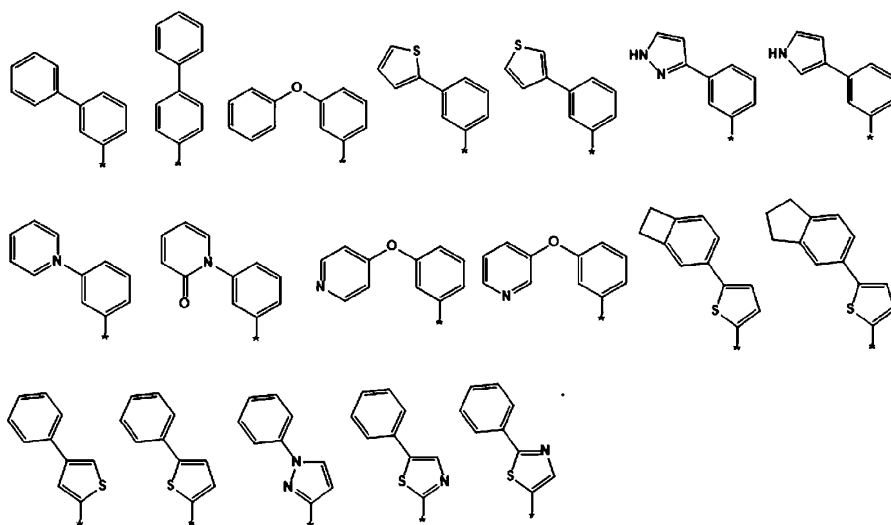
Cy_1 은 페닐이고, Cy_2 는 페닐, 피롤일, 피라졸일, 티오펜일, 피리딘일, 또는 2-옥소-1,2-디하이드로피리딘일이거나, 또는

Cy_1 은 티아졸일, 티오펜일 또는 피라졸일이고, Cy_2 는 페닐,

2,3-디하이드로인텐일 또는 바이사이클로[4.2.0]옥타-1,3,5-트리엔일인, 화합물, 또는 이의 용매화물, 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염.

[청구항 19] 제17항에 있어서,
Y가 직접 결합인 화합물, 또는 이의 용매화물, 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염.

[청구항 20] 제16항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서,
Cy₁-Y-Cy₂는 R^{2a} 및 R^{2b}로 임의로 치환된 하기 고리 구조를 갖는 것인, 화합물, 또는 이의 용매화물, 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염:



[청구항 21] 제16항에 있어서,
Cy₁은 1개의 R^{2a}로 임의로 치환되고, R^{2a}는 H, 할로젠, OH, CN, 아미노, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 알콕시 및 C₁-C₆ 할로알콕시로 구성되는 군으로부터 선택되고;

Cy₂는 1개 내지 3개의 R^{2b}로 임의로 치환되고, R^{2b}는 H, 할로젠, OH, CN, 옥소, NR^bR^c; C₁-C₆ 알킬; 할로젠, CN, OH, NR^bR^c 또는 C₁-C₆ 알콕시로 치환된 C₁-C₆ 알킬; 1개 내지 3개의 산소 원자 및/또는 질소 원자로 임의로 중단된 C₁-C₆ 알킬; 및 하이드록시-(C₁-C₆ 알킬)아미노-로 치환된 C₁-C₆ 알킬로 구성된 군으로부터 선택되는, 화합물, 또는 이의 용매화물, 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염.

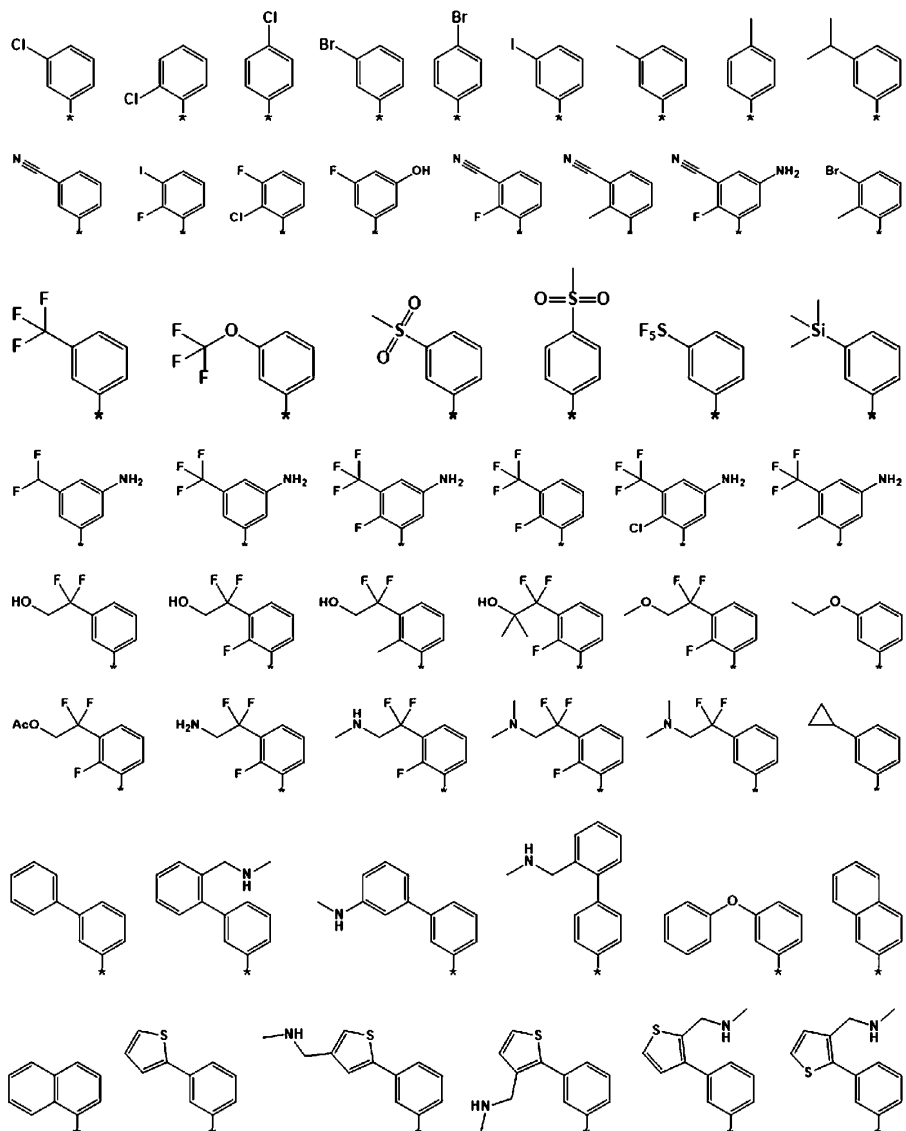
[청구항 22] 제21항에 있어서,
R^{2a}는 H인, 화합물, 또는 이의 용매화물, 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염.

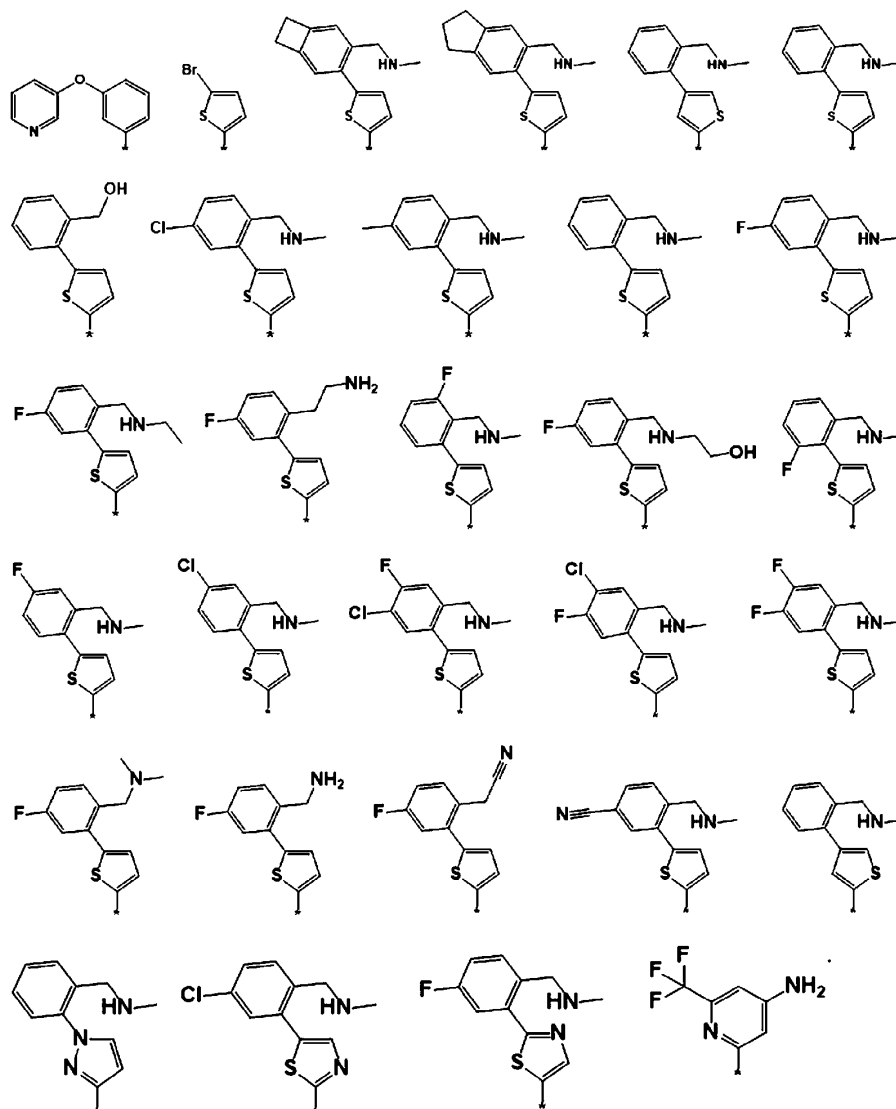
[청구항 23] 제21항에 있어서,
R^{2a}는 H이고;

R^{2b}는 각각 독립적으로 H, F, Cl, Br, I, OH, CN, 옥소, 아미노, CH₃NH-, (CH₃)₂N-, (CH₃)₂NCH₂- 메틸, 에틸, 시아노메틸, 하이드록시메틸, 아미노메틸, CH₃NHCH₂-, C₂H₅NHCH₂- 및 HOC₂H₄NHCH₂-로 구성되는 군으로부터 선택되는, 화합물, 또는 이의 용매화물, 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염.

