



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0073503
(43) 공개일자 2020년06월24일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 471/04 (2006.01) A61K 31/4439 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 471/04 (2013.01)
A61K 31/4439 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2018-0161732
(22) 출원일자 2018년12월14일
심사청구일자 없음

(71) 출원인
주식회사유한양행
서울특별시 동작구 노량진로 74 (대방동)
(72) 발명자
한태동
경기도 용인시 기흥구 용구대로 1842, 103동 160
1호
탁희재
경기도 용인시 수지구 상현로 101, 114동 1604호
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
오국진

전체 청구항 수 : 총 8 항

(54) 발명의 명칭 트라이아졸로피리딘-3-온 유도체 또는 이의 염 및 이를 포함하는 약학 조성물

(57) 요약

본 발명은 트라이아졸로피리딘-3-온 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 이의 제조방법, 이를 포함하는 약학 조성물, 및 이의 용도를 제공한다. 상기 트라이아졸로피리딘-3-온 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 VAP-1에 대한 선택적 억제활성을 가짐으로써, 예를 들어 비알콜성 지방간염(NASH)의 치료 및 예방에 유용하게 적용될 수 있다.

(52) CPC특허분류

A61P 1/16 (2018.01)

(72) 발명자

김은경

경기도 화성시 동탄대로시범길 19, 1405동 2101호

김동훈

경기도 수원시 권선구 입북로 50, 110동 302호

최수빈

경기도 용인시 수지구 포은대로 460-10, 307호

박솔

경기도 용인시 기흥구 용구대로1890번길 7-1, 404호

최현호

경기도 수원시 영통구 중부대로448번길 28, 210동 2003호

김태왕

경기도 용인시 기흥구 한보라1로 144-6, 101호

주미경

경기도 수원시 권선구 동수원로146번길 300-20, 401호

하나리

서울특별시 영등포구 가마산로79길 7, 106동 1604호

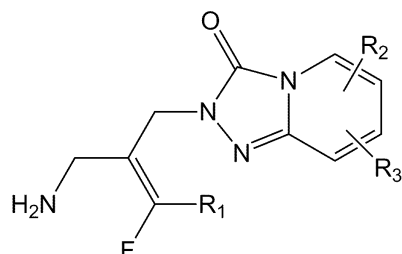
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

<화학식 1>



식 중,

R₁은 수소 또는 플루오로이고,

R₂ 및 R₃는, 서로 독립적으로, 수소, 할로젠, C₁₋₆ 알킬, -R, 및 -C≡C-R로 이루어진 군으로부터 선택되고,

R₂ 및 R₃가 동시에 수소, 할로젠, C₁₋₆ 알킬, -R, 또는 -C≡C-R일 수는 없고,

상기 R은 벤젠, 피리딘, 테트라하이드로피리딘, 피라졸, 벤조다이옥솔, 벤조다이옥신, 벤조싸이아졸, 벤족사다이아졸, 벤조트라이아졸, 인다졸, 피롤로[2,3-b]피리딘, 3,4-다이하이드로퀴놀린-2-온, 3,4-다이하이드로-1,4-벤족사진, 1,4-벤족사진-3-온, 1,3-다이하이드로-3,1-벤족사진-2-온, 2,3-다이하이드로-피리도[2,3-b][1,4]옥사진, 피리도[2,3-b][1,4]옥사진-2-온, 3,4-다이하이드로-피리도[3,2-b][1,4]옥사진, 및 피리도[3,2-b][1,4]옥사진-3-온으로 이루어진 군으로부터 선택된 사이클릭 환이고,

상기 사이클릭 환은 C₁₋₆ 알킬, 트라이플루오로메틸, C₁₋₆ 알콕시, 아미노, 모노- 혹은 다이-C₁₋₆ 알킬아미노, 다이-C₁₋₆ 알킬아미노메틸, C₁₋₆ 알킬카르보닐아미노, C₁₋₆ 알킬술포닐, 몰폴린일술포닐, 몰폴린일카르보닐, 피페라진일, 몰폴린일, 트라이아졸일, 피라졸일, 옥사졸일, 옥사다이아졸일, 및 사이클로프로필-옥사다이아졸일로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기로 선택적으로 치환된다.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 R₁이 플루오로인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 R₂가 수소이고, R₃가 할로젠 또는 -R인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 R이 벤젠 및 피라졸로 이루어진 군으로부터 선택된 사이클릭 환인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 사이클릭 환이 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알킬술포닐, 및 피페라진일로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기로 치환되는 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 6

제1항에 있어서,

R₁이 플루오로이고,

R₂가 수소이고,

R₃가 할로젠 또는 -R이고,

상기 R이 벤젠 및 피라졸로 이루어진 군으로부터 선택된 사이클릭 환이고,

상기 사이클릭 환이 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알킬술폰닐, 및 피페라진일로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기로 치환되는 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 7

제1항에 있어서, 하기 화합물로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:

2-[(2E)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일]-6-브로모[1,2,4]트리아아졸로[4,3-a]피리딘-3(2H)-온 염산염;

N-[4-[2-[(2E)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일]-3-옥소-2,3-다이하이드로[1,2,4]트리아아졸로[4,3-a]피리딘-6-일]페닐]아세트아마이드;

2-[(2E)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일]-6-[4-(메틸술폰닐)페닐][1,2,4]트리아아졸로[4,3-a]피리딘-3(2H)-온;

2-[(2E)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일]-6-[4-(몰폴린-4-일술폰닐)페닐][1,2,4]트리아아졸로[4,3-a]피리딘-3(2H)-온;

2-[(2E)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일]-6-[4-(1H-1,2,4-트리아아졸-3-일)페닐][1,2,4]트리아아졸로[4,3-a]피리딘-3(2H)-온;

2-[(2E)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일]-6-[3-(1H-1,2,4-트리아아졸-3-일)페닐][1,2,4]트리아아졸로[4,3-a]피리딘-3(2H)-온;

2-[(2E)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일]-6-[4-(1,2-옥사졸-3-일)페닐][1,2,4]트리아아졸로[4,3-a]피리딘-3(2H)-온 염산염;

N-[4-[2-[(2E)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일]-3-옥소-2,3-다이하이드로[1,2,4]트리아아졸로[4,3-a]피리딘-6-일]피리딘-2-일]아세트아마이드;

2-[(2E)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일]-6-[6-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일][1,2,4]트리아아졸로[4,3-a]피리딘-3(2H)-온 염산염;

2-[(2E)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일]-6-[6-(몰폴린-4-일)피리딘-3-일][1,2,4]트리아아졸로[4,3-a]피리딘-3(2H)-온;

2-[(2E)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일]-6-[6-(몰폴린-4-일)피리딘-3-일][1,2,4]트리아아졸로[4,3-a]피리딘-3(2H)-온 염산염;

2-[(2E)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일]-6-(1,3-벤조다이옥솔-5-일)[1,2,4]트리아아졸로[4,3-a]피리딘-3(2H)-온 염산염;

2-[(2E)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일]-6-(2,3-다이하이드로-1,4-벤조다이옥신-6-일)[1,2,4]트리아아졸로[4,3-a]피리딘-3(2H)-온;

6-(2-아미노-1,3-벤조싸이아졸-5-일)-2-[(2E)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일][1,2,4]트리아아졸로[4,3-a]피리딘-3(2H)-온;

N-[5-[2-[(2E)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일]-3-옥소-2,3-다이하이드로[1,2,4]트리아아졸로[4,3-a]피리딘-6-일]-1,3-벤조싸이아졸-2-일]아세트아마이드;

2-[(2E)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일]-6-(2,1,3-벤조사다이아졸-5-일)[1,2,4]트리아아졸로[4,3-

-a]피리딘-3(2H)-온;

6-[2-[(2E)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일]-3-옥소-2,3-다이하이드로[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일]-8-메틸-3,4-다이하이드로퀴놀린-2(1H)-온 염산염;

N-[4-[2-[(2E)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일]-3-옥소-2,3-다이하이드로[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-5-일]페닐]아세트아마이드;

2-[(2E)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일]-5-[4-(1,2-옥사졸-3-일)페닐][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3(2H)-온;

2-[(2E)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일]-5-(1,3-벤조다이옥솔-5-일)[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3(2H)-온;

2-[(2E)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일]-5-(2,1,3-벤조사다이아졸-5-일)[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3(2H)-온;

2-[(2E)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일]-7-[3-(메틸술폰)페닐][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3(2H)-온 염산염;

2-[(2E)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일]-7-2-[(다이메틸아미노)메틸]페닐[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3(2H)-온 염산염;

2-[(2E)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일]-7-[4-(몰폴린-4-일카르보닐)페닐][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3(2H)-온 염산염;

2-[(2E)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일]-7-[4-(1,2-옥사졸-3-일)페닐][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3(2H)-온 염산염;

2-[(2E)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일]-7-[3-(1H-피라졸-3-일)페닐][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3(2H)-온 염산염;

2-[(2E)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일]-7-[4-(1,2,5-옥사다이아졸-3-일)페닐][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3(2H)-온 염산염;

2-[(2E)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일]-7-[3-(5-사이클로프로필-1,2,4-옥사다이아졸-3-일)페닐][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3(2H)-온 염산염;

2-[(2E)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일]-7-[4-(5-사이클로프로필-1,2,4-옥사다이아졸-3-일)페닐][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3(2H)-온 염산염;

2-[(2E)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일]-7-[6-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3(2H)-온 염산염;

2-[(2E)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일]-7-(6-메톡시피리딘-3-일)[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3(2H)-온 염산염;

2-[(2E)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일]-7-[6-(다이메틸아미노)피리딘-3-일][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3(2H)-온 염산염;

2-[(2E)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일]-7-[6-(몰폴린-4-일)피리딘-3-일][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3(2H)-온 염산염;

2-[(2E)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일]-7-(1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3(2H)-온 염산염;

2-[(2E)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일]-7-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3(2H)-온 염산염;

2-[(2E)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일]-7-(1,3-벤조다이옥솔-5-일)[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3(2H)-온 염산염;

2-[(2E)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일]-7-(1H-인다졸-6-일)[1,2,4]트리아졸로[4,a]피리딘-

3(2H)-온 염산염;

2-[(2E)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일]-7-(2,1,3-벤족사다이아졸-5-일)[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3(2H)-온 염산염;

2-[(2E)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일]-7-(1H-벤조트리아아졸-6-일)[1,2,4]트리아아졸로[4,3-a]피리딘-3(2H)-온 염산염;

2-[(2E)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일]-7-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)[1,2,4]트리아아졸로[4,3-a]피리딘-3(2H)-온 염산염;

7-[2-[(2E)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일]-3-옥소-2,3-다이하이드로[1,2,4]트리아아졸로[4,3-a]피리딘-7-일]-1,4-다이하이드로-2H-3,1-벤족사진-2-온 염산염;

6-[2-[(2E)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일]-3-옥소-2,3-다이하이드로[1,2,4]트리아아졸로[4,3-a]피리딘-7-일]-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온 염산염;

6-[2-[(2E)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일]-3-옥소-2,3-다이하이드로[1,2,4]트리아아졸로[4,3-a]피리딘-7-일]-8-메틸-3,4-다이하이드로퀴놀린-2(1H)-온 염산염;

2-[(2E)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일]-7-(4-메틸-3,4-다이하이드로-2H-1,4-벤족사진-7-일)[1,2,4]트리아아졸로[4,3-a]피리딘-3(2H)-온 염산염;

2-[2-(아미노메틸)-3,3-다이플루오로-알릴]-5-브로모-[1,2,4]트리아아졸로[4,3-a]피리딘-3-온;

2-[2-(아미노메틸)-3,3-다이플루오로-알릴]-6-브로모-[1,2,4]트리아아졸로[4,3-a]피리딘-3-온;

2-[2-(아미노메틸)-3,3-다이플루오로-알릴]-7-브로모-[1,2,4]트리아아졸로[4,3-a]피리딘-3-온;

2-[2-(아미노메틸)-3,3-다이플루오로-알릴]-7-(4-메틸술폰닐페닐)-[1,2,4]트리아아졸로[4,3-a]피리딘-3-온;

2-[2-(아미노메틸)-3,3-다이플루오로-알릴]-7-(4-피페라진-1-일페닐)-[1,2,4]트리아아졸로[4,3-a]피리딘-3-온;

2-[2-(아미노메틸)-3,3-다이플루오로-알릴]-7-[6-(트라이플루오로메틸)-3-피리딜]-[1,2,4]트리아아졸로[4,3-a]피리딘-3-온;

2-[2-(아미노메틸)-3,3-다이플루오로-알릴]-7-[6-(다이메틸아미노)-3-피리딜]-[1,2,4]트리아아졸로[4,3-a]피리딘-3-온;

2-[2-(아미노메틸)-3,3-다이플루오로-알릴]-7-(1,3-벤조다이옥솔-5-일)-[1,2,4]트리아아졸로[4,3-a]피리딘-3-온;

6-[2-[2-(아미노메틸)-3,3-다이플루오로-알릴]-3-옥소-[1,2,4]트리아아졸로[4,3-a]피리딘-7-일]-8-메틸-3,4-다이하이드로-1H-퀴놀린-2-온;

6-[2-[2-(아미노메틸)-3,3-다이플루오로-알릴]-3-옥소-[1,2,4]트리아아졸로[4,3-a]피리딘-7-일]-1-메틸-3,4-다이하이드로퀴놀린-2-온; 및

2-[2-(아미노메틸)-3,3-다이플루오로-알릴]-7-(1-에틸피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아아졸로[4,3-a]피리딘-3-온.

청구항 8

포유동물에게 치료학적으로 유효한 양의 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 것을 포함하는 혈관 부착 단백질-1을 선택적으로 억제하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

본 발명은 혈관 부착 단백질-1에 대한 선택적 억제활성을 갖는 트리아아졸로피리딘-3-온 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 이의 제조방법, 이를 포함하는 약학 조성물 및 이의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0001]

- [0002] 혈관 부착 단백질-1(vascular adhesion protein-1, VAP-1이라 약칭)은 인간의 혈장 중에 풍부하게 존재하는 세미카바자이드 민감성 아민 산화효소(semicarbazide-sensitive amine oxidase, SSAO)이다. VAP-1 유전자는 짧은 세포질 꼬리, 단일 막관통 도메인, 및 활성 중심을 함유하는 크고 높은 글리코실화 세포외 도메인을 포함하는 체외 효소(ectoenzyme)이다. 또한 VAP-1은 혈관내피에 존재하는 막결합 형태뿐 아니라 혈청 속에 존재하는 용해성 형태(soluble VAP-1, sVAP-1)가 있다. 이러한 형태는 막결합 VAP-1의 잘려진 생성물임이 입증되었고, 조직-결합된 형태와 유사한 특성을 갖는 것으로 보인다. VAP-1은 내피세포 내 그라눌(granule)에 보관되어 있다가 염증반응 자극을 통해 세포막으로 이동 및 발현이 증가하여 염증 조직에서의 발현이 정상조직에서보다 높아지는 것으로 보고된 바 있다.
- [0003] VAP-1에 대한 기질은 생체 내 임의 부분에서 생성되는 메틸아민(methylamine)과 아미노아세톤(aminoacetone)뿐만 아니라, 티라민(tyramine) 및 벤질아민(benzylamine)과 같은 일부 생체이물(xenobiotic) 아민을 포함한다.
- [0004] VAP-1은 두 가지 생리적 기능을 가지며, 첫 번째는 상기 전술한 아민 산화효소 활성이고, 두 번째는 세포 부착 활성이다. VAP-1의 이러한 두 가지 활성들은 염증 부위에서 백혈구에 대한 접착 단백질로 작용함으로써 감염성 세포들의 누출에 중요한 역할을 수행하는 것으로 나타났다[Trends Immunol. (2001) 22: 211]. VAP-1이 결핍된 형질전환 마우스들은 건강하고, 정상적으로 성장하고, 생식력이 있고, 표현형으로는 정상이지만, 다양한 염증 자극에 의해 생기는 염증 반응에서 현저한 감소를 나타내었다[Immunity. (2005) 22: 105].
- [0005] 또한, 항체 또는 소분자 사용에 의한 인간 질병의 다수 동물 모델(예를 들어, 카라기난 유도된 발 염증, 옥사졸론 유도된 대장염, 지방다당류 유도된 폐 염증, 콜라겐 유도된 관절염, 내독소 유도된 포도막염)에서의 VAP-1 활성 저해작용은 백혈구의 구름, 부착 및 누출을 방해하고, 염증성 사이토카인, 케모카인의 수준을 감소시킴으로써 질병의 심각성을 감소시킨다[Eur J Immunol. (2005) 35: 3119; J Pharmacol Exp Ther. (2005) 315: 553; Annu Rep Med Chem. (2007) 42: 229; FASEB J. (2008) 22: 1094]. 염증은 감염이나 자극에 대한 면역 체계의 첫 번째 반응으로 순환으로부터 조직 내로 백혈구의 이동은 이러한 과정에 대해 본질적이다. 백혈구들은 이들이 혈관 벽들을 통과하는 과정을 시작하기 위해 먼저 부착 단백질과의 결합을 거쳐 내피에 부착된다. VAP-1은 림프 기관들의 고 혈관 내피세포와 같은 혈관 내피세포(endothelial venules, HEV)들 내에 풍부하게 발현되며, 또한 간조직 내 혈관 내피 세포(hepatic sinusoidal endothelial cells, HSEC), 평활근 세포들 및 지방세포들 내에 발현된다. 내피세포들의 세포 표면상의 VAP-1 발현은 엄밀히 조절되고, 염증 동안에 증가된다. VAP-1은 기질의 존재에서 NF- κ B를 활성화 시키며, NF- κ B는 생체 외에서 다른 부착 분자들인 E-selectin 및 케모카인 IL-8의 상향 조절과 함께 HSEC 내에서 활성화된다. 이는 VAP-1이 염증 반응의 조절에 중요한 요소(key factor)일 수 있음을 제시한 것으로, VAP-1 저해제는 다양한 범위의 인간 질병에서 효과적인 항염증성 약물임을 알 수 있다.
- [0006] 비알콜성 지방간질환(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)은 조직학적으로 단순 지방간(simple steatosis), 비알코올 지방간염(nonalcoholic hepatosteatosis, NASH) 그리고 간경변(liver cirrhosis)를 포괄하는 질환이다. 이 중 NASH는 단순 지방간(simple steatosis, non-alcoholic fatty liver, NAFL)과 달리 잠재적으로 간경변 및 간세포암(hepatocellular carcinoma) 등으로 진행된다. NASH는 인슐린 저항(insulin resistance)과 함께 산화적 스트레스(oxidative stress), 염증 연속단계(inflammatory cascade) 및 섬유화(fibrosis)가 병의 진행에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. NAFLD 환자에서 sVAP-1의 농도 증가가 확인되었으며, VAP-1 녹아웃(K/O) 마우스에서는 사염화탄소로 유발된 간섬유화가 와일드 타입 동물에 비해 감소하는 것으로 나타났고 또한, VAP-1 항체 투여에 의한 VAP-1 저해에 의해서도 간섬유화가 개선되는 것이 조직학적 변화를 통해 확인된 바 있어[J Clin Invest (2015) 125: 501], VAP-1이 임상 및 질환동물모델에서 NASH와 상관성이 있음이 확인되었다. 사염화탄소 유발 동물모델에서의 VAP-1 억제 활성은 간섬유화 과정에서 발생하는 T 세포, B 세포, NKT 세포 및 NK 세포와 같은 백혈구 침윤이 감소하는 현상에서 기인하는 것으로 보이며, VAP-1 억제제들은 섬유성 질환을 치료하는 잠재성을 가진다.
- [0007] 따라서, VAP-1을 저해하는 물질은 다양한 염증성 질환 및 섬유화 질환 등의 예방 및 치료에 유용하게 적용될 수 있을 것이다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0008] 본 발명자들은 3-플루오로알릴아민 또는 3,3-다이플루오로알릴아민 그룹을 갖는 특정 트라이아졸로피리딘-3-온 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 VAP-1에 대한 선택적 억제활성을 갖는다는 것을 발견하였다. 따라서, 상기 트라이아졸로피리딘-3-온 유도체 또는 이의 염은 VAP-1을 매개로 하는 다양한 질환, 예를 들어 비알

