

	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2017-0044204 (43) 공개일자 2017년04월24일
(51) 국제특허분류(Int. Cl.) <i>C07D 401/12</i> (2006.01) <i>A61K 31/4192</i> (2006.01) <i>A61K 31/4439</i> (2006.01) <i>C07C 233/69</i> (2006.01) <i>C07C 233/78</i> (2006.01) <i>C07C 275/28</i> (2006.01) <i>C07D 213/63</i> (2006.01) <i>C07D 213/74</i> (2006.01) <i>C07D 401/04</i> (2006.01) (52) CPC특허분류 <i>C07D 401/12</i> (2013.01) <i>A61K 31/4192</i> (2013.01) (21) 출원번호 10-2017-7008975 (22) 출원일자(국제) 2015년09월03일 심사청구일자 없음 (85) 번역문제출일자 2017년03월31일 (86) 국제출원번호 PCT/GB2015/052546 (87) 국제공개번호 WO 2016/034882 국제공개일자 2016년03월10일 (30) 우선권주장 1415569.1 2014년09월03일 영국(GB)		(71) 출원인 씨4엑스 디스커버리 리미티드 영국 맨체스터 엠1 3엘디 포틀랜드 스트리트 53 맨체스터 원 스위트 4비 (72) 발명자 블랜니 엠마 루이스 영국 맨체스터 엠1 3엘디 포틀랜드 스트리트 53 맨체스터 원 스위트 4비 씨4엑스 디스커버리 리미티드 마틴 배리 필립 영국 맨체스터 엠1 3엘디 포틀랜드 스트리트 53 맨체스터 원 스위트 4비 씨4엑스 디스커버리 리미티드 (뒷면에 계속) (74) 대리인 리엔목특허법인

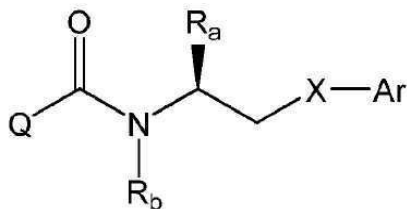
전체 청구항 수 : 총 29 항

(54) 발명의 명칭 **오렉신-1 수용체의 억제제로서의 치료 화합물**

(57) 요약

본 발명은 오렉신-1 수용체의 억제제인 화합물에 관한 것이다. 이 화합물은 본원에 정의된 하기 구조 화학식 I을 갖는다. 또한 본 발명은 이러한 화합물의 제조 방법, 이를 포함하는 제약 조성물, 및 오렉신-1 수용체 활성화와 연관된 질환 또는 장애의 치료에 있어서의 이의 용도에 관한 것이다.

[화학식 I]



(52) CPC특허분류

A61K 31/4439 (2013.01)

C07C 233/69 (2013.01)

C07C 233/78 (2013.01)

C07C 275/28 (2013.01)

C07D 213/63 (2013.01)

C07D 213/74 (2013.01)

C07D 401/04 (2013.01)

(72) 발명자

노완 토어스텐

영국 맨체스터 엠1 3엘디 포틀랜드 스트리트 53 맨
체스터 원 스위트 4비 씨4엑스 디스커버리 리미티
드

왓슨 마틴 존

영국 맨체스터 엠1 3엘디 포틀랜드 스트리트 53 맨
체스터 원 스위트 4비 씨4엑스 디스커버리 리미티
드

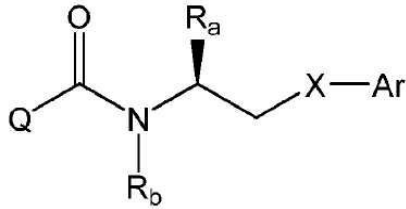
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물, 또는 이의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물:

[화학식 I]



(여기서,

R_a 는 에틸, 프로필, 이소프로필, 시클로프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, t-부틸, 또는 시클로프로필메틸 (이들 각각은 1개 이상의 플루오로로 임의로 치환됨)이며;

R_b 는

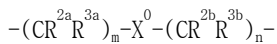
(i) 수소;

(ii) 1개 이상의 플루오로로 임의로 치환된 (1-4C)알킬;

(iii) 1개 이상의 플루오로로 임의로 치환된 (3-6C)시클로알킬; 또는

(iv) 1개 이상의 플루오로로 임의로 치환된 (3-6C)시클로알킬(1-2C)알킬로부터 선택되고;

X는 하기 기:



(여기서,

X^0 은 $-O-$, $-N(R^1)-$, $-N(R^1)-C(O)-$, $-C(O)-N(R^1)-$, $-N(R^1)C(O)N(R^1)-$ 또는 $-S-$ 로부터 선택되며;

m은 0이고;

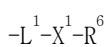
n은 0 또는 1이며;

R^1 은 수소 또는 (1-2C)알킬 기 (이는 플루오로, 히드록실, $NR^{1a}R^{1b}$, (1-2C)알콕시 또는 (1-2C)할로알콕시로부터 선택되는 1개 이상 (예를 들어 1 내지 5개)의 치환체로 임의로 치환됨)로부터 선택되고;

R^{1a} 및 R^{1b} 는 각각 독립적으로 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택되거나, 또는 R^{1a} 및 R^{1b} 는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 4원, 5원 또는 6원 복소환식 고리를 형성하도록 연결되며;

R^{2a} , R^{3a} , R^{2b} , 및 R^{3b} 는 모두 수소임)이며;

Ar은 할로, 시아노, 니트로 또는 하기 화학식:



(여기서,

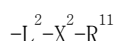
L^1 은 부재하거나 화학식 $-(CR^7R^8)_r-$ (여기서, r은 1, 2, 3 또는 4로부터 선택되는 정수이며, R^7 및 R^8 은 각각 독립적으로 수소, 할로, 히드록시 또는 (1-4C)알킬, (3-6C)시클로알킬, (3-6C)시클로알킬(1-2C)알킬 기 (이는 1개

이상의 플루오로 치환체로 임의로 치환됨)로부터 선택되거나; 또는 R^7 및 R^8 은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 (3-6C)시클로알킬 고리 (이는 1개 이상의 플루오로 치환체로 임의로 치환됨)를 형성하도록 임의로 연결됨)의 링커 (linker) 기이며;

X^1 은 부재하거나 $-O-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-N(R^9)-$, $-N(R^9)-C(O)-$, $-C(O)-N(R^9)-$, $-N(R^9)-C(O)O-$, $-OC(O)-N(R^9)-$, $-N(R^9)C(O)N(R^{10})-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-S(O)_2N(R^9)-$, $-N(R^9)SO_2-$ 또는 $-S(O)(=NR^{10})-$ (여기서, R^9 및 R^{10} 은 수소, (1-4C)알킬, (1-4C)플루오로알킬 또는 (3-6C)시클로알킬로부터 선택됨)으로부터 선택되고;

R^6 은 수소, (1-6C)알킬, (2-6C)알케닐, (2-6C)알키닐, 아릴, 아릴(1-2C)알킬, (3-6C)시클로알킬, (3-6C)시클로알킬(1-2C)알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴-(1-2C)알킬, 헤테로아릴, 또는 헤테로아릴-(1-2C)알킬이며,

R^6 은 옥소, 할로, 시아노, 니트로, 또는 하기 화학식:



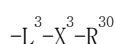
(여기서,

L^2 는 부재하거나 화학식 $-[CR^{12}R^{13}]_s-$ (여기서, s 는 1, 2, 3 또는 4로부터 선택되는 정수이며, R^{12} 및 R^{13} 은 각각 독립적으로 수소 또는 (1-4C)알킬, (3-6C)시클로알킬, (3-6C)시클로알킬(1-2C)알킬 기 (이는 1개 이상의 플루오로 치환체로 임의로 치환됨)로부터 선택되거나; 또는 R^{12} 및 R^{13} 은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 (3-6C)시클로알킬 고리 (이는 1개 이상의 플루오로 치환체로 임의로 치환됨)를 형성하도록 임의로 연결됨)의 링커 기이며;

X^2 는 부재하거나 $-O-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-N(R^{14})-$, $-N(R^{14})-C(O)-$, $-C(O)-N(R^{14})-$, $-N(R^{14})-C(O)O-$, $-OC(O)-N(R^{14})-$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{15})-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-S(O)_2N(R^{14})-$, $-N(R^{14})SO_2-$ 또는 $-S(O)(=NR^{14})-$ (여기서, R^{14} 및 R^{15} 은 수소, (1-4C)알킬, (1-4C)플루오로알킬 또는 (3-6C)시클로알킬로부터 선택됨)로부터 선택되고;

R^{11} 은 수소 또는 (1-6C)알킬, (3-6C)시클로알킬, (3-6C)시클로알킬(1-2C)알킬 기 (이는 1개 이상의 플루오로 치환체로 임의로 치환됨)의 기로부터 독립적으로 선택되는 1개 이상의 치환기로 임의로 추가로 치환됨)의 기로 이루어진 군으로부터 선택되는 1개 이상의 치환체로 각각이 임의로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴이고;

Q 는 1개 이상의 R^Z 치환체 (여기서, R^Z 는 할로, 시아노, 니트로, 또는 하기 화학식:



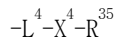
(여기서,

L^3 는 부재하거나 화학식 $-[CR^{31}R^{32}]_t-$ (여기서, t 는 1, 2, 3 또는 4로부터 선택되는 정수이며, R^{31} 및 R^{32} 은 각각 독립적으로 수소 또는 (1-4C)알킬, (3-6C)시클로알킬, (3-6C)시클로알킬(1-2C)알킬 기 (이는 1개 이상의 플루오로 치환체로 임의로 치환됨)로부터 선택되거나; 또는 R^{31} 및 R^{32} 은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 (3-6C)시클로알킬 고리 (이는 1개 이상의 플루오로 치환체로 임의로 치환됨)를 형성하도록 임의로 연결됨)의 링커 기이며;

X^3 은 부재하거나 $-O-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-N(R^{33})-$, $-N(R^{33})-C(O)-$, $-C(O)-N(R^{33})-$, $-N(R^{33})-C(O)O-$, $-OC(O)-N(R^{33})-$, $-N(R^{33})C(O)N(R^{34})-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-S(O)_2N(R^{33})-$, $-N(R^{33})SO_2-$ 또는 $-S(O)(=NR^{33})-$ (여기서, R^{33} 및 R^{34} 은 수소, (1-4C)알킬, (1-4C)플루오로알킬 또는 (3-6C)시클로알킬로부터 선택됨)이고;

R^{30} 은 수소, (1-6C)알킬, (2-6C)알케닐, (2-6C)알키닐, 아릴, 아릴(1-2C)알킬, (3-6C)시클로알킬, (3-6C)시클로알킬(1-2C)알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴-(1-2C)알킬, 헤테로아릴, 또는 헤테로아릴-(1-2C)알킬이며,

R^{30} 은 옥소, 할로, 시아노, 니트로, 또는 하기 화학식:



(여기서,

L^{4} 는 부재하거나 화학식 $-(CR^{36}R^{37})_u-$ (여기서, u 는 1, 2, 3 또는 4로부터 선택되는 정수이며, R^{36} 및 R^{37} 은 각각 독립적으로 수소 또는 (1-4C)알킬, (3-6C)시클로알킬, (3-6C)시클로알킬(1-2C)알킬 기 (이는 1개 이상의 플루오로 치환체로 임의로 치환됨)로부터 선택되거나; 또는 R^{36} 및 R^{37} 은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 (3-6C)시클로알킬 고리 (이는 1개 이상의 플루오로 치환체로 임의로 치환됨)를 형성하도록 임의로 연결됨)의 링커 기이며; X^{4} 는 부재하거나 $-O-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-N(R^{38})-$, $-N(R^{38})-C(O)-$, $-C(O)-N(R^{38})-$, $-N(R^{38})-C(O)O-$, $-OC(O)-N(R^{38})-$, $-N(R^{38})C(O)N(R^{39})-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-S(O)_2N(R^{38})-$, $-N(R^{38})SO_2-$ 또는 $-S(O)(=NR^{38})-$ (여기서, R^{38} 및 R^{39} 는 수소, (1-4C)알킬, (1-4C)플루오로알킬 또는 (3-6C)시클로알킬로부터 선택됨)로부터 선택되고;

R^{35} 는 수소 또는 (1-6C)알킬, (3-6C)시클로알킬, (3-6C)시클로알킬(1-2C)알킬 기 (이는 1개 이상의 플루오로 치환체로 임의로 치환됨)의 기로부터 독립적으로 선택되는 1개 이상의 치환기로 임의로 추가로 치환됨)의 기로 이루어진 군으로부터 선택됨)로 각각이 임의로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴임).

청구항 2

제1항에 있어서, R_a 는 각각이 1개 이상의 플루오로로 임의로 치환된 에틸, 시클로프로필 또는 이소프로필인 화합물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, R_a 는 각각이 1개 이상의 플루오로로 임의로 치환된 에틸 또는 시클로프로필인 화합물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R_a 는 1개 이상의 플루오로로 임의로 치환된 에틸인 화합물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R_a 는 에틸인 화합물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, R_b 는 하기로부터 선택되는 화합물:

- (i) 수소;
- (ii) 1개 이상의 플루오로로 임의로 치환된 (1-4C)알킬;
- (iii) 1개 이상의 플루오로로 임의로 치환된 (3-4C)시클로알킬;
- (iv) 1개 이상의 플루오로로 임의로 치환된 (3-4C)시클로알킬(1-2C)알킬.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, R_b 는 하기로부터 선택되는 화합물:

- (i) 수소; 또는
- (ii) 1개 이상의 플루오로로 임의로 치환된 (1-4C)알킬.

청구항 8

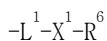
제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, R_b는 수소 또는 메틸인 화합물.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, R_b는 메틸인 화합물.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, Ar은 할로, 시아노, 니트로 또는 하기 화학식:



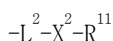
(여기서,

L¹은 부재하거나 화학식 $-(CR^7R^8)_r-$ (여기서, r은 1, 2 또는 3으로부터 선택되는 정수이며, R⁷ 및 R⁸은 각각 독립적으로 수소, 할로, 히드록시 또는 (1-4C)알킬, (3-4C)시클로알킬, (3-4C)시클로알킬(1-2C)알킬 기 (이는 1개 이상 (예를 들어 1 내지 5개)의 플루오로 치환체로 임의로 치환됨)로부터 선택되거나; 또는 R⁷ 및 R⁸은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 (3-4C)시클로알킬 고리 (이는 1개 이상의 플루오로 치환체로 임의로 치환됨)를 형성하도록 임의로 연결됨)의 링커 기이며;

X¹은 부재하거나 -O-, -C(O)-, -N(R⁹)-, -N(R⁹)-C(O)-, -C(O)-N(R⁹)-, -N(R⁹)C(O)N(R¹⁰)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -S(O)₂N(R⁹)-, -N(R⁹)SO₂- 또는 -S(O)(=NR¹⁰)- (여기서, R⁹ 및 R¹⁰은 수소, (1-4C)알킬, (1-4C)플루오로알킬 또는 (3-4C)시클로알킬로부터 선택됨)으로부터 선택되고;

R⁶은 수소, (1-6C)알킬, 아릴, 아릴(1-2C)알킬, (3-6C)시클로알킬, (3-6C)시클로알킬(1-2C)알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴-(1-2C)알킬, 헤테로아릴, 또는 헤테로아릴-(1-2C)알킬이며,

R⁶은 옥소, 할로, 시아노, 니트로, 또는 하기 화학식:



(여기서,

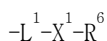
L²는 부재하거나 화학식 $-(CR^{12}R^{13})_s-$ (여기서, s는 1, 2 또는 3으로부터 선택되는 정수이며, R¹² 및 R¹³은 각각 독립적으로 수소 또는 (1-4C)알킬 기 (이는 1개 이상 (예를 들어 1 내지 5개)의 플루오로 치환체로 임의로 치환됨)로부터 선택되거나; 또는 R¹² 및 R¹³은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 (3-6C)시클로알킬 고리 (이는 1개 이상 (예를 들어 1 내지 5개)의 플루오로 치환체로 임의로 치환됨)를 형성하도록 임의로 연결됨)의 링커 기이며;

X²는 부재하거나 -O-, -C(O)-, -N(R¹⁴)-, -N(R¹⁴)-C(O)-, -C(O)-N(R¹⁴)-, -N(R¹⁴)-C(O)O-, -N(R¹⁴)C(O)N(R¹⁵)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -S(O)₂N(R¹⁴)-, -N(R¹⁴)SO₂- 또는 -S(O)(=NR¹⁴)- (여기서, R¹⁴ 및 R¹⁵는 수소, (1-4C)알킬, (1-4C)플루오로알킬 또는 (3-6C)시클로알킬로부터 선택됨)로부터 선택되고;

R¹¹은 수소 또는 (1-6C)알킬, (3-6C)시클로알킬, (3-6C)시클로알킬(1-2C)알킬 기 (이는 1개 이상의 플루오로 치환체로 임의로 치환됨)의 기로부터 독립적으로 선택되는 1개 이상의 치환기로 임의로 추가로 치환됨)의 기로 이루어진 군으로부터 선택되는 1개 이상의 치환체로 각각이 임의로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴인 화합물.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, Ar은 할로, 시아노, 니트로 또는 하기 화학식:



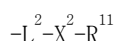
(여기서,

L^1 은 부재하거나 화학식 $-[CR^7R^8]_r-$ (여기서, r 은 1 또는 2로부터 선택되는 정수이며, R^7 및 R^8 은 각각 독립적으로 수소, 할로, 또는 (1-2C)알킬 기 (이는 1개 이상의 플루오로 치환체로 임의로 치환됨)로부터 선택됨)의 링커 기이며;

X^1 은 부재하거나 $-O-$, $-N(R^9)-$, $-S-$, $-SO-$, 또는 $-SO_2-$ (여기서, R^9 는 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택됨)로부터 선택되고;

R^6 은 수소, (1-4C)알킬, 페닐, 페닐(1-2C)알킬, (3-4C)시클로알킬, (3-4C)시클로알킬(1-2C)알킬, 3원 내지 6원 헤테로시클릴, 3원 내지 6원 헤테로시클릴-(1-2C)알킬, 5원 내지 6원 헤테로아릴, 또는 5원 내지 6원 헤테로아릴-(1-2C)알킬이며,

R^6 은 옥소, 할로, 시아노, 니트로, 또는 하기 화학식:



(여기서,

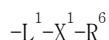
L^2 는 부재하거나 화학식 $-[CR^{12}R^{13}]_s-$ (여기서, s 는 1 또는 2로부터 선택되는 정수이며, R^{12} 및 R^{13} 은 각각 독립적으로 수소 또는 (1-2C)알킬 기로부터 선택됨)의 링커 기이며;

X^2 는 부재하거나 $-O-$, $-N(R^{14})-$, $-S-$, $-SO-$, 또는 $-SO_2-$ (여기서, R^{14} 는 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택됨)로부터 선택되고;

R^{11} 은 수소 또는 (1-4C)알킬 기 (이는 1개 이상의 플루오로 치환체로 임의로 치환됨)의 기로부터 독립적으로 선택되는 1개 이상의 치환기로 임의로 추가로 치환됨)의 기로 이루어진 군으로부터 선택되는 1개 이상의 치환체로 각각이 임의로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴인 화합물.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, Ar은 할로, 시아노, 니트로 또는 하기 화학식:



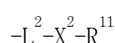
(여기서,

L^1 은 부재하거나 화학식 $-[CR^7R^8]_r-$ (여기서, r 은 1 또는 2로부터 선택되는 정수이며, R^7 및 R^8 은 각각 독립적으로 수소, 할로, 또는 (1-2C)알킬 기 (이는 1개 이상의 플루오로 치환체로 임의로 치환됨)로부터 선택됨)의 링커 기이며;

X^1 은 부재하거나 $-O-$, $-N(R^9)-$, $-S-$, $-SO-$, 또는 $-SO_2-$ (여기서, R^9 는 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택됨)로부터 선택되고;

R^6 은 수소, (1-4C)알킬, 페닐, 페닐(1-2C)알킬, (3-4C)시클로알킬, (3-4C)시클로알킬(1-2C)알킬, 3원 내지 6원 헤테로시클릴, 3원 내지 6원 헤테로시클릴-(1-2C)알킬, 5원 내지 6원 헤테로아릴, 또는 5원 내지 6원 헤테로아릴-(1-2C)알킬이며,

R^6 은 옥소, 할로, 시아노, 니트로, 또는 하기 화학식:



(여기서,

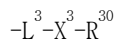
L^2 는 부재하거나 화학식 $-[CR^{12}R^{13}]_s-$ (여기서, s 는 1 또는 2로부터 선택되는 정수이며, R^{12} 및 R^{13} 은 각각 독립적으로 수소 또는 (1-2C)알킬 기로부터 선택됨)의 링커 기이며;

X^2 는 부재하거나 $-O-$, $-N(R^{14})-$, $-S-$, $-SO-$, 또는 $-SO_2-$ (여기서, R^{14} 는 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택됨)로부터 선택되고;

R^{11} 은 수소 또는 (1-4C)알킬 기 (이는 1개 이상의 플루오로 치환체로 임의로 치환됨)임)의 기로부터 독립적으로 선택되는 1개 이상의 치환기로 임의로 추가로 치환됨)의 기로 이루어진 군으로부터 선택되는 1개 이상의 치환체로 각각이 임의로 치환된 페닐, 나프틸 또는 단환식 또는 이환식 헥테로아릴인 화합물.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, Q는 1개 이상의 R^z 치환체로 각각이 임의로 치환된 아릴 또는 헥테로아릴이며, 여기서, R^z 는 할로, 시아노, 니트로, 또는 하기 화학식의 기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물:



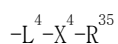
(여기서,

L^3 은 부재하거나 화학식 $-[CR^{31}R^{32}]_t-$ (여기서, t는 1, 2 또는 3으로부터 선택되는 정수이며, R^{31} 및 R^{32} 는 각각 독립적으로 수소 또는 (1-4C)알킬, (3-4C)시클로알킬, (3-4C)시클로알킬(1-2C)알킬 기 (이는 1개 이상 (예를 들어 1 내지 5개)의 플루오로 치환체로 임의로 치환됨)로부터 선택되거나; 또는 R^{31} 및 R^{32} 는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 (3-4C)시클로알킬 고리 (이는 1개 이상의 플루오로 치환체로 임의로 치환됨)를 형성하도록 임의로 연결됨)의 링커 기이며;

X^3 은 부재하거나 $-O-$, $-C(O)-$, $-N(R^{33})-$, $-N(R^{33})-C(O)-$, $-C(O)-N(R^{33})-$, $-N(R^{33})C(O)N(R^{34})-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-S(O)_2N(R^{33})-$, $-N(R^{33})SO_2-$ 또는 $-S(O)(=NR^{33})-$ (여기서, R^{33} 및 R^{34} 는 수소, (1-4C)알킬, (1-4C)플루오로알킬 또는 (3-4C)시클로알킬로부터 선택됨)으로부터 선택되고;

R^{30} 은 수소, (1-6C)알킬, 아릴, 아릴(1-2C)알킬, (3-6C)시클로알킬, (3-6C)시클로알킬(1-2C)알킬, 헥테로시클릴, 헥테로시클릴-(1-2C)알킬, 헥테로아릴, 또는 헥테로아릴-(1-2C)알킬이며,

R^{30} 은 옥소, 할로, 시아노, 니트로, 또는 하기 화학식:



(여기서,

L^4 는 부재하거나 화학식 $-[CR^{36}R^{37}]_u-$ (여기서, u는 1, 2 또는 3으로부터 선택되는 정수이며, R^{36} 및 R^{37} 은 각각 독립적으로 수소 또는 (1-4C)알킬 기 (이는 1개 이상의 플루오로 치환체로 임의로 치환됨)로부터 선택되거나; 또는 R^{36} 및 R^{37} 은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 (3-4C)시클로알킬 고리 (이는 1개 이상의 플루오로 치환체로 임의로 치환됨)를 형성하도록 임의로 연결됨)의 링커 기이며;

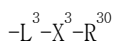
X^4 는 부재하거나 $-O-$, $-C(O)-$, $-N(R^{38})-$, $-N(R^{38})-C(O)-$, $-C(O)-N(R^{38})-$, $-N(R^{38})C(O)N(R^{39})-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-S(O)_2N(R^{38})-$, $-N(R^{38})SO_2-$ 또는 $-S(O)(=NR^{38})-$ (여기서, R^{38} 및 R^{39} 는 수소, (1-4C)알킬, (1-4C)플루오로알킬 또는 (3-6C)시클로알킬로부터 선택됨)로부터 선택되고;

R^{35} 는 수소 또는 (1-6C)알킬, (3-6C)시클로알킬, (3-6C)시클로알킬(1-2C)알킬 기 (이는 1개 이상의 플루오로 치환체로 임의로 치환됨)임)의 기로부터 독립적으로 선택되는 1개 이상의 치환기로 임의로 추가로 치환됨).