[청구항 24] 제1항에 있어서,

화학식 I의 A는 하기 구조로부터 선택되는 것인, 화합물, 또는 이의 용매화물, 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염:





- [청구항 25] 제1항에 있어서,
B는 H, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 하이드록시알킬, C₁-C₆ 알콕시-C₁-C₆ 알킬, 또는 NR^bR^c로 치환된 C₁-C₆ 알킬인, 화합물, 또는 이의 용매화물, 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염.
- [청구항 26] 제1항에 있어서,
B가 -(CH₂)₀-Cy₃이고, o는 0 또는 1인, 화합물, 또는 이의 용매화물, 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염.
- [청구항 27] 제26항에 있어서,
Cy₃는 C₃-C₈ 사이클로알킬, C₃-C₈ 사이클로알켄일, 1개의 N, O 또는 S를 포함하는 6원 포화 또는 부분 불포화 헤테로사이클로알킬, 가교 바이사이클릭 C₅₋₈ 사이클로알킬, C₆-C₁₀ 아릴, 1개의 N, O 또는 S를

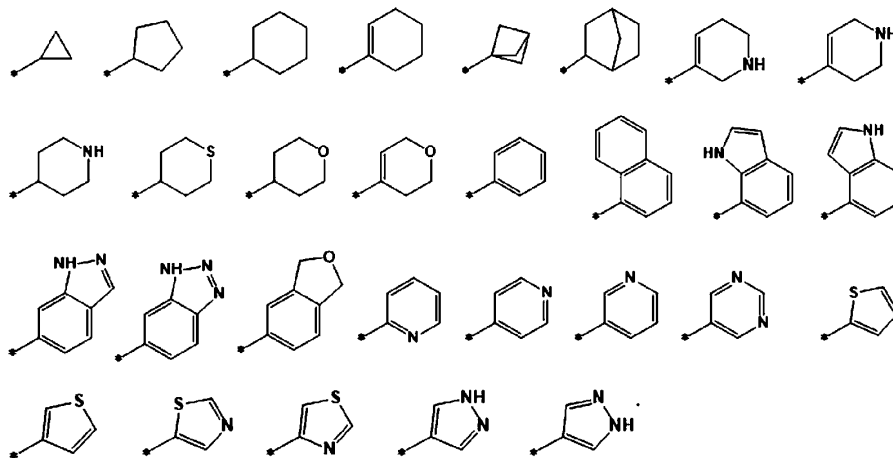
포함하는 5원 헤테로사이클로알킬이 융합된 페닐, N 또는 S 중 1개 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 5원 또는 6원 헤테로아릴 및 1개 내지 3개의 N을 포함하는 9원 또는 10원 바이사이클릭 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 선택되는, 화합물, 또는 이의 용매화물, 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염.

[청구항 28] 제27항에 있어서,

Cy₃는 C₃-C₆ 사이클로알킬, C₃-C₆ 사이클로알켄일, 테트라하이드로피란일, 디하이드로피란일, 티안일, 1,1-디옥소티안일, 피페리딘일, 디하이드로피리딘일, 테트라하이드로피리딘일, 바이사이클로[1.1.1]펜탄일, 바이사이클로[2.2.1]헵탄일, C₆₋₁₀ 아릴, 티오펜일, 티아졸일, 피라졸일, 피리딘일, 피리미딘일, 디하이드로이소벤조퓨란일, 인돌일, 인다졸일 또는 벤조트리아졸일인, 화합물, 또는 이의 용매화물, 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염.

[청구항 29] 제26항에 있어서,

Cy₃는 1 내지 3개의 R^{3a}로 임의로 치환된 하기 임의의 고리 구조를 갖는 것인, 화합물, 또는 이의 용매화물, 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염:



[청구항 30] 제26항에 있어서,

R^{3a}는 H, F, Cl, Br, I, OH, CN, 옥소, 메틸, 에틸, 아미노, CH₃NH-, (CH₃)₂NH-, 1,1,1-트리플루오로프로판-2-일아미노, CH₃CONH-, (CH₃CO)(CH₃)N-, CH₃OCONH-, 사이클로프로필카본일아미노, 하이드록시메틸, 1-하이드록시에틸, 2-하이드록시프로판-2-일, 메톡시, 에톡시, 이소프로폭시, 메톡시메틸, 2-메톡시에틸, OCHF₂, OCF₃, CH₃SO₂-, CH₃CO-, CH₃SO₂NH-, -COOH, -COOC(CH₃)₃, -CONH₂, -CONHCH₃, -CONHC₂H₅, -CON(CH₃)₂, -CONHC₂H₄OCH₃ 및 -CONHC₂H₄N(CH₃)₂로 구성되는

군으로부터 선택되는, 화합물, 또는 이의 용매화물, 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염.

[청구항 31] 제1항에 있어서,

B는 $-(CH_2)_o-Cy_3-W-Cy_4$ 이고, o는 0인, 화합물, 또는 이의 용매화물, 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염.

[청구항 32] 제31항에 있어서,

Cy_3 는 C_6-C_{10} 아릴, 또는 N 또는 S로부터 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원 헤테로아릴이고;

W는 NH, C(O) 또는 직접 결합이고;

Cy_4 는 N, O 또는 S로부터 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 포화 또는 부분 불포화 4원 내지 7원 헤테로사이클로알킬, C_6-C_{10} 아릴, 및 N, O 및 S로부터 선택된 1개 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 선택되는, 화합물, 또는 이의 용매화물, 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염.

[청구항 33] 제32항에 있어서,

Cy_3 는 C_6-C_{10} 아릴이고, Cy_4 는 N, O 또는 S로부터 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 포화 또는 부분 불포화 4원 내지 7원

헤테로사이클로알킬이고, W는 NH 또는 C(O)인 화합물, 또는 이의 용매화물, 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염.

[청구항 34] 제32항에 있어서,

W는 직접 결합인, 화합물, 또는 이의 용매화물, 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염.

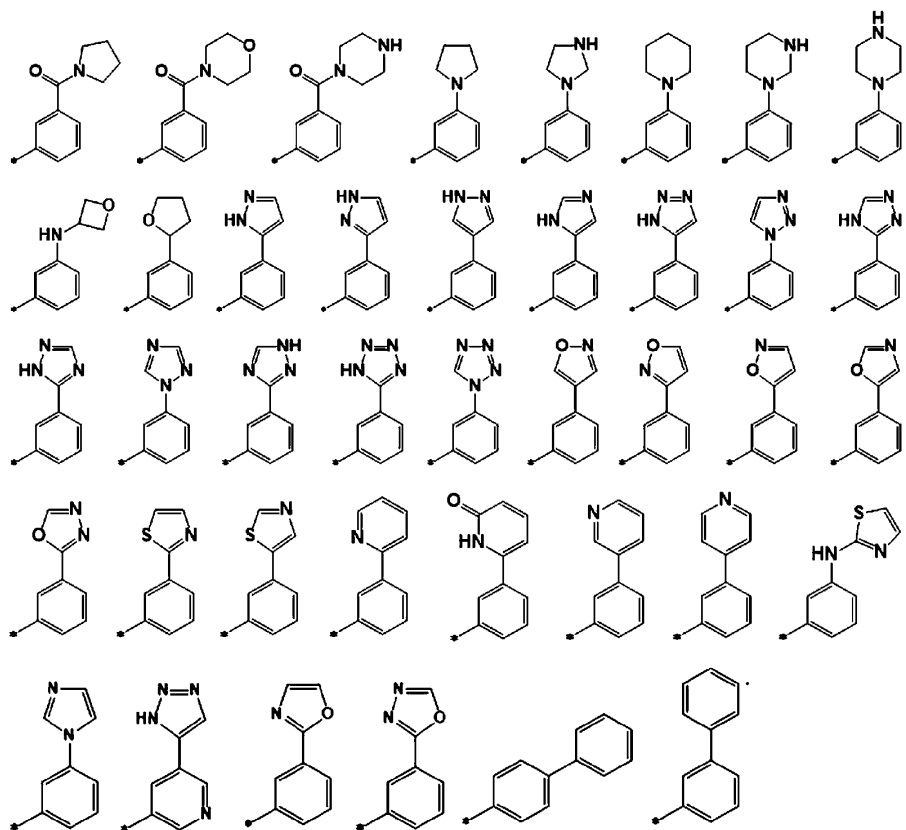
[청구항 35] 제32항에 있어서,

Cy_3 는 페닐 또는 피리딘일이고;

Cy_4 는 옥세탄일, 테트라하이드로퓨란일, 피롤리딘일, 2-옥소-피롤리딘일, 피페리딘일, 모르폴린일, 이미다졸리딘일, 2-옥소-이미다졸리딘일, 피페라진일, 2-옥소-피페라진일, 헥사하이드로피리미딘일, 2-옥소-헥사하이드로피리미딘일, 페닐, 옥사졸일, 이속사졸일, 티아졸일, 피라졸일, 이미다졸일, 옥사디아졸일, 트리아졸일, 테트라졸일, 피리딘일 또는 2-옥소-피리딘일인, 화합물, 또는 이의 용매화물, 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염.

[청구항 36] 제31항에 있어서,

Cy_3-W-Cy_4 는 R^{3a} 및 R^{3b} 로 임의로 치환된 하기 임의의 고리 구조를 갖는 것인, 화합물, 또는 이의 용매화물, 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염:



[청구항 37]

제31항에 있어서,

Cy₃는 1개 또는 2개의 R^{3a}로 임의로 치환될 수 있고, R^{3a}는 H, 할로젠, OH 또는 CN이고;

Cy₄는 1개 내지 3개의 R^{3b}로 임의로 치환될 수 있고, R^{3b}는 H, 중수소, 할로젠, OH, CN, 옥소, C₁-C₆ 알킬, 중수소로 치환된 C₁-C₆ 알킬 또는 C₁-C₆ 할로알킬인, 화합물, 또는 이의 용매화물, 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염.