콜성 지방간염(nonalcoholic hepatosteatosis, NASH)의 치료 및 예방에 유용하게 사용될 수 있다.

[0009] 따라서, 본 발명은 상기 트라이아졸로피리딘-3-온 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 이의 제조방법, 이를 포함하는 약학 조성물 및 이의 용도를 제공하는 것을 목적으로 한다.

과제의 해결 수단

[0010] 본 발명의 일 태양에 따라, 트라이아졸로피리딘-3-온 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 제공된다.

[0011] 본 발명의 다른 태양에 따라, 상기 트라이아졸로피리딘-3-온 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 제조방법이 제공된다.

[0012] 본 발명의 또다른 태양에 따라, 상기 트라이아졸로피리딘-3-온 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 약학 조성물이 제공된다.

[0013] 본 발명의 또다른 태양에 따라, 상기 트라이아졸로피리딘-3-온 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 것을 포함하는 치료 방법이 제공된다.

[0014] 본 발명의 또다른 태양에 따라, 혈관 부착 단백질-1의 선택적 억제제를 위한 약제의 제조에 있어서의 사용을 위한 상기 트라이아졸로피리딘-3-온 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 용도가 제공된다.

발명의 효과

[0015] 3-플루오로알릴아민 또는 3,3-다이플루오로알릴아민 그룹을 갖는 특정 트라이아졸로피리딘-3-온 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 VAP-1에 대한 선택적 억제활성을 갖는다는 것이 본 발명에 의해 밝혀졌다. 따라서, 본 발명에 따른 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염은 VAP-1을 매개로 하는 다양한 질환, 예를 들어 비알콜성 지방간염(NASH)의 치료 및 예방에 유용하게 적용될 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0016] 본 명세서에서, 용어 '알킬'은 지방족 탄화수소 라디칼을 의미하며, 직쇄상 또는 분지상의 탄화수소 라디칼을 모두 포함한다. 예를 들어 C_{1-6} 알킬은 1 내지 6개의 탄소원자를 갖는 지방족 탄화수소로서, 메틸, 에틸, 프로필, n-부틸, n-펜틸, n-헥실, 아이소프로필, 아이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 네오펜틸, 아이소펜틸 등을 모두 포함한다.

[0017] 또한, 용어 '하이드록시'는 -OH로서 정의되고, 용어 '알콕시'는 별도로 정의되지 않는 한 하이드록시 기의 수소 원자가 알킬로 치환된 라디칼을 의미한다. 예를 들어, C_{1-6} 알콕시는 메톡시, 에톡시, 프로톡시, n-부톡시, n-펜틸옥시, 아이소프로톡시, sec-부톡시, tert-부톡시, 네오펜틸옥시, 아이소펜틸옥시 등을 모두 포함한다.

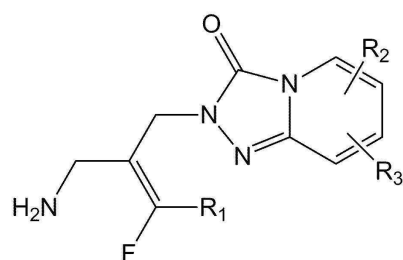
[0018] 또한, 용어 '할로젠'은 플루오르, 브롬, 염소 및 요오드를 의미한다.

[0019] 또한, 용어 '아미노'는 $-NH_2$ 로서 정의되고, 용어 "알킬아미노"는 모노- 혹은 다이-알킬로 치환된 아미노를 의미한다. 예를 들어, C_{1-6} 알킬아미노는 모노- 혹은 다이- C_{1-6} 알킬로 치환된 아미노를 포함한다.

[0020] 또한, 용어 '알킬싸이오'란 용어는 -SR(식에서, R은 알킬임)로 정의되고, 용어 '사이아노'는 -CN으로 정의된다.

[0021] 본 발명은 VAP-1에 대한 선택적 억제활성을 갖는 화합물 또는 이의 염, 즉 하기 화학식 1의 화합물을 제공한다:

[0022] <화학식 1>



[0023] 식 중,

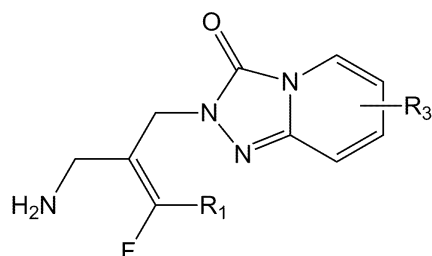
- [0025] R₁은 수소 또는 플루오로이고,
- [0026] R₂ 및 R₃는, 서로 독립적으로, 수소, 할로젠, C₁₋₆ 알킬, -R, 및 -C≡C-R로 이루어진 군으로부터 선택되고,
- [0027] R₂ 및 R₃가 동시에 수소, 할로젠, C₁₋₆ 알킬, -R, 또는 -C≡C-R일 수는 없고,
- [0028] 상기 R은 벤젠, 피리딘, 테트라하이드로피리딘, 피라졸, 벤조다이옥솔, 벤조다이옥신, 벤조싸이아졸, 벤족사다이아졸, 벤조트라이아졸, 인다졸, 피롤로[2,3-b]피리딘, 3,4-다이하이드로퀴놀린-2-온, 3,4-다이하이드로-1,4-벤족사진, 1,4-벤족사진-3-온, 1,3-다이하이드로-3,1-벤족사진-2-온, 2,3-다이하이드로-피리도[2,3-b][1,4]옥사진, 피리도[2,3-b][1,4]옥사진-2-온, 3,4-다이하이드로-피리도[3,2-b][1,4]옥사진, 및 피리도[3,2-b][1,4]옥사진-3-온으로 이루어진 군으로부터 선택된 사이클릭 환이고,
- [0029] 상기 사이클릭 환은 C₁₋₆ 알킬, 트라이플루오로메틸, C₁₋₆ 알콕시, 아미노, 모노- 혹은 다이-C₁₋₆ 알킬아미노, 다이-C₁₋₆ 알킬아미노메틸, C₁₋₆ 알킬카르보닐아미노, C₁₋₆ 알킬술포닐, 몰폴린일술포닐, 몰폴린일카르보닐, 피페라진일, 몰폴린일, 트리아졸일, 피라졸일, 옥사졸일, 옥사다이아졸일, 및 사이클로프로필-옥사다이아졸일로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기로 선택적으로 치환된다.
- [0030] 본 명세서에서 "VAP-1에 대한 선택적 억제활성을 갖는"이라 함은 human VAP-1을 포함한 다양한 아민옥시다제, 예를 들어 MAO-A(monoamine oxidase-A), MAO-B(monoamine oxidase-B), DAO(diamine oxidase) 중 human VAP-1에 대한 억제활성이 유의성 있게 높은 것을 의미한다.
- [0031] 본 발명에 따른 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 있어서, 바람직하게는 R₁이 플루오로일 수 있다.
- [0032] 본 발명에 따른 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 있어서, 바람직하게는 R₂ 및 R₃는, 서로 독립적으로, 수소, 할로젠, 및 -R로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있고, 이때 R₂ 및 R₃가 동시에 수소, 할로젠, 또는 -R일 수는 없다. 더욱 바람직하게는, R₂는 수소이고, R₃가 할로젠 또는 -R일 수 있다.
- [0033] 본 발명에 따른 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 있어서, 바람직하게는 R은 벤젠, 피리딘, 테트라하이드로피리딘, 피라졸, 벤조다이옥솔, 벤조다이옥신, 벤조싸이아졸, 벤족사다이아졸, 벤조트라이아졸, 인다졸, 피롤로[2,3-b]피리딘, 3,4-다이하이드로퀴놀린-2-온, 3,4-다이하이드로-1,4-벤족사진, 1,4-벤족사진-3-온, 및 1,3-다이하이드로-3,1-벤족사진-2-온으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 더욱 바람직하게는, R은 벤젠 및 피라졸로 이루어진 군으로부터 선택된 사이클릭 환일 수 있다. 상기 사이클릭 환은 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알킬술포닐, 및 피페라진일로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기로 치환될 수 있다.
- [0034] 본 발명의 일 구현예에서, R₁은 플루오로이고, R₂는 수소이고, R₃가 할로젠 또는 -R이고, 상기 R은 벤젠 및 피라졸로 이루어진 군으로부터 선택된 사이클릭 환이고, 상기 사이클릭 환은 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알킬술포닐, 및 피페라진일로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기로 치환된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 제공된다.
- [0035] 상기 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 있어서, 바람직한 화합물은 하기 화합물로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염일 수 있다:
- [0036] 2-[(2*E*)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일]-6-브로모[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3(2*H*)-온 염산염;
- [0037] *N*-[4-[2-[(2*E*)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일]-3-옥소-2,3-다이하이드로[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일]페닐]아세트아마이드;
- [0038] 2-[(2*E*)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일]-6-[4-(메틸술포닐)페닐][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3(2*H*)-온;
- [0039] 2-[(2*E*)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일]-6-[4-(몰폴린-4-일술포닐)페닐][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3(2*H*)-온;
- [0040] 2-[(2*E*)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일]-6-[4-(1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3(2*H*)-온;

- [0041] 2-[(2E)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일]-6-[3-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3(2H)-온;
- [0042] 2-[(2E)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일]-6-[4-(1,2-옥사졸-3-일)페닐][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3(2H)-온 염산염;
- [0043] N-[4-[2-[(2E)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일]-3-옥소-2,3-다이하이드로[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일]피리딘-2-일]아세트아마이드;
- [0044] 2-[(2E)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일]-6-[6-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3(2H)-온 염산염;
- [0045] 2-[(2E)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일]-6-[6-(몰폴린-4-일)피리딘-3-일][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3(2H)-온;
- [0046] 2-[(2E)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일]-6-[6-(몰폴린-4-일)피리딘-3-일][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3(2H)-온 염산염;
- [0047] 2-[(2E)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일]-6-(1,3-벤조다이옥솔-5-일)[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3(2H)-온 염산염;
- [0048] 2-[(2E)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일]-6-(2,3-다이하이드로-1,4-벤조다이옥신-6-일)[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3(2H)-온;
- [0049] 6-(2-아미노-1,3-벤조싸이아졸-5-일)-2-[(2E)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3(2H)-온;
- [0050] N-[5-[2-[(2E)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일]-3-옥소-2,3-다이하이드로[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일]-1,3-벤조싸이아졸-2-일]아세트아마이드;
- [0051] 2-[(2E)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일]-6-(2,1,3-벤조사다이아졸-5-일)[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3(2H)-온;
- [0052] 6-[2-[(2E)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일]-3-옥소-2,3-다이하이드로[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일]-8-메틸-3,4-다이하이드로퀴놀린-2(1H)-온 염산염;
- [0053] N-[4-[2-[(2E)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일]-3-옥소-2,3-다이하이드로[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-5-일]페닐]아세트아마이드;
- [0054] 2-[(2E)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일]-5-[4-(1,2-옥사졸-3-일)페닐][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3(2H)-온;
- [0055] 2-[(2E)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일]-5-(1,3-벤조다이옥솔-5-일)[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3(2H)-온;
- [0056] 2-[(2E)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일]-5-(2,1,3-벤조사다이아졸-5-일)[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3(2H)-온;
- [0057] 2-[(2E)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일]-7-[3-(메틸술포닐)페닐][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3(2H)-온 염산염;
- [0058] 2-[(2E)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일]-7-2-[(다이메틸아미노)메틸]페닐[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3(2H)-온 염산염;
- [0059] 2-[(2E)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일]-7-[4-(몰폴린-4-일카르보닐)페닐][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3(2H)-온 염산염;
- [0060] 2-[(2E)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일]-7-[4-(1,2-옥사졸-3-일)페닐][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3(2H)-온 염산염;
- [0061] 2-[(2E)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일]-7-[3-(1H-피라졸-3-일)페닐][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3(2H)-온 염산염;

- [0062] 2-[(2E)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일]-7-[4-(1,2,5-옥사다이하졸-3-일)페닐][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3(2H)-온 염산염;
- [0063] 2-[(2E)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일]-7-[3-(5-사이클로프로필-1,2,4-옥사다이하졸-3-일)페닐][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3(2H)-온 염산염;
- [0064] 2-[(2E)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일]-7-[4-(5-사이클로프로필-1,2,4-옥사다이하졸-3-일)페닐][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3(2H)-온 염산염;
- [0065] 2-[(2E)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일]-7-[6-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3(2H)-온 염산염;
- [0066] 2-[(2E)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일]-7-(6-메톡시피리딘-3-일)[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3(2H)-온 염산염;
- [0067] 2-[(2E)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일]-7-[6-(다이메틸아미노)피리딘-3-일][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3(2H)-온 염산염;
- [0068] 2-[(2E)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일]-7-[6-(몰폴린-4-일)피리딘-3-일][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3(2H)-온 염산염;
- [0069] 2-[(2E)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일]-7-(1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3(2H)-온 염산염;
- [0070] 2-[(2E)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일]-7-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3(2H)-온 염산염;
- [0071] 2-[(2E)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일]-7-(1,3-벤조다이옥솔-5-일)[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3(2H)-온 염산염;
- [0072] 2-[(2E)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일]-7-(1H-인다졸-6-일)[1,2,4]트리아졸로[4,a]피리딘-3(2H)-온 염산염;
- [0073] 2-[(2E)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일]-7-(2,1,3-벤조사다이하졸-5-일)[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3(2H)-온 염산염;
- [0074] 2-[(2E)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일]-7-(1H-벤조트리아아졸-6-일)[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3(2H)-온 염산염;
- [0075] 2-[(2E)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일]-7-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3(2H)-온 염산염;
- [0076] 7-[2-[(2E)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일]-3-옥소-2,3-다이하이드로[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-7-일]-1,4-다이하이드로-2H-3,1-벤조사진-2-온 염산염;
- [0077] 6-[2-[(2E)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일]-3-옥소-2,3-다이하이드로[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-7-일]-2H-1,4-벤조사진-3(4H)-온 염산염;
- [0078] 6-[2-[(2E)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일]-3-옥소-2,3-다이하이드로[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-7-일]-8-메틸-3,4-다이하이드로퀴놀린-2(1H)-온 염산염;
- [0079] 2-[(2E)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일]-7-(4-메틸-3,4-다이하이드로-2H-1,4-벤조사진-7-일)[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3(2H)-온 염산염;
- [0080] 2-[2-(아미노메틸)-3,3-다이플루오로-알릴]-5-브로모-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-온;
- [0081] 2-[2-(아미노메틸)-3,3-다이플루오로-알릴]-6-브로모-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-온;
- [0082] 2-[2-(아미노메틸)-3,3-다이플루오로-알릴]-7-브로모-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-온;
- [0083] 2-[2-(아미노메틸)-3,3-다이플루오로-알릴]-7-(4-메틸술폰닐페닐)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-온;
- [0084] 2-[2-(아미노메틸)-3,3-다이플루오로-알릴]-7-(4-피페라진-1-일페닐)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-온;