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, Q는 1개 이상의 R^z 치환체로 각각이 임의로 치환된 아릴 또는 헥테

로아틸이며, 여기서, R^z 는 할로, 시아노, 니트로, 또는 하기 화학식의 기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물:



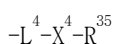
(여기서,

L^3 은 부재하거나 화학식 $-[CR^{31}R^{32}]_t-$ (여기서, t 는 1 또는 2로부터 선택되는 정수이며, R^{31} 및 R^{32} 는 각각 독립적으로 수소 또는 (1-4C)알킬 기로부터 선택됨)의 링커 기이며;

X^3 은 부재하거나 $-O-$, $-N(R^{33})-$, $-N(R^{33})-C(O)-$, $-C(O)-N(R^{33})-$, $-S-$, $-SO-$, 또는 $-SO_2-$ (여기서, R^{33} 은 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택됨)로부터 선택되고;

R^{30} 은 수소, (1-4C)알킬, 페닐, 페닐(1-2C)알킬, (3-4C)시클로알킬, (3-4C)시클로알킬(1-2C)알킬, 3원 내지 6원 헤테로시클릴, 3원 내지 6원 헤테로시클릴-(1-2C)알킬, 5원 내지 6원 헤테로아틸, 또는 5원 내지 6원 헤테로아틸-(1-2C)알킬이며,

R^{30} 은 옥소, 할로, 시아노, 니트로, 또는 하기 화학식:



(여기서,

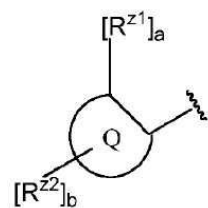
L^4 는 부재하거나 화학식 $-[CR^{36}R^{37}]_u-$ (여기서, u 는 1 또는 2로부터 선택되는 정수이며, R^{36} 및 R^{37} 은 각각 독립적으로 수소 또는 (1-2C)알킬 기로부터 선택됨)의 링커 기이며;

X^4 는 부재하거나 $-O-$, $-N(R^{38})-$, $-S-$, $-SO-$, 또는 $-SO_2-$ (여기서, R^{38} 은 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택됨)로부터 선택되고;

R^{35} 는 수소 또는 (1-4C)알킬 기 (이는 1개 이상의 플루오로 치환체로 임의로 치환됨)임)의 기로부터 독립적으로 선택되는 1개 이상의 치환기로 임의로 추가로 치환됨).

청구항 15

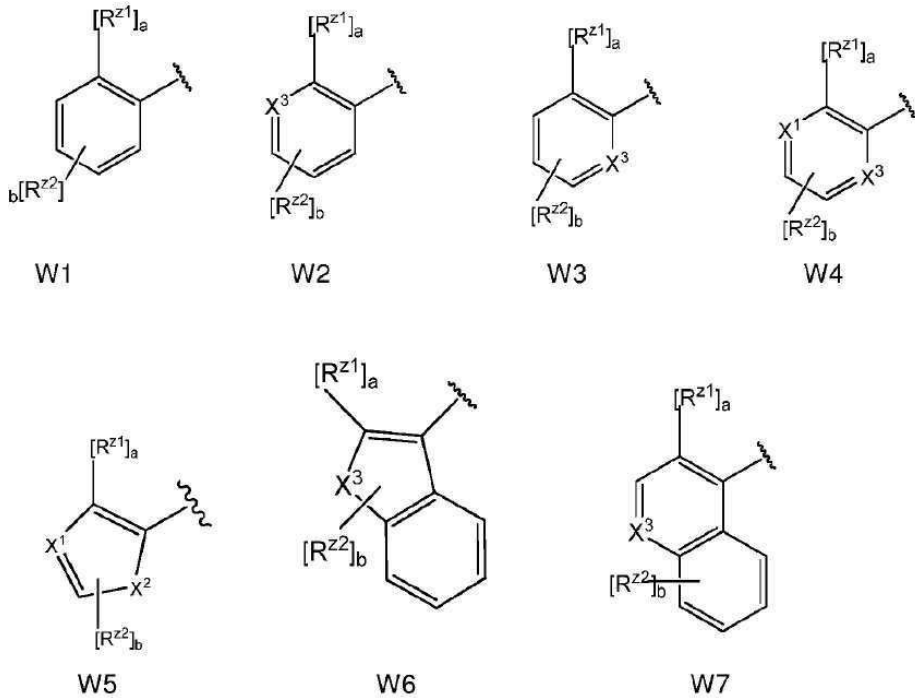
제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, Q는 하기 구조를 갖는 기인 화합물:



(여기서, 고리 Q는 페닐, 5원 내지 6원 단환식 헤테로아틸, 또는 9원 내지 10원 이환식 헤테로아틸이며; a 는 0 내지 1의 정수이고; b 는 0 내지 5의 정수이며; R^{z1} 및 R^{z2} 는 제11항 또는 제12항에 정의된 Q 상의 치환기 R^z 임).

청구항 16

제15항에 있어서, 고리 Q는 하기 구조, W1 내지 W7 중 어느 하나를 갖는 기인 화합물:



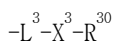
(여기서, X^1 , X^2 및 X^3 은 각각 O, N 또는 S로부터 선택되는 헤테로원자이며; a는 0 내지 1의 정수이고; b는 0 내지 5의 정수이며; R^{Z1} 및 R^{Z2} 는 둘 모두 제12항 또는 제13항에 정의된 치환기 R^Z 임).

청구항 17

제15항 또는 제16항에 있어서, a는 1이며, b는 0 또는 1인 화합물.

청구항 18

제15항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, R^{Z1} 은 하기 화학식의 치환기인 화합물:



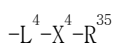
(여기서,

L^3 은 부재하며;

X^3 은 부재하거나, $-O-$, $-N(R^{33})-$, $-S-$, $-SO-$ 또는 $-SO_2-$ (여기서, R^{33} 은 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택됨)로부터 선택되고;

R^{30} 은 수소, (1-4C)알킬, 페닐, (3-4C)시클로알킬, (3-4C)시클로알킬(1-2C)알킬, 3원 내지 6원 헤테로시클릴, 3원 내지 6원 헤테로시클릴-(1-2C)알킬, 5원 내지 6원 헤테로아릴, 또는 5원 내지 6원 헤테로아릴-(1-2C)알킬이며,

R^{30} 은 옥소, 할로, 시아노, 니트로, 또는 하기 화학식:



(여기서,

L^4 는 부재하거나 화학식 $-[CR^{36}R^{37}]_u-$ (여기서, u는 1, 2 또는 3으로부터 선택되는 정수이며, R^{36} 및 R^{37} 은 각각

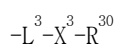
독립적으로 수소 또는 (1-4C)알킬 기 (이는 1개 이상의 플루오로 치환체로 임의로 치환됨)로부터 선택되거나; 또는 R^{36} 및 R^{37} 은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 (3-4C)시클로알킬 고리 (이는 1개 이상의 플루오로 치환체로 임의로 치환됨)를 형성하도록 임의로 연결됨)의 링커 기이며;

X^4 는 부재하거나 $-O-$, $-C(O)-$, $-N(R^{38})-$, $-N(R^{38})-C(O)-$, $-C(O)-N(R^{38})-$, $-N(R^{38})C(O)N(R^{39})-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-S(O)_2N(R^{38})-$, $-N(R^{38})SO_2-$ 또는 $-S(O)(=NR^{38})-$ (여기서, R^{38} 및 R^{39} 는 수소, (1-4C)알킬, (1-4C)플루오로알킬 또는 (3-6C)시클로알킬로부터 선택됨)로부터 선택되고;

R^{35} 는 수소 또는 (1-6C)알킬, (3-6C)시클로알킬, (3-6C)시클로알킬(1-2C)알킬 기 (이는 1개 이상의 플루오로 치환체로 임의로 치환됨)임)의 기로부터 독립적으로 선택되는 1개 이상의 치환기로 임의로 추가로 치환됨).

청구항 19

제15항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, R^{21} 은 하기 화학식의 치환기인 화합물:



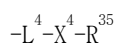
(여기서,

L^3 은 부재하며;

X^3 은 부재하고;

R^{30} 은 페닐 또는 C- 또는 N-결합된 5원 내지 6원 헤테로아릴이며,

R^{30} 은 할로, 시아노 또는 하기 화학식:



(여기서,

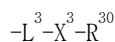
L^4 는 부재하며;

X^4 는 부재하고;

R^{35} 는 수소 또는 (1-2C)알킬 기 (이는 1개 이상 (예를 들어 1 내지 5개)의 플루오로 치환체로 임의로 치환됨)임)의 기로부터 독립적으로 선택되는 1개 이상의 치환기로 임의로 추가로 치환됨).

청구항 20

제15항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, R^{22} 는 할로, 시아노, 니트로, 또는 하기 화학식의 기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물:



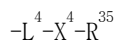
(여기서,

L^3 은 부재하며;

X^3 은 부재하거나, $-O-$, $-N(R^{33})-$, $-N(R^{33})-C(O)-$, $-C(O)-N(R^{33})-$, $-S-$, $-SO-$, 또는 $-SO_2-$ (여기서, R^{33} 은 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택됨)로부터 선택되고;

R^{30} 은 수소, (1-4C)알킬, (3-4C)시클로알킬, (3-4C)시클로알킬(1-2C)알킬, 3원 내지 6원 헤테로시클릴, 3원 내지 6원 헤테로시클릴-(1-2C)알킬, 5원 내지 6원 헤테로아릴, 또는 5원 내지 6원 헤테로아릴-(1-2C)알킬이며,

R^{30} 은 옥소, 할로, 시아노, 니트로, 또는 하기 화학식:



(여기서,

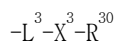
L^4 는 부재하거나 화학식 $-[CR^{36}R^{37}]_u-$ (여기서, u 는 1, 2 또는 3으로부터 선택되는 정수이며, R^{36} 및 R^{37} 은 각각 독립적으로 수소 또는 (1-4C)알킬 기 (이는 1개 이상 (예를 들어 1 내지 5개)의 플루오로 치환체로 임의로 치환됨)로부터 선택되거나; 또는 R^{36} 및 R^{37} 은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 (3-4C)시클로알킬 고리 (이는 1개 이상 (예를 들어 1 내지 5개)의 플루오로 치환체로 임의로 치환됨)를 형성하도록 임의로 연결됨)의 링커 기이며;

X^4 는 부재하거나 $-O-$, $-C(O)-$, $-N(R^{38})-$, $-N(R^{38})-C(O)-$, $-C(O)-N(R^{38})-$, $-N(R^{38})C(O)N(R^{39})-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-S(O)_2N(R^{38})-$, $-N(R^{38})SO_2-$ 또는 $-S(O)(=NR^{38})-$ (여기서, R^{38} 및 R^{39} 는 수소, (1-4C)알킬, (1-4C)플루오로알킬 또는 (3-6C)시클로알킬로부터 선택됨)로부터 선택되고;

R^{35} 는 수소 또는 (1-6C)알킬, (3-6C)시클로알킬, (3-6C)시클로알킬(1-2C)알킬 기 (이는 1개 이상 (예를 들어 1 내지 5개)의 플루오로 치환체로 임의로 치환됨)임)의 기로부터 독립적으로 선택되는 1개 이상의 치환기로 임의로 추가로 치환됨).

청구항 21

제15항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, R^{22} 는 할로, 시아노, 또는 하기 화학식의 기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물:



(여기서,

L^3 는 부재하며;

X^3 는 부재하거나, $-O-$, $-N(R^{33})-$, $-N(R^{33})-C(O)-$, $-C(O)-N(R^{33})-$, $-S-$, $-SO-$, 또는 $-SO_2-$ (여기서, R^{33} 은 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택됨)로부터 선택되고;

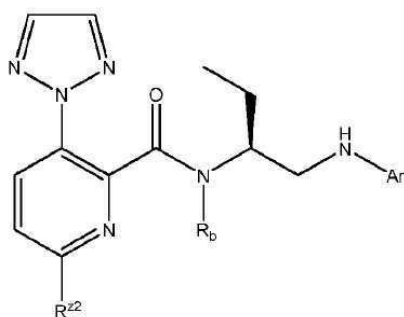
R^{30} 은 수소 또는 (1-4C)알킬이며,

R^{30} 은 1개 이상의 플루오로 원자로 임의로 추가로 치환됨).

청구항 22

제1항에 있어서, 하기에 나타난 구조 화학식 IA를 갖는 화합물:

[화학식 IA]



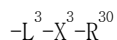
(여기서, R_b 및 Ar 은 각각 제1항에 정의된 바와 같으며, R^{22} 는 제20항 또는 제21항에 정의된 바와 같음).

청구항 23

제22항에 있어서,

R_b 는 플루오로로 임의로 치환된 (1-4C)알킬이며;

R^{z2} 는 할로, 시아노, 니트로, 또는 하기 화학식:



(여기서,

L^3 은 부재하며;

X^3 은 부재하거나, -O-, $-N(R^{33})-$, $-N(R^{33})-C(O)-$, $-C(O)-N(R^{33})-$, -S-, -SO-, 또는 $-SO_2-$ (여기서, R^{33} 은 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택됨)로부터 선택되고;

R^{30} 은 수소 또는 (1-4C)알킬이며,

R^{30} 은 1개 이상의 플루오로 원자로 임의로 추가로 치환됨)의 기로 이루어진 군으로부터 선택되고;

Ar은 제1항, 제10항 또는 제11항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 화합물.

청구항 24

제22항 또는 제23항에 있어서,

R_b 는 플루오로로 임의로 치환된 메틸이며;

R^{z2} 는 할로, 메틸, 메톡시, CF_3 또는 OCF_3 으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

Ar은 할로, 시아노, 히드록실, 메르캅토, 아미노, 카르바모일, 술파모일, (1-2C)알킬, (1-2C)할로알킬, (1-2C)알콕시, (1-2C)할로알콕시, (1-2C)알킬아미노, 디-[(1-2C)알킬]아미노, (1-2C)알킬티오, (1-2C)알킬술피닐, (1-2C)알킬술포닐, (1-2C)알콕시카르보닐, *N*-(1-2C)알킬카르바모일, *N,N*-디-[(1-2C)알킬]카르바모일, (2C)알카노일, (2C)알카노일옥시, (2C)알카노일아미노, *N*-(1-2C)알킬술파모일 및 *N,N*-디-[(1-2C)알킬]술파모일로부터 선택되는 1개 이상의 치환기로 임의로 치환된 피리딜, 피르미디닐, 피라지닐인 화합물.

청구항 25

하기 중 어느 하나로부터 선택되는 화합물, 또는 이의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물:

(S)-*N*-(1-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)부탄-2-일)-*N*,5-디메틸-2-(2*H*-1,2,3-트리아졸-2-일)벤즈아미드;

(S)-*N*-(1-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)부탄-2-일)-5-메틸-2-(2*H*-1,2,3-트리아졸-2-일)벤즈아미드;

(S)-*N*-(1-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)부탄-2-일)-*N*-메틸-[1,1'-비페닐]-2-카르복사미드;

(S)-*N*-(1-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)-3-메틸부탄-2-일)-[1,1'-비페닐]-2-카르복사미드;

(S)-*N*-(1-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)-4-메틸펜탄-2-일)-[1,1'-비페닐]-2-카르복사미드;

(S)-*N*-(1-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)-3-메틸부탄-2-일)-2-메틸-4-페닐티아졸-5-카르복사미드;

(S)-*N*-(1-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)-4-메틸펜탄-2-일)-2-메틸-4-페닐티아졸-5-카르복사미드;

(S)-*N*-(1-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)-4-메틸펜탄-2-일)-*N*-메틸-[1,1'-비페닐]-2-카르복사미드;

(S)-*N*-(1-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)-4-메틸펜탄-2-일)-*N*,2-디메틸-4-페닐티아졸-5-카르복사미드;

(S)-*N*-(1-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)-3-메틸부탄-2-일)-*N*-메틸-[1,1'-비페닐]-2-카르복사미드;

(S)-*N*-(1-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)-3-메틸부탄-2-일)-*N*,2-디메틸-4-페닐티아졸-5-카르복사미드;