[청구항 38]

제37항에 있어서,

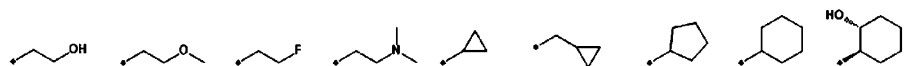
R^{3a}는 H 또는 F이고;

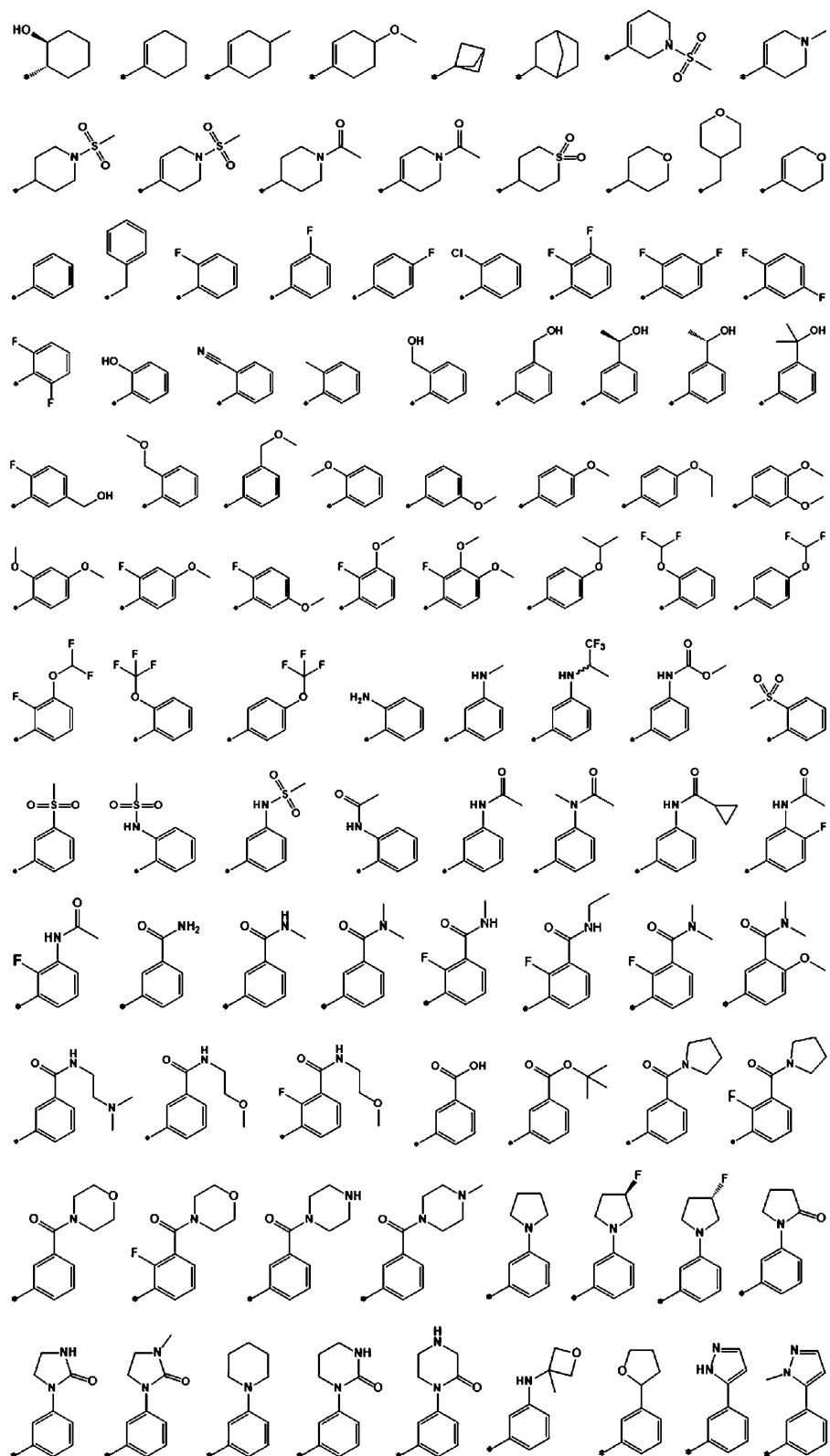
R^{3b}는 H, F, 옥소, 메틸, 에틸, CHF₂ 및 CD₃로 구성되는 군으로부터 선택되는, 화합물, 또는 이의 용매화물, 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염.

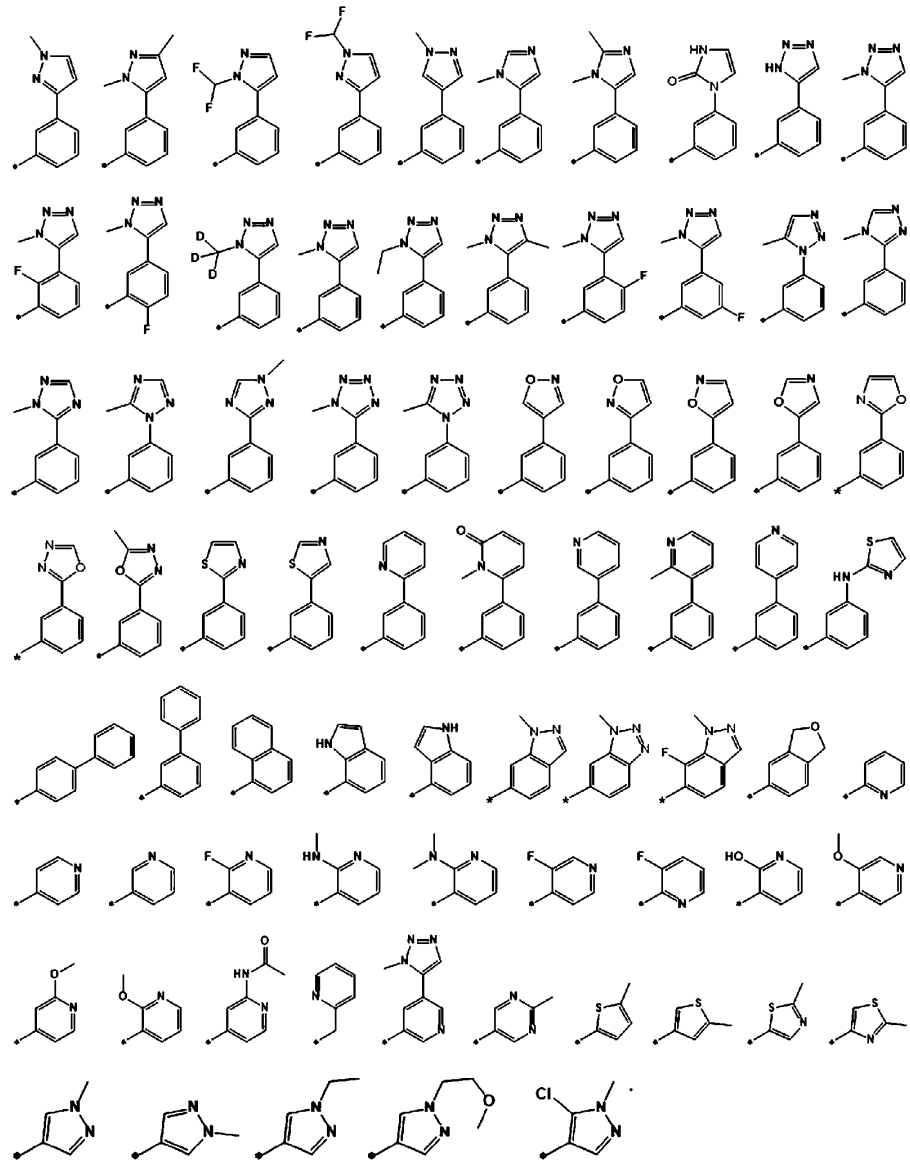
[청구항 39]

제31항에 있어서,

B는 임의의 하기 구조인, 화합물, 또는 이의 용매화물, 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염:

H, CH₃,



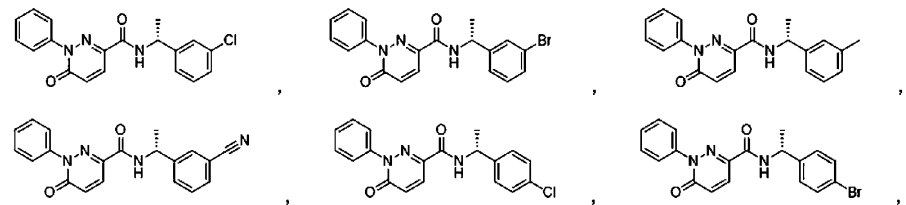


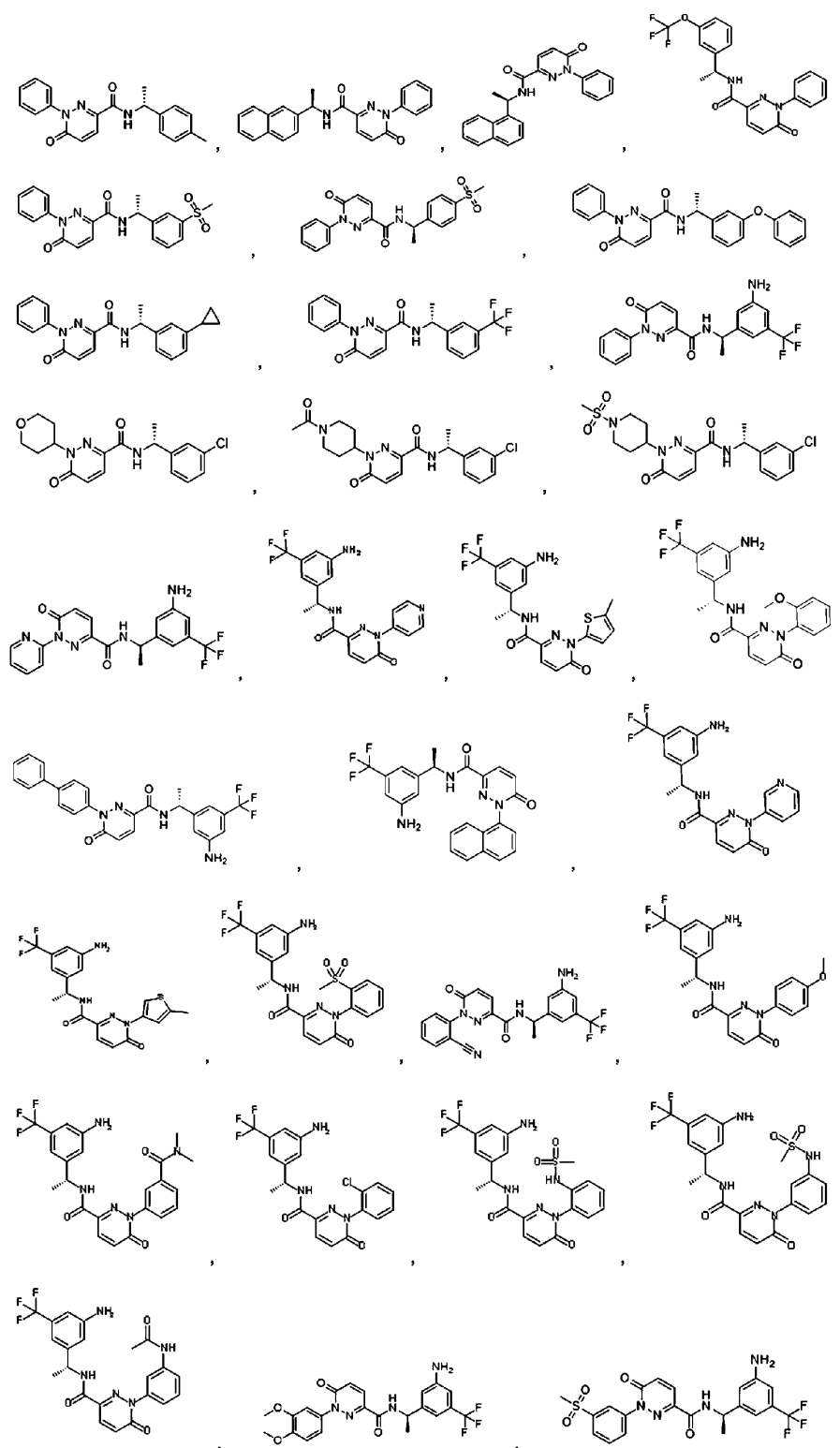
[청구항 40]