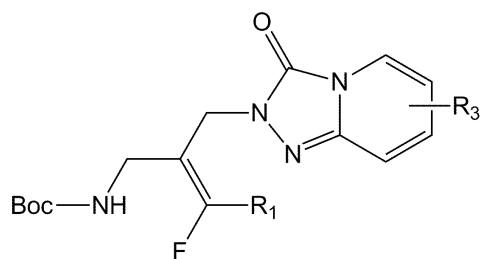
- [0085] 2-[2-(아미노메틸)-3,3-다이플루오로-알릴]-7-[6-(트라이플루오로메틸)-3-피리딜]-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-온;
- [0086] 2-[2-(아미노메틸)-3,3-다이플루오로-알릴]-7-[6-(다이메틸아미노)-3-피리딜]-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-온;
- [0087] 2-[2-(아미노메틸)-3,3-다이플루오로-알릴]-7-(1,3-벤조다이옥솔-5-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-온;
- [0088] 6-[2-[2-(아미노메틸)-3,3-다이플루오로-알릴]-3-옥소-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-7-일]-8-메틸-3,4-다이하이드로-1H-퀴놀린-2-온;
- [0089] 6-[2-[2-(아미노메틸)-3,3-다이플루오로-알릴]-3-옥소-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-7-일]-1-메틸-3,4-다이하이드로퀴놀린-2-온; 및
- [0090] 2-[2-(아미노메틸)-3,3-다이플루오로-알릴]-7-(1-에틸피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-온.
- [0092] 상기 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 있어서, 더욱 바람직한 화합물은 하기 화합물로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염일 수 있다:
- [0093] 2-[2-(아미노메틸)-3,3-다이플루오로-알릴]-7-브로모-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-온; 및
- [0094] 2-[2-(아미노메틸)-3,3-다이플루오로-알릴]-7-(1-에틸피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-온;
- [0096] 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 시스(cis) 또는 트랜스(trans) 구조의 기하 이성질체로 존재할 수 있다. 따라서, 달리 표기하지 않는 한, 상기 화학식 1의 화합물 또는 그의 염은 시스 및 트랜스 구조의 기하 이성질체를 모두 포함한다.
- [0097] 본 발명의 화학식 1의 화합물은 약학적으로 허용가능한 염의 형태일 수 있다. 상기 염은 통상의 산부가염, 예를 들어 염산, 브롬산, 황산, 설파산, 인산 또는 질산과 같은 무기산으로부터 유도된 염 및 아세트산, 프로피온산, 숙신산, 글리콜산, 스테아르산, 시트르산, 말레산, 말론산, 메탄술폰산, 타르타르산, 말산, 페닐아세트산, 글루탐산, 벤조산, 살리실산, 2-아세톡시벤조산, 푸마르산, p-톨루엔술폰산, 옥살산 또는 트라이플루오로아세트산과 같은 유기산으로부터 유도된 염을 포함한다. 또한, 상기 염은 통상의 금속 염 형태, 예를 들어 리튬, 나트륨, 칼륨, 마그네슘, 또는 칼슘과 같은 금속으로부터 유도된 염을 포함한다. 상기 산 부가염 또는 금속염은 통상의 방법에 따라 제조될 수 있다.
- [0098] 본 발명에 따른 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 다양한 방법으로 제조될 수 있다. 예를 들어, 화학식 1a의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 화학식 2의 화합물을 화학식 3a의 화합물 또는 화학식 3b의 화합물과 반응시켜 화학식 1aa의 화합물을 얻는 단계; 및 상기 화학식 1aa의 화합물을 탈보호하는 단계를 포함하는 제조방법에 의해 제조될 수 있다.

[0099] <화학식 1a>



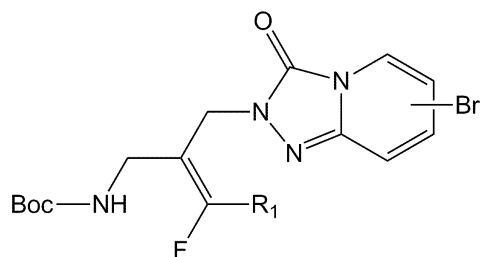
[0100]

[0101] <화학식 1aa>



[0102]

[0103] <화학식 2>



[0104]

[0105] <화학식 3a>

[0106] Z-R₃

[0107] <화학식 3b>

[0108] HC≡CR₃

[0109] 상기 화학식 1a, 1aa, 2, 3a 및 3b에서, Boc은 아민 보호기(예를 들어, 터트-부톡시카르보닐, 9-플루오레닐메틸 옥시카르보닐(FMOC), 벤질옥시카르보닐(CBZ), 트리페닐메틸(trityl) 등)이고, Z는 보론산(B(OH)₂) 또는 보론산 피나콜 에스테리이고, R₁ 및 R₃는 상기에서 정의한 바와 동일하다.

[0110] 상기 화학식 2의 화합물과 상업적으로 구입가능한 화학식 3a의 화합물과 반응은 스즈키(Suzuki) 반응을 통하여 수행될 수 있다. 상기 반응은 팔라듐 촉매를 사용하여 수행할 수 있으며, 상기 팔라듐 촉매는 팔라듐다이아세테이트(Pd(OAc)₂), 트리스(다이벤질이텐아세톤)다이팔라듐(Pd₂(dba)₃), 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(Pd(PPh₃)₄) 또는 팔라듐다이[1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로라이드(PdCl₂(dppf)₂) 등을 포함한다. 팔라듐 촉매하에서 반응을 수행하는 경우, 팔라듐 촉매 이외에 리간드 및 염기를 첨가할 수 있다. 상기 리간드는 (S)-2,2-비스(다이페닐포스피노)-1,1'-바이나프틸(BINAP), 1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센(dppf) 또는 (트라이-O-톨릴)포스핀(P(O-Tol)₃) 등을 포함하며, 상기 염기는 세슘카보네이트(Cs₂CO₃), 소듐카보네이트(Na₂CO₃), 포타슘카보네이트(K₂CO₃), 포타슘플루오라이드(KF), 세슘플루오라이드(CsF), 소듐하이드록사이드(NaOH), 포타슘포스포네이트(K₃PO₄), 소듐 터트-부톡사이드(tert-BuONa) 또는 포타슐 터트-부톡사이드(tert-BuOK) 등의 무기염기를 포함한다.

[0111] 상기 반응은 벤젠 또는 톨루엔과 같은 비극성 유기용매 또는 다이옥산, 테트라하이드로퓨란, 아세토니트릴, 1,2-다이메톡시에탄, 또는 N,N-다이메틸포름아마이드 등의 극성 유기용매 중에서, 50 °C 내지 150 °C에서, 바람직하게는 80 °C 내지 110 °C에서 수행될 수 있다. 반응시간을 포함한 기타 반응조건은 스즈키(Suzuki) 반응에 대한 공지된 방법에 따라 수행할 수 있다 (Barbara Czako와 Laszlo Kurti, *STRATEGIC APPLICATIONS of NAMED REACTIONS in ORGANIC SYNTHESIS*, 2005).

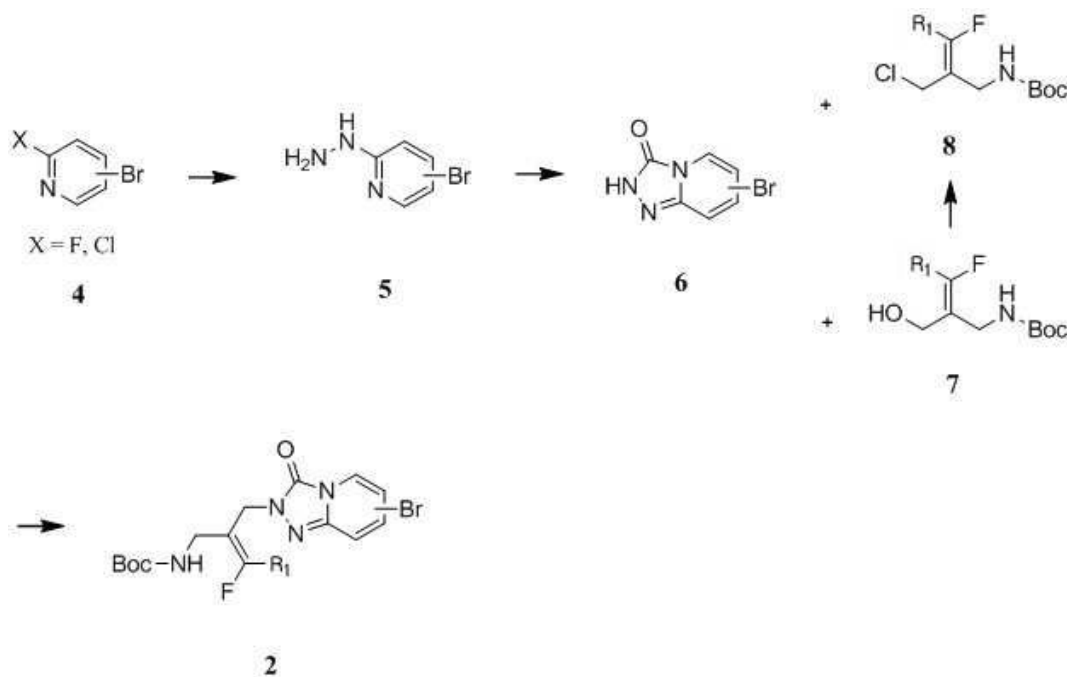
[0112] 또한, 상기 화학식 2의 화합물과 상업적으로 구입 가능한 화학식 3b의 화합물(즉, 에타인 유도체)와의 반응은 비스(트라이페닐포스핀)팔라듐(II) 다이클로라이드, 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0) 등의 팔라듐 시약과 요오드화 구리를 사용한 소노가시라(Sonogashira) 커플링 반응을 통하여 수행될 수 있다. 상기 커플링 반응은 실온 또는 가온, 예를 들어 20 °C 내지 60 °C의 온도에 수행될 수 있다. 또한, 반응 속도 및 반응 수율을 향상시키기 위하여, 상기 커플링 반응은 다이아이소프로필아민, 트라이에틸아민 등의 염기 및 트라이페닐포스핀

등의 리간드의 존재하에서 수행될 수 있다.

[0113] 상기 화학식 1aa의 화합물을 탈보호는 통상의 아민 보호기 제거 방법에 따라 수행될 수 있다. 예를 들어, 상기 탈보호는 자유 아민 형태로 제거하거나 또는 다이에틸에테르, 1,4-다이옥산 등의 유기용매에 녹아있는 염화수소를 사용하여 염산염의 형태로 제거될 수 있다.

[0114] 상기 화학식 2의 화합물은 하기 반응식 1의 제조방법에 따라 제조될 수 있다.

[0115] <반응식 1>



[0116]

[0117] 상기 반응식 1에서, R₁ 및 Boc는 상기에서 정의한 바와 동일하다.

[0118] 상기 화학식 4의 화합물은 상업적으로 구입 가능하다. 상기 화학식 4의 화합물은 하이드라진과의 반응을 통해 아릴 하이드라진 형태의 화학식 5의 화합물로 전환될 수 있다. 상기 하이드라진 도입 반응은 테트라하이드로퓨란 등의 용매 중에서, 약 70 °C에서 수행될 수 있다(예를 들어, WO2015/014283 등).

[0119] 상기 화학식 5의 화합물은 고리화 반응을 통해 화학식 6의 화합물로 전환될 수 있다. 상기 고리화 반응은 테트라하이드로퓨란 또는 아세트니트릴 등의 극성 용매 중에서, 카르보닐다이이미다졸(CDI)을 사용하여, 상온 내지 90 °C에서 수행될 수 있다(예를 들어, WO 2015/014283 등).

[0120] 상기 화학식 6의 화합물은 화학식 7의 화합물과 미츠노부 반응을 통해 화학식 2의 화합물로 전환하거나 혹은 화학식 8의 화합물과 커플링 반응을 통해 화학식 2의 화합물로 전환할 수 있다.

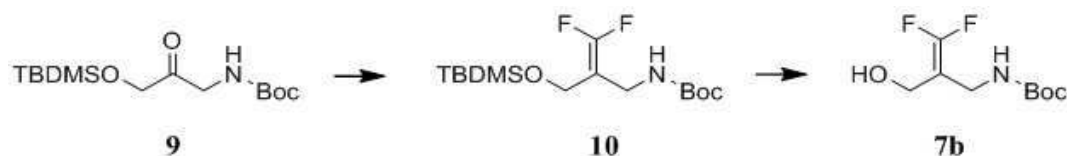
[0121] 상기 화학식 6의 화합물과 화학식 7의 화합물과의 반응은, 미츠노부(Mitsunobu) 반응에 따라 수행될 수 있다. 예를 들어, 상기 반응은 트라이페닐포스핀 또는 트라이 *n*-부틸포스핀 존재하에서 다이에틸아조다이크ارب옥실레이트(DEAD) 또는 다이아이소프로필아조다이크ارب옥실레이트(DIAD)를 사용하여 수행할 수 있다. 또한, 반응용매로는 다이클로로메탄, 다이옥산, 테트라하이드로퓨란, 다이메틸포름아마이드 등의 극성 유기용매가 사용될 수 있다. 반응온도는 0 °C 내지 상온에서 수행될 수 있으나, 경우에 따라서는 더 높은 온도에서 수행될 수도 있다. 반응시간을 포함한 기타 반응조건은 미츠노부(Mitsunobu) 반응에 대한 공지된 방법에 따라 수행할 수 있다(Barbara Czako와 Laszlo Kurti, *STRATEGIC APPLICATIONS of NAMED REACTIONS in ORGANIC SYNTHESIS*, 2005).

[0122] 상기 화학식 6의 화합물과 화학식 8의 화합물과의 커플링 반응은 염기 및 용매의 존재하에서 수행될 수 있다. 상기 염기는 탄산세슘, 탄산칼륨, 탄산나트륨 등일 수 있으며, 상기 용매는 *N,N*-다이메틸포름아마이드, 다이옥산, 테트라하이드로퓨란 등의 유기 용매일 수 있다. 또한, 상기 반응은 상온 내지 100 °C에서 수행될 수 있다.

[0123] 상기 화학식 8의 화합물은 화학식 7의 화합물의 염소화 반응을 수행함으로써 얻어질 수 있다. 상기 염소화 반응은 통상의 무기 염기 및 유기 용매의 존재하에서 수행될 수 있다.

[0124] R₁이 수소인 화학식 7의 화합물(화학식 7a의 화합물)은 상업적으로 구입 가능하며, R₁이 플루오로인 화학식 7의 화합물(화학식 7b의 화합물)은 하기 반응식 2에 따라 제조할 수 있다.

[0125] <반응식 2>



[0126]

[0127] 상기 반응식 2에서, TBDMS는 터트-부틸다이메틸실릴(tert-butyldimethylsilyl)로서 하이드록실 보호기이며, Boc은 상기에서 정의한 바와 동일하다.

[0128] 상기 화학식 9의 화합물은 상업적으로 구입 가능하며 공지의 방법에 따라 제조할 수 있다(예를 들어, WO 2013/163675 등). 상기 화학식 9의 화합물은 겐-다이플루오로올레핀(gem-difluoroolefination) 반응을 통해 화학식 10의 화합물로 전환될 수 있다. 상기 겐-다이플루오로올레핀 반응은 포타슘 터트-부톡사이드(*tert*-BuOK) 또는 리튬 비스(트라이메틸실릴)아마이드(lithium bis(trimethylsilyl)amide, LiHMDS) 등의 염기의 존재 하에서 다이플루오로메틸 2-피리딜 술폰과 같은 플루오로화된 술폰을 사용하여 수행할 수 있다. 또한, 반응용매로는 *N,N*-다이메틸포름아마이드 또는 테트라하이드로퓨란 등의 유기용매가 사용될 수 있고, 반응온도는 -40 °C 내지 0 °C에서 수행될 수 있다(Yanchuan Zhao; Weizhou Huang; Lingui Zhu; Jinbo Hu, *Organic Letters*, 12, 1444-1447, 2010).

[0129] 상기 화학식 10의 화합물은 하이드록실 보호기(TBDMS)의 탈보호 반응을 수행함으로써 화학식 7b의 화합물로 전환될 수 있다. 상기 하이드록실 보호기의 탈보호 반응은 공지의 방법에 따라 수행할 수 있다(Theodora W. Greene과 Peter G. M. Wuts, *Protective groups in organic synthesis*, 3rd Ed., 1999). 예를 들어, 상기 하이드록실 보호기(TBDMS)의 탈보호 반응은 테트라부틸암모늄플루오라이드(TBAF) 등의 유기염을 사용하여, 다이클로로메탄, 테트라하이드로퓨란 등과 같은 용매 중에서, 상온에서 수행될 수 있다(T. W. Green; P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 127-141, 708-711, 1999).