- (S)-*N*-(1-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)-3,3-디메틸부탄-2-일)-*N*-메틸-[1,1'-비페닐]-2-카르복사아미드;
- (S)-*N*-(2-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)-1-시클로프로필에틸)-*N*-메틸-[1,1'-비페닐]-2-카르복사아미드;
- (S)-*N*-(1-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)프로판-2-일)-*N*-메틸-[1,1'-비페닐]-2-카르복사아미드;
- (S)-*N*-(1-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)-3-메틸부탄-2-일)-*N*-시클로프로필-[1,1'-비페닐]-2-카르복사아미드;
- (S)-5-클로로-*N*-(1-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)부탄-2-일)-*N*-메틸-2-(2*H*-1,2,3-트리아졸-2-일)벤즈아미드;
- (S)-*N*-(1-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)부탄-2-일)-*N*-메틸-2-(2*H*-1,2,3-트리아졸-2-일)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드;
- (S)-*N*-(1-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)부탄-2-일)-5-플루오로-*N*-메틸-2-(2*H*-1,2,3-트리아졸-2-일)벤즈아미드;
- (S)-5-브로모-*N*-(1-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)부탄-2-일)-*N*-메틸-2-(2*H*-1,2,3-트리아졸-2-일)벤즈아미드;
- (S)-*N*-(1-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)부탄-2-일)-*N*-메틸-2-(2*H*-1,2,3-트리아졸-2-일)-5-(트리플루오로메톡시)벤즈아미드;
- (S)-*N*-(1-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)부탄-2-일)-*N*,6-디메틸-3-(2*H*-1,2,3-트리아졸-2-일)피콜린아미드;
- (S)-*N*-(1-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)부탄-2-일)-*N*,5-디메틸-2-모르폴리노벤즈아미드;
- (S)-*N*-(1-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)부탄-2-일)-5-(디메틸아미노)-*N*-메틸-2-(2*H*-1,2,3-트리아졸-2-일)벤즈아미드;
- (S)-*N*-(1-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)부탄-2-일)-*N*-메틸-2-(2*H*-1,2,3-트리아졸-2-일)-5-(트리플루오로메틸)니코틴아미드;
- (S)-5-클로로-*N*-(1-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)부탄-2-일)-2-(2*H*-1,2,3-트리아졸-2-일)벤즈아미드;
- (S)-*N*-(1-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)-3-메틸부탄-2-일)-*N*,2-디메틸-5-페닐티아졸-4-카르복사아미드;
- (S)-*N*-(1-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)-3-메틸부탄-2-일)-*N*-메틸-2-페닐-1*H*-인돌-3-카르복사아미드;
- (S)-*N*-(1-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)-3-메틸부탄-2-일)-*N*-메틸-2-(2*H*-1,2,3-트리아졸-2-일)벤즈아미드;
- (S)-*N*-(1-((4-플루오로벤질)옥시)-3-메틸부탄-2-일)-*N*-메틸-[1,1'-비페닐]-2-카르복사아미드;
- (S)-*N*-(1-((4,6-디메틸피리미딘-2-일)옥시)-3-메틸부탄-2-일)-*N*-메틸-[1,1'-비페닐]-2-카르복사아미드;
- (S)-*N*-메틸-*N*-(3-메틸-1-(퀴나졸린-2-일)옥시)부탄-2-일)-[1,1'-비페닐]-2-카르복사아미드;
- (S)-*N*-메틸-*N*-(3-메틸-1-(4-페닐피리미딘-2-일)옥시)부탄-2-일)-[1,1'-비페닐]-2-카르복사아미드;
- (S)-*N*-메틸-*N*-(3-메틸-1-(1-메틸-1*H*-벤조[d]이미다졸-2-일)옥시)부탄-2-일)-[1,1'-비페닐]-2-카르복사아미드;
- (S)-*N*-(1-((5-클로로피리딘-2-일)옥시)-3-메틸부탄-2-일)-*N*-메틸-[1,1'-비페닐]-2-카르복사아미드;
- (S)-*N*-메틸-*N*-(3-메틸-1-(4-페닐피리미딘-2-일)아미노)부탄-2-일)-[1,1'-비페닐]-2-카르복사아미드;
- (S)-*N*-메틸-*N*-(3-메틸-1-(퀴나졸린-2-일)아미노)부탄-2-일)-[1,1'-비페닐]-2-카르복사아미드;
- (S)-*N*-(1-((4,6-디메틸피리미딘-2-일)아미노)-3-메틸부탄-2-일)-*N*-메틸-[1,1'-비페닐]-2-카르복사아미드;
- (S)-*N*-메틸-*N*-(3-메틸-1-(1-메틸-1*H*-벤조[d]이미다졸-2-일)아미노)부탄-2-일)-[1,1'-비페닐]-2-카르복사아미드;
- (S)-5-클로로-*N*-메틸-2-(2*H*-1,2,3-트리아졸-2-일)-*N*-(1-((5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)부탄-2-일)벤즈아미드;
- (S)-5-클로로-*N*-메틸-2-(2*H*-1,2,3-트리아졸-2-일)-*N*-(1-((5-(트리플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)부탄-2-일)벤즈아미드;
- (S)-5-클로로-*N*-메틸-2-(2*H*-1,2,3-트리아졸-2-일)-*N*-(1-((6-(트리플루오로메틸)피리다진-3-일)아미노)부탄-

2-일)벤즈아미드;

(S)-5-클로로-N-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)-N-(1-((5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)부탄-2-일)벤즈아미드;

(S)-N-(1-(벤조[d]옥사졸-2-일아미노)부탄-2-일)-5-클로로-N-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤즈아미드;

(S)-N-(1-(벤조[d]티아졸-2-일아미노)부탄-2-일)-5-클로로-N-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤즈아미드;

(S)-5-클로로-N-(1-((5-클로로-3-니트로피리딘-2-일)아미노)부탄-2-일)-N-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤즈아미드;

(S)-N,6-디메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)-N-(1-((5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)부탄-2-일)피콜린아미드;

(S)-N,6-디메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)-N-(1-((5-(트리플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)부탄-2-일)피콜린아미드;

(S)-N,6-디메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)-N-(1-((5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)부탄-2-일)피콜린아미드;

(S)-N-(1-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)-3-메틸부탄-2-일)-N,5-디메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤즈아미드;

(S)-N-(1-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)-3-메틸부탄-2-일)-N,1-디메틸-1H-인돌-3-카르복스아미드;

(S)-N-(1-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)-3-메틸부탄-2-일)-N,2-디메틸퀴놀린-4-카르복스아미드;

(S)-N-(1-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)-3-메틸부탄-2-일)-N-메틸-2-(트리플루오로메톡시)벤즈아미드;

(S)-5-클로로-N-메틸-N-(1-((6-메틸피리딘-2-일)아미노)부탄-2-일)-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤즈아미드;

(S)-5-클로로-N-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)-N-(1-((6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)아미노)부탄-2-일)벤즈아미드;

(S)-N,6-디메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)-N-(1-((6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)아미노)부탄-2-일)피콜린아미드;

(S)-N-(1-(4-플루오로벤즈아미도)-3-메틸부탄-2-일)-N-메틸-[1,1'-비페닐]-2-카르복스아미드;

(S)-N-(1-((4-플루오로벤질)아미노)-3-메틸부탄-2-일)-N-메틸-[1,1'-비페닐]-2-카르복스아미드;

(S)-N-메틸-N-(3-메틸-1-(3-페닐우레이도)부탄-2-일)-[1,1'-비페닐]-2-카르복스아미드;

(S)-N-(1-((4-클로로페닐)아미노)-3-메틸부탄-2-일)-N-메틸-[1,1'-비페닐]-2-카르복스아미드;

(S)-N-(1-((3-아미노-5-클로로피리딘-2-일)아미노)부탄-2-일)-5-클로로-N-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤즈아미드;

(S)-N,6-디메틸-N-(1-(퀴나졸린-2-일아미노)부탄-2-일)-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피콜린아미드;

(S)-N-(1-(벤조[d]옥사졸-2-일아미노)부탄-2-일)-N,6-디메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피콜린아미드;

(S)-N-(1-(벤조[d]티아졸-2-일아미노)부탄-2-일)-N,6-디메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피콜린아미드;

(S)-N-(1-((5-클로로벤조[d]옥사졸-2-일)아미노)부탄-2-일)-N,6-디메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피콜린아미드;

(S)-N,6-디메틸-N-(1-(퀴녹살린-2-일아미노)부탄-2-일)-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피콜린아미드;

(S)-N,6-디메틸-N-(3-메틸-1-((5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)부탄-2-일)-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피콜린아미드;

(S)-N,6-디메틸-N-(3-메틸-1-((5-(트리플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)부탄-2-일)-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피콜린아미드;

- (S)-N,6-디메틸-N-(3-메틸-1-(퀴나졸린-2-일아미노)부탄-2-일)-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피콜린아미드;
- (S)-N,6-디메틸-N-(3-메틸-1-((5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)부탄-2-일)-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피콜린아미드;
- (S)-N-에틸-6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)-N-(1-((5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)부탄-2-일)피콜린아미드;
- (S)-N-에틸-6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)-N-(1-((5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)부탄-2-일)피콜린아미드;
- (S)-N-에틸-6-메틸-N-(1-(퀴나졸린-2-일아미노)부탄-2-일)-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피콜린아미드;
- (S)-N-에틸-6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)-N-(1-((5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)부탄-2-일)피콜린아미드;
- (S)-N-(1-시클로프로필-2-((5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)에틸)-N,6-디메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피콜린아미드;
- (S)-N,6-디메틸-N-(1-(퀴놀린-2-일아미노)부탄-2-일)-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피콜린아미드;
- (S)-N-(1-((1,5-나프티리딘-2-일)아미노)부탄-2-일)-N,6-디메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피콜린아미드;
- (S)-5-클로로-N-메틸-N-(1-(퀴놀린-2-일아미노)부탄-2-일)-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤즈아미드;
- (S)-N,3-디메틸-N-(1-((5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)부탄-2-일)이소퀴놀린-1-카르복사미드;
- (S)-N-메틸-N-(1-((5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)부탄-2-일)퀴놀린-8-카르복사미드;
- (S)-6-클로로-N-메틸-N-(1-((5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)부탄-2-일)퀴놀린-8-카르복사미드;
- (S)-3-(디메틸아미노)-N-메틸-N-(1-((5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)부탄-2-일)이소퀴놀린-1-카르복사미드;
- (S)-N,6-디메틸-N-(1-(메틸(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)부탄-2-일)-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피콜린아미드;
- (S)-N-(1-((2-메톡시에틸)(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)부탄-2-일)-N,6-디메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피콜린아미드;
- (S)-N,6-디메틸-3-(피리딘-2-일)-N-(1-((5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)부탄-2-일)피콜린아미드 포름산 염;
- (S)-N-메틸-N-(1-((5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)부탄-2-일)이소퀴놀린-1-카르복사미드;
- (S)-N-(1-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)부탄-2-일)-N,4,5-트리아졸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤즈아미드;
- (S)-N-(1-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)부탄-2-일)-5-메톡시-N,4-디메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤즈아미드;
- (S)-N,6-디메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)-N-(4,4,4-트리플루오로-1-((5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)부탄-2-일)피콜린아미드;
- (S)-N,6-디메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-N-(1-((5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)부탄-2-일)피콜린아미드 포름산 염;
- (S)-N,6-디메틸-3-(1H-피라졸-1-일)-N-(1-((5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)부탄-2-일)피콜린아미드 포름산 염;
- (S)-2-플루오로-N-메틸-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)-N-(1-((5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)부탄-2-일)벤즈아미드;
- (S)-6-메톡시-N-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)-N-(1-((5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)부탄-2-일)피콜린아미드.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 이의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물, 및 하나 이상의 제약상 허용가능한 부형제를 포함하는 제약 조성물.

청구항 27

치료법에서 사용하기 위한, 제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 이의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 본원에 정의된 제약 조성물.

청구항 28

조현병 및 기타 정신병적 장애 (예를 들어, 정신병적 장애, 정신병 또는 조현정동 장애); 치매 및 기타 인지 장애; 불안 장애 (예를 들어, 범 불안 장애, 외상 후 스트레스 장애, 공황 장애, 급성 스트레스 장애, 사회 불안 장애, 광장 공포증을 포함하는 공포증, 강박 장애, 트리클로피일로매니아 (trichlofiilomania) 또는 신체 이형 장애); 기분 장애 (예를 들어, 우울 장애, 주요 우울 장애, 제I형 및 제II형 양극성 장애를 포함하는 양극성 장애, 양극성 조병, 양극성 우울증); 물질 의존성 (예를 들어 코카인, 아편제, 대마초 또는 처방약 의존성), 알코올 의존성, 니코틴 의존성 또는 도박 장애를 포함하는 중독; 식이 장애 (예를 들어 폭식, 신경성 폭식증, 신경성 식욕부진 또는 비만); 수면 장애 (예를 들어 급속 안구 운동 수면 장애); 일반적으로 유아기, 아동기 또는 청소년기에서 처음 진단되는 장애 (예를 들어, 주의력 결핍 장애, 자폐 스펙트럼 장애, 레트 증후군 (Rett syndrome), 취약 X 증후군 (Fragile X syndrome), 아스퍼거 증후군 (Asperger syndrome) 및 파괴적 행동 장애); 하지 불안 증후군; 통증 (예를 들어 화학요법 유발성 통증 또는 편두통을 포함하는 신경병증성 통증); 골다공증 및 신경퇴행성 질환 (neurodegenerative disorder) (예를 들어 파킨슨병 (Parkinson's disease) 또는 알츠하이머병 (Alzheimer's disease))의 치료에서 사용하기 위한, 제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 따른 화합물.

청구항 29

조현병 및 기타 정신병적 장애 (예를 들어, 정신병적 장애, 정신병 또는 조현정동 장애); 치매 및 기타 인지 장애; 불안 장애 (예를 들어, 범 불안 장애, 외상 후 스트레스 장애, 공황 장애, 급성 스트레스 장애, 사회 불안 장애, 광장 공포증을 포함하는 공포증, 강박 장애, 트리클로피일로매니아 (trichlofiilomania) 또는 신체 이형 장애); 기분 장애 (예를 들어, 우울 장애, 주요 우울 장애, 제I형 및 제II형 양극성 장애를 포함하는 양극성 장애, 양극성 조병, 양극성 우울증); 물질 의존성 (예를 들어 코카인, 아편제, 대마초 또는 처방약 의존성), 알코올 의존성, 니코틴 의존성 또는 도박 장애를 포함하는 중독; 식이 장애 (예를 들어 폭식, 신경성 폭식증, 신경성 식욕부진 또는 비만); 수면 장애 (예를 들어 급속 안구 운동 수면 장애); 일반적으로 유아기, 아동기 또는 청소년기에서 처음 진단되는 장애 (예를 들어, 주의력 결핍 장애, 자폐 스펙트럼 장애, 레트 증후군, 취약 X 증후군, 아스퍼거 증후군 및 파괴적 행동 장애); 하지 불안 증후군; 통증 (예를 들어 화학요법 유발성 통증 또는 편두통을 포함하는 신경병증성 통증); 골다공증 및 신경퇴행성 질환 (예를 들어 파킨슨병 또는 알츠하이머병)으로부터 선택되는 질환 또는 병태의 치료 방법으로서, 그러한 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 이의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 치료 화합물에 관한 것이다. 더 구체적으로, 본 발명은 오렉신-1 수용체의 억제제인 화합물에 관한 것이다. 또한 본 발명은 이러한 화합물의 제조 방법, 이를 포함하는 제약 조성물, 및 오렉신-1 수용체 활성화와 연관된 질환 또는 장애의 치료에 있어서의 이의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 신경펩티드 (neuropeptide)인 오렉신-A (OxA) 및 오렉신-B (OxB) (하이포크레틴 (Hypocretin)-1 및 하이포크레틴-2로도 공지됨)는 베타적으로 시상하부에서 발현되는 이의 프리프로-펩티드 (prepro-peptide)로부터 유래된다 (1). 상기 프리프로-펩티드 (프리프로-오렉신)의 절단은 33개 아미노산 폴리펩티드인 OxA를 생성하며, 이는 광

범위하게 번역 후 변형된다 (C-말단 아미드화, 파이로글루타미드 잔기에 의한 N-말단 환화). OxA는 나선형 이차 구조를 형성할 가능성이 있는 28개 아미노산의 C-말단 아미드화 선형 폴리펩티드인 OxB와 46%의 서열 동일성을 공유한다 (3).

[0003] 완전 기능성 성숙 펩티드 신경 전달 물질은 오렉신 신경 펩티드와 같이 종 전체에 걸쳐 고 서열 상동성을 공유하는 오렉신-1 (OX₁) 및 오렉신-2 (OX₂) 7-막관통 G-단백질 커플링 수용체 (HCRT1 및 HCRT2로도 공지됨)에서 작용제로서 작용한다 (2, 6). OX₁은, 비록 차등적인 친화도로 결합하기는 하지만, OxA 및 OxB 둘 모두에 결합한다 (OxA는 OxB보다 10배 초과 더 높은 친화도를 갖는다). 이와는 대조적으로, OX₁과 64%의 서열 동일성을 공유하는 OX₂는 상기 둘 모두의 폴리펩티드에 거의 동등한 친화도로 결합한다 (2). 상기 둘 모두의 수용체가 작용하는 일차적인 G-단백질 매개 기작은 이노시톨-1,4,5-트리포스페이트 (IP₃)의 유리를 촉매하는 포스포리파아제 C의 G_{q/11} 활성화인데, 이는 다시 IP₃ 수용체에 작용하여 세포내 저장소 (intracellular store)로부터 칼슘을 방출시킨다. OX₂는 또한 G_s 및 G_i의 활성화를 통하여 cAMP 수준을 조절하는 것으로 보고되었으며, OX₁은 G_{i/o}를 통한 시그널링에 의해 cAMP 수준을 또한 조절하는 것이 가능하다 (5, 8). 종간의 상기 펩티드 및 수용체의 고도의 서열 유사성은 유사한 시험관 내에서의 약리학적 특성이 된다 (7).

[0004] 오렉신이 주로 발현되는 시상하부는 광범위한 생리 활동 및 행동 활동을 조절한다. 이러한 뇌 구조에서의 오렉신의 발현은 뇌궁주위 (50%), 외측 (lateral) 및 배내측 (dorsomedial) 영역에 특이적으로 있는 매우 한정된 수의 뉴런에만 면역조직화학적으로 맵핑되었다 (mapped) (4). 이러한 뉴런의 돌출 필드 (projection field)는 피질, 시상, 시상하부, 뇌간 및 척수를 포함하는 다수의 뇌 영역에서 확인되었지만, 소뇌에서는 그렇지 않았다 (9). 뇌의 이러한 광범위한 커버리지 (coverage)는 오렉신 리간드/수용체 시스템이 직접적으로 또는 간접적으로 다수의 뇌기능의 조절에 연루되어 있음을 시사한다. 특히, 마우스에서의 녹아웃 (knockout) 실험은 오렉신 시스템이 행동 각성 (behavioural arousal), 수면 및 각성 (wakefulness)의 핵심 조절자임을 시사한다. 실제로, 오렉신 녹아웃 마우스에서의 관찰된 표현형은 인간에서의 발작성 수면의 것과 매우 유사하였다 (10, 11). 인간에서의 발작성 수면은 과도한 주간 졸림증, 분절 수면 및 탈력 발작을 특징으로 하는 만성적이고 장애 유발성인 장애이다. 개에서의 연구에 의하면 상기 장애의 원인이 OX₂ 유전자의 파괴 또는 오렉신 펩티드 발현의 손실과 관련되었다 (12). OX₂ 기능의 파괴 및/또는 성숙 OxB 리간드의 부재가 특히 발작성 수면과 연관된다는 추가의 보강 증거가 녹아웃 마우스에서의 연구에서 나왔다 (17). 발작성 수면 환자의 뇌척수액 중 OxA의 수준을 정상 개체와 비교하는 후속적인 임상 연구에 의하면, 오렉신 시스템의 붕괴가 인간에서의 발작성 수면의 발생과 인과 관계를 나타낸다는 것이 확인되었다 (13). 이례적 조기 발병형 인간 발작성 수면의 추가의 연구에 의하면, 오렉신 유전자의 돌연변이가 확인되었으며, 이는 인간에서의 발작성 수면과 오렉신 시스템 사이의 관련성을 추가로 강화시켰다 (14). 더 최근에는, CNS 장애에서의 오렉신의 약리학적 관련성을 입증하는 임상 데이터가 나타났다. 가장 특히는, 소분자형 이중 OX₁ 및 OX₂ 길항제 (dual OX₁ and OX₂ antagonist; DORA), 예컨대 벨솜라 (BELSOMRA)[®] (수보렉산트 (Suvorexant))를 이용한 임상 시험에서 수면 장애의 치료에서의 그러한 에이전트 (agent)들의 잠재적인 유용성이 명백하게 입증되었다 (15, 16, 18). 이러한 데이터는 전임상 증거와 함께, 수면 조절에서의 OX₂의 상기의 명백한 연루를 나타냈다.

[0005] 오렉신에 기인하는 신경생물학적 효과의 다양성과 커플링된 OX₁ 및 OX₂의 차등적인 뇌 발현은 OX₁ 또는 OX₂를 조절하는 약물이 상이한 생물학적 효과들을 야기할 것임을 강하게 시사한다. 이것 때문에, OX₁/OxA 시스템을 특정적으로 섭식 및 행동 장애와 관련시키는 최근의 보고서가 중요하다.

[0006] 프리프로 (prepro)-오렉신 mRNA 수준이, 식품 섭취 및 에너지 균형/체중의 조절에 고전적으로 연루된 뇌 영역인 외측 및 후측 시상하부에서 주로 발견된다면, 오렉신 시스템과 섭식 행동 사이의 관련성은 예기치 못한 것이 아니다 (19). 그러한 기능에서의 OX₁/OxA 시스템의 역할은 일련의 전임상 연구에 의해 강화되었다. 이와 같이, OxA의 뇌실내 (intracerebroventricular; i.c.v.) 투여 (20)는 섭식을 유도하는 것으로 밝혀졌으며, 특이적 항-오렉신 항체는 식품 섭취를 용량-의존적으로 억제한다 (21). 특히, 후자의 연구는 오렉신 수용체 길항제가 오렉신 자극된 섭식에 대하여 유의한 영향을 줄 것임을 나타낸다. 이러한 가설은 독립적인 생체 내 연구에 의해 뒷받침되는데, 이는 OX₁을 식품 섭취 및 에너지 균형의 조절에서의 오렉신 시스템의 우성 수용체로서 명백하게 확인해 준다. 이와 같이, 선택성 OX₁ 및 OX₂ 수용체 길항제를 이용하여 행해진 실험은 OX₁ 선택성 화합물이 스트

레스에의 동시 노출의 상황에서 식품 섭취 및 에너지 균형을 변경시킴을 보여주었다 (22, 23). 섭식 행동 및 에너지 균형의 조절에 대한 OX_1 의 우성 효과는 OX_1 발현이 단식에 응답하여 선택적으로 상향조절되고 반면에 OX_2 의 발현은 영향을 받지 않음을 보여주는 관찰에 의해 추가로 뒷받침된다 (24). 마지막으로, OX_1 특이 항체를 이용한 연구는, 선택성 OX_1 길항제가 식품 섭취를 억제하며 따라서 섭식 관련된 장애, 예컨대 폭식 또는 비만의 치료에 있어서 잠재적인 치료적 유용성을 가짐을 강하게 시사한다.

[0007] 상승된 OX_1 수준은 또한 조현병, 불안 및 기분 장애, 공황 발작, 보상 추구 행동 (reward seeking behaviour) 및 중독을 포함하는 정신 질환과 연관되었다 (25, 26, 27). 선택성 OX_1 길항제 (SB334867, SB408124)를 이용한 연구는 공황의 임상적 관련 동물 모델에서의 유익한 효과를 명백하게 입증하였으며, 따라서 이는 OX_1 길항제가 공황 장애의 치료에 있어서의 신규한 치료적 접근법을 제공할 수 있음을 시사하는 것이다 (27).