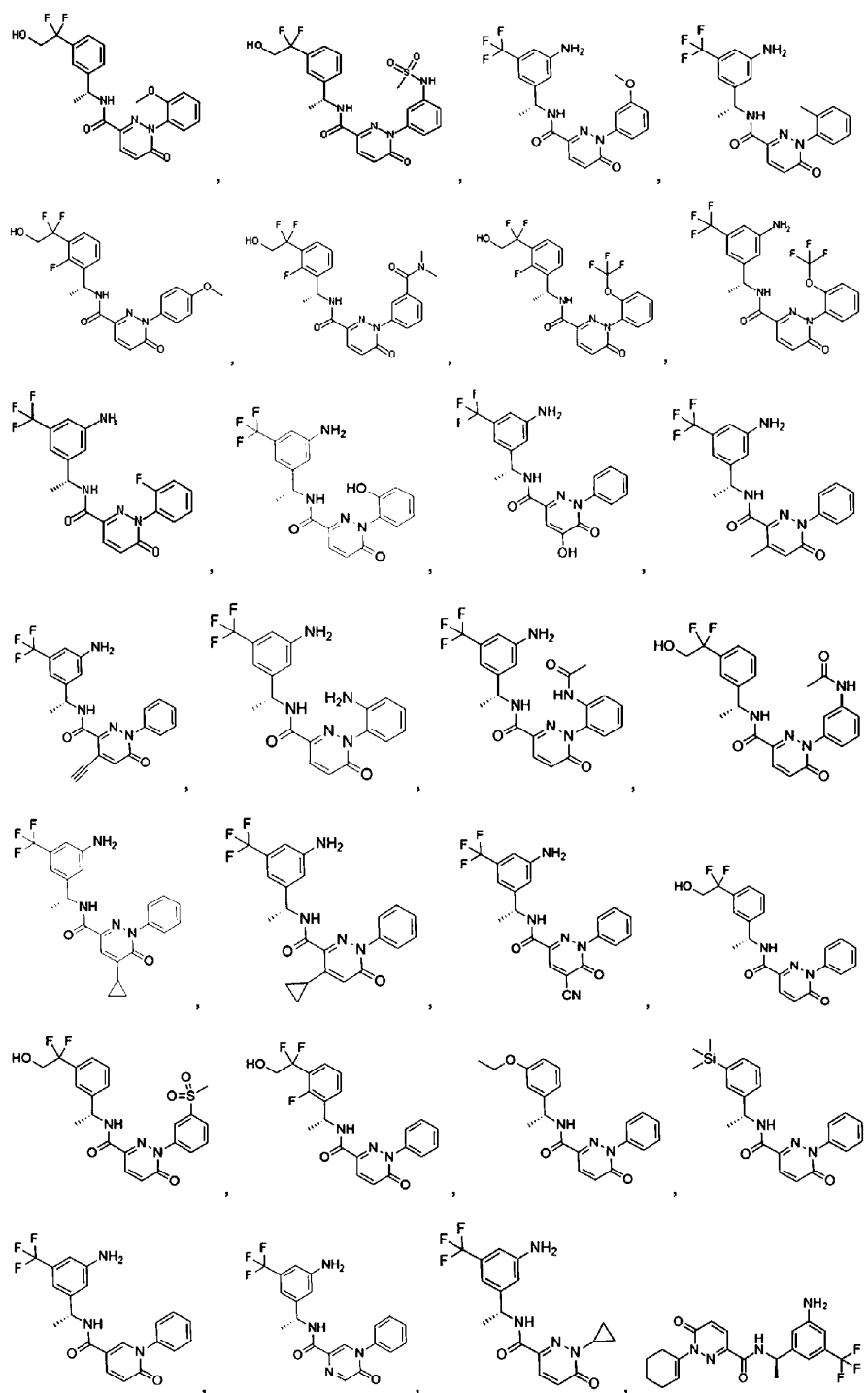
제1항에 있어서,

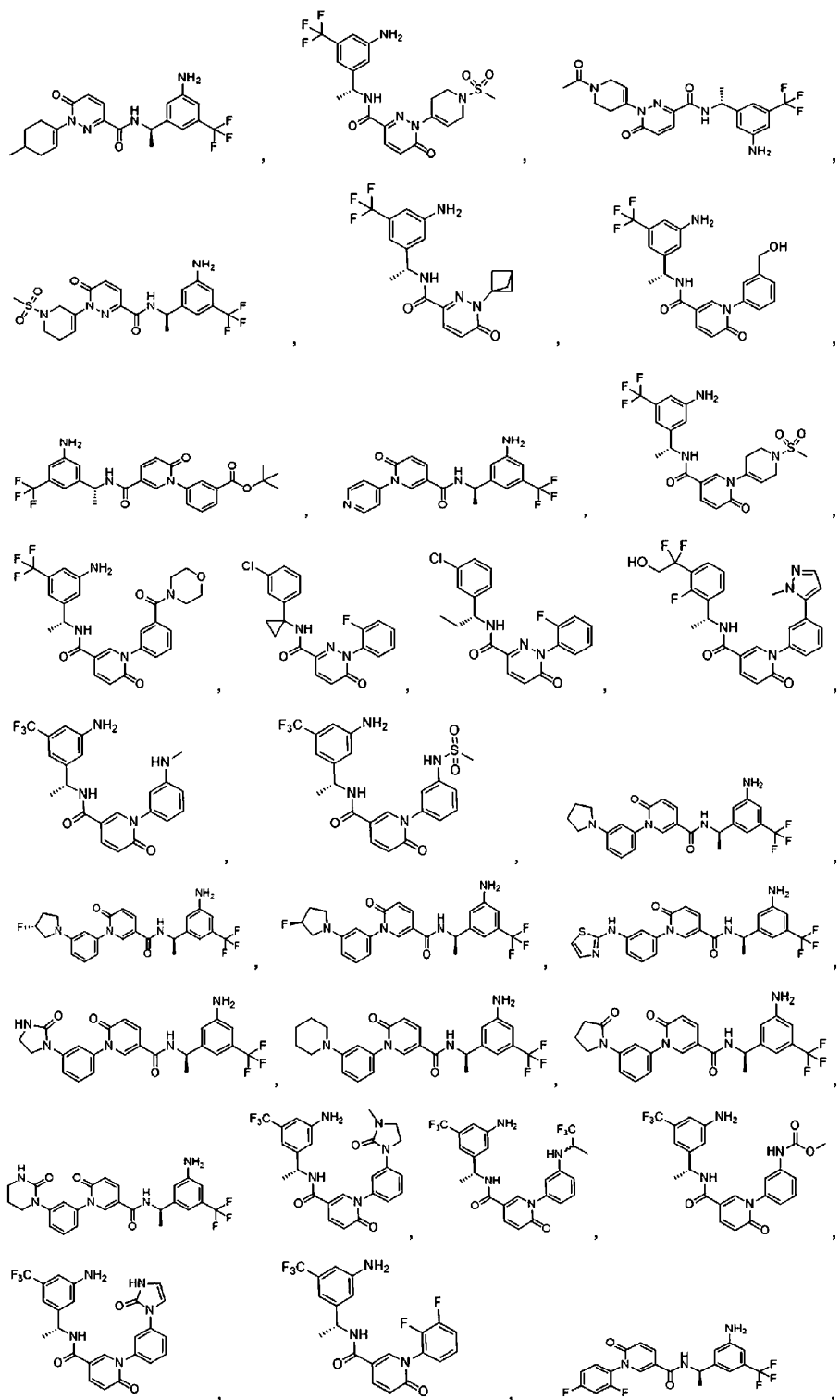
하기 군으로부터 선택되는 화합물, 또는 이의 용매화물, 입체이성질체

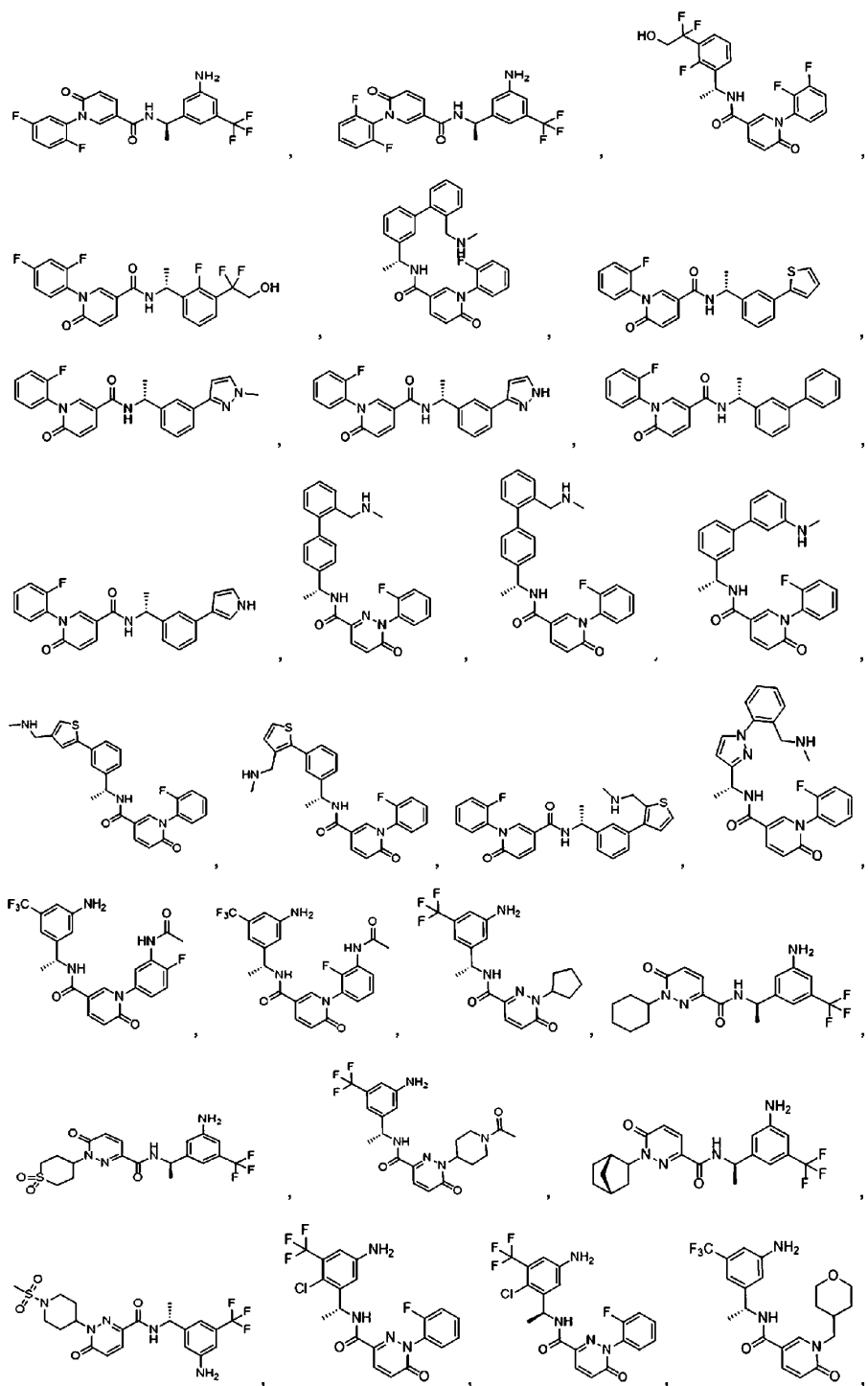
또는 약학적으로 허용가능한 염:

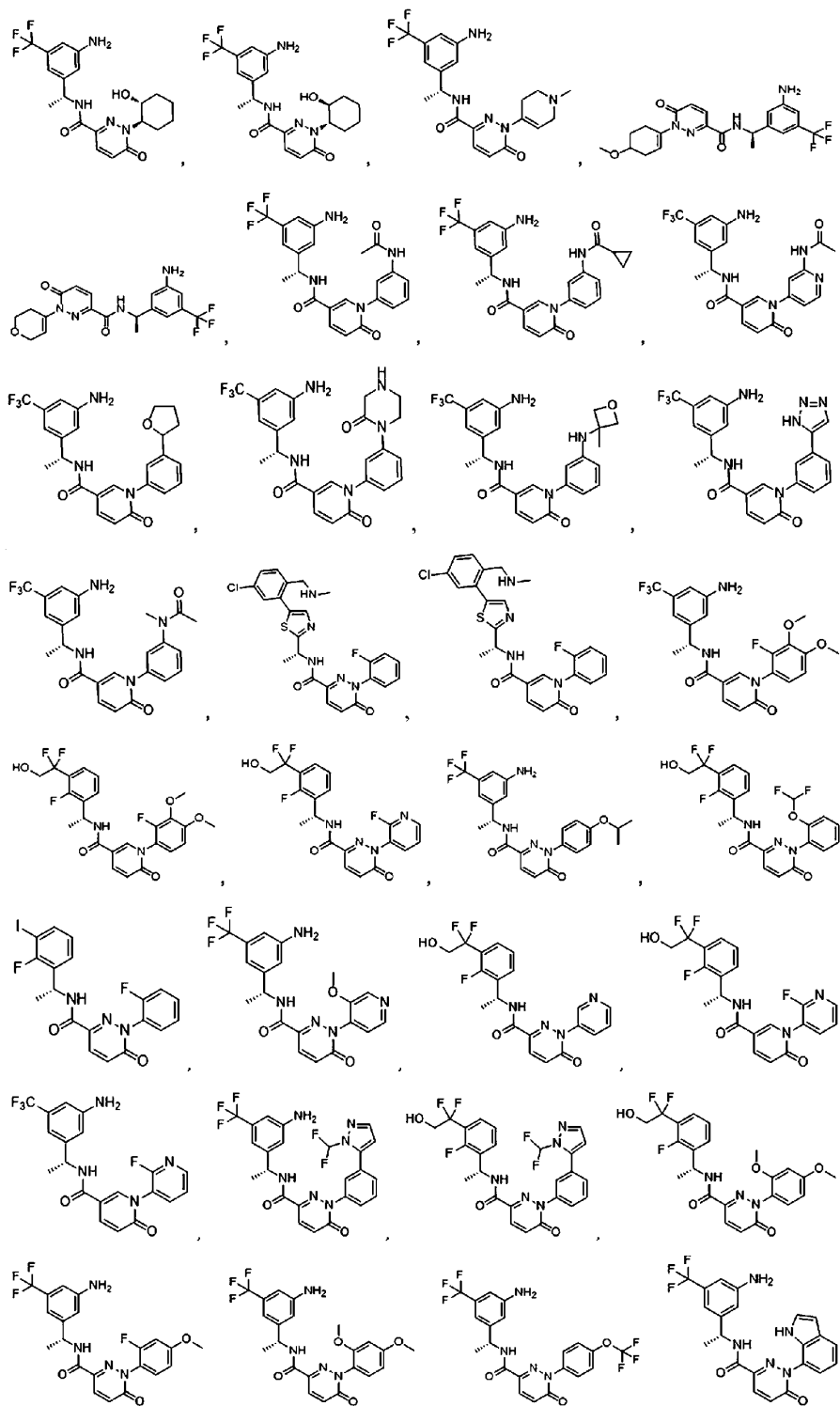


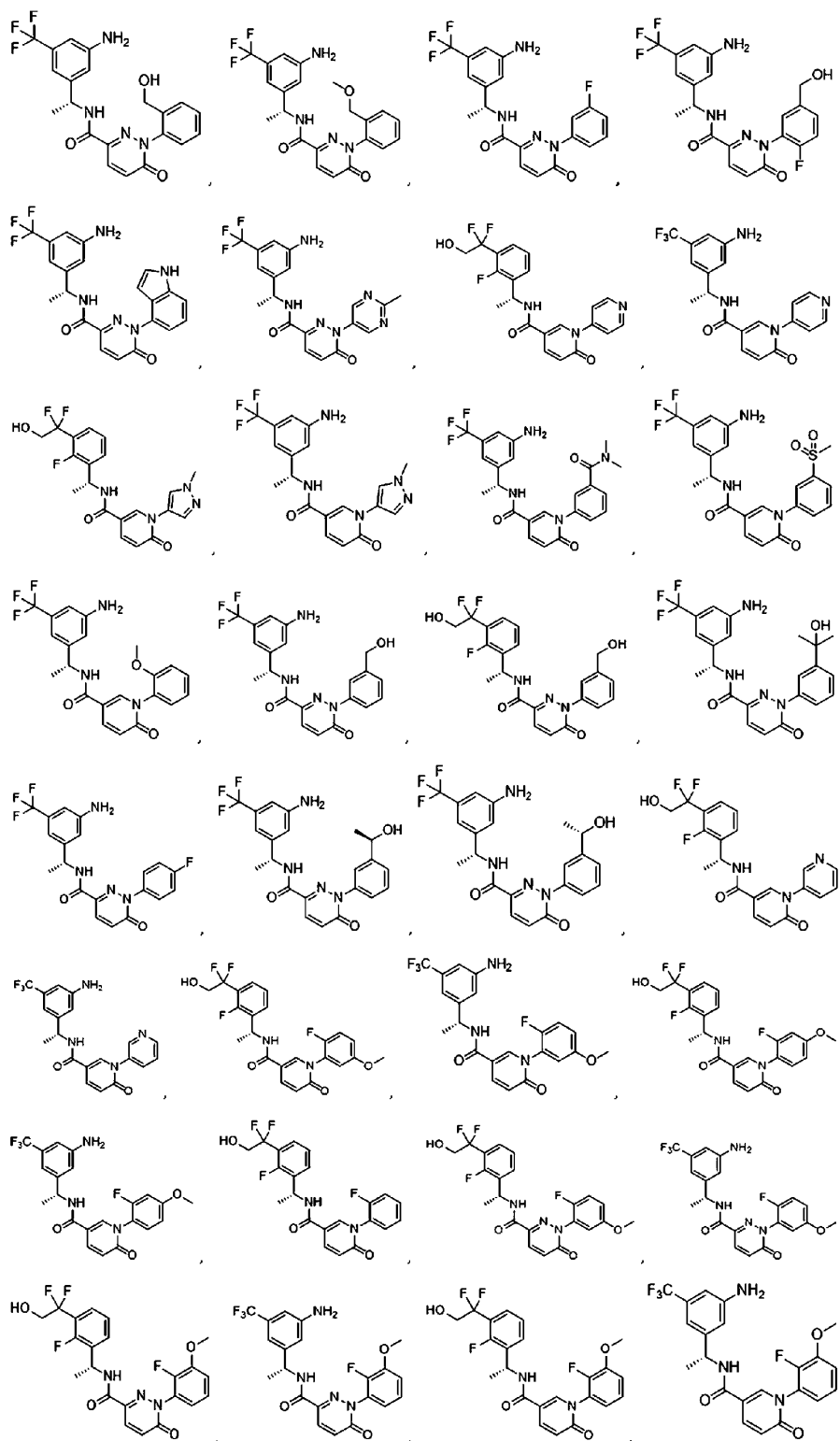


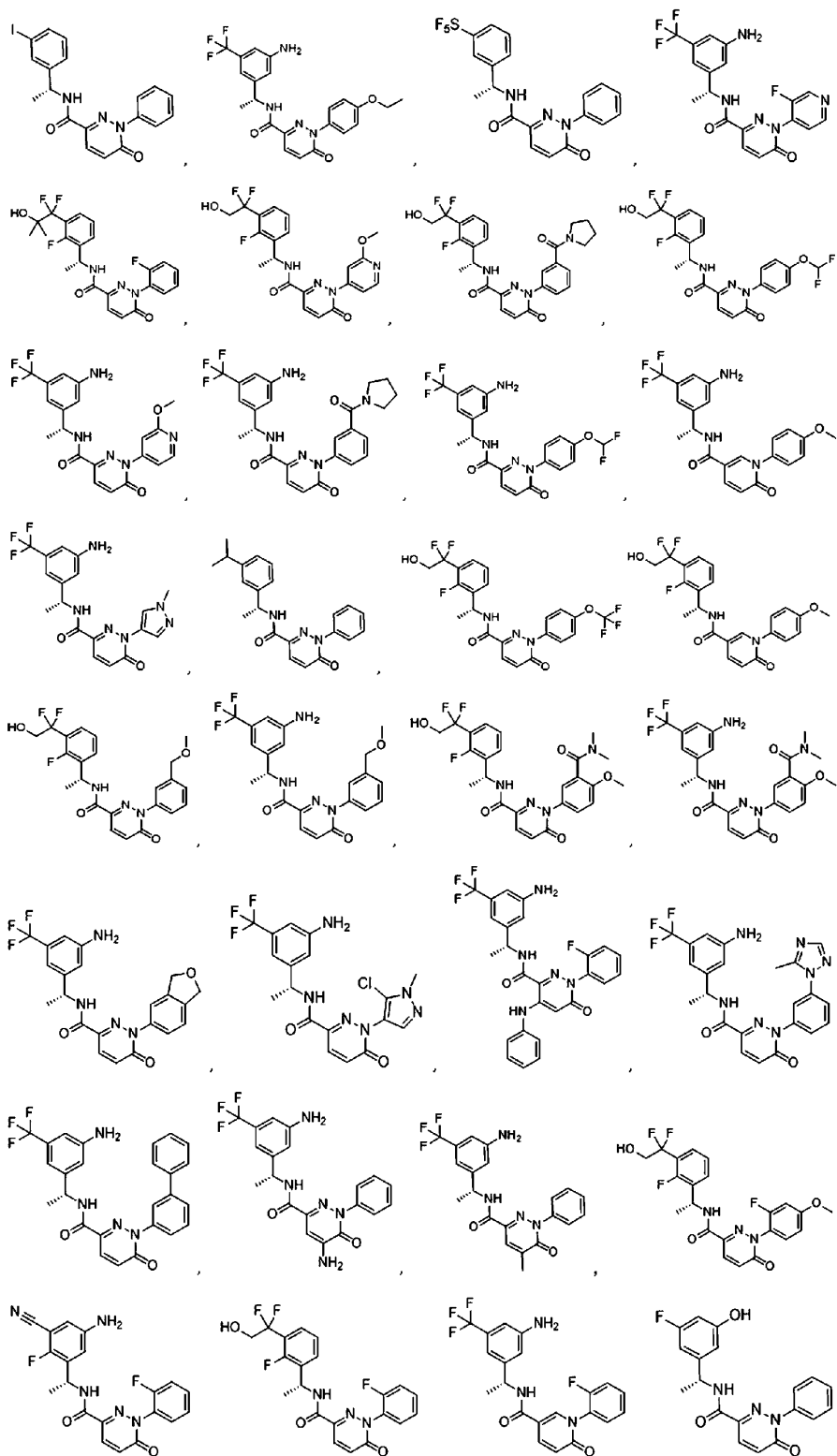


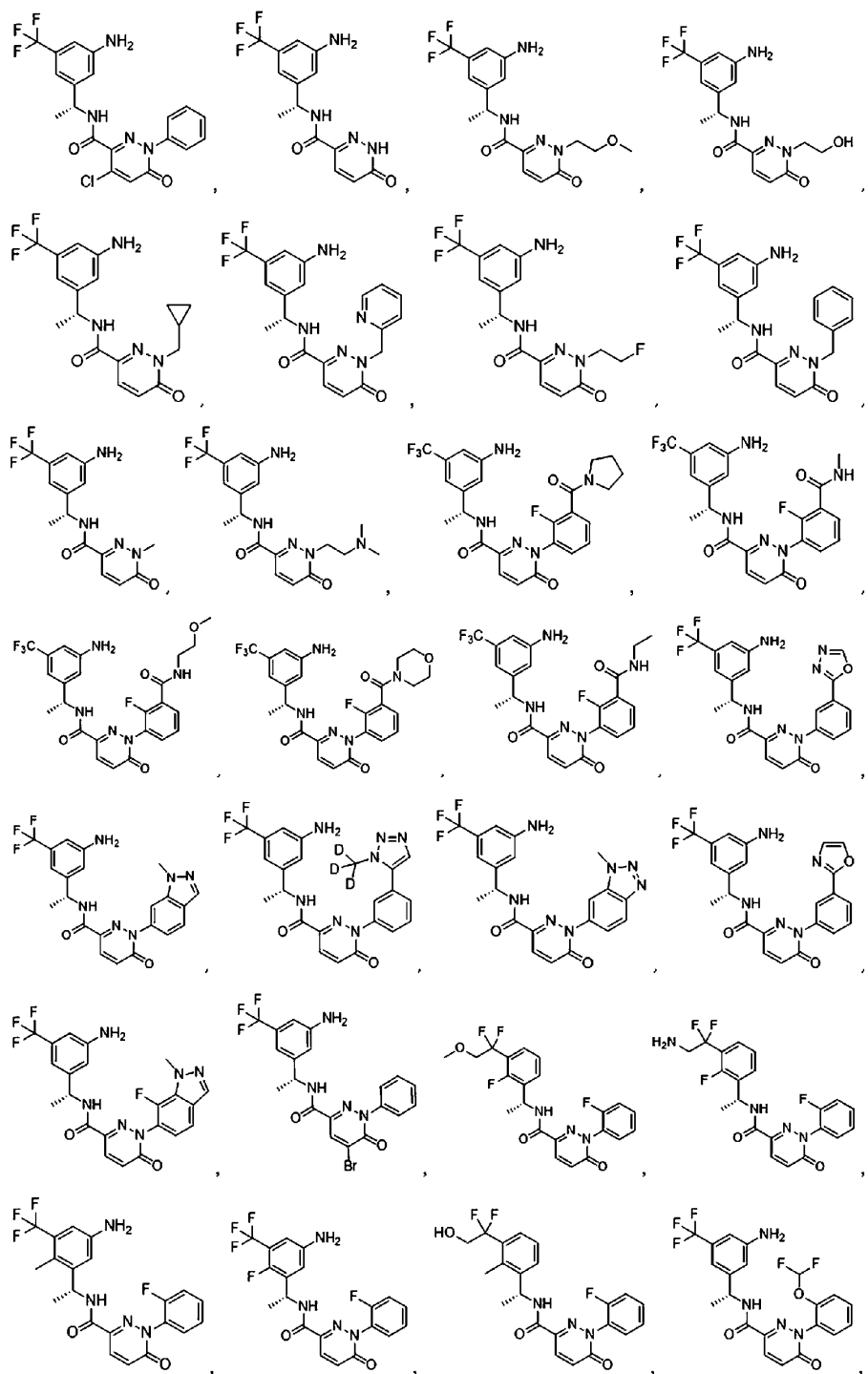


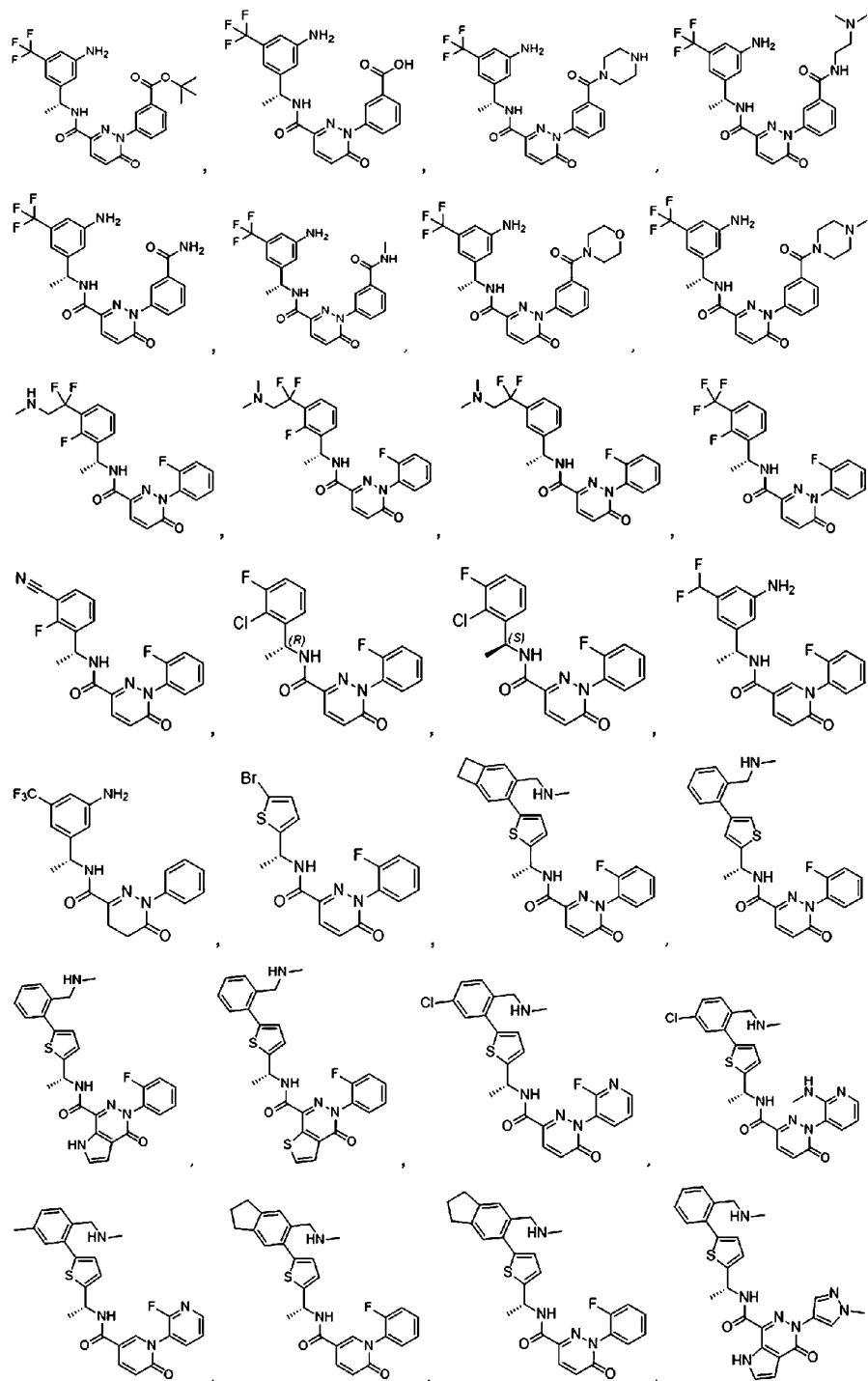


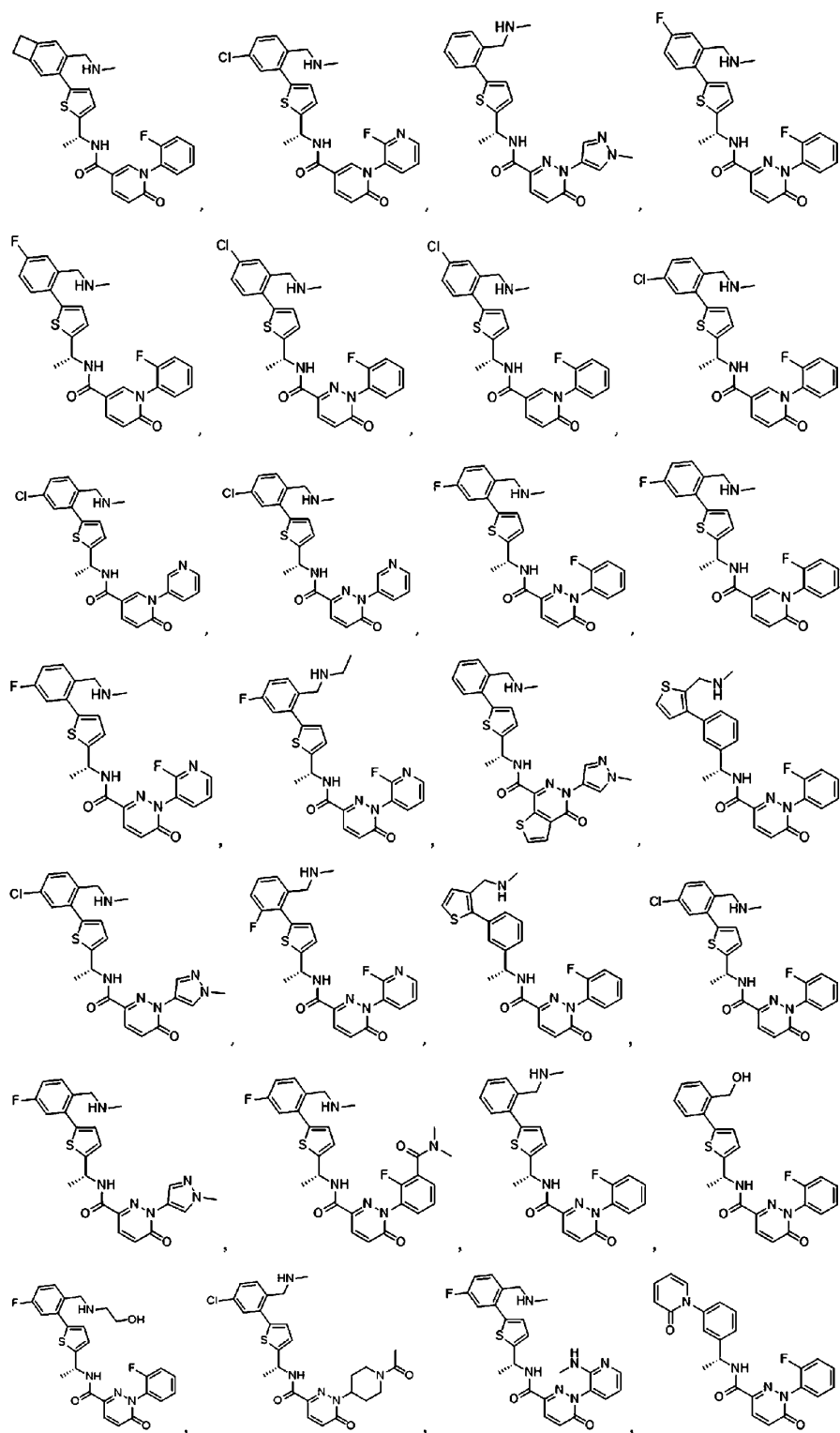


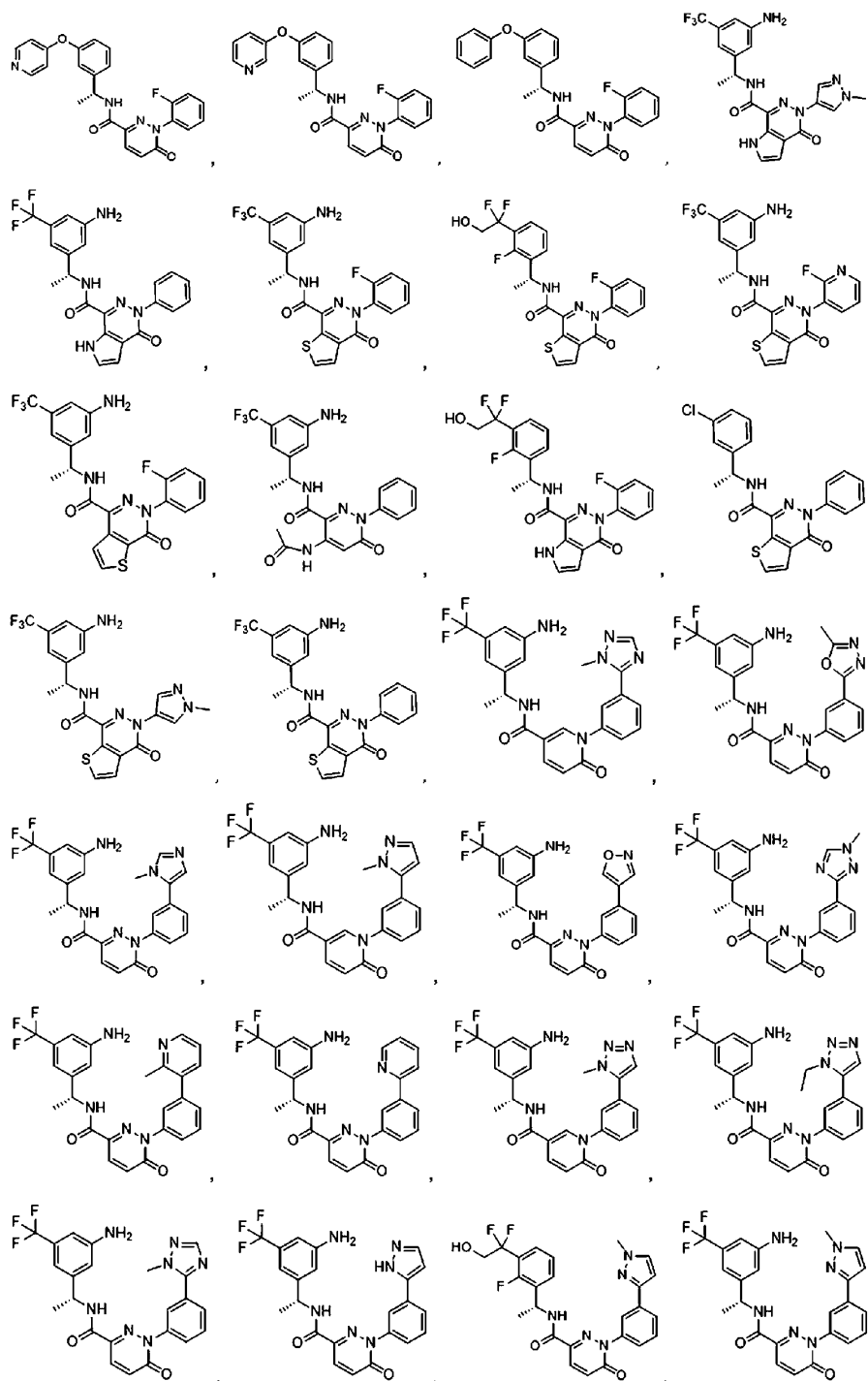


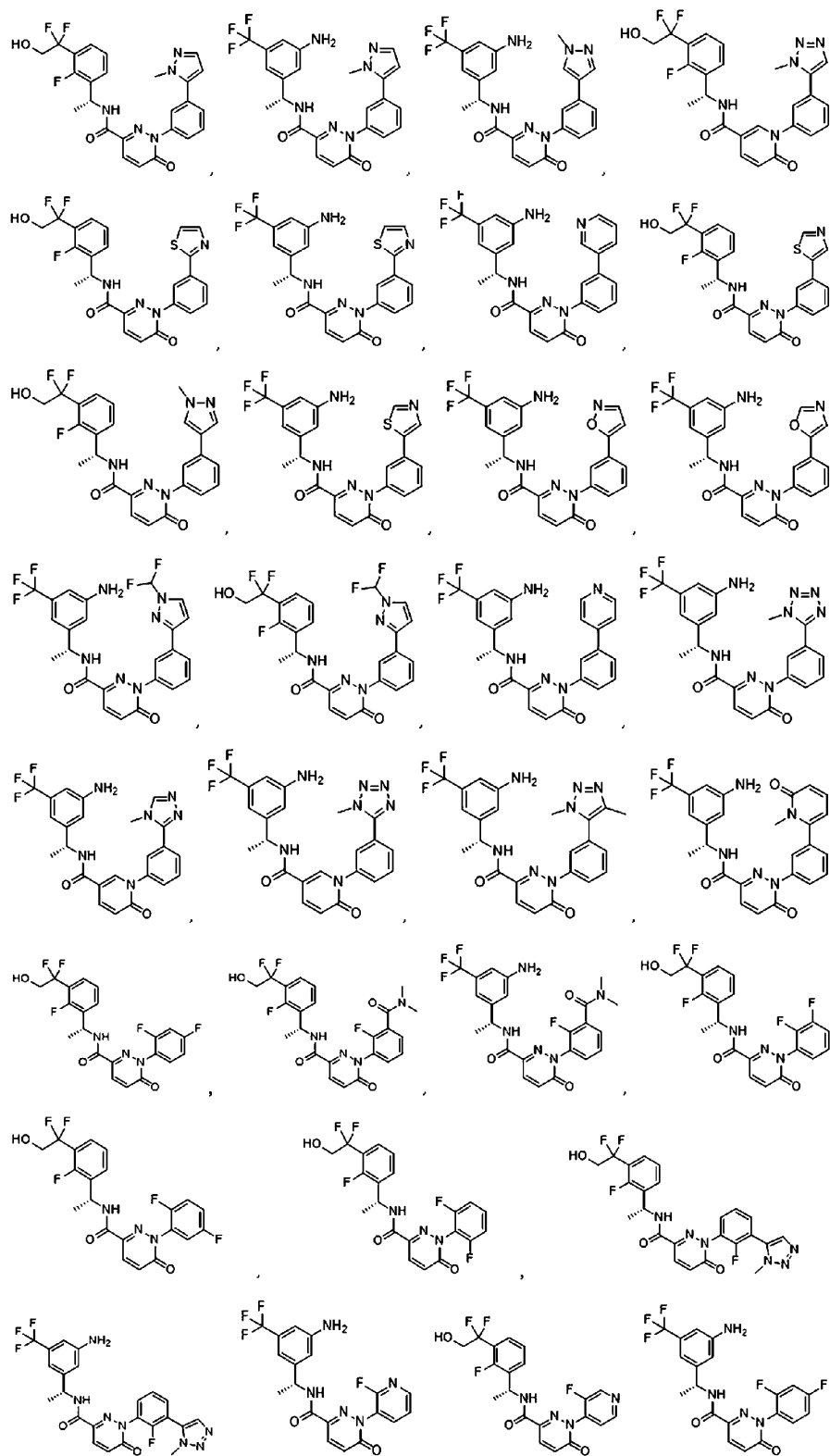


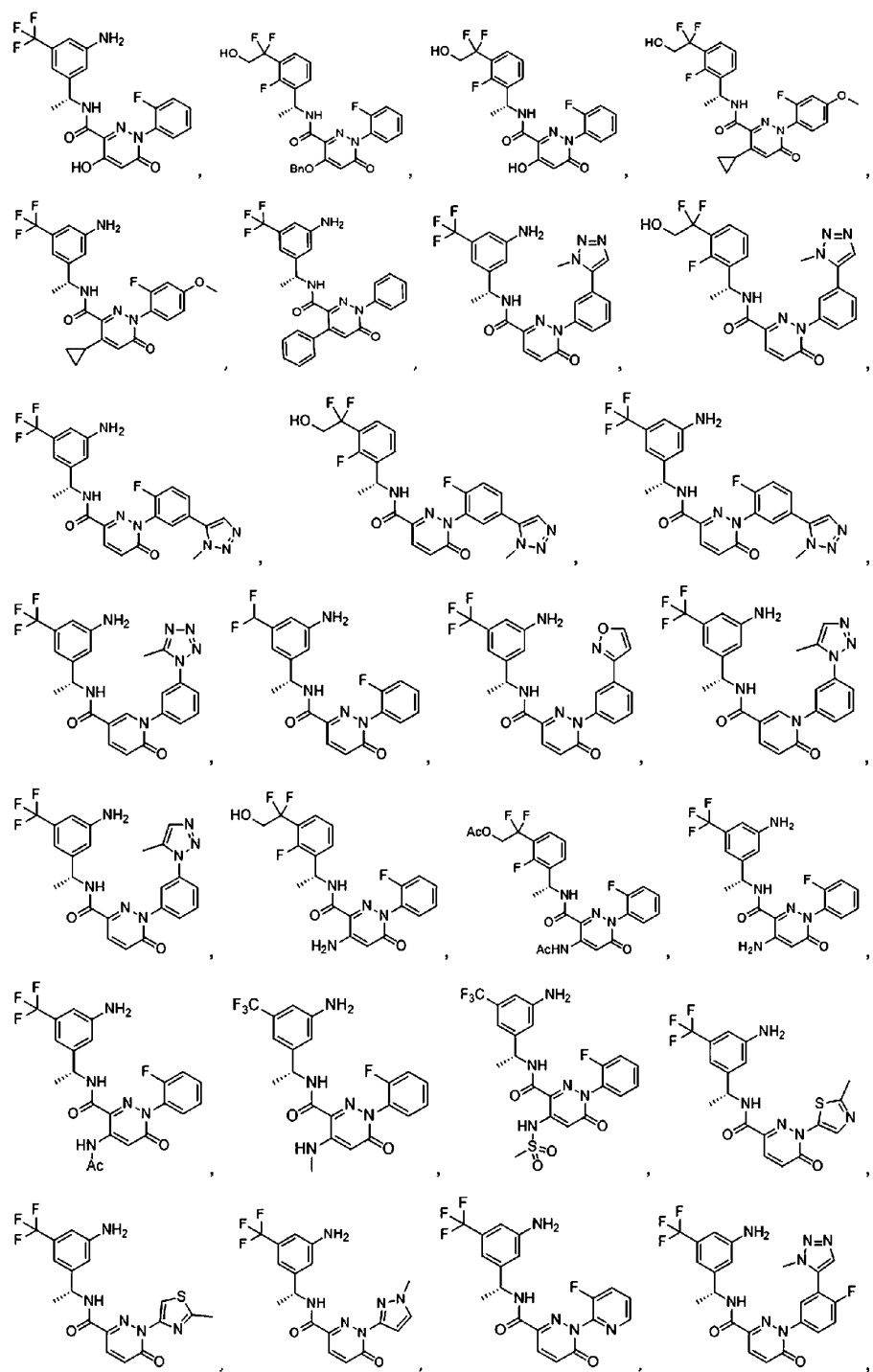


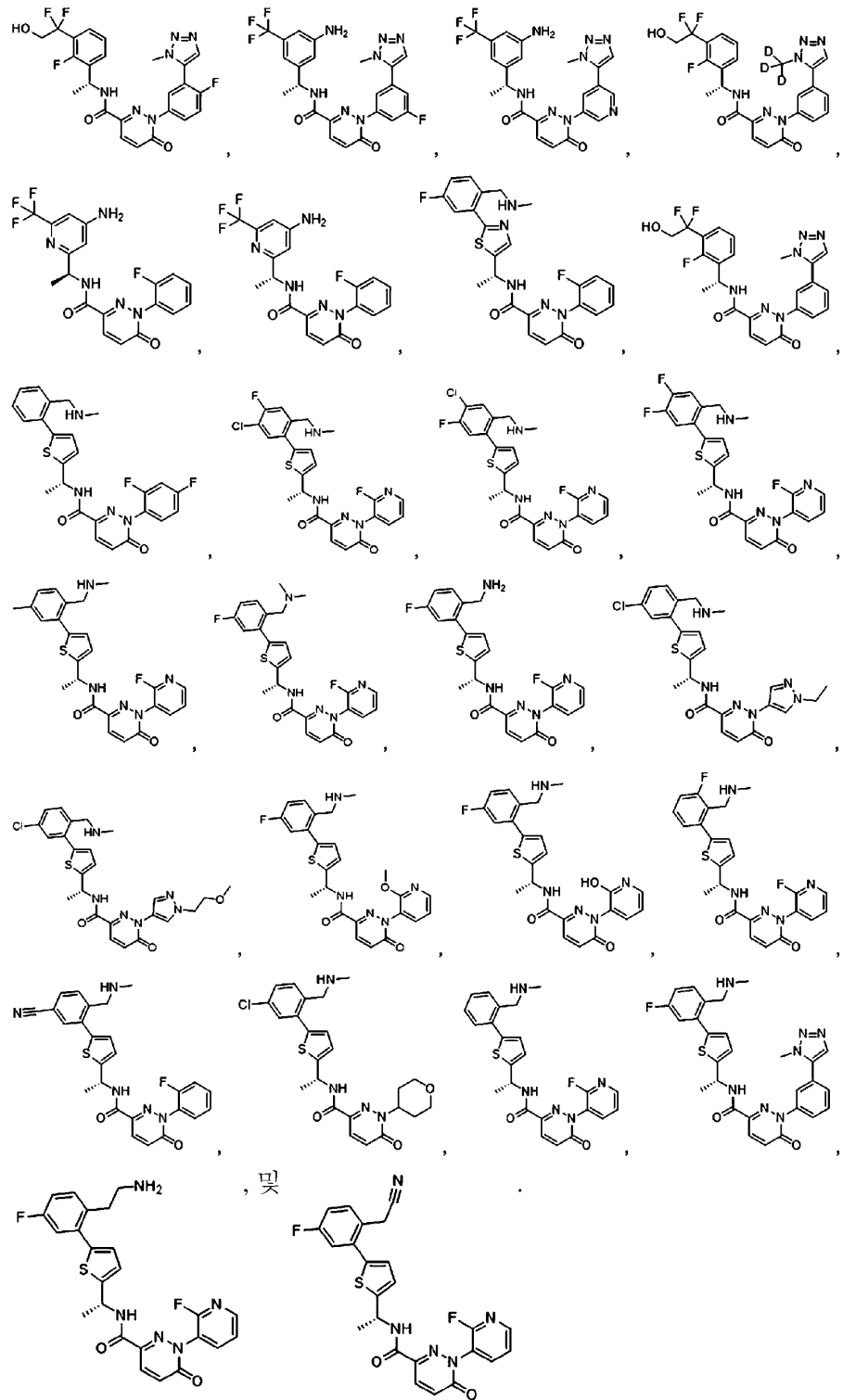