[0131] 본 발명에 따른 트라이아졸로피리딘-3-온 유도체 즉, 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 VAP-1에 대한 선택적 억제활성을 가짐으로써, VAP-1을 매개로 하는 질환의 예방 또는 치료에 유용하게 적용될 수 있다. 바람직하게는, 본 발명에 따른 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 비알콜성 지방간염(NASH)의 예방 또는 치료에 유용하게 적용될 수 있다.

[0132] 따라서, 본 발명은 치료학적으로 유효한 양의 상기 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 혈관 부착 단백질-1(VAP-1)을 선택적으로 억제시키는 약학 조성물을 포함한다. 일 구현예에서, 본 발명은 치료학적으로 유효한 양의 상기 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 비알콜성 지방간염(NASH)의 예방 또는 치료를 위한 약학 조성물을 제공한다.

[0133] 본 발명의 약학 조성물은 통상적으로 사용되는 부형제, 붕해제, 감미제, 활택제 또는 향미제 등의 약학적으로 허용가능한 담체를 포함할 수 있으며, 통상의 방법에 따라 정제, 캡슐제, 산제, 과립제 및 현탁제, 유제 또는 시럽제와 같은 경구용 제제; 또는 외용 액제, 외용 현탁제, 외용 에멀전, 젤제(연고제 등), 흡입제, 분무제, 주사제 등의 비경구 투여용 제제로 제제화될 수 있다. 상기 제제는 다양한 형태, 예를 들어 단회 투여형 또는 수회 투여형 투여 형태(dosage form)로 제제화될 수 있다.

[0134] 본 발명의 약학 조성물은 락토즈, 옥수수전분 등의 부형제, 마그네슘 스테아레이트 등의 활택제, 유화제, 현탁화제, 안정화제, 및 등장화제 등을 포함할 수 있다. 필요할 경우, 감미제 및/또는 향미제를 가할 수 있다.

[0135] 본 발명의 조성물은 경구 투여하거나, 흡입, 정맥내, 복강내, 피하, 직장 및 국소 투여를 포함한 비경구로 투여될 수 있다. 따라서, 본 발명의 조성물은 정제, 캡슐제, 수성액제 또는 현탁제 등의 다양한 형태로 제제화될 수 있다. 경구용 정제의 경우 락토즈, 옥수수 전분 등의 담체 및 마그네슘 스테아레이트와 같은 활택제가 통상 가해질 수 있다. 경구투여용 캡슐제의 경우, 락토즈 및/또는 건조 옥수수 전분이 희석제로서 사용될 수 있다. 경구용 수성현탁제가 필요할 경우, 활성성분을 유화제 및/또는 현탁화제와 결합시킬 수 있다. 필요할 경우, 특정 감미제 및/또는 향미제를 가할 수 있다. 근육내, 복강내, 피하 및 정맥내 투여의 경우, 활성성분의 멸균 용액이

통상 제조되며, 용액의 pH를 적합하게 조절하고 완충시켜야 한다. 정맥내 투여의 경우, 용질의 총 농도는 제제에 등장성이 부여되도록 조절되어야 한다. 본 발명에 따른 조성물은 pH가 7.4인 염수와 같은 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 수용액제의 형태일 수 있다. 상기 용액은 국소 주사 (local bolus injection)로 환자의 근육내 혈류에 도입될 수 있다.

[0136] 상기 트라이아졸로피리딘-3-온 유도체, 즉 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 환자에게 약 0.001 mg/kg 내지 약 100 mg/kg per day의 유효량으로 투여될 수 있다. 물론, 상기 용량은 환자의 나이, 체중, 감수성, 증상 또는 화합물의 약효에 따라 변경될 수 있다.

[0137] 본 발명은 또한 포유동물에게 치료학적으로 유효한 양의 상기 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 것을 포함하는, 포유동물에서 혈관 부착 단백질-1(VAP-1)을 선택적으로 억제하는 방법을 포함한다. 일 구현예에서, 본 발명은 포유동물에게 치료학적으로 유효한 양의 상기 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 것을 포함하는, 비알콜성 지방간염(NASH)의 치료 방법을 제공한다.

[0138] 본 발명은 또한 포유동물에서 혈관 부착 단백질-1(VAP-1)을 선택적으로 억제하는 약제의 제조에 있어서의 사용을 위한 상기 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 용도를 제공한다. 일 구현예에서, 본 발명은 비알콜성 지방간염(NASH)의 예방 또는 치료를 위한 약제의 제조에 있어서의 사용을 위한 상기 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 용도를 제공한다.

[0139] 이하, 본 발명을 실시예 및 시험예를 통하여 더욱 상세히 설명한다. 그러나, 이들 실시예 및 시험예는 본 발명을 예시하는 것이며, 본 발명이 이들에 한정되는 것은 아니다.

[0140] 하기 실시예들에서 제조된 화합물들의 분석은 다음과 같이 수행하였다: 핵자기 공명(NMR) 스펙트럼 분석은 브루커(Bruker) 400 MHz 분광계 및 애질런트(Agilent) 600 MHz 분광계 상에서 수행하였고, 화학이동(chemical shift)은 ppm으로 분석하였다. 또한, 정전분무 인터페이스(interface)를 구비한 애질런트(Agilent) 1260 인피니티(Infinity) 씨리즈 액체 크로마토그래피/질량 선택적 검출기 (MSD) (Single Quadrupole을 사용하여 ESI+ (ESI-MS (양이온)에 있어서의 m/z값을 나타내며, [M+H]⁺ 피크를 나타낸다)로 표시된 분자량을 측정하였다. 컬럼 크로마토그래피는 실리카겔(Merck, 70-230 mesh) 상에서 수행하였다(W.C. Still, *J. Org. Chem.*, 43, 2923, 1978). 또한, 하기 실시예들에서 사용되는 약어는 다음과 같다: 메틸은 Me, 에틸은 Et, 페닐은 Ph, 터트-부틸옥시카르보닐은 BOC, 터트-부틸다이메틸실릴은 TBDMS로 약칭한다. 또한, 각 실시예의 출발물질은 공지의 화합물로 문헌에 따라 합성하거나, 시그마 알드리치사로부터 구입하였다.

[0142] 참조예 1. 터트-부틸 (E)-(2-(클로로메틸)-3-플루오로알릴)카바메이트

[0143] 터트-부틸 (E)-(3-플루오로-2-(하이드록시메틸)알릴)카바메이트 1.0 g, *p*-톨루엔설포닐 클로라이드 1.2 g, 및 트라이에틸아민 0.88 mL를 다이클로로메탄 10.0 mL에 녹인 후, 상온에서 24 시간 동안 교반하였다. 반응혼합물에 다이클로로메탄을 가하고 증류수로 세척한 후, 무수 황산마그네슘으로 건조하고, 감압 농축하여 황색의 액상 잔사를 얻었다. 상기 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(전개용매: n-헥산/에틸 아세테이트 = 2/1)로 정제하여 백색 고체의 표제화합물 924 mg (수율: 84.8 %)을 제조하였다.

[0144] ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 7.61(s, 1H), 7.51(t, 1H), 7.16(s, 1H), 4.69(s, 2H), 4.65-4.60(m, 1H), 3.90(s, 3H), 3.61-3.48(m, 2H), 3.41(s, 3H), 1.31(d, 3H)

[0146] 참조예 2. 터트-부틸 N-[3,3-다이플루오로-2-(하이드록시메틸)알릴]카바메이트

[0147] 단계 1: 터트-부틸 N-[2-[[터트-부틸(다이메틸)실릴]옥시메틸]-3,3-다이플루오로-알릴]카바메이트

[0148] 질소 조건하에서, 터트-부틸 N-[3-[[터트-부틸(다이메틸)실릴]옥시-2-옥소-프로필]카바메이트 2.4 g와 2-(다이플루오로메틸설포닐)피리딘 1.0 g을 N,N-다이메틸포름아마이드 34.5 mL에 녹인 후 -70 °C로 냉각하였다. 반응 혼합물에 1.0 M 리튬 비스(트라이메틸실릴)아마이드의 테트라하이드로퓨란 용액 10.4 mL을 천천히 적가하고 -70 °C에서 30분간 교반한 후 -10 °C까지 천천히 온도를 올려주며 교반하였다. 반응혼합물에 염화암모늄 수용액 20 mL을 가하고 이어서 3 N 염화수소 수용액 20 mL을 가한 후, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 모든 유기층을 소금물로 세척하고, 무수 황산마그네슘으로 건조한 후, 감압 농축하여 황색의 액상 잔사를 얻었다. 상기 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(전개용매: n-헥산/에틸 아세테이트 = 20/1)로 정제하여 황색 액상의 표제 화합물

446 mg (수율: 25.5 %)을 제조하였다.

[0149] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 4.98(s, 1H), 4.20(s, 2H), 3.83(s, 2H), 1.42(s, 9H), 0.89(s, 9H), 0.07(s, 6H)

[0150] 단계 2: 터트-부틸 *N*-[3,3-다이플루오로-2-(하이드록시메틸)알릴]카바메이트

[0151] 터트-부틸 *N*-[2-[[터트-부틸(다이메틸)실릴]옥시메틸]-3,3-다이플루오로-알릴]카바메이트 426 mg을 테트라하이드로퓨란 2.0 mL에 녹인 후, 1.0 M 테트라부틸암모늄플루오라이드(TBAF)의 테트라하이드로퓨란 용액 1.5 mL을 가한 후, 상온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응혼합물에 에틸 아세테이트 및 물을 가하고, 유기층을 분리하였다. 수층에 에틸 아세테이트를 가하고, 다시 유기층을 분리하였다. 유기층을 합하여 염화암모늄 수용액 및 소금물로 세척하고, 무수 황산마그네슘으로 건조한 후, 감압 농축하여 황색의 액상 잔사를 얻었다. 상기 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(전개용매: *n*-헥산/에틸 아세테이트 = 2/1)로 정제하여 무색 액상의 표제 화합물 285 mg (수율: 100 %)을 제조하였다.

[0152] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 4.91(s, 1H), 4.14(s, 2H), 3.86(d, 2H), 3.72(s, 1H), 1.45(s, 9H)

[0154] 참조예 3. 6-브로모-2*H*-[1,2,4]트리아졸로[4,3-*a*]피리딘-3-온

[0155] 단계 1: 5-브로모-2-하이드라지닐피리딘

[0156] 5-브로모-2-플루오로피리딘 5.0 g을 테트라하이드로퓨란 50.0 mL에 녹인 후, 하이드라진 수화물 5.0 mL을 적가하고, 반응혼합물을 70 °C에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응혼합물을 상온으로 식힌 후, 에틸 아세테이트를 가하고, 증류수로 세척하였다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조하고, 감압 농축하여 백색 고체의 표제 화합물 4.0 g (74.9 %)을 얻었다.

[0157] 단계 2: 6-브로모-2*H*-[1,2,4]트리아졸로[4,3-*a*]피리딘-3-온

[0158] 단계 1에서 제조한 5-브로모-2-하이드라지닐피리딘 4.0g을 아세트니트릴 50.0 mL에 녹인 후, 카르보닐다이이미다졸 4.1 g을 가하고, 90 °C에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응혼합물을 상온으로 식힌 후, 추가적으로 상온에서 1 시간 더 교반하였다. 반응혼합물에 물 20.0 mL을 가하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 소금물로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조하고, 감압 농축하여 고체의 잔사를 얻었다. 상기 잔사를 다이클로로메탄에서 현탁해준 후, 헥산으로 세척하며 고체를 여과하고, 건조하여 백색 고체의 표제 화합물 1.4 g (수율: 30.7 %)을 얻었다.

[0159] MS (ESI) m/z = 215.1 ($M + H$)⁺

[0161] 참조예 4. 5-브로모-2*H*-[1,2,4]트리아졸로[4,3-*a*]피리딘-3-온

[0162] 5-브로모-2-플루오로피리딘 대신 2-브로모-6-플루오로피리딘 1.0 g을 사용한 것을 제외하고는, 상기 참조예 3의 단계 1 및 2와 동일한 방법으로 백색 고체의 표제 화합물 1.1 g (수율: 99.5 %)을 제조하였다.

[0163] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400MHz) δ 12.57(s, 1H), 7.13(d, 1H), 6.92(t, 1H), 6.71(d, 1H)

[0165] 참조예 5. 7-브로모-2*H*-[1,2,4]트리아졸로[4,3-*a*]피리딘-3-온

[0166] 5-브로모-2-플루오로피리딘 대신 4-브로모-2-플루오로피리딘 1.0 g을 사용한 것을 제외하고는, 상기 참조예 3의 단계 1 및 2와 동일한 방법으로 백색 고체의 표제 화합물 1.0 g (수율: 82.3 %)을 제조하였다.

[0167] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400MHz) δ 12.55(s, 1H), 7.76(d, 1H), 7.62(s, 1H), 6.65(d, 1H)

[0169] 참조예 6. 터트-부틸 *N*-[(*E*)-2-[(6-브로모-3-옥소-[1,2,4]트리아졸로[4,3-*a*]피리딘-2-일)메틸]-3-플루오로-알릴]카바메이트

- [0170] 참조예 3에서 제조한 6-브로모-2*H*-[1,2,4]트리아졸로[4,3-*a*]피리딘-3-온 150 mg 및 탄산칼륨 291 mg을 *N,N*-다이메틸포름아마이드 2.0 mL에 녹이고, 참조예 1에서 제조한 터트-부틸 (*E*)-(2-(클로로메틸)-3-플루오로알릴)카바메이트 236 mg을 가한 후, 90 °C에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응혼합물을 농축한 후, 다이클로로메탄을 가하고 증류수로 세척한 후, 무수 황산마그네슘으로 건조하고, 감압 농축하여 황색의 액상 잔사를 얻었다. 상기 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(전개용매: *n*-헥산/에틸 아세테이트 = 1/1)로 정제하여 백색 고체의 표제 화합물 151 mg (수율: 53.8 %)을 제조하였다.
- [0171] ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 7.92(s, 1H), 7.13(d, 1H), 7.01(d, 1H), 6.76(d, 1H), 5.20(bs, 1H), 4.52(s, 2H), 3.86(s, 2H), 1.41(s, 9H)
- [0173] 참조예 7. 터트-부틸 *N*-[(*E*)-2-[(5-브로모-3-옥소-[1,2,4]트리아졸로[4,3-*a*]피리딘-2-일)메틸]-3-플루오로알릴]카바메이트
- [0174] 참조예 3에서 제조한 6-브로모-2*H*-[1,2,4]트리아졸로[4,3-*a*]피리딘-3-온 대신 참조예 4에서 제조한 5-브로모-2*H*-[1,2,4]트리아졸로[4,3-*a*]피리딘-3-온 131 mg을 사용한 것을 제외하고는, 상기 참조예 6과 동일한 방법으로 백색 고체의 표제 화합물 212 mg (수율: 86.9 %)을 제조하였다.
- [0175] MS (ESI) *m/z*= 302.2 (M + H)⁺
- [0177] 참조예 8. 터트-부틸 *N*-[(*E*)-2-[(7-브로모-3-옥소-[1,2,4]트리아졸로[4,3-*a*]피리딘-2-일)메틸]-3-플루오로알릴]카바메이트
- [0178] 참조예 3에서 제조한 6-브로모-2*H*-[1,2,4]트리아졸로[4,3-*a*]피리딘-3-온 대신 참조예 5에서 제조한 7-브로모-2*H*-[1,2,4]트리아졸로[4,3-*a*]피리딘-3-온 200 mg을 사용한 것을 제외하고는, 상기 참조예 6과 동일한 방법으로 백색 고체의 표제 화합물 305 mg (수율: 81.7 %)을 제조하였다.
- [0179] ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 7.63(d, 1H), 7.31(s, 1H), 6.76(d, 1H), 6.59(d, 1H), 5.19(bs, 1H), 4.49(s, 2H), 3.86(s, 2H), 1.41(s, 9H)
- [0181] 참조예 9. 터트-부틸 *N*-[2-[(5-브로모-3-옥소-[1,2,4]트리아졸로[4,3-*a*]피리딘-2-일)메틸]-3,3-다이플루오로알릴]카바메이트
- [0182] 참조예 4에서 제조한 5-브로모-2*H*-[1,2,4]트리아졸로[4,3-*a*]피리딘-3-온 96 mg, 참조예 2의 단계 2에서 제조한 터트-부틸 *N*-[3,3-다이플루오로-2-(하이드록시메틸)알릴]카바메이트 100 mg 및 트라이페닐포스핀 235 mg을 테트라하이드로퓨란 2.0 mL에 녹이고, 교반하며 0 °C로 냉각하였다. 반응혼합물에 다이아이소프로필 아조다이크아르복실레이트(DIAD) 176 μ L을 천천히 적가하고, 상온에서 6 시간 동안 교반하였다. 반응혼합물을 감압 농축하여 황색의 액상 잔사를 얻었다. 상기 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(전개용매: *n*-헥산/에틸 아세테이트 = 2/1)로 정제하여 황색 액상의 표제 화합물 206 mg (수율: 87.1 %)을 제조하였다.
- [0183] MS (ESI) *m/z*= 320.0 (M + H)⁺
- [0185] 참조예 10. 터트-부틸 *N*-[2-[(6-브로모-3-옥소-[1,2,4]트리아졸로[4,3-*a*]피리딘-2-일)메틸]-3,3-다이플루오로알릴]카바메이트
- [0186] 참조예 4에서 제조한 5-브로모-2*H*-[1,2,4]트리아졸로[4,3-*a*]피리딘-3-온 대신 참조예 3에서 제조한 6-브로모-2*H*-[1,2,4]트리아졸로[4,3-*a*]피리딘-3-온 96 mg을 사용한 것을 제외하고는, 상기 참조예 6과 동일한 방법으로 백색 고체의 표제 화합물 212 mg (수율: 100 %)을 제조하였다.
- [0187] MS (ESI) *m/z*= 320.0 (M + H)⁺