[0008] 보상 추구 행동에의 오렉신 시스템의 연루의 간접적인 증거는 오렉신성 뉴런 (orexinergic neuron)이 보상 연관된 뇌 영역, 예컨대 측좌핵 및 복측 피개 영역으로 돌출됨을 보여주는 연구에서 나온다 (28). 직접적인 실험적 증거는 오렉신의 뇌실내 (icv) 주입을 포함하는 연구에서 나오는데, 이는 코카인 탐색의 용량-의존적 회귀 (reinstatement)를 초래하였다. 부트렐 (Boutrel) 등에 의한 연구는 또한 스트레스 경로를 중독 및 보상에 대한 오렉신의 영향과 관련시킨다 (29). 특히, 스트레스는 금욕적 중독자에서의 재발의 두드러진 자극으로 간주된다 (31). 스트레스, 중독 및 오렉신 사이의 관련성은 사지 충격 (foot-shock) 모델에서의 약리학적 연구에 의해 추가로 강화되었다. 이것은 특히 스트레스와 연관된 후측 및 배내측 시상하부의 특정 영역에서의 오렉신 뉴런의 활성화를 보여주었지만, 보상과 강한 관련성을 갖는 외측 시상하부에서는 그렇지 않았다 (32). 게다가, 중독 행동의 스트레스-유도된 회귀의 매개자로서의 오렉신이 알코올 추구에 대하여 또한 예시되었다 (30). 중요하게는, 동물 모델에서의 알코올 및 코카인 탐색의 스트레스-유도된 회귀의 효과는 선택성 OX_1 길항제 SB334867에 의해 약화될 수 있으며, 이는 이러한 병태에서의 OX_1 선택성 길항제의 치료적 용도를 뒷받침한다 (29, 30).

[0009] 마지막으로, 오렉신/ OX_1 경로는 니코틴 자가-투여 (33, 34) 및 니코틴 추구의 회귀 (35, 36)에 연루되었다. 그러한 데이터는 OX_1 길항제가 금연 요법으로서 그 유용성을 찾을 수 있음을 시사한다.

[0010] 종합해 보면, 오렉신 시스템, 특히 OX_1 경로는 보상 추구 행동, 중독 및 관련 장애의 치료의 표적으로 간주될 수 있다.

[0011] 따라서 오렉신-1 (OX_1) 활성을 약화시킬 수 있는 화합물에 대한 필요성이 있다. 오렉신-1 (OX_1) 기능을 선택적으로 조절할 수 있는 화합물에 대한 추가의 필요성이 있다.

발명의 내용

[0012] 일 측면에서, 본 발명은 본원에 정의된 화합물, 또는 이의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물을 제공한다.

[0013] 또 다른 측면에서, 본 발명은 본원에 정의된 본 발명의 화합물, 또는 이의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물, 및 하나 이상의 제약상 허용가능한 부형제를 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

[0014] 또 다른 측면에서, 본 발명은 치료법에서 사용하기 위한, 본원에 정의된 본 발명의 화합물, 또는 이의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 본원에 정의된 제약 조성물에 관한 것이다.

[0015] 또 다른 측면에서, 본 발명은 오렉신-1 (OX_1) 활성이 연루된 질환 또는 병태의 치료에서 사용하기 위한, 본원에 정의된 본 발명의 화합물, 또는 이의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 본원에 정의된 제약 조성물에 관한 것이다.

[0016] 또 다른 측면에서, 본 발명은 오렉신-1 (OX_1) 활성이 연루된 질환 또는 병태의 치료에서 사용하기 위한 의약의 제조에 있어서의 본원에 정의된 본 발명의 화합물, 또는 이의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물의 용도에 관한 것이다.

[0017] 또 다른 측면에서, 본 발명은 오렉신-1 (OX_1) 활성이 연루된 질환 또는 병태의 치료 방법에 관한 것이며, 상기 방법은 그러한 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 본원에 정의된 본 발명의 화합물, 또는 이의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 본원에 정의된 제약 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.

- [0018] 오렉신-1 (OX_1) 활성이 연루된 병태의 예는 행동 각성, 식이 장애 (예를 들어 폭식, 비만), 정신 질환 (예를 들어 조현병, 불안, 기분 장애, 보상 추구 행동, 알코올 또는 약물 (예를 들어 니코틴) 중독, 공황 장애 (예컨대 공황 발작) 및/또는 불안)을 포함한다.
- [0019] 또 다른 측면에서 본 발명은 행동 각성, 식이 장애 (예를 들어 폭식, 비만), 정신 질환 (예를 들어 조현병, 불안, 기분 장애, 보상 추구 행동, 알코올 또는 약물 (예를 들어 니코틴) 중독, 공황 장애 (예컨대 공황 발작) 및/또는 불안)의 치료에서 사용하기 위한, 본원에서 정의된 화합물, 또는 이의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 제약 조성물을 제공한다.
- [0020] 또 다른 측면에서, 본 발명은 행동 각성, 식이 장애 (예를 들어 폭식, 비만), 정신 질환 (예를 들어 조현병, 불안, 기분 장애, 보상 추구 행동, 알코올 또는 약물 (예를 들어 니코틴) 중독, 공황 장애 (예컨대 공황 발작) 및/또는 불안)의 치료에서 사용하기 위한 의약의 제조에 있어서의 화합물, 또는 이의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물의 용도를 제공한다.
- [0021] 또 다른 측면에서, 본 발명은 행동 각성, 식이 장애 (예를 들어 폭식, 비만), 정신 질환 (예를 들어 조현병, 불안, 기분 장애, 보상 추구 행동, 알코올 또는 약물 (예를 들어 니코틴) 중독, 공황 장애 (예컨대 공황 발작) 및/또는 불안)의 치료 방법을 제공하며, 상기 방법은 그러한 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 본원에 정의된 화합물, 또는 이의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 제약 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0022] 또 다른 측면에서, 본 발명은 오렉신-1 억제 효과의 생성에서 사용하기 위한, 본원에 정의된 화합물, 또는 이의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 제약 조성물을 제공한다.
- [0023] 또 다른 측면에서, 본 발명은 오렉신-1 억제 효과의 생성에서 사용하기 위한 의약의 제조에 있어서의 화합물, 또는 이의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물의 용도를 제공한다.
- [0024] 또 다른 측면에서, 본 발명은 시험관 내에서의 오렉신-1 억제 효과의 생성 방법을 제공하며, 상기 방법은 유효량의 화합물, 또는 이의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0025] 또 다른 측면에서, 본 발명은 생체 내에서의 오렉신-1 억제 효과의 생성 방법을 제공하며, 상기 방법은 유효량의 화합물, 또는 이의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0026] 또 다른 측면에서, 본 발명은 시험관 내 또는 생체 내에서의 오렉신-1 (OX_1)의 억제 방법을 제공하며, 상기 방법은 세포를 유효량의 본원에 정의된 화합물, 또는 이의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물과 접촉시키는 단계를 포함한다.
- [0027] 추가로 본 발명은 본원에 정의된 바와 같은 화합물, 또는 이의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물의 합성 방법을 제공한다.
- [0028] 또 다른 측면에서, 본 발명은 본원에 정의된 합성 방법에 의해 수득가능하거나, 수득되거나, 직접적으로 수득된 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물을 제공한다.
- [0029] 또 다른 측면에서, 본 발명은 본원에 개시된 합성 방법들 중 어느 하나에서 사용하기에 적합한 본원에 정의된 신규한 중간체를 제공한다.
- [0030] 본 발명의 어느 하나의 특정 측면의 바람직한, 적합한, 그리고 임의적인 특징은 임의의 다른 측면의 바람직한, 적합한, 그리고 임의적인 특징이기도 하다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0031] 정의
- [0032] 달리 진술되지 않으면, 본 명세서 및 청구범위에서 사용되는 하기 용어는 하기에 개시된 하기의 의미를 갖는다.
- [0033] "치료하는" 또는 "치료"의 언급은 병태의 확립된 증상의 감각뿐만 아니라 예방도 포함함을 알아야 한다. 따라서, 상태, 장애 또는 병태를 "치료하는" 또는 이의 "치료"는 하기를 포함한다: (1) 상태, 장애 또는 병태를 앓거나 이에 취약할 수 있지만 상태, 장애 또는 병태의 임상적 또는 준임상적 증상을 아직 경험하지 않거나 나타내지 않는 인간에서 발병하는 상태, 장애 또는 병태의 임상 증상의 출현의 예방 또는 지연, (2) 상태, 장애 또는 병태의 억제, 즉, 질환의 발병 또는 이의 재발 (유지 치료의 경우) 또는 이의 적어도 하나의 임상적 또는

준임상적 증상의 저지, 감소 또는 지연, 또는 (3) 질환의 완화 또는 악화, 즉, 상태, 장애 또는 병태 또는 적어도 하나의 그의 임상적 또는 준임상적 증상의 퇴행의 야기.

- [0034] "치료적 유효량"은 질환의 치료를 위하여 포유류에게 투여될 때 그러한 질환의 치료를 가져오기에 충분한 화합물의 양을 의미한다. "치료적 유효량"은 화합물, 질환 및 그의 중증도 및 치료될 포유류의 연령, 중량 등에 따라 달라질 것이다.
- [0035] 본 명세서에서, "알킬"이라는 용어는 직쇄 및 분지쇄 알킬 기 둘 모두를 포함한다. 개별 알킬 기, 예컨대 "프로필"의 언급은 단지 직쇄 버전에 특정적이며, 개별 분지쇄 알킬기, 예컨대 "이소프로필"의 언급은 단지 분지쇄 버전에 특정적이다. 예를 들어, "(1-6C)알킬"은 (1-4C)알킬, (1-3C)알킬, 프로필, 이소프로필 및 *t*-부틸을 포함한다. 유사한 관습이 다른 라디칼에 적용되며, 예를 들어, "페닐(1-6C)알킬"은 페닐(1-4C)알킬, 벤질, 1-페닐에틸 및 2-페닐에틸을 포함한다.
- [0036] 단독으로 또는 접두어로서 사용되는 "(m-nC)" 또는 "(m-nC) 기"라는 용어는 m 내지 n개의 탄소 원자를 갖는 임의의 기를 나타낸다.
- [0037] "시클로알킬"은 3 내지 8개의 탄소 원자를 포함하는 탄화수소 고리, 예를 들어, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸 또는 이환[2.2.2]옥탄, 이환[2.1.1]헥산, 이환[1.1.1]펜탄 및 비시클로[2.2.1]헵틸을 의미한다.
- [0038] "헤테로알킬"이라는 용어는 1 내지 8개의 탄소 원자를 포함하고, N, O 또는 S로 이루어진 군으로부터 선택되는, 알킬 사슬 내에 존재하는 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자를 추가로 포함하는 알킬 사슬을 나타낸다.
- [0039] "할로"라는 용어는 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오드를 나타낸다.
- [0040] "할로알킬" 또는 "할로알콕시"라는 용어는 본원에서 하나 이상의 수소 원자가 할로겐 (예를 들어 불소) 원자로 대체된 알킬 또는 알콕시 기를 각각 나타내기 위하여 사용된다. 할로알킬 및 할로알콕시 기의 예는 플루오로알킬 및 플루오로알콕시 기, 예컨대 $-CHF_2$, $-CH_2CF_3$, 또는 퍼플루오로알킬/알콕시 기, 예컨대 $-CF_3$, $-CF_2CF_3$ 또는 $-OCF_3$ 을 포함한다.
- [0041] "카르보시클릴", "탄소환식" 또는 "탄소환"이라는 용어는 비-방향족 포화 또는 부분 포화 단환식, 또는 융합, 가교, 또는 스피로 이환식 탄소환식 고리 시스템(들)을 의미한다. 단환식 탄소환식 고리는 약 3 내지 12개 (적합하게는 3 내지 7개)의 고리 원자를 포함한다. 이환식 탄소환은 고리 내에 7 내지 17개의 탄소 원자, 적합하게는 고리 내에 7 내지 12개의 탄소 원자를 포함한다. 이환식 탄소환식 고리는 융합, 스피로, 또는 가교 고리 시스템일 수 있다.
- [0042] "헤테로시클릴", "복소환식" 또는 "복소환"이라는 용어는 비-방향족 포화 또는 부분 포화 단환식, 융합, 가교, 또는 스피로 이환식 복소환식 고리 시스템(들)을 의미한다. 단환식 복소환식 고리는 고리 내에 질소, 산소 또는 황으로부터 선택되는 1 내지 5개 (적합하게는 1, 2 또는 3개)의 헤테로원자를 포함하는 약 3 내지 12개 (적합하게는 3 내지 7개)의 고리 원자를 포함한다. 이환식 복소환은 고리 내에 7 내지 17개의 구성원 원자, 적합하게는 7 내지 12개의 구성원 원자를 포함한다. 이환식 복소환식(들) 고리는 융합, 스피로, 또는 가교 고리 시스템일 수 있다. 복소환식 기의 예는 시클릭 에테르, 예컨대 옥시라닐, 옥세타닐, 테트라히드로푸라닐, 디옥사닐, 및 치환 시클릭 에테르를 포함한다. 질소를 포함하는 복소환은 예를 들어 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 테트라히드로트리아지닐, 테트라히드로피라졸릴 등을 포함한다. 전형적인 황 함유 복소환은 테트라히드로티에닐, 디히드로-1,3-디티올, 테트라히드로-2H-티오피란, 및 헥사히드로티에핀을 포함한다. 다른 복소환은 디히드로-옥사티올릴, 테트라히드로-옥사졸릴, 테트라히드로-옥사디아졸릴, 테트라히드로디옥사졸릴, 테트라히드로-옥사티아졸릴, 헥사히드로트리아지닐, 테트라히드로-옥사지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 테트라히드로피리미디닐, 디옥솔리닐, 옥타히드로벤조푸라닐, 옥타히드로벤즈이미다졸릴, 및 옥타히드로벤조티아졸릴을 포함한다. 황을 함유하는 복소환에 있어서, SO 또는 SO_2 기를 포함하는 산화 황 복소환이 또한 포함된다. 예는 술폭시드 및 술폰 형태의 테트라히드로티에닐 및 티오모르폴리닐, 예컨대 테트라히드로티엔 1,1-디옥시드 및 티오모르폴리닐 1,1-디옥시드를 포함한다. 1 또는 2개의 옥소 (=O) 또는 티옥소 (=S) 치환체를 갖는 헤테로시클릴 기에 적합한 밸류 (value)로는 예를 들어 2-옥소피롤리디닐, 2-티옥소피롤리디닐, 2-옥소이미다졸리디닐, 2-티옥소이미다졸리디닐, 2-옥소피페리디닐, 2,5-디옥소피롤리디닐, 2,5-디옥소이미다졸리디닐 또는 2,6-디옥소피페리디닐이 있다. 특정 헤테로시클릴 기로는 질소, 산소 또는 황으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 포화 단환식 3 내지 7원 헤테로시클릴, 예를 들어 아제티디닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라

닐, 피롤리디닐, 모르폴리닐, 테트라히드로티에닐, 테트라히드로티에닐 1,1-디옥시드, 티오모르폴리닐, 티오모르폴리닐 1,1-디옥시드, 피페리디닐, 호모피페리디닐, 피페라지닐 또는 호모피페라지닐이 있다. 당업자가 알고 있듯이, 임의의 복소환은 임의의 적합한 원자를 통하여, 예컨대 탄소 또는 질소 원자를 통하여 또 다른 기에 연결될 수 있다. 적합하게는, "헤테로시클릴", "복소환식" 또는 "복소환"이라는 용어는 상기에 정의된 바와 같이 4원, 5원, 6원 또는 7원 단환식 고리를 나타낼 것이다.

[0043] "가교 고리 시스템"은 2개의 고리가 2개 초과와 원자를 공유하는 고리 시스템을 의미하며, 예를 들어 문헌 [Advanced Organic Chemistry, by Jerry March, 4th Edition, Wiley Interscience, pages 131-133, 1992]을 참조한다. 가교 헤테로시클릴 고리 시스템의 예는 아자-비시클로[2.2.1]헵탄, 2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄, 아자-비시클로[2.2.2]옥탄, 아자-비시클로[3.2.1]옥탄 및 퀴누클리딘을 포함한다.

[0044] "스피로 이환식 고리 시스템"은 2개의 고리 시스템이 1개의 공통 스피로 탄소 원자를 공유함을 의미하며, 즉, 복소환식 고리는 단일 공통 스피로 탄소 원자를 통하여 추가의 탄소환식 또는 복소환식 고리에 연결됨을 의미한다. 스피로 고리 시스템의 예는 6-아자스피로[3.4]옥탄, 2-옥사-6-아자스피로[3.4]옥탄, 2-아자스피로[3.3]헵탄 및 2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄을 포함한다.

[0045] "헤테로시클릴(m-nC)알킬"은 헤테로시클릴 기가 (m-nC)알킬렌 기에 공유적으로 부착된 것을 의미하며, 이들 둘 모두는 본원에 정의되어 있다.

[0046] "헤테로아릴" 또는 "헤테로방향족"이라는 용어는 질소, 산소 또는 황으로부터 선택되는 1개 이상 (예를 들어 1 내지 4개, 특히 1, 2 또는 3개)의 헤테로원자를 포함하는 방향족 단환식, 이환식 또는 다환식 고리를 의미한다. 헤테로아릴 기의 예로는 5 내지 12개의 고리 구성원, 더 일반적으로, 5 내지 10개의 고리 구성원을 포함하는 단환식 및 이환식 기가 있다. 헤테로아릴 기는 예를 들어 5원 또는 6원 단환식 고리 또는 9원 또는 10원 이환식 고리, 예를 들어 융합된 5원 및 6원 고리 또는 2개의 융합 6원 고리로 형성된 이환식 구조일 수 있다. 각각의 고리는 전형적으로 질소, 황 및 산소로부터 선택되는 약 4개 이하의 헤테로원자를 포함할 수 있다. 전형적으로 헤테로아릴 고리는 3개 이하의 헤테로원자, 더 일반적으로, 2개 이하의, 예를 들어 단일한 헤테로원자를 포함할 것이다. 일 실시 양태에서, 헤테로아릴 고리는 1개 이상의 고리 질소 원자를 포함한다. 헤테로아릴 고리 내의 질소 원자는 이미다졸 또는 피리딘의 경우에서와 같이 염기성이거나 인돌 또는 피롤 질소의 경우에서와 같이 본질적으로 비-염기성일 수 있다. 일반적으로, 헤테로아릴 기 (상기 고리의 임의의 아미노기 치환체를 포함함)에 존재하는 염기성 질소 원자의 수는 5개 미만일 것이다. 적합하게는, "헤테로아릴" 또는 "헤테로방향족"이라는 용어는 상기에 정의된 바와 같이 5원 또는 6원 단환식 헤테로아릴 고리를 나타낼 것이다.

[0047] 헤테로아릴의 비제한적 예는 푸릴, 피롤릴, 티에닐, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 피리딜, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 1,3,5-트리아제닐, 벤조푸라닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 벤조티에닐, 벤조사졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티아졸릴, 인다졸릴, 퓨리닐, 벤조푸라자닐, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 신놀리닐, 프테리디닐, 나프티리디닐, 카르바졸릴, 페나지닐, 벤즈이소퀴놀리닐, 피리도피라지닐, 티에노[2,3-b]푸라닐, 2H-푸로[3,2-b]-피라닐, 5H-피리도[2,3-d]-o-옥사지닐, 1H-피라졸로[4,3-d]-옥사졸릴, 4H-이미다조[4,5-d]티아졸릴, 피라지노[2,3-d]피리다지닐, 이미다조[2,1-b]티아졸릴, 이미다조[1,2-b][1,2,4]트리아지닐을 포함한다. 또한 "헤테로아릴"은 부분 방향족 이환식 또는 다환식 고리 시스템을 포함하며, 여기서, 적어도 하나의 고리는 방향족 고리이고, 다른 고리(들) 중 하나 이상은 비방향족, 포화 또는 부분 포화 고리이되, 단, 적어도 하나의 고리는 질소, 산소 또는 황으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함한다. 부분 방향족 헤테로아릴 기의 예는 예를 들어 테트라히드로이소퀴놀리닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 2-옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀리닐, 디히드로벤즈티에닐, 디히드로벤즈푸라닐, 2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥시닐, 벤조[1,3]디옥솔릴, 2,2-디옥소-1,3-디히드로-2-벤조티에닐, 4,5,6,7-테트라히드로벤조푸라닐, 인돌리닐, 1,2,3,4-테트라히드로-1,8-나프티리디닐, 1,2,3,4-테트라히드로피리도[2,3-b]피라지닐 및 3,4-디히드로-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사지닐을 포함한다.