[청구항 41] 제1항 내지 제40항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 용매화물,

- 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 약학 조성물.
- [청구항 42] 제41항에 있어서,
SOS1 매개된 질환의 예방 또는 치료를 위한 약학 조성물.
- [청구항 43] 제42항에 있어서,
상기 SOS1 매개된 질환이 암 또는 RAS병증인, 약학 조성물.
- [청구항 44] 제43항에 있어서,
상기 암은 췌장암, 폐암, 결장직장암, 담관암, 다발성 골수종, 흑색종, 자궁암, 자궁경부암, 자궁내막암, 갑상선암, 만성 림프구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 방광암, 요로상피암, 위암, 두경부 편평세포 암종, 미만성 거대 B 세포 림프종, 식도암, 간세포암, 유방암, 난소암, 전립선암, 교모세포종, 신장암 및 육종으로 구성된 군으로부터 선택되는, 약학 조성물.
- [청구항 45] 제43항에 있어서,
상기 RAS병증이 신경섬유종증 1형(Neurofibromatosis type 1), 누난 증후군(N Noonan Syndrome), 레오파드 증후군, 모세관 기형-뇌동정맥 기형 증후군(Capillary Malformation-Arteriovenous Malformation Syndrome), 코스텔로 증후군(Costello Syndrome), CFC 증후군(Cardio-Facio-Cutaneous Syndrome), 레기우스 증후군(Legius Syndrome) 및 유전성 치은 섬유증(Hereditary gingival fibromatosis)으로 구성된 군으로부터 선택되는, 약학적 조성물.
- [청구항 46] 제1항 내지 제40항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 용매화물, 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염을 개체에게 투여하는 단계를 포함하는 SOS1 매개된 질환의 예방 또는 치료하는 방법.
- [청구항 47] SOS1 매개된 질환의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 이의 용매화물, 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염의 용도.
- [청구항 48] SOS1 매개된 질환을 예방 또는 치료하기 위한 의약을 제조하기 위한 제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 이의 용매화물, 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염의 용도.