- [0189] 참조예 11. 터트-부틸 *N*-[2-[(7-브로모-3-옥소-[1,2,4]트리아졸로[4,3-*a*]피리딘-2-일)메틸]-3,3-다이플루오로-알릴]카바메이트
- [0190] 참조예 4에서 제조한 5-브로모-2*H*-[1,2,4]트리아졸로[4,3-*a*]피리딘-3-온 대신 참조예 5에서 제조한 7-브로모-2*H*-[1,2,4]트리아졸로[4,3-*a*]피리딘-3-온 96 mg을 사용한 것을 제외하고는, 상기 참조예 6과 동일한 방법으로 백색 고체의 표제 화합물 196 mg (수율: 93.0 %)을 제조하였다.
- [0191] MS (ESI) m/z = 320.0 (M + H)⁺
- [0193] 실시예 1. 2-[(2*E*)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일]-6-브로모[1,2,4]트리아졸로[4,3-*a*]피리딘-3(2*H*)-온 염산염
- [0194] 참조예 6에서 제조한 터트-부틸 *N*-[(*E*)-2-[(6-브로모-3-옥소-[1,2,4]트리아졸로[4,3-*a*]피리딘-2-일)메틸]-3-플루오로-알릴]카바메이트 20 mg을 다이클로로메탄 1.0 mL에 녹이고, 4M 다이옥산 HCl 용액 2.0 mL를 가하고, 상온에서 밤새 교반하였다. 반응혼합물을 여과한 후, 건조하여 백색 고체의 표제화합물 17 mg (수율: 100 %)을 제조하였다.
- [0195] ¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 8.01(s, 1H), 7.29-7.15(m, 2H), 7.12-7.05(m, 1H), 4.63(m, 2H), 3.68(m, 2H)
- [0197] 실시예 2. *N*-[4-[2-[(2*E*)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일]-3-옥소-2,3-다이하이드로[1,2,4]트리아졸로[4,3-*a*]피리딘-6-일]페닐]아세트아마이드
- [0198] 단계 1: 터트-부틸 (*E*)-2-((6-(4-아세트아미도페닐)-3-옥소-[1,2,4]트리아졸로[4,3-*a*]피리딘-2(3*H*)-일)메틸)-3-플루오로알릴]카바메이트
- [0199] 참조예 6에서 제조한 터트-부틸 *N*-[(*E*)-2-[(6-브로모-3-옥소-[1,2,4]트리아졸로[4,3-*a*]피리딘-2-일)메틸]-3-플루오로-알릴]카바메이트 30 mg 및 4-아세트아미도벤젠보론산 34 mg을 1,4-다이옥산 1.0 mL에 녹이고, 2 M 탄산나트륨 0.4 mL 및 팔라듐다이[1,1'-비스(다이페닐포스포노)페로센]다이클로라이드(PdCl₂(dppf)) 3 mg을 가하여, 90 °C에서 밤새 교반하였다. 반응혼합물을 셀라이트 패드로 여과한 후, 감압 하에서 농축하여 얻어진 잔사를 에틸 아세테이트에 녹여 증류수로 세척하고, 무수 황산마그네슘으로 건조한 후, 감압 농축하여 황색의 액상 잔사를 얻었다. 상기 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(전개용매: n-헥산/에틸 아세테이트 = 1/1)로 정제하여 표제화합물 29 mg (수율: 84.9 %)을 제조하였다.
- [0200] MS (ESI) m/z = 356.0 (M + H)⁺
- [0201] 단계 2: *N*-[4-[2-[(2*E*)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일]-3-옥소-2,3-다이하이드로[1,2,4]트리아졸로[4,3-*a*]피리딘-6-일]페닐]아세트아마이드
- [0202] 단계 1에서 제조한 터트-부틸 (*E*)-2-((6-(4-아세트아미도페닐)-3-옥소-[1,2,4]트리아졸로[4,3-*a*]피리딘-2(3*H*)-일)메틸)-3-플루오로알릴]카바메이트 29 mg을 다이클로로메탄 1.0 mL에 녹이고, 트라이플루오로아세트산 0.5 mL를 가한 후, 상온에서 밤새 교반하였다. 반응혼합물을 농축한 후, 다이클로로메탄을 가하고 탄산수소나트륨 수용액 및 소금물로 세척한 후, 무수 황산마그네슘으로 건조하고, 감압 농축하여 황색의 액상 잔사를 얻었다. 상기 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(전개용매: 다이클로로메탄/메탄올 = 10/1)로 정제하여 백색 고체의 표제화합물 11 mg (수율: 48.4 %)을 제조하였다.
- [0203] ¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 7.98(s, 1H), 7.66(m, 2H), 7.60(m, 1H), 7.55(m, 2H), 7.28(m, 1H), 7.26-7.09(m, 1H), 4.67(m, 2H), 3.72(m, 2H), 2.12(s, 3H)
- [0205] 실시예 3. 2-[(2*E*)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일]-6-[4-(메틸술포닐)페닐][1,2,4]트리아졸로[4,3-*a*]피리딘-3(2*H*)-온
- [0206] 실시예 2의 단계 1에서 4-아세트아미도벤젠보론산 대신 4-(메탄술포닐)페닐보론산 38 mg을 사용한 것을 제외하

고는, 상기 실시예 2와 동일한 방법으로 표제 화합물 20 mg (수율: 70.8 %)을 제조하였다.

- [0207] $^1\text{H-NMR}$ (MeOD, 400 MHz) δ 8.19(s, 1H), 8.04(m, 2H), 7.89(m, 2H), 7.67(d, 1H), 7.34(m, 1H), 7.31-7.11(d, 1H), 4.70(m, 2H), 3.74(m, 2H), 3.39(s, 3H)
- [0209] 실시예 4. 2-[(2E)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일]-6-[4-(몰폴린-4-일술폰닐)페닐][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3(2H)-온
- [0210] 실시예 2의 단계 1에서 4-아세트아미도벤젠보론산 대신 4-((4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐)술폰닐)몰폴린 66 mg을 사용한 것을 제외하고는, 상기 실시예 2와 동일한 방법으로 표제 화합물 9 mg (수율: 26.8 %)을 제조하였다.
- [0211] $^1\text{H-NMR}$ (MeOD, 400MHz) δ 8.21(s, 1H), 7.89(m, 4H), 7.70(m, 1H), 7.36(m, 1H), 7.32-7.11(m, 1H), 4.70(m, 2H), 3.75(m, 2H), 3.71(m, 4H), 2.99(m, 4H)
- [0213] 실시예 5. 2-[(2E)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일]-6-[4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3(2H)-온
- [0214] 실시예 2의 단계 1에서 4-아세트아미도벤젠보론산 대신 3-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐)-1-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-1,2,4-트리아졸 76 mg을 사용한 것을 제외하고는, 상기 실시예 2와 동일한 방법으로 표제 화합물 13 mg (수율: 48.5 %)을 제조하였다.
- [0215] $^1\text{H-NMR}$ (MeOD, 400MHz) δ 8.43(brs, 1H), 8.18(s, 1H), 8.14(m, 2H), 7.78(d, 2H), 7.72(d, 1H), 7.34(s, 1H), 7.32-7.13(m, 1H), 4.71(m, 2H), 3.76(m, 2H)
- [0217] 실시예 6. 2-[(2E)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일]-6-[3-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3(2H)-온
- [0218] 실시예 2의 단계 1에서 4-아세트아미도벤젠보론산 대신 3-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐)-1-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-1,2,4-트리아졸 76 mg을 사용한 것을 제외하고는, 상기 실시예 2와 동일한 방법으로 표제 화합물 14 mg (수율: 51.8 %)을 제조하였다.
- [0219] $^1\text{H-NMR}$ (MeOD, 400MHz) δ 8.45(brs, 1H), 8.31(m, 1H), 8.15(m, 1H), 8.05(m, 1H), 7.70(m, 2H), 7.61(m, 1H), 7.35-7.13(m, 2H), 4.71(m, 2H), 3.76(m, 2H)
- [0221] 실시예 7. 2-[(2E)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일]-6-[4-(1,2-옥사졸-3-일)페닐][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3(2H)-온 염산염
- [0222] 단계 1: 터트-부틸 N-[(E)-3-플루오로-2-[[6-(4-아이소옥사졸-3-일페닐)-3-옥소-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-2-일]메틸]알릴]카바메이트
- [0223] 참조예 6에서 제조한 터트-부틸 N-[(E)-2-[[6-(브로모-3-옥소-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-2-일)메틸]-3-플루오로-알릴]카바메이트 30 mg 및 3-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]아이소옥사졸 30 mg을 1,4-다이옥산 1.0 mL에 녹이고, 1 M 탄산칼슘 0.4 mL 및 팔라듐다이[1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로라이드($\text{PdCl}_2(\text{dppf})$) 2 mg을 가하여, 90 °C에서 밤새 교반하였다. 반응혼합물을 셀라이트 패드로 여과한 후, 감압 하에서 농축하여 얻어진 잔사를 에틸 아세테이트에 녹여 증류수로 세척하고, 무수 황산마그네슘으로 건조한 후, 감압 농축하여 황색의 액상 잔사를 얻었다. 상기 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(전개용매: n-헥산/에틸 아세테이트 = 1/1)로 정제하여 표제화합물 28 mg (수율: 78.8 %)을 제조하였다.
- [0224] MS (ESI) m/z = 366.1 (M + H)+
- [0225] 단계 2: 2-[(2E)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일]-6-[4-(1,2-옥사졸-3-일)페닐][1,2,4]트리아졸

로[4,3-a]피리딘-3(2H)-온 염산염

- [0226] 단계 1에서 제조한 터트-부틸 *N*-[(*E*)-3-플루오로-2-[[6-(4-아이소옥사졸-3-일페닐)-3-옥소-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-2-일]메틸]알릴]카바메이트 28 mg을 에틸 아세테이트 0.5 mL에 녹이고, 4M 다이옥산 HCl 용액 0.3 mL를 가하고, 상온에서 밤새 교반하였다. 반응혼합물을 여과한 후, 건조하여 미색 고체의 표제화합물 25 mg (수율: 100 %)을 제조하였다.
- [0227] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 9.04(s, 1H), 8.22(s, 1H), 7.99(d, 2H), 7.89(d, 2H), 7.73(d, 1H), 7.40(d, 1H), 7.24(s, 1H), 7.23(d, 1H), 4.68(s, 2H), 3.53(s, 2H)
- [0229] 실시예 8. *N*-[4-[2-[(2*E*)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일]-3-옥소-2,3-다이하이드로[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일]피리딘-2-일]아세트아마이드
- [0230] 실시예 2의 단계 1에서 4-아세트아미도벤젠보론산 대신 *N*-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피리딘-2-일)아세트아마이드 50 mg을 사용한 것을 제외하고는, 상기 실시예 2와 동일한 방법으로 표제 화합물 8 mg (수율: 29.9 %)을 제조하였다.
- [0231] ¹H-NMR (MeOD, 400MHz) δ 8.37(s, 1H), 8.36(m, 1H), 7.66(m, 1H), 7.38(m, 1H), 7.36-7.12(m, 1H), 7.33(m, 1H), 4.70(m, 2H), 3.75(m, 2H), 2.21(s, 3H)
- [0233] 실시예 9. 2-[(2*E*)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일]-6-[6-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3(2H)-온 염산염
- [0234] 실시예 7의 단계 1에서 3-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]아이소옥사졸 대신 2-(트라이플루오로메틸)피리딘-5-보론산 21 mg을 사용한 것을 제외하고는, 상기 실시예 7과 동일한 방법으로 미색 고체의 표제 화합물 10 mg (수율: 33.0 %)을 제조하였다.
- [0235] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 9.15(s, 1H), 8.46(s, 2H), 7.99(d, 1H), 7.75(d, 1H), 7.44(d, 1H), 7.24(d, 1H), 4.68(s, 2H), 3.56(s, 2H)
- [0237] 실시예 10. 2-[(2*E*)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일]-6-[6-(몰폴린-4-일)피리딘-3-일][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3(2H)-온
- [0238] 실시예 2의 단계 1에서 4-아세트아미도벤젠보론산 대신 6-(몰폴린-4-일)피리딘-3-보론산 피나콜 에스테르 55 mg을 사용한 것을 제외하고는, 상기 실시예 2와 동일한 방법으로 백색 고체의 표제 화합물 11 mg (수율: 37.8 %)을 제조하였다.
- [0239] ¹H-NMR (MeOD, 400MHz) δ 8.33(m, 1H), 7.96(s, 1H), 7.84(m, 1H), 7.56(m, 1H), 7.27(s, 1H), 7.24-7.07(m, 1H), 6.92(d, 1H), 4.64(m, 1H), 3.77(m, 4H), 3.70(m, 2H), 3.25(m, 4H)
- [0241] 실시예 11. 2-[(2*E*)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일]-6-[6-(몰폴린-4-일)피리딘-3-일][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3(2H)-온 염산염
- [0242] 실시예 7의 단계 1에서 3-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]아이소옥사졸 대신 6-(몰폴린-4-일)피리딘-3-보론산 피나콜 에스테르 33 mg을 사용한 것을 제외하고는, 상기 실시예 7과 동일한 방법으로 미색 고체의 표제 화합물 12 mg (수율: 38.0 %)을 제조하였다.
- [0243] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 8.44(s, 1H), 8.12(s, 1H), 8.06(d, 1H), 7.64(d, 1H), 7.35(d, 1H), 7.23(d, 1H), 7.06(d, 1H), 4.66(s, 2H), 3.72(s, 4H), 3.56-3.55(m, 6H)

- [0245] 실시예 12. 2-[(2*E*)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일]-6-(1,3-벤조다이옥솔-5-일)[1,2,4]트리아졸로[4,3-*a*]피리딘-3(2*H*)-온 염산염
- [0246] 실시예 7의 단계 1에서 3-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]아이소옥사졸 대신 3,4-(메틸렌다이옥시)페닐 보론산 19 mg을 사용한 것을 제외하고는, 상기 실시예 7과 동일한 방법으로 회색 고체의 표제 화합물 15 mg (수율: 52.8 %)을 제조하였다.
- [0247] ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 400MHz) δ 8.01(s, 1H), 7.61(d, 1H), 7.36(d, 1H), 7.34(s, 2H), 7.18(d, 1H), 7.00(d, 1H), 6.07(s, 2H), 4.65(s, 2H), 3.51(s, 2H)
- [0249] 실시예 13. 2-[(2*E*)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일]-6-(2,3-다이하이드로-1,4-벤조다이옥신-6-일)[1,2,4]트리아졸로[4,3-*a*]피리딘-3(2*H*)-온
- [0250] 실시예 2의 단계 1에서 4-아세트아미도벤젠보론산 대신 (2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]다이옥신-6-일)보론산 34 mg을 사용한 것을 제외하고는, 상기 실시예 2와 동일한 방법으로 백색 고체의 표제 화합물 9 mg (수율: 33.3 %)을 제조하였다.
- [0251] ¹H-NMR (MeOD, 400MHz) δ 7.96(s, 1H), 7.62(m, 1H), 7.34(m, 1H), 7.28-7.09(m, 3H), 6.95(m, 1H), 4.71(m, 2H), 4.30(s, 4H), 3.71(m, 2H)
- [0253] 실시예 14. 6-(2-아미노-1,3-벤조싸이아졸-5-일)-2-[(2*E*)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일][1,2,4]트리아졸로[4,3-*a*]피리딘-3(2*H*)-온
- [0254] 실시예 2의 단계 1에서 4-아세트아미도벤젠보론산 대신 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조[d]싸이아졸-2-아민 52 mg을 사용한 것을 제외하고는, 상기 실시예 2와 동일한 방법으로 백색 고체의 표제 화합물 10 mg (수율: 36.0 %)을 제조하였다.
- [0255] ¹H-NMR (MeOD, 400MHz) δ 8.07(s, 1H), 7.73(d, 1H), 7.68(d, 1H), 7.62(m, 1H), 7.38(d, 1H), 7.33(s, 1H), 7.31-7.13(m, 1H), 4.71(m, 2H), 3.75(m, 2H)
- [0257] 실시예 15. *N*-[5-[2-[(2*E*)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일]-3-옥소-2,3-다이하이드로[1,2,4]트리아졸로[4,3-*a*]피리딘-6-일]-1,3-벤조싸이아졸-2-일]아세트아마이드
- [0258] 실시예 2의 단계 1에서 4-아세트아미도벤젠보론산 대신 *N*-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조[d]싸이아졸-2-일]아세트아마이드 60 mg을 사용한 것을 제외하고는, 상기 실시예 2와 동일한 방법으로 백색 고체의 표제 화합물 9 mg (수율: 29.1 %)을 제조하였다.
- [0259] ¹H-NMR (MeOD, 400MHz) δ 8.06(s, 1H), 7.95-7.70(m, 2H), 7.67(d, 1H), 7.54(d, 1H), 7.33(s, 1H), 7.31-7.13(m, 1H), 4.71(m, 2H), 3.77(m, 2H), 2.28(s, 3H)
- [0261] 실시예 16. 2-[(2*E*)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일]-6-(2,1,3-벤조사다이아졸-5-일)[1,2,4]트리아졸로[4,3-*a*]피리딘-3(2*H*)-온
- [0262] 실시예 2의 단계 1에서 4-아세트아미도벤젠보론산 대신 벤조[c][1,2,5]옥사다이아졸-5-보론산 피나콜 에스테르 47 mg을 사용한 것을 제외하고는, 상기 실시예 2와 동일한 방법으로 백색 고체의 표제 화합물 13 mg (수율: 52.5 %)을 제조하였다.
- [0263] ¹H-NMR (MeOD, 400MHz) δ 8.30(s, 1H), 8.18(s, 1H), 8.02(m, 1H), 7.86(m, 1H), 7.76(m, 1H), 7.36(m, 1H), 7.32-7.11(m, 1H), 4.70(m, 2H), 3.74(m, 2H)