[0048] 5원 헤테로아릴 기의 비제한적 예는 피롤릴, 푸라닐, 티에닐, 이미다졸릴, 푸라자닐, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 옥사트리아졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴 및 테트라졸릴 기를 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0049] 6원 헤테로아릴 기의 비제한적 예는 피리딜, 피라지닐, 피리다지닐, 피리미디닐 및 트리아지닐을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0050] 이환식 헤테로아릴 기는 예를 들어 하기로부터 선택되는 기일 수 있다:

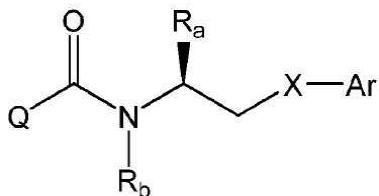
- [0051] a) 벤젠 고리가 1, 2 또는 3개의 고리 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원 고리에 융합된 것;
- [0052] b) 피리딘 고리가 1, 2 또는 3개의 고리 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원 고리에 융합된 것;
- [0053] c) 피리미딘 고리가 1 또는 2개의 고리 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원 고리에 융합된 것;
- [0054] d) 피롤 고리가 1, 2 또는 3개의 고리 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원 고리에 융합된 것;
- [0055] e) 피라졸 고리가 1 또는 2개의 고리 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원 고리에 융합된 것;
- [0056] f) 피라진 고리가 1 또는 2개의 고리 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원 고리에 융합된 것;
- [0057] g) 이미다졸 고리가 1 또는 2개의 고리 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원 고리에 융합된 것;
- [0058] h) 옥사졸 고리가 1 또는 2개의 고리 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원 고리에 융합된 것;
- [0059] i) 이속사졸 고리가 1 또는 2개의 고리 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원 고리에 융합된 것;
- [0060] j) 티아졸 고리가 1 또는 2개의 고리 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원 고리에 융합된 것;
- [0061] k) 이소티아졸 고리가 1 또는 2개의 고리 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원 고리에 융합된 것;
- [0062] l) 티오펜 고리가 1, 2 또는 3개의 고리 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원 고리에 융합된 것;
- [0063] m) 푸란 고리가 1, 2 또는 3개의 고리 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원 고리에 융합된 것;
- [0064] n) 시클로헥실 고리가 1, 2 또는 3개의 고리 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원 헤테로방향족 고리에 융합된 것; 및
- [0065] o) 시클로헥틸 고리가 1, 2 또는 3개의 고리 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원 헤테로방향족 고리에 융합된 것.
- [0066] 6원 고리가 5원 고리에 융합된 것을 포함하는 이환식 헤테로아릴 기의 특별한 비제한적 예는 벤조푸라닐, 벤조티오펜닐, 벤즈이미다졸릴, 벤족사졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 이소벤조푸라닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 인돌리지닐, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 퓨리닐 (예를 들어, 아데니닐 (adeninyl), 구아니닐 (guaninyl)), 인다졸릴, 벤조디옥솔릴, 피롤로피리딘, 및 피라졸로피리디닐 기를 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0067] 2개의 융합된 6원 고리를 포함하는 이환식 헤테로아릴 기의 특별한 비제한적 예는 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 크로마닐, 티오크로마닐, 크로메닐, 이소크로메닐, 크로마닐, 이소크로마닐, 벤조디옥사닐, 퀴놀리지닐, 벤족사지닐, 벤조디아지닐, 피리도피리디닐, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐, 신놀리닐, 프탈라지닐, 나프티리디닐 및 프테리디닐 기를 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0068] "헤테로아릴(m-nC)알킬"은 헤테로아릴 기가 (m-nC)알킬렌 기에 공유적으로 부착된 것을 의미하며, 이들 둘 모두는 본원에 정의되어 있다. 헤테로아르알킬 기의 예는 피리딘-3-일메틸, 3-(벤조푸란-2-일)프로필 등을 포함한다.
- [0069] "아릴"이라는 용어는 5 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 환식 또는 다환식 방향족 고리를 의미한다. 아릴이라는 용어는 1가 화학종 및 2가 화학종 둘 모두를 포함한다. 아릴 기의 예는 페닐, 비페닐, 나프틸 등을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다. 이러한 특정 실시 양태에서, 아릴은 페닐 또는 나프틸, 특히 페닐이다.
- [0070] "아릴(m-nC)알킬"이라는 용어는 아릴 기가 (m-nC)알킬렌 기에 공유적으로 부착된 것을 의미하며, 이들 둘 모두는 본원에 정의되어 있다. 아릴-(m-nC)알킬 기의 예는 벤질, 페닐에틸 등을 포함한다.
- [0071] 본 명세서는 하나 초과와 작용체를 포함하는 기를 설명하기 위하여 몇몇 복합 용어를 또한 이용한다. 그러한 용어는 당업자에 의해 이해될 것이다. 예를 들어 헤테로시클릴(m-nC)알킬은 헤테로시클릴로 치환된 (m-nC)알킬을 포함한다.
- [0072] "임의로 치환된"이라는 용어는 치환된 기, 구조, 또는 분자 및 치환되지 않은 기, 구조, 또는 분자 중 어느 하나를 나타낸다.
- [0073] 임의적 치환체가 "하나 이상의" 기로부터 선택될 경우, 이러한 정의는 특정된 기들 중 하나로부터 선택된 치환체 또는 특정된 기들 중 둘 이상으로부터 선택된 치환체 전부를 포함함이 이해되어야 한다.

[0074] "본 발명의 화합물"이라는 어구는 일반적으로 그리고 구체적으로 본원에 개시된 화합물을 의미한다.

[0075] **본 발명의 화합물**

[0076] 제1 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물, 또는 이의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물을 제공한다:

[0077] [화학식 I]



[0078]

[0079] 여기서,

[0080] X는 하기 기:



[0082] (여기서,

[0083] X^0 은 $-\text{O}-$, $-\text{N}(\text{R}^1)-$, $-\text{N}(\text{R}^1)-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^1)-$, $-\text{N}(\text{R}^1)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^1)-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^1)-$, $-\text{N}(\text{R}^1)\text{SO}_2-$ 또는 $-\text{CR}^4\text{R}^5-$ 로부터 선택되며;

[0084] m 및 n은 각각 독립적으로 0 또는 1로부터 선택되고;

[0085] R^1 은 수소 또는 (1-6C)알킬, (3-6C)시클로알킬, (3-6C)시클로알킬(1-2C)알킬 기 (이는 플루오로, 시아노, 히드록실, 메르캅토, $\text{NR}^{1a}\text{R}^{1b}$, (1-4C)알콕시, (1-4C)할로알콕시, (1-4C)알킬티오, (1-4C)알킬술피닐, (1-4C)알킬술폰, (1-4C)알콕시카르보닐, (2-4C)알카노일, (2-4C)알카노일옥시로부터 선택되는 1개 이상 (예를 들어 1 내지 5개)의 치환체로 임의로 치환됨)로부터 선택되며;

[0086] R^{1a} 및 R^{1b} 는 각각 독립적으로 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 선택되거나, 또는 R^{1a} 및 R^{1b} 는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 4원, 5원 또는 6원 복소환식 고리 (이는 플루오로 또는 (1-4C)알킬로 임의로 치환됨)를 형성하도록 연결되고;

[0087] R^{2a} , R^{3a} , R^{2b} , R^{3b} , R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 수소, 할로, 히드록시 또는 (1-6C)알킬, (3-6C)시클로알킬, (3-6C)시클로알킬(1-2C)알킬 기 (이는 1개 이상 (예를 들어 1 내지 5개)의 플루오로 치환체로 임의로 치환됨)로부터 선택되거나; 또는

[0088] 또는 R^{2a} 및 R^{3a} , R^{2b} 및 R^{3b} , R^4 및 R^5 는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 (3-6C)시클로알킬 고리 (이는 1개 이상 (예를 들어 1 내지 5개)의 플루오로 치환체로 임의로 치환됨)를 형성하도록 임의로 연결됨)이며;

[0089] Ar은 할로, 시아노, 니트로 또는 하기 화학식:



[0091] (여기서,

[0092] L^1 은 부재하거나 화학식 $-(\text{CR}^7\text{R}^8)_r-$ (여기서, r은 1, 2, 3 또는 4로부터 선택되는 정수이며, R^7 및 R^8 은 각각 독립적으로 수소, 할로, 히드록시 또는 (1-4C)알킬, (3-6C)시클로알킬, (3-6C)시클로알킬(1-2C)알킬 기 (이는 1개 이상 (예를 들어 1 내지 5개)의 플루오로 치환체로 임의로 치환됨)로부터 선택되거나; 또는 R^7 및 R^8 은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 (3-6C)시클로알킬 고리 (이는 1개 이상 (예를 들어 1 내지 5개)의 플루오로 치환체로 임의로 치환됨)를 형성하도록 임의로 연결됨)의 링커 (linker) 기이며;

- [0093] X^1 은 부재하거나 $-O-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-N(R^9)-$, $-N(R^9)-C(O)-$, $-C(O)-N(R^9)-$, $-N(R^9)-C(O)O-$, $-OC(O)-N(R^9)-$, $-N(R^9)C(O)N(R^{10})-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-S(O)_2N(R^9)-$, $-N(R^9)SO_2-$ 또는 $-S(O)(=NR^{10})-$ (여기서, R^9 및 R^{10} 은 수소, (1-4C)알킬, (1-4C)플루오로알킬 또는 (3-6C)시클로알킬로부터 선택됨)으로부터 선택되고;
- [0094] R^6 은 수소, (1-6C)알킬, (2-6C)알케닐, (2-6C)알키닐, 아릴, 아릴(1-2C)알킬, (3-6C)시클로알킬, (3-6C)시클로알킬(1-2C)알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴-(1-2C)알킬, 헤테로아릴, 또는 헤테로아릴-(1-2C)알킬이며,
- [0095] R^6 은 옥소, 할로, 시아노, 니트로, 또는 하기 화학식:
- [0096] $-L^2-X^2-R^{11}$
- [0097] (여기서,
- [0098] L^2 는 부재하거나 화학식 $-[CR^{12}R^{13}]_s-$ (여기서, s 는 1, 2, 3 또는 4로부터 선택되는 정수이며, R^{12} 및 R^{13} 은 각각 독립적으로 수소 또는 (1-4C)알킬, (3-6C)시클로알킬, (3-6C)시클로알킬(1-2C)알킬 기 (이는 1개 이상 (예를 들어 1 내지 5개)의 플루오로 치환체로 임의로 치환됨)로부터 선택되거나; 또는 R^{12} 및 R^{13} 은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 (3-6C)시클로알킬 고리 (이는 1개 이상 (예를 들어 1 내지 5개)의 플루오로 치환체로 임의로 치환됨)를 형성하도록 임의로 연결됨)의 링커 기이며;
- [0099] X^2 는 부재하거나 $-O-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-N(R^{14})-$, $-N(R^{14})-C(O)-$, $-C(O)-N(R^{14})-$, $-N(R^{14})-C(O)O-$, $-OC(O)-N(R^{14})-$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{15})-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-S(O)_2N(R^{14})-$, $-N(R^{14})SO_2-$ 또는 $-S(O)(=NR^{14})-$ (여기서, R^{14} 및 R^{15} 은 수소, (1-4C)알킬, (1-4C)플루오로알킬 또는 (3-6C)시클로알킬로부터 선택됨)로부터 선택되고;
- [0100] R^{11} 은 수소 또는 (1-6C)알킬, (3-6C)시클로알킬, (3-6C)시클로알킬(1-2C)알킬 기 (이는 1개 이상 (예를 들어 1 내지 5개)의 플루오로 치환체로 임의로 치환됨)임)의 기로부터 독립적으로 선택되는 1개 이상의 치환기로 임의로 추가로 치환됨)의 기로 이루어진 군으로부터 선택되는 1개 이상의 치환체로 각각이 임의로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴이고;
- [0101] Q 는 1개 이상의 R^z 치환체 (여기서, R^z 는 할로, 시아노, 니트로, 또는 하기 화학식:
- [0102] $-L^3-X^3-R^{30}$
- [0103] (여기서,
- [0104] L^3 은 부재하거나 화학식 $-[CR^{31}R^{32}]_t-$ (여기서, t 는 1, 2, 3 또는 4로부터 선택되는 정수이며, R^{31} 및 R^{32} 은 각각 독립적으로 수소 또는 (1-4C)알킬, (3-6C)시클로알킬, (3-6C)시클로알킬(1-2C)알킬 기 (이는 1개 이상 (예를 들어 1 내지 5개)의 플루오로 치환체로 임의로 치환됨)로부터 선택되거나; 또는 R^{31} 및 R^{32} 은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 (3-6C)시클로알킬 고리 (이는 1개 이상 (예를 들어 1 내지 5개)의 플루오로 치환체로 임의로 치환됨)를 형성하도록 임의로 연결됨)의 링커 기이며;
- [0105] X^3 은 부재하거나 $-O-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-N(R^{33})-$, $-N(R^{33})-C(O)-$, $-C(O)-N(R^{33})-$, $-N(R^{33})-C(O)O-$, $-OC(O)-N(R^{33})-$, $-N(R^{33})C(O)N(R^{34})-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-S(O)_2N(R^{33})-$, $-N(R^{33})SO_2-$ 또는 $-S(O)(=NR^{33})-$ (여기서, R^{33} 및 R^{34} 은 수소, (1-4C)알킬, (1-4C)플루오로알킬 또는 (3-6C)시클로알킬로부터 선택됨)로부터 선택되고;
- [0106] R^{30} 은 수소, (1-6C)알킬, (2-6C)알케닐, (2-6C)알키닐, 아릴, 아릴(1-2C)알킬, (3-6C)시클로알킬, (3-6C)시클로알킬(1-2C)알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴-(1-2C)알킬, 헤테로아릴, 또는 헤테로아릴-(1-2C)알킬이며,
- [0107] R^{30} 은 옥소, 할로, 시아노, 니트로, 또는 하기 화학식:
- [0108] $-L^4-X^4-R^{35}$

- [0109] (여기서,
- [0110] L^4 는 부재하거나 화학식 $-(CR^{36}R^{37})_u-$ (여기서, u 는 1, 2, 3 또는 4로부터 선택되는 정수이며, R^{36} 및 R^{37} 은 각각 독립적으로 수소 또는 (1-4C)알킬, (3-6C)시클로알킬, (3-6C)시클로알킬(1-2C)알킬 기 (이는 1개 이상 (예를 들어 1 내지 5개)의 플루오로 치환체로 임의로 치환됨)로부터 선택되거나; 또는 R^{36} 및 R^{37} 은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 (3-6C)시클로알킬 고리 (이는 1개 이상 (예를 들어 1 내지 5개)의 플루오로 치환체로 임의로 치환됨)를 형성하도록 임의로 연결됨)의 링커 기이며;
- [0111] X^4 는 부재하거나 $-O-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-N(R^{38})-$, $-N(R^{38})-C(O)-$, $-C(O)-N(R^{38})-$, $-N(R^{38})-C(O)O-$, $-OC(O)-N(R^{38})-$, $-N(R^{38})C(O)N(R^{39})-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-S(O)_2N(R^{38})-$, $-N(R^{38})SO_2-$ 또는 $-S(O)(=NR^{38})-$ (여기서, R^{38} 및 R^{39} 는 수소, (1-4C)알킬, (1-4C)플루오로알킬 또는 (3-6C)시클로알킬로부터 선택됨)로부터 선택되고;
- [0112] R^{35} 는 수소 또는 (1-6C)알킬, (3-6C)시클로알킬, (3-6C)시클로알킬(1-2C)알킬 기 (이는 1개 이상 (예를 들어 1 내지 5개)의 플루오로 치환체로 임의로 치환됨)임)의 기로부터 독립적으로 선택되는 1개 이상의 치환기로 임의로 추가로 치환됨)의 기로 이루어진 군으로부터 선택됨)로 각각이 임의로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴이며;
- [0113] R_a 는
- [0114] (i) 1개 이상의 R^c 로 임의로 치환된 (1-4C)알킬;
- [0115] (ii) (1-4C)플루오로알킬;
- [0116] (iii) 1개 이상의 R^c 로 임의로 치환된 (3-6C)시클로알킬;
- [0117] (iv) 1개 이상의 R^c 로 임의로 치환된 (3-6C)시클로알킬(1-2C)알킬;
- [0118] (v) 1개 이상의 R^c 로 임의로 치환된 3원 내지 6원 복소환식 고리;
- [0119] (vi) 1개 이상의 R^c 로 임의로 치환된 3원 내지 6원 헤테로시클릴(1-2C)알킬;
- [0120] (vii) 1개 이상의 R^d 로 임의로 치환된 아릴;
- [0121] (viii) 1개 이상의 R^d 로 임의로 치환된 아릴(1-2C)알킬;
- [0122] (ix) 1개 이상의 R^d 로 임의로 치환된 5원 또는 6원 헤테로아릴;
- [0123] (x) 1개 이상의 R^d 로 임의로 치환된 5원 또는 6원 헤테로아릴(1-2C)알킬로부터 선택되고;
- [0124] R_b 는
- [0125] (i) 수소;
- [0126] (ii) 1개 이상의 플루오로로 임의로 치환된 (1-4C)알킬;
- [0127] (iii) 1개 이상의 플루오로로 임의로 치환된 (3-6C)시클로알킬;
- [0128] (iv) 1개 이상의 플루오로로 임의로 치환된 (3-6C)시클로알킬(1-2C)알킬로부터 선택되고;
- [0129] 존재하는 각각의 R^c 기는 옥소, 할로, 또는 하기 화학식:
- [0130] $-X^5-R^{50}$
- [0131] (여기서,
- [0132] X^5 는 부재하거나 $-O-$, $-N(R^{51})-$ 또는 $-S-$ (여기서, R^{51} 은 수소, (1-4C)알킬, (1-4C)플루오로알킬 또는 (3-6C)시클로알킬로부터 선택됨)로부터 선택되며;

- [0133] R^{50} 은 수소, (1-4C)알킬, (1-4C)플루오로알킬, (3-6C)시클로알킬, (3-6C)시클로알킬(1-2C)알킬임)의 기로부터 독립적으로 선택되며;
- [0134] 존재하는 각각의 R^d 기는 할로, 시아노, 히드록실, 메르캅토, 아미노, 카르바모일, 술파모일, (1-2C)알킬, (1-2C)할로알킬, (1-2C)알콕시, (1-2C)할로알콕시, (1-2C)알킬아미노, 디-[(1-2C)알킬]아미노, (1-2C)알킬티오, (1-2C)알킬술피닐, (1-2C)알킬술포닐, (1-2C)알콕시카르보닐, *N*-(1-2C)알킬카르바모일, *N,N*-디-[(1-2C)알킬]카르바모일, (2C)알카노일, (2C)알카노일옥시, (2C)알카노일아미노, *N*-(1-2C)알킬술파모일 및 *N,N*-디-[(1-2C)알킬]술파모일로부터 선택된다.
- [0135] 추가의 측면에서, 본 발명은
- [0136] R_a 가 에틸, 프로필, 이소프로필, 시클로프로필, *n*-부틸, 이소부틸, *sec*-부틸, *t*-부틸, 또는 시클로프로필메틸 (이들 각각은 1개 이상의 플루오로로 임의로 치환됨)이며;
- [0137] R_b 가
- [0138] (i) 수소;
- [0139] (ii) 1개 이상의 플루오로로 임의로 치환된 (1-4C)알킬;
- [0140] (iii) 1개 이상의 플루오로로 임의로 치환된 (3-6C)시클로알킬; 또는
- [0141] (iv) 1개 이상의 플루오로로 임의로 치환된 (3-6C)시클로알킬(1-2C)알킬로부터 선택되고;
- [0142] X가 하기 기:
- [0143] $-(CR^{2a}R^{3a})_m-X^0-(CR^{2b}R^{3b})_n-$
- [0144] (여기서,
- [0145] X^0 은 $-O-$, $-N(R^1)-$, $-N(R^1)-C(O)-$, $-C(O)-N(R^1)-$, $-N(R^1)C(O)N(R^1)-$ 또는 $-S-$ 로부터 선택되며;
- [0146] m 은 0이고;
- [0147] n 은 0 또는 1이며;
- [0148] R^1 은 수소 또는 (1-2C)알킬 기 (이는 플루오로, 히드록실, $NR^{1a}R^{1b}$, (1-2C)알콕시 또는 (1-2C)할로알콕시로부터 선택되는 1개 이상 (예를 들어 1 내지 5개)의 치환체로 임의로 치환됨)로부터 선택되고;
- [0149] R^{1a} 및 R^{1b} 는 각각 독립적으로 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택되거나, 또는 R^{1a} 및 R^{1b} 는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 4원, 5원 또는 6원 복소환식 고리를 형성하도록 연결되며;
- [0150] R^{2a} , R^{3a} , R^{2b} , 및 R^{3b} 는 모두 수소임)이며;
- [0151] Ar 및 Q가 상기에 정의된 바와 같은, 상기에 나타난 화학식 I의 화합물, 또는 이의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물을 제공한다.
- [0152] 본 발명의 특정 화합물은 예를 들어, 달리 진술되지 않으면 X, X^0 , m, n, R^1 , R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{3a} , R^{2b} , R^{3b} , R^4 , R^5 , Ar, L^1 , R^7 , R^8 , X^1 , R^9 , R^{10} , R^6 , L^2 , X^2 , R^{14} , R^{15} , R^{11} , Q, L^3 , X^3 , R^{33} , R^{34} , R^{30} , L^4 , X^4 , R^{38} , R^{39} , R^{35} , R^{z1} , R^{z2} , R^a , R^b , R^c , X^5 , R^{50} , 및 R^d 각각이 이상에서 또는 이하의 단락 (1) 내지 (70) 중 임의의 것에서 정의된 의미들 중 임의의 것을 갖는 화학식 I의 화합물, 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 포함한다:
- [0153] (1) X는 하기 기임:
- [0154] $-(CR^{2a}R^{3a})_m-X^0-(CR^{2b}R^{3b})_n-$
- [0155] (여기서,