- [0265] 실시예 17. 6-[2-[(2E)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일]-3-옥소-2,3-다이하이드로[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일]-8-메틸-3,4-다이하이드로퀴놀린-2(1H)-온 염산염
- [0266] 실시예 7의 단계 1에서 3-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]아이소옥사졸 대신 8-메틸-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-보론산 피나콜 에스테르 32 mg을 사용한 것을 제외하고는, 상기 실시예 7과 동일한 방법으로 회색 고체의 표제 화합물 11 mg (수율: 35.1 %)을 제조하였다.
- [0267] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 9.55(s, 1H), 7.97(s, 1H), 7.61(d, 1H), 7.40(d, 2H), 7.31(d, 1H), 7.18(d, 1H), 6.84(s, 1H), 4.45(s, 2H), 3.64(s, 2H), 2.92(t, 2H), 2.48(t, 2H), 2.27(s, 3H)
- [0269] 실시예 18. *N*-[4-[2-[(2E)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일]-3-옥소-2,3-다이하이드로[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-5-일]페닐]아세트아마이드
- [0270] 실시예 2의 단계 1에서 터트-부틸 *N*-[(E)-2-[(6-브로모-3-옥소-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-2-일)메틸]-3-플루오로-알릴]카바메이트 대신 참조예 7에서 제조한 터트-부틸 *N*-[(E)-2-[(5-브로모-3-옥소-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-2-일)메틸]-3-플루오로-알릴]카바메이트 30 mg을 사용한 것을 제외하고는, 상기 실시예 2와 동일한 방법으로 백색 고체의 표제 화합물 8 mg (수율: 31.1 %)을 제조하였다.
- [0271] $^1\text{H-NMR}$ (MeOD, 400MHz) δ 7.63(m, 2H), 7.44(m, 2H), 7.26(m, 1H), 7.16(m, 1H), 7.13-7.05(m, 1H), 6.47(d, 1H), 4.59(m, 2H), 3.69(m, 2H), 2.14(s, 3H)
- [0273] 실시예 19. 2-[(2E)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일]-5-[4-(1,2-옥사졸-3-일)페닐][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3(2H)-온
- [0274] 실시예 2의 단계 1에서 터트-부틸 *N*-[(E)-2-[(6-브로모-3-옥소-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-2-일)메틸]-3-플루오로-알릴]카바메이트 대신 참조예 7에서 제조한 터트-부틸 *N*-[(E)-2-[(5-브로모-3-옥소-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-2-일)메틸]-3-플루오로-알릴]카바메이트 30 mg을 사용하고, 4-아세트아미도벤젠보론산 대신 3-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]아이소옥사졸 52 mg을 사용한 것을 제외하고는, 상기 실시예 2와 동일한 방법으로 백색 고체의 표제 화합물 13 mg (수율: 47.4 %)을 제조하였다.
- [0275] $^1\text{H-NMR}$ (MeOD, 400MHz) δ 8.76(s, 1H), 8.05(m, 1H), 7.94(d, 2H), 7.65(m, 2H), 7.31-7.18(m, 3H), 6.99(s, 1H), 6.58(m, 1H), 4.60(m, 2H), 3.59(m, 2H)
- [0277] 실시예 20. 2-[(2E)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일]-5-(1,3-벤조다이옥솔-5-일)[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3(2H)-온
- [0278] 실시예 2의 단계 1에서 터트-부틸 *N*-[(E)-2-[(6-브로모-3-옥소-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-2-일)메틸]-3-플루오로-알릴]카바메이트 대신 참조예 7에서 제조한 터트-부틸 *N*-[(E)-2-[(5-브로모-3-옥소-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-2-일)메틸]-3-플루오로-알릴]카바메이트 30 mg을 사용하고, 4-아세트아미도벤젠보론산 대신 3,4-(메틸렌다이옥시)페닐보론산 32 mg을 사용한 것을 제외하고는, 상기 실시예 2와 동일한 방법으로 백색 고체의 표제 화합물 17 mg (수율: 66.2 %)을 제조하였다.
- [0279] $^1\text{H-NMR}$ (MeOD, 400MHz) δ 7.26(s, 1H), 7.23-7.06(m, 2H), 6.99(s, 1H), 6.97(m, 1H), 6.87(m, 1H), 6.46(d, 1H), 6.02(s, 2H), 4.61(m, 2H), 3.70(m, 2H)
- [0281] 실시예 21. 2-[(2E)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일]-5-(2,1,3-벤족사다이아졸-5-일)[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3(2H)-온
- [0282] 실시예 2의 단계 1에서 터트-부틸 *N*-[(E)-2-[(6-브로모-3-옥소-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-2-일)메틸]-3-플루오로-알릴]카바메이트 대신 참조예 7에서 제조한 터트-부틸 *N*-[(E)-2-[(5-브로모-3-옥소-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-2-일)메틸]-3-플루오로-알릴]카바메이트 30 mg을 사용하고, 4-아세트아미도벤젠보론산 대신

벤조[c][1,2,5]옥사디아아졸-5-보론산 피나콜 에스테르 47 mg을 사용한 것을 제외하고는, 상기 실시예 2와 동일한 방법으로 백색 고체의 표제 화합물 15 mg (수율: 58.8 %)을 제조하였다.

[0283] $^1\text{H-NMR}$ (MeOD, 400MHz) δ 8.07(s, 1H), 7.88-7.67(m, 1H), 7.29(s, 1H), 7.23-7.03(m, 2H), 6.71(m, 1H), 4.61(m, 2H), 3.66(m, 2H)

[0285] 실시예 22. 2-[(2E)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일]-7-[3-(메틸술포닐)페닐][1,2,4]트리아아졸로[4,3-a]피리딘-3(2H)-온 염산염

[0286] 실시예 7의 단계 1에서 터트-부틸 N-[(E)-2-[(6-브로모-3-옥소-[1,2,4]트리아아졸로[4,3-a]피리딘-2-일)메틸]-3-플루오로-알릴]카바메이트 대신 참조예 8에서 제조한 터트-부틸 N-[(E)-2-[(7-브로모-3-옥소-[1,2,4]트리아아졸로[4,3-a]피리딘-2-일)메틸]-3-플루오로-알릴]카바메이트 25 mg을 사용하고, 3-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]아이소옥사졸 대신 3-(메탄술포닐)페닐보론산 19 mg을 사용한 것을 제외하고는, 상기 실시예 7과 동일한 방법으로 갈색 고체의 표제 화합물 9 mg (수율: 35.2 %)을 제조하였다.

[0287] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 8.32(s, 1H), 8.15(d, 1H), 8.03(d, 1H), 8.00(d, 1H), 7.79(t, 1H), 7.74(s, 1H), 7.25(d, 1H), 7.12(dd, 1H), 4.68(s, 2H), 3.53(s, 2H), 3.32(s, 3H)

[0289] 실시예 23. 2-[(2E)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일]-7-2-[(다이메틸아미노)메틸]페닐[1,2,4]트리아아졸로[4,3-a]피리딘-3(2H)-온 염산염

[0290] 실시예 7의 단계 1에서 터트-부틸 N-[(E)-2-[(6-브로모-3-옥소-[1,2,4]트리아아졸로[4,3-a]피리딘-2-일)메틸]-3-플루오로-알릴]카바메이트 대신 참조예 8에서 제조한 터트-부틸 N-[(E)-2-[(7-브로모-3-옥소-[1,2,4]트리아아졸로[4,3-a]피리딘-2-일)메틸]-3-플루오로-알릴]카바메이트 25 mg을 사용하고, 3-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]아이소옥사졸 대신 2-(N,N-다이메틸아미노메틸)페닐보론산 17 mg을 사용한 것을 제외하고는, 상기 실시예 7과 동일한 방법으로 황색 고체의 표제 화합물 10 mg (수율: 41.2 %)을 제조하였다.

[0291] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 7.97(d, 2H), 7.56(p, 2H), 7.37(dd, 2H), 7.25(s, 1H), 7.20(d, 1H), 6.61(d, 1H), 4.68(s, 2H), 4.28(s, 2H), 3.52(s, 2H), 2.55(s, 6H)

[0293] 실시예 24. 2-[(2E)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일]-7-[4-(몰폴린-4-일카르보닐)페닐][1,2,4]트리아아졸로[4,3-a]피리딘-3(2H)-온 염산염

[0294] 실시예 7의 단계 1에서 터트-부틸 N-[(E)-2-[(6-브로모-3-옥소-[1,2,4]트리아아졸로[4,3-a]피리딘-2-일)메틸]-3-플루오로-알릴]카바메이트 대신 참조예 8에서 제조한 터트-부틸 N-[(E)-2-[(7-브로모-3-옥소-[1,2,4]트리아아졸로[4,3-a]피리딘-2-일)메틸]-3-플루오로-알릴]카바메이트 25 mg을 사용하고, 3-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]아이소옥사졸 대신 4-(몰폴린-4-카르보닐)페닐보론산 피나콜 에스테르 29 mg을 사용한 것을 제외하고는, 상기 실시예 7과 동일한 방법으로 미색 고체의 표제 화합물 8 mg (수율: 28.8 %)을 제조하였다.

[0295] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 7.98(d, 1H), 7.86(d, 2H), 7.61(s, 1H), 7.54(d, 2H), 7.24(d, 1H), 7.05(d, 1H), 4.66(s, 2H), 3.62-3.56(m, 8H), 3.52(s, 2H)

[0297] 실시예 25. 2-[(2E)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일]-7-[4-(1,2-옥사졸-3-일)페닐][1,2,4]트리아아졸로[4,3-a]피리딘-3(2H)-온 염산염

[0298] 실시예 7의 단계 1에서 터트-부틸 N-[(E)-2-[(6-브로모-3-옥소-[1,2,4]트리아아졸로[4,3-a]피리딘-2-일)메틸]-3-플루오로-알릴]카바메이트 대신 참조예 8에서 제조한 터트-부틸 N-[(E)-2-[(7-브로모-3-옥소-[1,2,4]트리아아졸로[4,3-a]피리딘-2-일)메틸]-3-플루오로-알릴]카바메이트 30 mg을 사용한 것을 제외하고는, 상기 실시예 7과

동일한 방법으로 미색 고체의 표제 화합물 13 mg (수율: 43.1 %)을 제조하였다.

- [0299] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 9.05(s, 1H), 8.03(d, 2H), 7.97(t, 3H), 7.67(s, 1H), 7.26(s, 1H), 7.25(d, 1H), 7.09(d, 1H), 4.67(s, 2H), 3.53(s, 2H)
- [0301] 실시예 26. 2-[(2*E*)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일]-7-[3-(1*H*-피라졸-3-일)페닐][1,2,4]트리아아졸로[4,3-*a*]피리딘-3(2*H*)-온 염산염
- [0302] 실시예 7의 단계 1에서 터트-부틸 *N*-[(*E*)-2-[(6-브로모-3-옥소-[1,2,4]트리아아졸로[4,3-*a*]피리딘-2-일)메틸]-3-플루오로-알릴]카바메이트 대신 참조예 8에서 제조한 터트-부틸 *N*-[(*E*)-2-[(7-브로모-3-옥소-[1,2,4]트리아아졸로[4,3-*a*]피리딘-2-일)메틸]-3-플루오로-알릴]카바메이트 25 mg을 사용하고, 3-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]아이소옥사졸 대신 (3-(1*H*-피라졸-3-일)페닐)보론산 17 mg을 사용한 것을 제외하고는, 상기 실시예 7과 동일한 방법으로 미색 고체의 표제 화합물 8 mg (수율: 32.2 %)을 제조하였다.
- [0303] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 8.19(s, 1H), 7.98(d, 1H), 7.90(d, 1H), 7.76(d, 1H), 7.72(d, 1H), 7.64(s, 1H), 7.55(t, 1H), 7.26(d, 1H), 7.11(d, 1H), 6.89(s, 1H), 4.68(s, 2H), 3.55(t, 2H)
- [0305] 실시예 27. 2-[(2*E*)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일]-7-[4-(1,2,5-옥사다리아아졸-3-일)페닐][1,2,4]트리아아졸로[4,3-*a*]피리딘-3(2*H*)-온 염산염
- [0306] 실시예 7의 단계 1에서 터트-부틸 *N*-[(*E*)-2-[(6-브로모-3-옥소-[1,2,4]트리아아졸로[4,3-*a*]피리딘-2-일)메틸]-3-플루오로-알릴]카바메이트 대신 참조예 8에서 제조한 터트-부틸 *N*-[(*E*)-2-[(7-브로모-3-옥소-[1,2,4]트리아아졸로[4,3-*a*]피리딘-2-일)메틸]-3-플루오로-알릴]카바메이트 30 mg을 사용하고, 3-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]아이소옥사졸 대신 3-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-1,2,5-옥사다리아아졸 31 mg을 사용한 것을 제외하고는, 상기 실시예 7과 동일한 방법으로 미색 고체의 표제 화합물 14 mg (수율: 46.3 %)을 제조하였다.
- [0307] MS (ESI) m/z = 367.2 (M + H)⁺
- [0309] 실시예 28. 2-[(2*E*)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일]-7-[3-(5-사이클로프로필-1,2,4-옥사다리아아졸-3-일)페닐][1,2,4]트리아아졸로[4,3-*a*]피리딘-3(2*H*)-온 염산염
- [0310] 실시예 7의 단계 1에서 터트-부틸 *N*-[(*E*)-2-[(6-브로모-3-옥소-[1,2,4]트리아아졸로[4,3-*a*]피리딘-2-일)메틸]-3-플루오로-알릴]카바메이트 대신 참조예 8에서 제조한 터트-부틸 *N*-[(*E*)-2-[(7-브로모-3-옥소-[1,2,4]트리아아졸로[4,3-*a*]피리딘-2-일)메틸]-3-플루오로-알릴]카바메이트 25 mg을 사용하고, 3-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]아이소옥사졸 대신 5-사이클로프로필-3-[3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-1,2,4-옥사다리아아졸 29 mg을 사용한 것을 제외하고는, 상기 실시예 7과 동일한 방법으로 갈색 고체의 표제 화합물 13 mg (수율: 47.3 %)을 제조하였다.
- [0311] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 8.24(s, 1H), 8.04(d, 1H), 7.99(d, 2H), 7.70(t, 1H), 7.63(s, 1H), 7.25(d, 1H), 7.05(dd, 1H), 4.67(s, 2H), 3.53(s, 2H), 2.46-2.42(m, 1H), 1.32-1.29(m, 2H), 1.23-1.21(m, 2H)
- [0313] 실시예 29. 2-[(2*E*)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일]-7-[4-(5-사이클로프로필-1,2,4-옥사다리아아졸-3-일)페닐][1,2,4]트리아아졸로[4,3-*a*]피리딘-3(2*H*)-온 염산염
- [0314] 실시예 7의 단계 1에서 터트-부틸 *N*-[(*E*)-2-[(6-브로모-3-옥소-[1,2,4]트리아아졸로[4,3-*a*]피리딘-2-일)메틸]-3-플루오로-알릴]카바메이트 대신 참조예 8에서 제조한 터트-부틸 *N*-[(*E*)-2-[(7-브로모-3-옥소-[1,2,4]트리아아졸로[4,3-*a*]피리딘-2-일)메틸]-3-플루오로-알릴]카바메이트 25 mg을 사용하고, 3-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]아이소옥사졸 대신 5-사이클로프로필-3-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-1,2,4-옥사다리아아졸 29 mg을 사용한 것을 제외하고는, 상기 실시예 7과 동일한 방법으로

갈색 고체의 표제 화합물 14 mg (수율: 51.0 %)을 제조하였다.

- [0315] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.08(d, 2H), 7.99(t, 3H), 7.67(s, 1H), 7.25(d, 1H), 7.07(d, 1H), 4.68(s, 2H), 3.54(s, 2H), 2.43(p, 1H), 1.31(q, 2H), 1.22(q, 2H)
- [0317] 실시예 30. 2-[(2*E*)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일]-7-[6-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일][1,2,4]트리아졸로[4,3-*a*]피리딘-3(2*H*)-온 염산염
- [0318] 실시예 7의 단계 1에서 터트-부틸 *N*-[(*E*)-2-[(6-브로모-3-옥소-[1,2,4]트리아졸로[4,3-*a*]피리딘-2-일)메틸]-3-플루오로-알릴]카바메이트 대신 참조예 8에서 제조한 터트-부틸 *N*-[(*E*)-2-[(7-브로모-3-옥소-[1,2,4]트리아졸로[4,3-*a*]피리딘-2-일)메틸]-3-플루오로-알릴]카바메이트 30 mg을 사용하고, 3-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]아이소옥사졸 대신 2-(트라이플루오로메틸)피리딘-5-보론산 21 mg을 사용한 것을 제외하고는, 상기 실시예 7과 동일한 방법으로 미색 고체의 표제 화합물 15 mg (수율: 49.5 %)을 제조하였다.
- [0319] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 7.95(d, 1H), 7.35(d, 2H), 7.23(s, 1H), 7.22(d, 1H), 7.06(d, 1H), 6.86(d, 1H), 4.64(s, 2H), 3.52(d, 2H)
- [0321] 실시예 31. 2-[(2*E*)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일]-7-(6-메톡시피리딘-3-일)[1,2,4]트리아졸로[4,3-*a*]피리딘-3(2*H*)-온 염산염
- [0322] 실시예 7의 단계 1에서 터트-부틸 *N*-[(*E*)-2-[(6-브로모-3-옥소-[1,2,4]트리아졸로[4,3-*a*]피리딘-2-일)메틸]-3-플루오로-알릴]카바메이트 대신 참조예 8에서 제조한 터트-부틸 *N*-[(*E*)-2-[(7-브로모-3-옥소-[1,2,4]트리아졸로[4,3-*a*]피리딘-2-일)메틸]-3-플루오로-알릴]카바메이트 25 mg을 사용하고, 3-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]아이소옥사졸 대신 2-메톡시-5-피리디닐보론산 14 mg을 사용한 것을 제외하고는, 상기 실시예 7과 동일한 방법으로 미색 고체의 표제 화합물 11 mg (수율: 48.5 %)을 제조하였다.
- [0323] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.65(s, 1H), 8.16(dd, 1H), 7.96(t, 1H), 7.58(s, 1H), 7.24(d, 1H), 7.05(dd, 1H), 6.95(d, 1H), 4.66(s, 2H), 3.91(s, 3H), 3.52(d, 2H)
- [0325] 실시예 32. 2-[(2*E*)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일]-7-[6-(다이메틸아미노)피리딘-3-일][1,2,4]트리아졸로[4,3-*a*]피리딘-3(2*H*)-온 염산염
- [0326] 실시예 7의 단계 1에서 터트-부틸 *N*-[(*E*)-2-[(6-브로모-3-옥소-[1,2,4]트리아졸로[4,3-*a*]피리딘-2-일)메틸]-3-플루오로-알릴]카바메이트 대신 참조예 8에서 제조한 터트-부틸 *N*-[(*E*)-2-[(7-브로모-3-옥소-[1,2,4]트리아졸로[4,3-*a*]피리딘-2-일)메틸]-3-플루오로-알릴]카바메이트 25 mg을 사용하고, 3-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]아이소옥사졸 대신 6-(다이메틸아미노)피리딘-3-보론산 피나콜 에스테르 23 mg을 사용한 것을 제외하고는, 상기 실시예 7과 동일한 방법으로 황색 고체의 표제 화합물 9 mg (수율: 38.3 %)을 제조하였다.
- [0327] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.47(s, 1H), 8.20(s, 1H), 7.93(d, 1H), 7.57(s, 1H), 7.23(d, 1H), 7.05(d, 2H), 4.65(s, 2H), 3.70(s, 2H), 3.18(s, 6H)
- [0328]
- [0329] 실시예 33. 2-[(2*E*)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일]-7-[6-(몰폴린-4-일)피리딘-3-일][1,2,4]트리아졸로[4,3-*a*]피리딘-3(2*H*)-온 염산염
- [0330] 실시예 7의 단계 1에서 터트-부틸 *N*-[(*E*)-2-[(6-브로모-3-옥소-[1,2,4]트리아졸로[4,3-*a*]피리딘-2-일)메틸]-3-플루오로-알릴]카바메이트 대신 참조예 8에서 제조한 터트-부틸 *N*-[(*E*)-2-[(7-브로모-3-옥소-[1,2,4]트리아졸로[4,3-*a*]피리딘-2-일)메틸]-3-플루오로-알릴]카바메이트 30 mg을 사용하고, 3-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]아이소옥사졸 대신 6-(몰폴린-4-일)피리딘-3-보론산 피나콜 에스테르 33 mg을

사용한 것을 제외하고는, 상기 실시예 7과 동일한 방법으로 미색 고체의 표제 화합물 15 mg (수율: 47.5 %)을 제조하였다.

- [0331] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 7.98(d, 1H), 7.41(d, 2H), 7.33(s, 1H), 7.23(d, 1H), 7.17(s, 1H), 6.88(t, 1H), 5.34(s, 2H), 4.66(s, 2H), 3.56-3.52(m, 8H)
- [0333] 실시예 34. 2-[(2E)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일]-7-(1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3(2H)-온 염산염
- [0334] 실시예 7의 단계 1에서 터트-부틸 N-[(E)-2-[(6-브로모-3-옥소-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-2-일)메틸]-3-플루오로-알릴]카바메이트 대신 참조예 8에서 제조한 터트-부틸 N-[(E)-2-[(7-브로모-3-옥소-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-2-일)메틸]-3-플루오로-알릴]카바메이트 30 mg을 사용하고, 3-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]아이소옥사졸 대신 1-(터트-부톡시카보닐)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,2,5,6-테트라하이드로피리딘 35 mg을 사용한 것을 제외하고는, 상기 실시예 7과 동일한 방법으로 황색 고체의 표제 화합물 7 mg (수율: 24.8 %)을 제조하였다.
- [0335] $^1\text{H-NMR}$ (MeOD, 400 MHz) δ 7.82(d, 1H), 7.21(s, 1H), 7.20(d, 1H), 6.94(d, 1H), 6.49(s, 1H), 4.66(s, 2H), 3.92(s, 2H), 3.72(s, 2H), 3.48(t, 2H), 2.79(s, 2H)
- [0337] 실시예 35. 2-[(2E)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일]-7-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3(2H)-온 염산염
- [0338] 실시예 7의 단계 1에서 터트-부틸 N-[(E)-2-[(6-브로모-3-옥소-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-2-일)메틸]-3-플루오로-알릴]카바메이트 대신 참조예 8에서 제조한 터트-부틸 N-[(E)-2-[(7-브로모-3-옥소-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-2-일)메틸]-3-플루오로-알릴]카바메이트 25 mg을 사용하고, 3-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]아이소옥사졸 대신 7-아자인돌-3-보론산 피나콜 에스테르 23 mg을 사용한 것을 제외하고는, 상기 실시예 7과 동일한 방법으로 갈색 고체의 표제 화합물 10 mg (수율: 43.0 %)을 제조하였다.
- [0339] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.21(s, 1H), 7.97(d, 1H), 7.90-7.88(m, 2H), 7.61(s, 1H), 7.51(d, 1H), 7.26(d, 1H), 7.11(d, 1H), 4.67(s, 2H), 3.54(s, 2H)
- [0341] 실시예 36. 2-[(2E)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일]-7-(1,3-벤조다이옥솔-5-일)[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3(2H)-온 염산염
- [0342] 실시예 7의 단계 1에서 터트-부틸 N-[(E)-2-[(6-브로모-3-옥소-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-2-일)메틸]-3-플루오로-알릴]카바메이트 대신 참조예 8에서 제조한 터트-부틸 N-[(E)-2-[(7-브로모-3-옥소-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-2-일)메틸]-3-플루오로-알릴]카바메이트 30 mg을 사용하고, 3-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]아이소옥사졸 대신 3,4-(메틸렌다이옥시)페닐보론산 19 mg을 사용한 것을 제외하고는, 상기 실시예 7과 동일한 방법으로 미색 고체의 표제 화합물 16 mg (수율: 56.3 %)을 제조하였다.
- [0343] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 7.90(d, 1H), 7.45(d, 2H), 7.32(s, 1H), 7.21(d, 1H), 7.02(dd, 2H), 6.10(s, 2H), 4.63(s, 2H), 3.50(s, 2H)
- [0345] 실시예 37. 2-[(2E)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일]-7-(1H-인다졸-6-일)[1,2,4]트리아졸로[4,a]피리딘-3(2H)-온 염산염
- [0346] 실시예 7의 단계 1에서 터트-부틸 N-[(E)-2-[(6-브로모-3-옥소-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-2-일)메틸]-3-플루오로-알릴]카바메이트 대신 참조예 8에서 제조한 터트-부틸 N-[(E)-2-[(7-브로모-3-옥소-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-2-일)메틸]-3-플루오로-알릴]카바메이트 25 mg을 사용하고, 3-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]아이소옥사졸 대신 1H-인다졸-6-보론산 15 mg을 사용한 것을 제외하고는, 상기

실시에 7과 동일한 방법으로 갈색 고체의 표제 화합물 7 mg (수율: 30.1 %)을 제조하였다.

- [0347] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.44(d, 1H), 8.33(d, 1H), 8.26(s, 1H), 7.90(d, 1H), 7.47(s, 1H), 7.25(d, 1H), 7.23(dd, 1H), 7.15(d, 1H), 4.64(s, 2H), 3.54(s, 2H)
- [0349] 실시예 38. 2-[(2*E*)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일]-7-(2,1,3-벤조사다이아졸-5-일)[1,2,4]트라이아졸로[4,3-*a*]피리딘-3(2*H*)-온 염산염
- [0350] 실시예 7의 단계 1에서 터트-부틸 *N*-[(*E*)-2-[(6-브로모-3-옥소-[1,2,4]트라이아졸로[4,3-*a*]피리딘-2-일)메틸]-3-플루오로-알릴]카바메이트 대신 참조예 8에서 제조한 터트-부틸 *N*-[(*E*)-2-[(7-브로모-3-옥소-[1,2,4]트라이아졸로[4,3-*a*]피리딘-2-일)메틸]-3-플루오로-알릴]카바메이트 30 mg을 사용하고, 3-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]아이소옥사졸 대신 벤조[*c*][1,2,5]옥사다이아졸-5-보론산 피나콜 에스테르 28 mg을 사용한 것을 제외하고는, 상기 실시예 7과 동일한 방법으로 황색 고체의 표제 화합물 16 mg (수율: 56.6 %)을 제조하였다.
- [0351] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.54(s, 1H), 8.20(d, 1H), 8.09(d, 1H), 8.03(d, 1H), 7.87(s, 1H), 7.25(d, 1H), 7.20(d, 1H), 4.68(s, 2H), 3.52(s, 2H)
- [0353] 실시예 39. 2-[(2*E*)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일]-7-(1*H*-벤조트라이아졸-6-일)[1,2,4]트라이아졸로[4,3-*a*]피리딘-3(2*H*)-온 염산염
- [0354] 실시예 7의 단계 1에서 터트-부틸 *N*-[(*E*)-2-[(6-브로모-3-옥소-[1,2,4]트라이아졸로[4,3-*a*]피리딘-2-일)메틸]-3-플루오로-알릴]카바메이트 대신 참조예 8에서 제조한 터트-부틸 *N*-[(*E*)-2-[(7-브로모-3-옥소-[1,2,4]트라이아졸로[4,3-*a*]피리딘-2-일)메틸]-3-플루오로-알릴]카바메이트 25 mg을 사용하고, 3-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]아이소옥사졸 대신 1*H*-벤조[*d*][1,2,3]트라이아졸-5-일보론산 피나콜 에스테르 23 mg을 사용한 것을 제외하고는, 상기 실시예 7과 동일한 방법으로 황색 고체의 표제 화합물 9 mg (수율: 38.6 %)을 제조하였다.
- [0355] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.11-8.05(m, 2H), 7.99(d, 2H), 7.68(s, 1H), 7.26(d, 1H), 7.16(s, 1H), 4.66(s, 2H), 3.55(s, 2H)
- [0357] 실시예 40. 2-[(2*E*)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일]-7-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일)[1,2,4]트라이아졸로[4,3-*a*]피리딘-3(2*H*)-온 염산염
- [0358] 실시예 7의 단계 1에서 터트-부틸 *N*-[(*E*)-2-[(6-브로모-3-옥소-[1,2,4]트라이아졸로[4,3-*a*]피리딘-2-일)메틸]-3-플루오로-알릴]카바메이트 대신 참조예 8에서 제조한 터트-부틸 *N*-[(*E*)-2-[(7-브로모-3-옥소-[1,2,4]트라이아졸로[4,3-*a*]피리딘-2-일)메틸]-3-플루오로-알릴]카바메이트 25 mg을 사용하고, 3-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]아이소옥사졸 대신 4-(테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘 23 mg을 사용한 것을 제외하고는, 상기 실시예 7과 동일한 방법으로 황색 고체의 표제 화합물 10 mg (수율: 43.0 %)을 제조하였다.
- [0359] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.36(d, 1H), 8.02(d, 1H), 7.64(d, 1H), 7.59(s, 1H), 7.30(d, 1H), 7.27(d, 1H), 7.05(dd, 1H), 6.61(s, 1H), 4.69(s, 2H), 3.62(s, 2H)
- [0361] 실시예 41. 7-[2-[(2*E*)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일]-3-옥소-2,3-다이하이드로[1,2,4]트라이아졸로[4,3-*a*]피리딘-7-일]-1,4-다이하이드로-2*H*-3,1-벤조사진-2-온 염산염
- [0362] 실시예 7의 단계 1에서 터트-부틸 *N*-[(*E*)-2-[(6-브로모-3-옥소-[1,2,4]트라이아졸로[4,3-*a*]피리딘-2-일)메틸]-3-플루오로-알릴]카바메이트 대신 참조예 8에서 제조한 터트-부틸 *N*-[(*E*)-2-[(7-브로모-3-옥소-[1,2,4]트라이아졸로[4,3-*a*]피리딘-2-일)메틸]-3-플루오로-알릴]카바메이트 30 mg을 사용하고, 3-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-

1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]아이소옥사졸 대신 2-옥소-2,4-다이하이드로벤조[d][1,3]옥사진-7-보론산 피나콜 에스테르 31 mg을 사용한 것을 제외하고는, 상기 실시예 7과 동일한 방법으로 갈색 고체의 표제 화합물 13 mg (수율: 42.7 %)을 제조하였다.

[0363] $^1\text{H-NMR}$ (MeOD, 400 MHz) δ 7.94(t, 1H), 7.61(dd, 1H), 7.53(d, 1H), 7.41(s, 1H), 7.33(d, 1H), 7.15(d, 1H), 7.02(t, 1H), 5.38(s, 2H), 4.69(s, 2H), 3.74(s, 2H)

[0365] 실시예 42. 6-[2-[(2E)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일]-3-옥소-2,3-다이하이드로[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-7-일]-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온 염산염

[0366] 실시예 7의 단계 1에서 터트-부틸 N-[(E)-2-[(6-브로모-3-옥소-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-2-일)메틸]-3-플루오로-알릴]카바메이트 대신 참조예 8에서 제조한 터트-부틸 N-[(E)-2-[(7-브로모-3-옥소-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-2-일)메틸]-3-플루오로-알릴]카바메이트 30 mg을 사용하고, 3-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]아이소옥사졸 대신 6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온 31 mg을 사용한 것을 제외하고는, 상기 실시예 7과 동일한 방법으로 미색 고체의 표제 화합물 12 mg (수율: 39.4 %)을 제조하였다.

[0367] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 10.89(s, 1H), 7.95(d, 1H), 7.35(d, 2H), 7.23(s, 1H), 7.22(d, 1H), 7.06(d, 1H), 6.86(d, 1H), 4.64(s, 4H), 3.52(d, 2H)

[0369] 실시예 43. 6-[2-[(2E)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일]-3-옥소-2,3-다이하이드로[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-7-일]-8-메틸-3,4-다이하이드로퀴놀린-2(1H)-온 염산염

[0370] 실시예 7의 단계 1에서 터트-부틸 N-[(E)-2-[(6-브로모-3-옥소-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-2-일)메틸]-3-플루오로-알릴]카바메이트 대신 참조예 8에서 제조한 터트-부틸 N-[(E)-2-[(7-브로모-3-옥소-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-2-일)메틸]-3-플루오로-알릴]카바메이트 30 mg을 사용하고, 3-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]아이소옥사졸 대신 8-메틸-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-보론산 피나콜 에스테르 32 mg을 사용한 것을 제외하고는, 상기 실시예 7과 동일한 방법으로 갈색 고체의 표제 화합물 16 mg (수율: 51.0 %)을 제조하였다.