- [0156] X^0 은 $-O-$, $-N(R^1)-$, $-N(R^1)-C(O)-$, $-C(O)-N(R^1)-$, $-N(R^1)C(O)N(R^1)-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-S(O)_2N(R^1)-$, 또는 $-N(R^1)SO_2-$ 로부터 선택되며;
- [0157] m 및 n 은 각각 독립적으로 0 또는 1로부터 선택되고;
- [0158] R^1 은 수소 또는 (1-4C)알킬, (3-4C)시클로알킬, (3-4C)시클로알킬(1-2C)알킬 기 (이는 플루오로, 시아노, 히드록실, 메르캅토, $NR^{1a}R^{1b}$, (1-2C)알콕시, (1-2C)할로알콕시, (1-2C)알킬티오, (1-2C)알킬술폰, (1-2C)알킬술폰, (1-2C)알콕시카르보닐, (2C)알카노일, (2C)알카노일옥시로부터 선택되는 1개 이상 (예를 들어 1 내지 5개)의 치환체로 임의로 치환됨)로부터 선택되며;
- [0159] R^{1a} 및 R^{1b} 는 각각 독립적으로 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택되거나, 또는 R^{1a} 및 R^{1b} 는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 4원, 5원 또는 6원 복소환식 고리 (이는 플루오로 또는 (1-2C)알킬로 임의로 치환됨)를 형성하도록 연결되고;
- [0160] R^{2a} , R^{3a} , R^{2b} , 및 R^{3b} 는 각각 독립적으로 수소, 할로, 히드록시 또는 (1-4C)알킬, (3-4C)시클로알킬, (3-4C)시클로알킬(1-2C)알킬 기 (이는 1개 이상 (예를 들어 1 내지 5개)의 플루오로 치환체로 임의로 치환됨)로부터 선택되거나; 또는
- [0161] 또는 R^{2a} 및 R^{3a} , 및 R^{2b} 및 R^{3b} 는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 (3-4C)시클로알킬 고리 (이는 1개 이상 (예를 들어 1 내지 5개)의 플루오로 치환체로 임의로 치환됨)를 형성하도록 임의로 연결됨);
- [0162] (2) X 는 하기 기임:
- [0163] $-(CR^{2a}R^{3a})_m-X^0-(CR^{2b}R^{3b})_n-$
- [0164] (여기서,
- [0165] X^0 은 $-O-$, $-N(R^1)-$, $-N(R^1)-C(O)-$, $-C(O)-N(R^1)-$, $-N(R^1)C(O)N(R^1)-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-S(O)_2N(R^1)-$, 또는 $-N(R^1)SO_2-$ 로부터 선택되며;
- [0166] m 및 n 은 각각 독립적으로 0 또는 1로부터 선택되고;
- [0167] R^1 은 수소 또는 (1-4C)알킬, (3-4C)시클로알킬, (3-4C)시클로알킬(1-2C)알킬 기 (이는 플루오로, 히드록실, $NR^{1a}R^{1b}$, (1-2C)알콕시, 또는 (1-2C)할로알콕시로부터 선택되는 1개 이상 (예를 들어 1 내지 5개)의 치환체로 임의로 치환됨)로부터 선택되며;
- [0168] R^{1a} 및 R^{1b} 는 각각 독립적으로 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택되거나, 또는 R^{1a} 및 R^{1b} 는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 4원, 5원 또는 6원 복소환식 고리 (이는 플루오로로 임의로 치환됨)를 형성하도록 연결되고;
- [0169] R^{2a} , R^{3a} , R^{2b} , 및 R^{3b} 는 각각 독립적으로 수소 또는 (1-2C)알킬 기 (이는 1개 이상 (예를 들어 1 내지 5개)의 플루오로 치환체로 임의로 치환됨)로부터 선택됨);
- [0170] (3) X 는 하기 기임:
- [0171] $-(CR^{2a}R^{3a})_m-X^0-(CR^{2b}R^{3b})_n-$
- [0172] (여기서,
- [0173] X^0 은 $-O-$, $-N(R^1)-$, $-N(R^1)-C(O)-$, $-C(O)-N(R^1)-$, $-N(R^1)C(O)N(R^1)-$ 또는 $-S-$ 로부터 선택되며;
- [0174] m 및 n 은 각각 독립적으로 0 또는 1로부터 선택되고;
- [0175] R^1 은 수소 또는 (1-2C)알킬 기 (이는 플루오로, 히드록실, $NR^{1a}R^{1b}$, (1-2C)알콕시, 또는 (1-2C)할로알콕시로부터 선택되는 1개 이상 (예를 들어 1 내지 5개)의 치환체로 임의로 치환됨)로부터 선택되며;

- [0176] R^{1a} 및 R^{1b} 는 각각 독립적으로 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택되거나, 또는 R^{1a} 및 R^{1b} 는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 4원, 5원 또는 6원 복소환식 고리를 형성하도록 연결되고;
- [0177] R^{2a} , R^{3a} , R^{2b} , 및 R^{3b} 는 각각 독립적으로 수소, 또는 (1-2C)알킬 기 (이는 1개 이상 (예를 들어 1 내지 5개)의 플루오로 치환체로 임의로 치환됨)로부터 선택됨);
- [0178] (4) X는 하기 기임:
- [0179] $-(CR^{2a}R^{3a})_m-X^0-(CR^{2b}R^{3b})_n-$
- [0180] (여기서,
- [0181] X^0 은 $-O-$, $-N(R^1)-$, $-N(R^1)-C(O)-$, $-C(O)-N(R^1)-$, $-N(R^1)C(O)N(R^1)-$ 또는 $-S-$ 로부터 선택되며;
- [0182] m은 0이고;
- [0183] n은 0 또는 1이며;
- [0184] R^1 은 수소 또는 (1-2C)알킬 기 (이는 플루오로, 히드록실, $NR^{1a}R^{1b}$, (1-2C)알콕시 또는 (1-2C)할로알콕시로부터 선택되는 1개 이상 (예를 들어 1 내지 5개)의 치환체로 임의로 치환됨)로부터 선택되고;
- [0185] R^{1a} 및 R^{1b} 는 각각 독립적으로 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택되거나, 또는 R^{1a} 및 R^{1b} 는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 4원, 5원 또는 6원 복소환식 고리를 형성하도록 연결되며;
- [0186] R^{2a} , R^{3a} , R^{2b} , 및 R^{3b} 는 모두 수소임);
- [0187] (5) X는 하기 기임:
- [0188] $-X^0-(CR^{2b}R^{3b})_n-$
- [0189] (여기서,
- [0190] X^0 은 $-O-$, $-N(R^1)-$, $-N(R^1)-C(O)-$, $-C(O)-N(R^1)-$, $-N(R^1)C(O)N(R^1)-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-S(O)_2N(R^1)-$, 또는 $-N(R^1)SO_2-$ 로부터 선택되며;
- [0191] n은 0 또는 1로부터 선택되고;
- [0192] R^1 은 수소 또는 (1-4C)알킬, (3-4C)시클로알킬, (3-4C)시클로알킬(1-2C)알킬 기 (이는 플루오로, 시아노, 히드록실, 메르캅토, $NR^{1a}R^{1b}$, (1-2C)알콕시, (1-2C)할로알콕시, (1-2C)알킬티오, (1-2C)알킬술피닐, (1-2C)알킬술폰, (1-2C)알콕시카르보닐, (2C)알카노일, (2C)알카노일옥시로부터 선택되는 1개 이상 (예를 들어 1 내지 5개)의 치환체로 임의로 치환됨)로부터 선택되며;
- [0193] R^{1a} 및 R^{1b} 는 각각 독립적으로 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택되거나, 또는 R^{1a} 및 R^{1b} 는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 4원, 5원 또는 6원 복소환식 고리 (이는 플루오로 또는 (1-2C)알킬로 임의로 치환됨)를 형성하도록 연결되고;
- [0194] R^{2b} 및 R^{3b} 는 각각 독립적으로 수소, 할로, 히드록시 또는 (1-4C)알킬, (3-4C)시클로알킬, (3-4C)시클로알킬(1-2C)알킬 기 (이는 1개 이상 (예를 들어 1 내지 5개)의 플루오로 치환체로 임의로 치환됨)로부터 선택되거나; 또는
- [0195] 또는 R^{2b} 및 R^{3b} 는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 (3-4C)시클로알킬 고리 (이는 1개 이상 (예를 들어 1 내지 5개)의 플루오로 치환체로 임의로 치환됨)를 형성하도록 임의로 연결됨);
- [0196] (6) X는 하기 기임:

- [0197] $-X^0-(CR^{2b}R^{3b})_n-$
- [0198] (여기서,
- [0199] X^0 은 $-O-$, $-N(R^1)-$, $-N(R^1)-C(O)-$, $-C(O)-N(R^1)-$, $-N(R^1)C(O)N(R^1)-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-S(O)_2N(R^1)-$, 또는 $-N(R^1)SO_2-$ 로부터 선택되며;
- [0200] n 은 0 또는 1로부터 선택되고;
- [0201] R^1 은 수소 또는 (1-4C)알킬, (3-4C)시클로알킬, (3-4C)시클로알킬(1-2C)알킬 기 (이는 플루오로, 히드록실, $NR^{1a}R^{1b}$, (1-2C)알콕시, 또는 (1-2C)할로알콕시로부터 선택되는 1개 이상 (예를 들어 1 내지 5개)의 치환체로 임의로 치환됨)로부터 선택되며;
- [0202] R^{1a} 및 R^{1b} 는 각각 독립적으로 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택되거나, 또는 R^{1a} 및 R^{1b} 는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 4원, 5원 또는 6원 복소환식 고리 (이는 플루오로로 임의로 치환됨)를 형성하도록 연결되고;
- [0203] R^{2b} 및 R^{3b} 는 각각 독립적으로 수소 또는 (1-2C)알킬 기 (이는 1개 이상 (예를 들어 1 내지 5개)의 플루오로 치환체로 임의로 치환됨)로부터 선택됨);
- [0204] (7) X 는 하기 기임:
- [0205] $-X^0-(CR^{2b}R^{3b})_n-$
- [0206] (여기서,
- [0207] X^0 은 $-O-$, $-N(R^1)-$, $-N(R^1)-C(O)-$, $-C(O)-N(R^1)-$, $-N(R^1)C(O)N(R^1)-$ 또는 $-S-$ 로부터 선택되며;
- [0208] n 은 0 또는 1로부터 선택되고;
- [0209] R^1 은 수소 또는 (1-2C)알킬 기 (이는 플루오로, 히드록실, $NR^{1a}R^{1b}$, (1-2C)알콕시, 또는 (1-2C)할로알콕시로부터 선택되는 1개 이상 (예를 들어 1 내지 5개)의 치환체로 임의로 치환됨)로부터 선택되며;
- [0210] R^{1a} 및 R^{1b} 는 각각 독립적으로 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택되거나, 또는 R^{1a} 및 R^{1b} 는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 4원, 5원 또는 6원 복소환식 고리를 형성하도록 연결되고;
- [0211] R^{2b} 및 R^{3b} 는 수소임);
- [0212] (8) X 는 하기 기임:
- [0213] $-X^0-(CR^{2b}R^{3b})_n-$
- [0214] (여기서,
- [0215] X^0 은 $-O-$, $-N(R^1)-$, $-N(R^1)-C(O)-$, $-C(O)-N(R^1)-$, $-N(R^1)C(O)N(R^1)-$ 또는 $-S-$ 로부터 선택되며;
- [0216] n 은 0 또는 1이고;
- [0217] R^1 은 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택되며;
- [0218] R^{2b} 및 R^{3b} 는 수소임);
- [0219] (9) X 는 하기 기임:
- [0220] $-X^0-(CR^{2b}R^{3b})_n-$
- [0221] (여기서,

- [0222] X^0 은 $-O-$, $-N(R^1)-$, $-C(O)-N(R^1)-$, $-N(R^1)C(O)N(R^1)-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-S(O)_2N(R^1)-$, 또는 $-N(R^1)SO_2-$ 로부터 선택되며;
- [0223] n 은 0 또는 1로부터 선택되고;
- [0224] R^1 은 수소 또는 (1-4C)알킬, (3-4C)시클로알킬, (3-4C)시클로알킬(1-2C)알킬 기 (이는 플루오로, 시아노, 히드록실, 메르캅토, $NR^{1a}R^{1b}$, (1-2C)알콕시, (1-2C)할로알콕시, (1-2C)알킬티오, (1-2C)알킬술폰, (1-2C)알킬술폰, (1-2C)알콕시카르보닐, (2C)알카노일, (2C)알카노일옥시로부터 선택되는 1개 이상 (예를 들어 1 내지 5개)의 치환체로 임의로 치환됨)로부터 선택되며;
- [0225] R^{1a} 및 R^{1b} 는 각각 독립적으로 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택되거나, 또는 R^{1a} 및 R^{1b} 는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 4원, 5원 또는 6원 복소환식 고리 (이는 플루오로 또는 (1-2C)알킬로 임의로 치환됨)를 형성하도록 연결되고;
- [0226] R^{2b} 및 R^{3b} 는 각각 독립적으로 수소, 할로, 히드록시 또는 (1-4C)알킬, (3-4C)시클로알킬, (3-4C)시클로알킬(1-2C)알킬 기 (이는 1개 이상 (예를 들어 1 내지 5개)의 플루오로 치환체로 임의로 치환됨)로부터 선택되거나; 또는
- [0227] 또는 R^{2b} 및 R^{3b} 는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 (3-4C)시클로알킬 고리 (이는 1개 이상 (예를 들어 1 내지 5개)의 플루오로 치환체로 임의로 치환됨)를 형성하도록 임의로 연결됨);
- [0228] (10) X는 하기 기임:
- [0229] $-X^0-(CR^{2b}R^{3b})_n-$
- [0230] (여기서,
- [0231] X^0 은 $-O-$, $-N(R^1)-$, $-N(R^1)C(O)N(R^1)-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-S(O)_2N(R^1)-$, 또는 $-N(R^1)SO_2-$ 로부터 선택되며;
- [0232] n 은 0 또는 1로부터 선택되고;
- [0233] R^1 은 수소 또는 (1-4C)알킬, (3-4C)시클로알킬, (3-4C)시클로알킬(1-2C)알킬 기 (이는 플루오로, 히드록실, $NR^{1a}R^{1b}$, (1-2C)알콕시, 또는 (1-2C)할로알콕시로부터 선택되는 1개 이상 (예를 들어 1 내지 5개)의 치환체로 임의로 치환됨)로부터 선택되며;
- [0234] R^{1a} 및 R^{1b} 는 각각 독립적으로 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택되거나, 또는 R^{1a} 및 R^{1b} 는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 4원, 5원 또는 6원 복소환식 고리 (이는 플루오로로 임의로 치환됨)를 형성하도록 연결되고;
- [0235] R^{2b} 및 R^{3b} 는 각각 독립적으로 수소 또는 (1-2C)알킬 기 (이는 1개 이상 (예를 들어 1 내지 5개)의 플루오로 치환체로 임의로 치환됨)로부터 선택됨);
- [0236] (11) X는 하기 기임:
- [0237] $-X^0-(CR^{2b}R^{3b})_n-$
- [0238] (여기서,
- [0239] X^0 은 $-O-$, $-N(R^1)-$, $-N(R^1)C(O)N(R^1)-$ 또는 $-S-$ 로부터 선택되며;
- [0240] n 은 0 또는 1로부터 선택되고;
- [0241] R^1 은 수소 또는 (1-2C)알킬 기 (이는 플루오로, 히드록실, $NR^{1a}R^{1b}$, (1-2C)알콕시, 또는 (1-2C)할로알콕시로부터 선택되는 1개 이상 (예를 들어 1 내지 5개)의 치환체로 임의로 치환됨)로부터 선택되며;
- [0242] R^{1a} 및 R^{1b} 는 각각 독립적으로 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택되거나, 또는 R^{1a} 및 R^{1b} 는 이들이 부착된 질소 원

자와 함께 4원, 5원 또는 6원 복소환식 고리를 형성하도록 연결되고;

[0243] R^{2b} 및 R^{3b} 는 수소임);

[0244] (12) X는 하기 기임:

[0245] $-X^0-(CR^{2b}R^{3b})_n-$

[0246] (여기서,

[0247] X^0 은 $-O-$, $-N(R^1)-$, $-N(R^1)-C(O)-$, $-C(O)-N(R^1)-$, $-N(R^1)C(O)N(R^1)-$ 또는 $-S-$ 로부터 선택되며;

[0248] n은 0 또는 1이고;

[0249] R^1 은 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택됨);

[0250] (13) R^{2b} 및 R^{3b} 는 수소이며; Ar은 할로, 시아노, 니트로 또는 하기 화학식의 기로 이루어진 군으로부터 선택되는 1개 이상의 치환체로 각각이 임의로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴임:

[0251] $-L^1-X^1-R^6$

[0252] (여기서,

[0253] L^1 은 부재하거나 화학식 $-(CR^7R^8)_r-$ (여기서, r은 1, 2 또는 3으로부터 선택되는 정수이며, R^7 및 R^8 은 각각 독립적으로 수소, 할로, 히드록시 또는 (1-4C)알킬, (3-4C)시클로알킬, (3-4C)시클로알킬(1-2C)알킬 기 (이는 1개 이상 (예를 들어 1 내지 5개)의 플루오로 치환체로 임의로 치환됨)로부터 선택되거나; 또는 R^7 및 R^8 은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 (3-4C)시클로알킬 고리 (이는 1개 이상 (예를 들어 1 내지 5개)의 플루오로 치환체로 임의로 치환됨)를 형성하도록 임의로 연결됨)의 링커 기이며;

[0254] X^1 은 부재하거나 $-O-$, $-C(O)-$, $-N(R^9)-$, $-N(R^9)-C(O)-$, $-C(O)-N(R^9)-$, $-N(R^9)C(O)N(R^{10})-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-S(O)_2N(R^9)-$, $-N(R^9)SO_2-$ 또는 $-S(O)(=NR^{10})-$ (여기서, R^9 및 R^{10} 은 수소, (1-4C)알킬, (1-4C)플루오로알킬 또는 (3-4C)시클로알킬로부터 선택됨)으로부터 선택되고;

[0255] R^6 은 수소, (1-6C)알킬, 아릴, 아릴(1-2C)알킬, (3-6C)시클로알킬, (3-6C)시클로알킬(1-2C)알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴-(1-2C)알킬, 헤테로아릴, 또는 헤테로아릴-(1-2C)알킬이며,

[0256] R^6 은 옥소, 할로, 시아노, 니트로, 또는 하기 화학식:

[0257] $-L^2-X^2-R^{11}$

[0258] (여기서,

[0259] L^2 는 부재하거나 화학식 $-(CR^{12}R^{13})_s-$ (여기서, s는 1, 2 또는 3으로부터 선택되는 정수이며, R^{12} 및 R^{13} 은 각각 독립적으로 수소 또는 (1-4C)알킬 기 (이는 1개 이상 (예를 들어 1 내지 5개)의 플루오로 치환체로 임의로 치환됨)로부터 선택되거나; 또는 R^{12} 및 R^{13} 은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 (3-6C)시클로알킬 고리 (이는 1개 이상 (예를 들어 1 내지 5개)의 플루오로 치환체로 임의로 치환됨)를 형성하도록 임의로 연결됨)의 링커 기이며;

[0260] X^2 는 부재하거나 $-O-$, $-C(O)-$, $-N(R^{14})-$, $-N(R^{14})-C(O)-$, $-C(O)-N(R^{14})-$, $-N(R^{14})-C(O)O-$, $-N(R^{14})C(O)N(R^{15})-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-S(O)_2N(R^{14})-$, $-N(R^{14})SO_2-$ 또는 $-S(O)(=NR^{14})-$ (여기서, R^{14} 및 R^{15} 는 수소, (1-4C)알킬, (1-4C)플루오로알킬 또는 (3-6C)시클로알킬로부터 선택됨)로부터 선택되고;

[0261] R^{11} 은 수소 또는 (1-6C)알킬, (3-6C)시클로알킬, (3-6C)시클로알킬(1-2C)알킬 기 (이는 1개 이상 (예를 들어 1 내지 5개)의 플루오로 치환체로 임의로 치환됨)임)의 기로부터 독립적으로 선택되는 1개 이상의 치환기로 임의

로 추가로 치환됨);

[0262] (14) Ar은 할로, 시아노, 니트로 또는 하기 화학식의 기로 이루어진 군으로부터 선택되는 1개 이상의 치환체로 각각이 임의로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴임:

[0263] $-L^1-X^1-R^6$

[0264] (여기서,

[0265] L^1 은 부재하거나 화학식 $-[CR^7R^8]_r-$ (여기서, r은 1 또는 2로부터 선택되는 정수이며, R^7 및 R^8 은 각각 독립적으로 수소, 할로, 또는 (1-4C)알킬 기 (이는 1개 이상 (예를 들어 1 내지 5개)의 플루오로 치환체로 임의로 치환됨)로부터 선택됨)의 링커 기이며;

[0266] X^1 은 부재하거나 $-O-$, $-C(O)-$, $-N(R^9)-$, $-N(R^9)-C(O)-$, $-C(O)-N(R^9)-$, $-N(R^9)C(O)N(R^{10})-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-S(O)_2N(R^9)-$, $-N(R^9)SO_2-$ 또는 $-S(O)(=NR^{10})-$ (여기서, R^9 및 R^{10} 은 수소, (1-4C)알킬 또는 (1-4C)플루오로알킬로부터 선택됨)으로부터 선택되고;

[0267] R^6 은 수소, (1-4C)알킬, 페닐, 페닐(1-2C)알킬, (3-4C)시클로알킬, (3-4C)시클로알킬(1-2C)알킬, 3원 내지 6원 헤테로시클릴, 3원 내지 6원 헤테로시클릴-(1-2C)알킬, 5원 내지 6원 헤테로아릴, 또는 5원 내지 6원 헤테로아릴-(1-2C)알킬이며,

[0268] R^6 은 옥소, 할로, 시아노, 니트로, 또는 하기 화학식:

[0269] $-L^2-X^2-R^{11}$

[0270] (여기서,

[0271] L^2 는 부재하거나 화학식 $-[CR^{12}R^{13}]_s-$ (여기서, s는 1 또는 2로부터 선택되는 정수이며, R^{12} 및 R^{13} 은 각각 독립적으로 수소 또는 (1-2C)알킬 기 (이는 1개 이상 (예를 들어 1 내지 5개)의 플루오로 치환체로 임의로 치환됨)로부터 선택됨)의 링커 기이며;

[0272] X^2 는 부재하거나 $-O-$, $-N(R^{14})-$, $-N(R^{14})-C(O)-$, $-C(O)-N(R^{14})-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-S(O)_2N(R^{14})-$, $-N(R^{14})SO_2-$ 또는 $-S(O)(=NR^{14})-$ (여기서, R^{14} 는 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택됨)로부터 선택되고;