[0371] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9.63(s, 1H), 7.92(d, 1H), 7.50(d, 2H), 7.46(s, 1H), 7.24(d, 1H), 7.02(d, 1H), 4.64(s, 2H), 3.53(s, 2H), 2.94(t, 2H), 2.49(t, 2H), 2.28(s, 3H)

[0373] 실시예 44. 2-[(2E)-2-(아미노메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-일]-7-(4-메틸-3,4-다이하이드로-2H-1,4-벤족사진-7-일)[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3(2H)-온 염산염

[0374] 실시예 7의 단계 1에서 터트-부틸 N-[(E)-2-[(6-브로모-3-옥소-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-2-일)메틸]-3-플루오로-알릴]카바메이트 대신 참조예 8에서 제조한 터트-부틸 N-[(E)-2-[(7-브로모-3-옥소-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-2-일)메틸]-3-플루오로-알릴]카바메이트 25 mg을 사용하고, 3-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]아이소옥사졸 대신 4-메틸-7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3,4-다이하이드로-2H-1,4-벤족사진 26 mg을 사용한 것을 제외하고는, 상기 실시예 7과 동일한 방법으로 황색 고체의 표제 화합물 6 mg (수율: 23.8 %)을 제조하였다.

[0375] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 7.84(d, 1H), 7.35(s, 1H), 7.27(dd, 1H), 7.24(d, 1H), 7.15(s, 1H), 6.98(d, 1H), 6.77(d, 1H), 4.62(s, 2H), 4.25(t, 2H), 3.55-3.36(m, 2H), 3.34(s, 2H), 2.91(s, 3H)

[0377] 실시예 45. 2-[2-(아미노메틸)-3,3-다이플루오로-알릴]-5-브로모-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-온

[0378] 참조예 9에서 제조한 터트-부틸 N-[2-[(5-브로모-3-옥소-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-2-일)메틸]-3,3-다이플루오로-알릴]카바메이트 50 mg을 다이클로로메탄 2.0 mL에 녹이고, 트라이플루오로아세트산 0.2 mL를 가한

후, 상온에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응혼합물을 농축한 후, 다이클로로메탄을 가하고 탄산수소나트륨 수용액 및 소금물로 세척한 후, 무수 황산마그네슘으로 건조하고, 감압 농축하여 황색의 액상 잔사를 얻었다. 상기 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(전개용매: 다이클로로메탄/메탄올 = 10/1)로 정제하여 백색 고체의 표제 화합물 29 mg (수율: 74.8 %)을 제조하였다.

[0379] $^1\text{H-NMR}$ (MeOD, 400 MHz) δ 7.15(d, 1H), 7.04(t, 1H), 6.81(d, 1H), 4.75(s, 2H), 3.72(s, 2H)

[0381] 실시예 46. 2-[2-(아미노메틸)-3,3-다이플루오로-알릴]-6-브로모-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-온

[0382] 터트-부틸 *N*-[2-[(5-브로모-3-옥소-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-2-일)메틸]-3,3-다이플루오로-알릴]카바메이트 대신 참조예 10에서 제조한 터트-부틸 *N*-[2-[(6-브로모-3-옥소-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-2-일)메틸]-3,3-다이플루오로-알릴]카바메이트 50 mg을 사용한 것을 제외하고는, 상기 실시예 45와 동일한 방법으로 백색 고체의 표제 화합물 20 mg (수율: 48.7 %)을 제조하였다.

[0383] $^1\text{H-NMR}$ (MeOD, 400 MHz) δ 8.08(s, 1H), 7.34(d, 1H), 7.19(d, 1H), 4.78(s, 2H), 3.72(s, 2H)

[0385] 실시예 47. 2-[2-(아미노메틸)-3,3-다이플루오로-알릴]-7-브로모-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-온

[0386] 터트-부틸 *N*-[2-[(5-브로모-3-옥소-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-2-일)메틸]-3,3-다이플루오로-알릴]카바메이트 대신 참조예 11에서 제조한 터트-부틸 *N*-[2-[(7-브로모-3-옥소-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-2-일)메틸]-3,3-다이플루오로-알릴]카바메이트 50 mg을 사용한 것을 제외하고는, 상기 실시예 45와 동일한 방법으로 백색 고체의 표제 화합물 36 mg (수율: 92.2 %)을 제조하였다.

[0387] $^1\text{H-NMR}$ (MeOD, 400 MHz) δ 7.78(d, 1H), 7.52(s, 1H), 6.80(d, 1H), 4.76(s, 2H), 3.73(s, 2H)

[0389] 실시예 48. 2-[2-(아미노메틸)-3,3-다이플루오로-알릴]-7-(4-메틸술폰닐페닐)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-온

[0390] 단계 1: 터트-부틸 *N*-[3,3-다이플루오로-2-[[7-(4-메틸술폰닐페닐)-3-옥소-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-2-일]메틸]알릴]카바메이트

[0391] 참조예 11에서 제조한 터트-부틸 *N*-[2-[(7-브로모-3-옥소-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-2-일)메틸]-3,3-다이플루오로-알릴]카바메이트 50 mg 및 4-(메탄술폰닐)페닐보론산 29 mg을 1,4-다이옥산 1.0 mL에 녹이고, 1 M 탄산칼륨 358 μL 및 팔라듐다이[1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로라이드($\text{PdCl}_2(\text{dppf})$) 3 mg을 가하여, 90 $^\circ\text{C}$ 에서 밤새 교반하였다. 반응혼합물을 셀라이트 패드로 여과한 후, 감압 하에서 농축하여 얻어진 잔사를 에틸 아세테이트에 녹여 증류수로 세척하고, 무수 황산마그네슘으로 건조한 후, 감압 농축하여 황색의 액상 잔사를 얻었다. 상기 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(전개용매: *n*-헥산/에틸 아세테이트 = 1/2)로 정제하여 표제화합물 57 mg (수율: 96.1 %)을 제조하였다.

[0392] MS (ESI) m/z = 395.1 (M + H)⁺

[0393] 단계 2: 2-[2-(아미노메틸)-3,3-다이플루오로-알릴]-4-[3-(4-메틸술폰닐페닐)페닐]-1,2,4-트리아졸-3-온

[0394] 단계 1에서 제조한 터트-부틸 *N*-[3,3-다이플루오로-2-[[7-(4-메틸술폰닐페닐)-3-옥소-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-2-일]메틸]알릴]카바메이트 57 mg을 다이클로로메탄 2.0 mL에 녹이고, 트라이플루오로아세트산 0.2 mL를 가한 후, 상온에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 반응혼합물을 농축한 후, 다이클로로메탄을 가하고 탄산수소나트륨 수용액 및 소금물로 세척한 후, 무수 황산마그네슘으로 건조하고, 감압 농축하여 황색의 액상 잔사를 얻었다. 상기 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(전개용매: 다이클로로메탄/메탄올 = 10/1)로 정제하여 표제화합물 35 mg (수율: 74.0 %)을 제조하였다.

[0395] $^1\text{H-NMR}$ (MeOD, 400 MHz) δ 8.05(d, 2H), 7.95(d, 3H), 7.54(s, 1H), 7.06(d, 1H), 4.82(s, 2H), 3.77(s, 2H), 3.17(s, 3H)

- [0397] 실시예 49. 2-[2-(아미노메틸)-3,3-다이플루오로-알릴]-7-(4-피페라진-1-일페닐)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-온
- [0398] 실시예 48의 단계 1에서 4-(메탄술포닐)페닐보론산 대신 터트-부틸 4-[4-(테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]피페라진-1-카르복실레이트 56 mg을 사용한 것을 제외하고는, 상기 실시예 48과 동일한 방법으로 표제 화합물 32 mg (수율: 66.6 %)을 제조하였다.
- [0399] $^1\text{H-NMR}$ (MeOD, 400 MHz) δ 7.86(d, 1H), 7.68(d, 2H), 7.35(s, 1H), 7.13(d, 2H), 7.05(d, 1H), 4.79(s, 2H), 3.75(s, 2H), 3.53(s, 4H), 3.40(s, 4H)
- [0401] 실시예 50. 2-[2-(아미노메틸)-3,3-다이플루오로-알릴]-7-[6-(트라이플루오로메틸)-3-피리딜]-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-온
- [0402] 실시예 48의 단계 1에서 4-(메탄술포닐)페닐보론산 대신 2-(트라이플루오로메틸)피리딘-5-보론산 27 mg을 사용한 것을 제외하고는, 상기 실시예 48과 동일한 방법으로 표제 화합물 29 mg (수율: 62.7 %)을 제조하였다.
- [0403] $^1\text{H-NMR}$ (MeOD, 400 MHz) δ 9.08(s, 1H), 8.38(d, 1H), 8.00(d, 1H), 7.95(d, 1H), 7.66(s, 1H), 7.10(d, 1H), 4.83(s, 2H), 3.77(s, 2H)
- [0405] 실시예 51. 2-[2-(아미노메틸)-3,3-다이플루오로-알릴]-7-[6-(다이메틸아미노)-3-피리딜]-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-온
- [0406] 실시예 48의 단계 1에서 4-(메탄술포닐)페닐보론산 대신 6-(다이메틸아미노)피리딘-3-보론산 피나콜 에스테르 36 mg을 사용한 것을 제외하고는, 상기 실시예 48과 동일한 방법으로 표제 화합물 31 mg (수율: 71.7 %)을 제조하였다.
- [0407] $^1\text{H-NMR}$ (MeOD, 400 MHz) δ 8.36(s, 1H), 8.22(d, 1H), 7.90(d, 1H), 7.46(s, 1H), 7.18(d, 1H), 7.02(d, 1H), 4.80(s, 2H), 3.76(s, 2H), 3.30(s, 6H)
- [0409] 실시예 52. 2-[2-(아미노메틸)-3,3-다이플루오로-알릴]-7-(1,3-벤조다이옥솔-5-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-온
- [0410] 실시예 48의 단계 1에서 4-(메탄술포닐)페닐보론산 대신 3,4-(메틸렌다이옥시)페닐보론산 24 mg을 사용한 것을 제외하고는, 상기 실시예 48과 동일한 방법으로 표제 화합물 29 mg (수율: 67.1 %)을 제조하였다.
- [0411] $^1\text{H-NMR}$ (MeOD, 400 MHz) δ 7.88(d, 1H), 7.35(s, 1H), 7.25(d, 2H), 7.02(d, 1H), 6.95(d, 1H), 6.05(s, 2H), 4.79(s, 2H), 3.74(s, 2H)
- [0413] 실시예 53. 6-[2-[2-(아미노메틸)-3,3-다이플루오로-알릴]-3-옥소-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-7-일]-8-메틸-3,4-다이하이드로-1H-퀴놀린-2-온
- [0414] 실시예 48의 단계 1에서 4-(메탄술포닐)페닐보론산 대신 8-메틸-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-보론산 피나콜 에스테르 41 mg을 사용한 것을 제외하고는, 상기 실시예 48과 동일한 방법으로 표제 화합물 33 mg (수율: 68.8 %)을 제조하였다.
- [0415] $^1\text{H-NMR}$ (MeOD, 400 MHz) δ 7.87(d, 1H), 7.43(s, 2H), 7.38(s, 1H), 7.05(d, 1H), 4.80(s, 2H), 3.75(s, 2H), 3.02(t, 2H), 2.60(t, 2H), 2.33(s, 2H)
- [0417] 실시예 54. 6-[2-[2-(아미노메틸)-3,3-다이플루오로-알릴]-3-옥소-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-7-일]-1-

메틸-3,4-다이하이드로퀴놀린-2-온

[0418] 실시예 48의 단계 1에서 4-(메탄술포닐)페닐보론산 대신 (1-메틸-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일)보론산 피나콜 에스테르 41 mg을 사용한 것을 제외하고는, 상기 실시예 48과 동일한 방법으로 표제 화합물 35 mg (수율: 73.0 %)을 제조하였다.

[0419] $^1\text{H-NMR}$ (MeOD, 400 MHz) δ 7.92(d, 1H), 7.68(d, 1H), 7.64(s, 1H), 7.44(s, 1H), 7.25(d, 1H), 7.09(d, 1H), 4.80(s, 2H), 3.75(s, 2H), 3.40(s, 3H), 3.02(t, 2H), 2.68(t, 2H)

[0421] 실시예 55. 2-[2-(아미노메틸)-3,3-다이플루오로-알릴]-7-(1-에틸피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-온

[0422] 실시예 48의 단계 1에서 4-(메탄술포닐)페닐보론산 대신 1-에틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 32 mg을 사용한 것을 제외하고는, 상기 실시예 48과 동일한 방법으로 표제 화합물 35 mg (수율: 87.2 %)을 제조하였다.

[0423] $^1\text{H-NMR}$ (MeOD, 400 MHz) δ 8.21(s, 1H), 7.96(s, 1H), 7.80(d, 1H), 7.32(s, 1H), 6.96(d, 1H), 4.76(s, 2H), 4.23(d, 2H), 3.75(s, 2H), 1.50(t, 3H)

[0425] 시험예 1: 아민옥시다제들에 대한 활성 평가

[0426] 본 발명에 따른 화합물들의 제조합 인간 VAP-1(recombinant human VAP-1, R&D systems)에 대한 활성을 Amplex Red Hydrogen Peroxide Assay Kit (Molecular Probes, Invitrogen, USA)를 사용하여 HRP (horseradish peroxidase) 커플링된 반응에서 과산화수소의 레벨을 측정함으로써 평가하였다. 시험은 상온에서 진행하였으며, 벤질아민(benzylamine)을 기질로 사용하였다. HRP 커플링 반응에서 10-아세틸-3,7-다이하이드록시페녹사진(10-acetyl-3,7-dihydroxyphenoxazine, Amplex Red reagent)의 과산화수소 산화는 고도의 형광성 화합물인 레조루핀(resorufin)을 생성한다. 간단하게, 시험 화합물은 다이메틸 설펑사이드(DMSO)에 20 mM 농도로 용해시켰다. 투여량-반응 측정은 DMSO에서 1:3 연속 희석을 만들어 8점 곡선을 생성시켰다. 상부 농도는 화합물의 효능에 따라 조절되었고, 이어 반응 완충액으로 희석하여 <1% 최종 DMSO 농도를 얻었다. 검정 96 웰 플레이트에 50mM의 나트륨 포스페이트 완충액(pH7.4) 내의 정제된 인간 VAP-1을 각 웰에 첨가하였다. DMSO에 용해된 테스트 화합물들은 37°C에서 30분간 인간 VAP-1 효소와 인큐베이션하였다. 30분 배양 후, 50mM 나트륨 포스페이트 완충액(pH7.4)으로 제조된 200uM Amplex Red reagent, 1mM 벤질아민, 및 1 U/mL HRP를 함유하는 반응 혼합물을 각 웰에 첨가하였다. 형광은 545 nm에서 여기하여 590 nm에서 방출하는 조건에서 1-2시간 동안 몇 개의 시점에서 마이크로플레이트 리더기(Flexstation3, Molecular Devices)를 사용하여 측정하였다. 화합물에 의한 억제 억제 없는 대조군과 비교하여 신호의 % 감소로서 측정하였다(오직 희석된 DMSO). 데이터는 4개 변수 로지스틱 모델(logistic model)에 고정되었고, GraphPad Prism 프로그램을 사용하여 IC_{50} 값을 산출하였다.

[0427] 또한, 본 발명에 따른 화합물들의 제조합 인간 MAO-A(monoamine oxidase-A, Sigma-Aldrich) 및 제조합 인간 MAO-B(monoamine oxidase-B, Sigma-Aldrich)에 대한 활성을 기질로서 0.5 mM 티라민(tyramine) 및 1 mM 벤질아민을 각각 사용하여, 제조합 인간 VAP-1에 대한 활성 평가방법과 유사한 방법으로 평가하였다. 또한, 본 발명에 따른 화합물들의 제조합 인간 DAO(diamine oxidase, R&D systems)에 대한 활성을 기질로서 1 mM 푸트레신(putrescine)을 각각 사용하여 제조합 인간 VAP-1에 대한 활성 평가방법과 유사한 방법으로 평가하였다.

[0428] 상기와 같이 효소에 대한 활성을 평가하여 얻어진 결과는 다음 표 1과 같다.

표 1

실시예	저해 활성 (IC_{50} , nM)			
	human VAP-1	MAO-A	MAO-B	DAO
2	6.2	68,400	1,780	<100
3	3.6	>100,000	231	<100
4	6.2	>100,000	>10,000	<100
5	2.0	>100,000	1,450	<100
6	2.1	>100,000	73	<100

10	6.6	>100,000	64	<100
14	6.2	>100,000	69	<100
15	9.3	>100,000	597	<100
16	4.5	10,200	52	<100
22	0.7	>100,000	180	12
23	7.0	>10,000	>10,000	37
24	0.6	>100,000	>10,000	14
47	7.0	>100,000	>100,000	42,000
48	0.1	>100,000	800	100
49	1.6	>100,000	53,000	390
51	0.4	>100,000	150	17
53	0.2	>100,000	320	12
54	0.1	>100,000	170	22
55	0.4	>100,000	5,100	1,800

[0430] 상기 표 1의 결과로부터, 본 발명에 따른 화합물들은 다양한 아민옥시다제 중 VAP-1에 대한 우수한 선택적 억제 활성을 가짐을 알 수 있다.