[0273] R^{11} 은 수소 또는 (1-4C)알킬, (3-4C)시클로알킬, (3-4C)시클로알킬(1-2C)알킬 기 (이는 1개 이상 (예를 들어 1 내지 5개)의 플루오로 치환체로 임의로 치환됨)임)의 기로부터 독립적으로 선택되는 1개 이상의 치환기로 임의로 추가로 치환됨);

[0274] (15) Ar은 할로, 시아노, 니트로 또는 하기 화학식의 기로 이루어진 군으로부터 선택되는 1개 이상의 치환체로 각각이 임의로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴임:

[0275] $-L^1-X^1-R^6$

[0276] (여기서,

[0277] L^1 은 부재하거나 화학식 $-[CR^7R^8]_r-$ (여기서, r은 1 또는 2로부터 선택되는 정수이며, R^7 및 R^8 은 각각 독립적으로 수소, 할로, 또는 (1-2C)알킬 기 (이는 1개 이상 (예를 들어 1 내지 5개)의 플루오로 치환체로 임의로 치환됨)로부터 선택됨)의 링커 기이며;

[0278] X^1 은 부재하거나 $-O-$, $-N(R^9)-$, $-S-$, $-SO-$, 또는 $-SO_2-$ (여기서, R^9 는 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택됨)로부터 선택되고;

[0279] R^6 은 수소, (1-4C)알킬, 페닐, 페닐(1-2C)알킬, (3-4C)시클로알킬, (3-4C)시클로알킬(1-2C)알킬, 3원 내지 6원 헤테로시클릴, 3원 내지 6원 헤테로시클릴-(1-2C)알킬, 5원 내지 6원 헤테로아릴, 또는 5원 내지 6원 헤테로아

릴-(1-2C)알킬이며,

[0280] R^6 은 옥소, 할로, 시아노, 니트로, 또는 하기 화학식:

[0281] $-L^2-X^2-R^{11}$

[0282] (여기서,

[0283] L^2 는 부재하거나 화학식 $-[CR^{12}R^{13}]_s-$ (여기서, s 는 1 또는 2로부터 선택되는 정수이며, R^{12} 및 R^{13} 은 각각 독립적으로 수소 또는 (1-2C)알킬 기로부터 선택됨)의 링커 기이며;

[0284] X^2 는 부재하거나 $-O-$, $-N(R^{14})-$, $-S-$, $-SO-$, 또는 $-SO_2-$ (여기서, R^{14} 는 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택됨)로부터 선택되고;

[0285] R^{11} 은 수소 또는 (1-4C)알킬 기 (이는 1개 이상 (예를 들어 1 내지 5개)의 플루오로 치환체로 임의로 치환됨)임)의 기로부터 독립적으로 선택되는 1개 이상의 치환기로 임의로 추가로 치환됨);

[0286] (16) Ar은 할로, 시아노, 니트로 또는 하기 화학식의 기로 이루어진 군으로부터 선택되는 1개 이상의 치환체로 각각이 임의로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴임;

[0287] $-L^1-X^1-R^6$

[0288] (여기서,

[0289] L^1 은 부재하며;

[0290] X^1 은 부재하거나 $-O-$, $-N(R^9)-$, $-S-$, $-SO-$, 또는 $-SO_2-$ (여기서, R^9 는 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택됨)로부터 선택되고;

[0291] R^6 은 수소, (1-4C)알킬, 페닐, 페닐(1-2C)알킬, (3-4C)시클로알킬, (3-4C)시클로알킬(1-2C)알킬, 3원 내지 6원 헤테로시클릴, 3원 내지 6원 헤테로시클릴-(1-2C)알킬, 5원 내지 6원 헤테로아릴, 또는 5원 내지 6원 헤테로아릴-(1-2C)알킬이며,

[0292] R^6 은 옥소, 할로, 시아노, 니트로, 또는 하기 화학식:

[0293] $-L^2-X^2-R^{11}$

[0294] (여기서,

[0295] L^2 는 부재하며;

[0296] X^2 는 부재하거나 $-O-$, $-N(R^{14})-$, $-S-$, $-SO-$, 또는 $-SO_2-$ (여기서, R^{14} 는 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택됨)로부터 선택되고;

[0297] R^{11} 은 수소 또는 (1-2C)알킬 기 (이는 1개 이상 (예를 들어 1 내지 5개)의 플루오로 치환체로 임의로 치환됨)임)의 기로부터 독립적으로 선택되는 1개 이상의 치환기로 임의로 추가로 치환됨);

[0298] (17) Ar은 상기 단락 (13) 내지 (16) 중 어느 하나에 정의된 치환기로 각각이 임의로 치환된 페닐, 나프틸 또는 단환식 또는 이환식 헤테로아릴임;

[0299] (18) Ar은 상기 단락 (13) 내지 (16) 중 어느 하나에 정의된 치환기로 각각이 임의로 치환된 페닐 또는 단환식 또는 이환식 헤테로아릴임;

[0300] (19) Ar은 상기 단락 (13) 내지 (16) 중 어느 하나에 정의된 치환기로 각각이 임의로 치환된 페닐 또는 5원 또는 6원 헤테로아릴 고리임;

[0301] (20) Q는 1개 이상의 R^z 치환체로 각각이 임의로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴이며, 여기서, R^z 는 할로, 시아노,

니트로, 또는 하기 화학식의 기로 이루어진 군으로부터 선택됨:



[0303] (여기서,

[0304] L^3 은 부재하거나 화학식 $-(CR^{31}R^{32})_t-$ (여기서, t 는 1, 2 또는 3으로부터 선택되는 정수이며, R^{31} 및 R^{32} 는 각각 독립적으로 수소 또는 (1-4C)알킬, (3-4C)시클로알킬, (3-4C)시클로알킬(1-2C)알킬 기 (이는 1개 이상 (예를 들어 1 내지 5개)의 플루오로 치환체로 임의로 치환됨)로부터 선택되거나; 또는 R^{31} 및 R^{32} 는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 (3-4C)시클로알킬 고리 (이는 1개 이상 (예를 들어 1 내지 5개)의 플루오로 치환체로 임의로 치환됨)를 형성하도록 임의로 연결됨)의 링커 기이며;

[0305] X^3 은 부재하거나 $-O-$, $-C(O)-$, $-N(R^{33})-$, $-N(R^{33})-C(O)-$, $-C(O)-N(R^{33})-$, $-N(R^{33})C(O)N(R^{34})-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-S(O)_2N(R^{33})-$, $-N(R^{33})SO_2-$ 또는 $-S(O)(=NR^{33})-$ (여기서, R^{33} 및 R^{34} 는 수소, (1-4C)알킬, (1-4C)플루오로알킬 또는 (3-4C)시클로알킬로부터 선택됨)으로부터 선택되고;

[0306] R^{30} 은 수소, (1-6C)알킬, 아릴, 아릴(1-2C)알킬, (3-6C)시클로알킬, (3-6C)시클로알킬(1-2C)알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴-(1-2C)알킬, 헤테로아릴, 또는 헤테로아릴-(1-2C)알킬이며,

[0307] R^{30} 은 옥소, 할로, 시아노, 니트로, 또는 하기 화학식:



[0309] (여기서,

[0310] L^4 는 부재하거나 화학식 $-(CR^{36}R^{37})_u-$ (여기서, u 는 1, 2 또는 3으로부터 선택되는 정수이며, R^{36} 및 R^{37} 은 각각 독립적으로 수소 또는 (1-4C)알킬 기 (이는 1개 이상 (예를 들어 1 내지 5개)의 플루오로 치환체로 임의로 치환됨)로부터 선택되거나; 또는 R^{36} 및 R^{37} 은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 (3-4C)시클로알킬 고리 (이는 1개 이상 (예를 들어 1 내지 5개)의 플루오로 치환체로 임의로 치환됨)를 형성하도록 임의로 연결됨)의 링커 기이며;

[0311] X^4 는 부재하거나 $-O-$, $-C(O)-$, $-N(R^{38})-$, $-N(R^{38})-C(O)-$, $-C(O)-N(R^{38})-$, $-N(R^{38})C(O)N(R^{39})-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-S(O)_2N(R^{38})-$, $-N(R^{38})SO_2-$ 또는 $-S(O)(=NR^{38})-$ (여기서, R^{38} 및 R^{39} 는 수소, (1-4C)알킬, (1-4C)플루오로알킬 또는 (3-6C)시클로알킬로부터 선택됨)로부터 선택되고;

[0312] R^{35} 는 수소 또는 (1-6C)알킬, (3-6C)시클로알킬, (3-6C)시클로알킬(1-2C)알킬 기 (이는 1개 이상 (예를 들어 1 내지 5개)의 플루오로 치환체로 임의로 치환됨)임)의 기로부터 독립적으로 선택되는 1개 이상의 치환기로 임의로 추가로 치환됨);

[0313] (21) Q는 1개 이상의 R^z 치환체로 각각이 임의로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴이며, 여기서, R^z 는 할로, 시아노, 니트로, 또는 하기 화학식의 기로 이루어진 군으로부터 선택됨:



[0315] (여기서,

[0316] L^3 은 부재하거나 화학식 $-(CR^{31}R^{32})_t-$ (여기서, t 는 1 또는 2로부터 선택되는 정수이며, R^{31} 및 R^{32} 는 각각 독립적으로 수소 또는 (1-4C)알킬 기 (이는 1개 이상 (예를 들어 1 내지 5개)의 플루오로 치환체로 임의로 치환됨)로부터 선택됨)의 링커 기이며;

[0317] X^3 은 부재하거나 $-O-$, $-C(O)-$, $-N(R^{33})-$, $-N(R^{33})-C(O)-$, $-C(O)-N(R^{33})-$, $-N(R^{33})C(O)N(R^{34})-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-S(O)_2N(R^{33})-$, $-N(R^{33})SO_2-$ 또는 $-S(O)(=NR^{33})-$ (여기서, R^{33} 및 R^{34} 는 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 선택됨)으로부터

터 선택되고;

- [0318] R^{30} 은 수소, (1-4C)알킬, 페닐, 페닐(1-2C)알킬, (3-4C)시클로알킬, (3-4C)시클로알킬(1-2C)알킬, 3원 내지 6원 헤테로시클릴, 3원 내지 6원 헤테로시클릴-(1-2C)알킬, 5원 내지 6원 헤테로아릴, 또는 5원 내지 6원 헤테로아릴-(1-2C)알킬이며,
- [0319] R^{30} 은 옥소, 할로, 시아노, 니트로, 또는 하기 화학식:
- [0320] $-L^4-X^4-R^{35}$
- [0321] (여기서,
- [0322] L^4 는 부재하거나 화학식 $-(CR^{36}R^{37})_u-$ (여기서, u 는 1 또는 2로부터 선택되는 정수이며, R^{36} 및 R^{37} 은 각각 독립적으로 수소 또는 (1-2C)알킬 기 (이는 1개 이상 (예를 들어 1 내지 5개)의 플루오로 치환체로 임의로 치환됨)로부터 선택됨)의 링커 기이며;
- [0323] X^4 는 부재하거나 $-O-$, $-N(R^{38})-$, $-N(R^{38})-C(O)-$, $-C(O)-N(R^{38})-$, $-N(R^{38})C(O)N(R^{39})-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-S(O)_2N(R^{38})-$, $-N(R^{38})SO_2-$ 또는 $-S(O)(=NR^{38})-$ (여기서, R^{38} 및 R^{39} 는 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 선택됨)로부터 선택되고;
- [0324] R^{35} 는 수소 또는 (1-4C)알킬, (3-4C)시클로알킬, (3-4C)시클로알킬(1-2C)알킬 기 (이는 1개 이상 (예를 들어 1 내지 5개)의 플루오로 치환체로 임의로 치환됨)임)의 기로부터 독립적으로 선택되는 1개 이상의 치환기로 임의로 추가로 치환됨);
- [0325] (22) Q는 1개 이상의 R^2 치환체로 각각이 임의로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴이며, 여기서, R^2 는 할로, 시아노, 니트로, 또는 하기 화학식의 기로 이루어진 군으로부터 선택됨:
- [0326] $-L^3-X^3-R^{30}$
- [0327] (여기서,
- [0328] L^3 는 부재하거나 화학식 $-(CR^{31}R^{32})_t-$ (여기서, t 는 1 또는 2로부터 선택되는 정수이며, R^{31} 및 R^{32} 는 각각 독립적으로 수소 또는 (1-4C)알킬 기로부터 선택됨)의 링커 기이며;
- [0329] X^3 는 부재하거나 $-O-$, $-N(R^{33})-$, $-N(R^{33})-C(O)-$, $-C(O)-N(R^{33})-$, $-S-$, $-SO-$, 또는 $-SO_2-$ (여기서, R^{33} 은 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택됨)로부터 선택되고;
- [0330] R^{30} 은 수소, (1-4C)알킬, 페닐, 페닐(1-2C)알킬, (3-4C)시클로알킬, (3-4C)시클로알킬(1-2C)알킬, 3원 내지 6원 헤테로시클릴, 3원 내지 6원 헤테로시클릴-(1-2C)알킬, 5원 내지 6원 헤테로아릴, 또는 5원 내지 6원 헤테로아릴-(1-2C)알킬이며,
- [0331] R^{30} 은 옥소, 할로, 시아노, 니트로, 또는 하기 화학식:
- [0332] $-L^4-X^4-R^{35}$
- [0333] (여기서,
- [0334] L^4 는 부재하거나 화학식 $-(CR^{36}R^{37})_u-$ (여기서, u 는 1 또는 2로부터 선택되는 정수이며, R^{36} 및 R^{37} 은 각각 독립적으로 수소 또는 (1-2C)알킬 기로부터 선택됨)의 링커 기이며;
- [0335] X^4 는 부재하거나 $-O-$, $-N(R^{38})-$, $-S-$, $-SO-$, 또는 $-SO_2-$ (여기서, R^{38} 은 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택됨)로부터 선택되고;
- [0336] R^{35} 는 수소 또는 (1-4C)알킬 기 (이는 1개 이상 (예를 들어 1 내지 5개)의 플루오로 치환체로 임의로 치환

됨)임)의 기로부터 독립적으로 선택되는 1개 이상의 치환기로 임의로 추가로 치환됨);

[0337] (23) Q는 1개 이상의 R^z 치환체로 각각이 임의로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴이며, 여기서, R^z 는 할로, 시아노, 니트로, 또는 하기 화학식의 기로 이루어진 군으로부터 선택됨:

[0338] $-L^3-X^3-R^{30}$

[0339] (여기서,

[0340] L^3 은 부재하며;

[0341] X^3 은 부재하거나 -O-, -N(R^{33})-, -S-, -SO-, 또는 -SO₂- (여기서, R^{33} 은 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택됨)로부터 선택되고;

[0342] R^{30} 은 수소, (1-4C)알킬, 페닐, 페닐(1-2C)알킬, (3-4C)시클로알킬, (3-4C)시클로알킬(1-2C)알킬, 3원 내지 6원 헤테로시클릴, 3원 내지 6원 헤테로시클릴-(1-2C)알킬, 5원 내지 6원 헤테로아릴, 또는 5원 내지 6원 헤테로아릴-(1-2C)알킬이며,

[0343] R^{30} 은 옥소, 할로, 시아노, 니트로, 또는 하기 화학식:

[0344] $-L^4-X^4-R^{35}$

[0345] (여기서,

[0346] L^4 는 부재하며;

[0347] X^4 는 부재하거나 -O-, -N(R^{38})-, -S-, -SO-, 또는 -SO₂- (여기서, R^{38} 은 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택됨)로부터 선택되고;

[0348] R^{35} 는 수소 또는 (1-2C)알킬 기 (이는 1개 이상 (예를 들어 1 내지 5개)의 플루오로 치환체로 임의로 치환됨)임)의 기로부터 독립적으로 선택되는 1개 이상의 치환기로 임의로 추가로 치환됨);

[0349] (24) Q는 1개 이상의 R^z 치환체로 각각이 치환된 아릴 또는 헤테로아릴이며, 여기서, R^z 는 할로 또는 하기 화학식의 기임:

[0350] $-L^3-X^3-R^{30}$

[0351] (여기서,

[0352] L^3 은 부재하며;

[0353] X^3 은 부재하거나 -O-, -N(R^{33})-, -S-, -SO-, 또는 -SO₂- (여기서, R^{33} 은 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택됨)로부터 선택되고;

[0354] R^{30} 은 (1-4C)알킬, 페닐 또는 5원 내지 6원 헤테로아릴 고리이며,

[0355] R^{30} 은 할로, 시아노 또는 하기 화학식:

[0356] $-L^4-X^4-R^{35}$

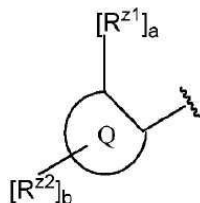
[0357] (여기서,

[0358] L^4 는 부재하며;

[0359] X^4 는 부재하거나 -O-, -N(R^{38})-, -S-, -SO-, 또는 -SO₂- (여기서, R^{38} 은 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택됨)로부터 선택되고;

- [0360] R^{35} 는 수소 또는 (1-2C)알킬 기 (이는 1개 이상 (예를 들어 1 내지 5개)의 플루오로 치환체로 임의로 치환됨)임)의 기로부터 독립적으로 선택되는 1개 이상의 치환기로 임의로 추가로 치환됨);
- [0361] (25) Q는 1개 이상의 R^z 치환체로 각각이 치환된 아릴 또는 헤테로아릴이며, 여기서, R^z 는 하기 화학식의 기임:
- [0362] $-L^3-X^3-R^{30}$
- [0363] (여기서,
- [0364] L^3 은 부재하며;
- [0365] X^3 은 부재하고;
- [0366] R^{30} 은 페닐 또는 5원 내지 6원 헤테로아릴 고리이며,
- [0367] R^{30} 은 할로, 시아노 또는 하기 화학식:
- [0368] $-L^4-X^4-R^{35}$
- [0369] (여기서,
- [0370] L^4 는 부재하며;
- [0371] X^4 는 부재하고;
- [0372] R^{35} 는 수소 또는 (1-2C)알킬 기 (이는 1개 이상 (예를 들어 1 내지 5개)의 플루오로 치환체로 임의로 치환됨)임)의 기로부터 독립적으로 선택되는 1개 이상의 치환기로 임의로 추가로 치환됨);
- [0373] (26) Q는 상기 단락 (20) 내지 (25) 중 어느 하나에 정의된 1개 이상의 R^z 치환체로 각각이 임의로 치환된 페닐, 나프틸 또는 단환식 또는 이환식 헤테로아릴임;
- [0374] (27) Q는 상기 단락 (20) 내지 (25) 중 어느 하나에 정의된 1개 이상의 R^z 치환체로 각각이 임의로 치환된 페닐 또는 단환식 또는 이환식 헤테로아릴임;
- [0375] (28) Q는 상기 단락 (20) 내지 (25) 중 어느 하나에 정의된 1개 이상의 R^z 치환체로 각각이 치환된 페닐, 나프틸 또는 단환식 또는 이환식 헤테로아릴임;
- [0376] (29) Q는 상기 단락 (20) 내지 (25) 중 어느 하나에 정의된 1개 이상의 R^z 치환체로 각각이 치환된 페닐, 또는 단환식 또는 이환식 헤테로아릴임;
- [0377] (30) Q는 각각이 상기 단락 (20) 내지 (25) 중 어느 하나 (특히 상기 단락 (25))에 정의된 R^z 치환기에 의해 -C(O)-N(R_b)- 모티프에의 부착점과 관련하여 오르토 위치에서 임의로 치환되고, 상기 단락 (20) 내지 (25) 중 어느 하나에 정의된 1개 이상의 R^z 치환기에 의해 임의의 다른 위치에서 임의로 추가로 치환된 페닐, 나프틸, 5원 내지 6원 단환식 헤테로아릴, 또는 9원 내지 10원 이환식 헤테로아릴로부터 선택됨;
- [0378] (31) Q는 각각이 상기 단락 (20) 내지 (25) 중 어느 하나 (특히 상기 단락 (25))에 정의된 치환기에 의해 -C(O)-N(R_b)- 모티프에의 부착점과 관련하여 오르토 위치에서 치환되고, 상기 단락 (20) 내지 (25) 중 어느 하나에 정의된 1개 이상의 치환기에 의해 임의의 다른 위치에서 임의로 추가로 치환된 페닐, 5원 내지 6원 단환식 헤테로아릴, 또는 9원 내지 10원 이환식 헤테로아릴로부터 선택됨;

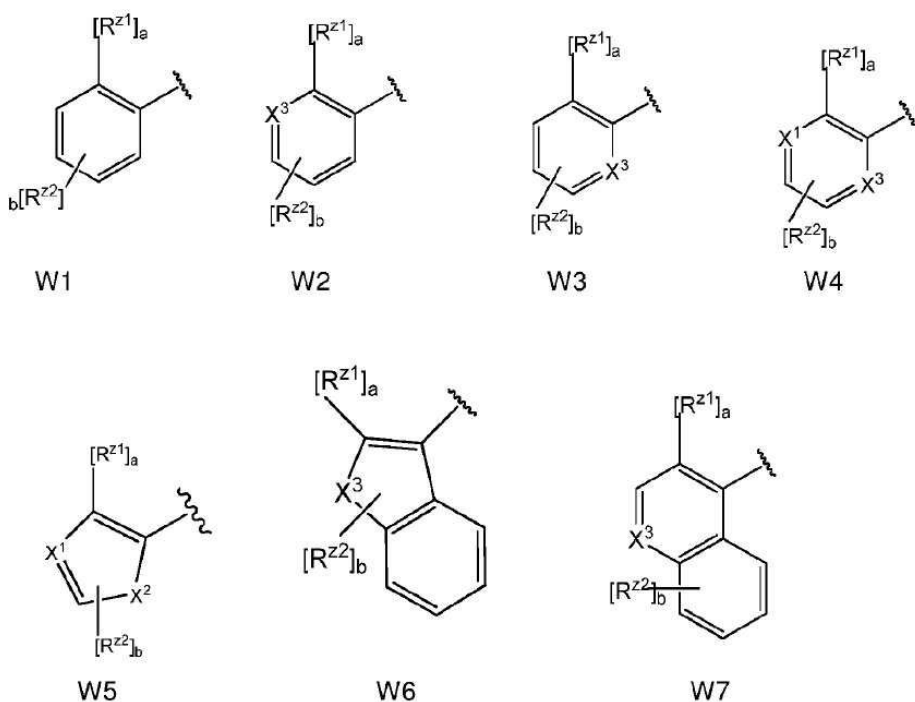
[0379] (32) Q는 하기 구조를 갖는 기임:



[0380]

[0381] (여기서, 고리 Q는 페닐, 5원 내지 6원 단환식 헤테로아릴, 또는 9원 내지 10원 이환식 헤테로아릴로부터 선택되며; a는 0 내지 1의 정수이고; b는 0 내지 5의 정수이며; R^{Z1} 및 R^{Z2} 는 상기 단락 (20) 내지 (25) 중 어느 하나에 정의된 Q 상의 치환기 R^Z 이거나, 또는 R^{Z1} 은 하기 단락 (37), (38) 또는 (39) 중 어느 하나에 정의된 바와 같고 R^{Z2} 는 하기 단락 (40), (41) 또는 (42) 중 어느 하나에 정의된 바와 같음);

[0382] (33) Q는 하기 구조, W1 내지 W7 중 어느 하나를 갖는 기임:

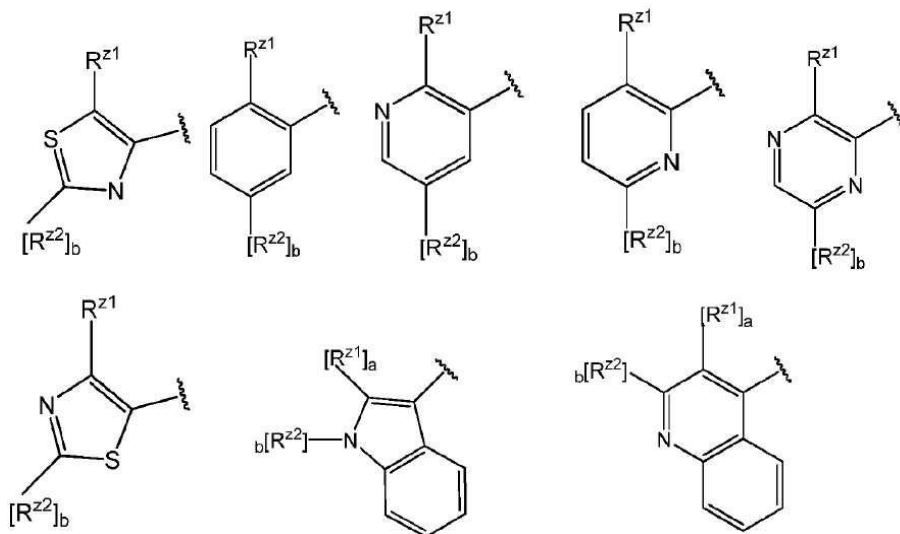


[0383]

[0384] (여기서, X^1 , X^2 및 X^3 은 각각 O, N 또는 S로부터 선택되는 헤테로원자이며; a는 0 내지 1의 정수이고; b는 0 내지 5의 정수이며; R^{Z1} 및 R^{Z2} 는 상기 단락 (20) 내지 (25) 중 어느 하나에 정의된 Q 상의 치환기 R^Z 이거나, 또는 R^{Z1} 은 하기 단락 (37), (38) 또는 (39) 중 어느 하나에 정의된 바와 같고 R^{Z2} 는 하기 단락 (40), (41) 또는 (42) 중 어느 하나에 정의된 바와 같음);

[0385] (34) Q는 상기 단락 (32) 또는 (33)에 정의된 기이며, 여기서, a는 1이고; b는 0 또는 1의 정수임;

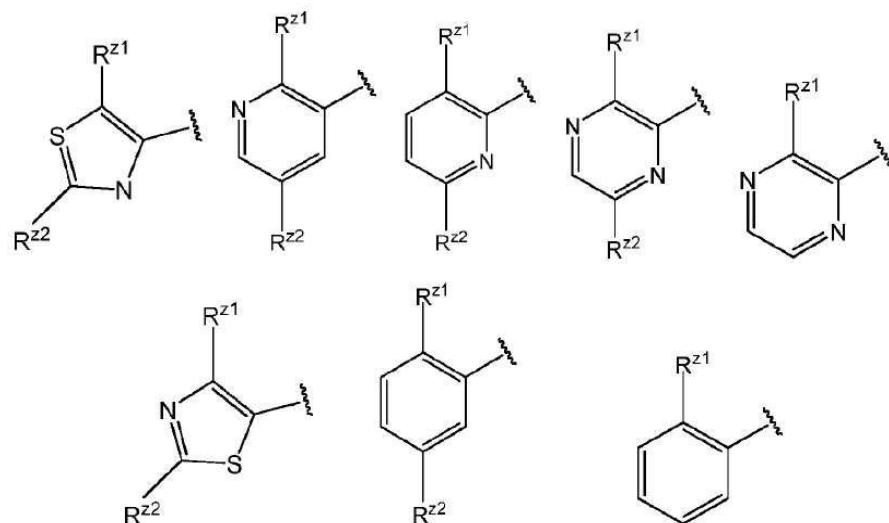
[0386] (35) Q는 하기 구조 중 어느 하나로부터 선택되는 기임:



[0387]

[0388] (여기서, a 및 b는 각각 독립적으로 0 내지 1의 정수이며; R^{z1} 및 R^{z2} 는 상기 단락 (20) 내지 (25) 중 어느 하나에 정의된 Q 상의 치환기 R^z 이거나, 또는 R^{z1} 은 하기 단락 (37), (38) 또는 (39) 중 어느 하나에 정의된 바와 같고 R^{z2} 는 하기 단락 (40), (41) 또는 (42) 중 어느 하나에 정의된 바와 같음);

[0389] (36) Q는 하기 구조 중 어느 하나로부터 선택되는 기임:



[0390]

[0391] (여기서, R^{z1} 및 R^{z2} 는 상기 단락 (20) 내지 (25) 중 어느 하나에 정의된 Q 상의 치환기 R^z 이거나, 또는 R^{z1} 은 하기 단락 (37), (38) 또는 (39) 중 어느 하나에 정의된 바와 같고 R^{z2} 는 하기 단락 (40), (41) 또는 (42) 중 어느 하나에 정의된 바와 같음);

[0392] (37) R^{z1} 은 하기 화학식의 치환기임:



[0394] (여기서,

[0395] L^3 은 부재하며;

[0396] X^3 은 부재하거나, $-O-$, $-N(R^{33})-$, $-S-$, $-SO-$ 또는 $-SO_2-$ (여기서, R^{33} 은 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택됨)로부

터 선택되고;

- [0397] R^{30} 은 수소, (1-4C)알킬, 페닐, (3-4C)시클로알킬, (3-4C)시클로알킬(1-2C)알킬, 3원 내지 6원 헤테로시클릴, 3원 내지 6원 헤테로시클릴-(1-2C)알킬, 5원 내지 6원 헤테로아릴, 또는 5원 내지 6원 헤테로아릴-(1-2C)알킬이며,
- [0398] R^{30} 은 상기 단락 (20) 내지 (25) 중 어느 하나에 정의된 바와 같이 임의로 추가로 치환됨);
- [0399] (38) R^{z1} 은 하기 화학식의 치환기임:
- [0400] $-L^3-X^3-R^{30}$
- [0401] (여기서,
- [0402] L^3 은 부재하며;
- [0403] X^3 은 부재하고;
- [0404] R^{30} 은 페닐 또는 C- 또는 N-결합된 5원 내지 6원 헤테로아릴이며,
- [0405] R^{30} 은 상기 단락 (20) 내지 (25) 중 어느 하나에 정의된 바와 같이 임의로 추가로 치환됨);
- [0406] (39) R^{z1} 은 하기 화학식의 치환기임:
- [0407] $-L^3-X^3-R^{30}$
- [0408] (여기서,
- [0409] L^3 은 부재하며;
- [0410] X^3 은 부재하고;
- [0411] R^{30} 은 페닐 또는 N-결합된 1,2,3-트리아졸릴이며;
- [0412] R^{30} 은 상기 단락 (20) 내지 (25) 중 어느 하나에 정의된 바와 같이 임의로 추가로 치환됨);
- [0413] (40) R^{z2} 는 상기 단락 (20) 내지 (25) 중 어느 하나에 정의된 치환기 R^z 임;
- [0414] (41) R^{z2} 는 할로, 시아노, 니트로, 또는 하기 화학식의 기로 이루어진 군으로부터 선택됨:
- [0415] $-L^3-X^3-R^{30}$
- [0416] (여기서,
- [0417] L^3 은 부재하며;
- [0418] X^3 은 부재하거나, -O-, $-N(R^{33})-$, $-N(R^{33})-C(O)-$, $-C(O)-N(R^{33})-$, -S-, -SO-, 또는 $-SO_2-$ (여기서, R^{33} 은 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택됨)로부터 선택되고;
- [0419] R^{30} 은 수소, (1-4C)알킬, (3-4C)시클로알킬, (3-4C)시클로알킬(1-2C)알킬, 3원 내지 6원 헤테로시클릴, 3원 내지 6원 헤테로시클릴-(1-2C)알킬, 5원 내지 6원 헤테로아릴, 또는 5원 내지 6원 헤테로아릴-(1-2C)알킬이며,
- [0420] R^{30} 은 상기 단락 (20) 내지 (25) 중 어느 하나에 정의된 바와 같이 1개 이상의 치환기로 임의로 추가로 치환됨);
- [0421] (42) R^{z2} 는 할로, 시아노, 또는 하기 화학식의 기로 이루어진 군으로부터 선택됨:
- [0422] $-L^3-X^3-R^{30}$

- [0423] (여기서,
- [0424] L^3 은 부재하며;
- [0425] X^3 은 부재하거나, $-O-$, $-N(R^{33})-$, $-N(R^{33})-C(O)-$, $-C(O)-N(R^{33})-$, $-S-$, $-SO-$, 또는 $-SO_2-$ (여기서, R^{33} 은 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택됨)로부터 선택되고;
- [0426] R^{30} 은 수소 또는 (1-4C)알킬이며,
- [0427] R^{30} 은 1개 이상의 플루오로 원자로 임의로 추가로 치환됨);
- [0428] (43) R_a 는 하기로부터 선택됨:
- [0429] (i) 1개 이상의 R^c 로 임의로 치환된 (1-4C)알킬;
- [0430] (ii) (1-4C)플루오로알킬;
- [0431] (iii) 1개 이상의 R^c 로 임의로 치환된 (3-6C)시클로알킬;
- [0432] (iv) 1개 이상의 R^c 로 임의로 치환된 (3-6C)시클로알킬(1-2C)알킬;
- [0433] (v) 1개 이상의 R^c 로 임의로 치환된 3원 내지 6원 복소환식 고리;
- [0434] (vi) 1개 이상의 R^c 로 임의로 치환된 3원 내지 6원 헤테로시클릴(1-2C)알킬;
- [0435] (vii) 1개 이상의 R^d 로 임의로 치환된 페닐;
- [0436] (viii) 1개 이상의 R^d 로 임의로 치환된 페닐(1-2C)알킬;
- [0437] (ix) 1개 이상의 R^d 로 임의로 치환된 5원 또는 6원 헤테로아릴;
- [0438] (x) 1개 이상의 R^d 로 임의로 치환된 5원 또는 6원 헤테로아릴(1-2C)알킬;
- [0439] (44) R_a 는 하기로부터 선택됨:
- [0440] (i) 1개 이상의 R^c 로 임의로 치환된 (1-4C)알킬;
- [0441] (ii) (1-4C)플루오로알킬;
- [0442] (iii) 1개 이상의 R^c 로 임의로 치환된 (3-6C)시클로알킬; 또는
- [0443] (iv) 1개 이상의 R^c 로 임의로 치환된 (3-6C)시클로알킬(1-2C)알킬;
- [0444] (45) R_a 는 하기로부터 선택됨:
- [0445] (i) 1개 이상의 R^c 로 임의로 치환된 (1-4C)알킬;
- [0446] (ii) (1-4C)플루오로알킬;
- [0447] (iii) 1개 이상의 R^c 로 임의로 치환된 (3-4C)시클로알킬; 또는
- [0448] (iv) 1개 이상의 R^c 로 임의로 치환된 (3-4C)시클로알킬(1-2C)알킬;
- [0449] (46) R_a 는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 시클로프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, t-부틸, 또는 시클로프로필메틸이며, 이들 각각은 1개 이상의 R^c 로 임의로 치환됨;
- [0450] (47) R_a 는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 시클로프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, t-부틸,

시클로프로필, 또는 시클로프로필메틸이며, 이들 각각은 1개 이상의 플루오로로 임의로 치환됨;

- [0451] (48) R_a 는 메틸, 에틸, 이소프로필, 시클로프로필, 이소부틸 또는 t-부틸이며, 이들 각각은 1개 이상의 플루오로로 임의로 치환됨;
- [0452] (49) R_a 는 메틸, 에틸, 이소프로필, 시클로프로필 또는 이소부틸이며, 이들 각각은 1개 이상의 플루오로로 임의로 치환됨;
- [0453] (50) R_a 는 메틸, 에틸, 이소프로필 또는 시클로프로필이며, 이들 각각은 1개 이상의 플루오로로 임의로 치환됨;
- [0454] (51) R_a 는 하기로부터 선택됨:
- [0455] (i) 1개 이상의 R^c 로 임의로 치환된 (2-4C)알킬;
- [0456] (ii) (2-4C)플루오로알킬;
- [0457] (iii) 1개 이상의 R^c 로 임의로 치환된 (3-6C)시클로알킬;
- [0458] (iv) 1개 이상의 R^c 로 임의로 치환된 (3-6C)시클로알킬(1-2C)알킬;
- [0459] (v) 1개 이상의 R^c 로 임의로 치환된 3원 내지 6원 복소환식 고리;
- [0460] (vi) 1개 이상의 R^c 로 임의로 치환된 3원 내지 6원 헤테로시클릴(1-2C)알킬;
- [0461] (vii) 1개 이상의 R^d 로 임의로 치환된 페닐;
- [0462] (viii) 1개 이상의 R^d 로 임의로 치환된 페닐(1-2C)알킬;
- [0463] (ix) 1개 이상의 R^d 로 임의로 치환된 5원 또는 6원 헤테로아릴;
- [0464] (x) 1개 이상의 R^d 로 임의로 치환된 5원 또는 6원 헤테로아릴(1-2C)알킬;
- [0465] (52) R_a 는 하기로부터 선택됨:
- [0466] (i) (2-4C)알킬;
- [0467] (ii) (2-4C)플루오로알킬;
- [0468] (iii) 1개 이상의 플루오로로 임의로 치환된 (3-6C)시클로알킬; 또는
- [0469] (iv) 1개 이상의 플루오로로 임의로 치환된 (3-6C)시클로알킬(1-2C)알킬;
- [0470] (53) R_a 는 하기로부터 선택됨:
- [0471] (i) (2-4C)알킬;
- [0472] (ii) (2-4C)플루오로알킬;
- [0473] (iii) (3-4C)시클로알킬; 또는
- [0474] (iv) (3-4C)시클로알킬(1-2C)알킬;
- [0475] (54) R_a 는 에틸, 프로필, 이소프로필, 시클로프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, t-부틸, 시클로프로필, 또는 시클로프로필메틸이며, 이들 각각은 1개 이상의 플루오로로 임의로 치환됨;
- [0476] (55) R_a 는 에틸, 이소프로필, 시클로프로필, 이소부틸 또는 t-부틸이며, 이들 각각은 1개 이상의 플루오로로 임의로 치환됨;
- [0477] (56) R_a 는 에틸, 이소프로필, 시클로프로필 또는 이소부틸이며, 이들 각각은 1개 이상의 플루오로로 임의로 치환됨;

- [0478] (57) R_a 는 에틸, 시클로프로필 또는 이소프로필이며, 이들 각각은 1개 이상의 플루오로로 임의로 치환됨;
- [0479] (58) R_a 는 에틸 또는 시클로프로필이며, 이들 각각은 1개 이상의 플루오로로 임의로 치환됨;
- [0480] (59) R_a 는 1개 이상의 플루오로로 임의로 치환된 에틸임;
- [0481] (60) R_a 는 에틸임;
- [0482] (61) R_b 는 하기로부터 선택됨:
- [0483] (i) 수소;
- [0484] (ii) 1개 이상의 플루오로로 임의로 치환된 (1-4C)알킬;
- [0485] (iii) 1개 이상의 플루오로로 임의로 치환된 (3-4C)시클로알킬;
- [0486] (iv) 1개 이상의 플루오로로 임의로 치환된 (3-4C)시클로알킬(1-2C)알킬;
- [0487] (62) R_b 는 하기로부터 선택됨:
- [0488] (i) 수소;
- [0489] (ii) 1개 이상의 플루오로로 임의로 치환된 (1-4C)알킬;
- [0490] (63) R_b 는 H 또는 메틸임;
- [0491] (64) R_b 는 메틸임;
- [0492] (65) 존재하는 각각의 R^c 기는 할로 또는 하기 화학식의 기로부터 독립적으로 선택됨:
- [0493] $-X^5-R^{50}$
- [0494] (여기서,
- [0495] X^5 는 부재하거나 $-O-$, $-N(R^{51})-$ 또는 $-S-$ (여기서, R^{51} 은 수소, (1-4C)알킬, 또는 (1-4C)플루오로알킬로부터 선택됨)로부터 선택되며;
- [0496] R^{50} 은 수소, (1-4C)알킬, (1-4C)플루오로알킬, (3-6C)시클로알킬, (3-6C)시클로알킬(1-2C)알킬임);
- [0497] (66) 존재하는 각각의 R^c 기는 플루오로 또는 하기 화학식의 기로부터 독립적으로 선택됨:
- [0498] $-X^5-R^{50}$
- [0499] (여기서,
- [0500] X^5 는 부재하거나 $-O-$, $-N(R^{51})-$ 또는 $-S-$ (여기서, R^{51} 은 수소, (1-2C)알킬, 또는 (1-2C)플루오로알킬로부터 선택됨)로부터 선택되며;
- [0501] R^{50} 은 수소, (1-2C)알킬, (1-2C)플루오로알킬, (3-4C)시클로알킬, (3-4C)시클로알킬(1-2C)알킬임);
- [0502] (67) 존재하는 각각의 R^c 기는 플루오로, 히드록실 또는 메톡시로부터 독립적으로 선택됨;
- [0503] (68) 존재하는 각각의 R^c 기는 플루오로임;
- [0504] (69) 존재하는 각각의 R^d 기는 할로, 시아노, 히드록실, 메르캅토, 아미노, (1-2C)알킬, (1-2C)할로알킬, (1-2C)알콕시, (1-2C)할로알콕시, (1-2C)알킬아미노, 디-[(1-2C)알킬]아미노, (1-2C)알킬티오, (1-2C)알킬술피닐, (1-2C)알킬술폰닐로부터 선택됨;
- [0505] (70) 존재하는 각각의 R^d 기는 플루오로, 히드록시, 아미노, (1-2C)알킬, (1-2C)플루오로알킬, (1-2C)알콕시, (1-2C)플루오로알콕시, (1-2C)알킬아미노, 디-[(1-2C)알킬]아미노, (1-2C)알킬티오, (1-2C)알킬술피닐, (1-

2C)알킬술폰닐로부터 선택됨.

- [0506] 적합하게는, X는 상기 단락 (1) 내지 (12) 중 어느 하나에 정의된 바와 같다. 일 실시 양태에서, X는 상기 단락 (2) 내지 (4) 중 어느 하나에 정의된 바와 같다. 또 다른 실시 양태에서, X는 상기 단락 (3) 또는 (4)에 정의된 바와 같다. 또 다른 실시 양태에서, X는 상기 단락 (5) 또는 (8) 중 어느 하나에 정의된 바와 같다. 추가의 실시 양태에서, X는 상기 단락 (7) 또는 (8)에 정의된 바와 같다. 또 다른 실시 양태에서, X는 상기 단락 (9) 내지 (12) 중 어느 하나에 정의된 바와 같다. 또 다른 실시 양태에서, X는 상기 단락 (11) 또는 (12)에 정의된 바와 같다.
- [0507] 적합하게는, X^0 , m, n, R^1 , R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{3a} , R^{2b} 및 R^{3b} 는 상기 단락 (1) 내지 (4) 중 어느 하나에 정의된 바와 같다. 일 실시 양태에서, X^0 , m, n, R^1 , R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{3a} , R^{2b} 및 R^{3b} 는 상기 단락 (2) 내지 (4) 중 어느 하나에 정의된 바와 같다. 특정 실시 양태에서, X^0 , m, n, R^1 , R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{3a} , R^{2b} 및 R^{3b} 는 상기 단락 (3) 또는 (4)에 정의된 바와 같다.
- [0508] 본 발명의 화합물의 특정 군에서, X^0 , n, R^1 , R^{1a} , R^{1b} , R^{2b} 및 R^{3b} 는 상기 단락 (5) 내지 (12) 중 어느 하나에 정의된 바와 같다. 일 실시 양태에서, X^0 , n, R^1 , R^{1a} , R^{1b} , R^{2b} 및 R^{3b} 는 상기 단락 (7) 또는 (8) 중 어느 하나에 정의된 바와 같다. 또 다른 실시 양태에서, X^0 , n, R^1 , R^{1a} , R^{1b} , R^{2b} 및 R^{3b} 는 상기 단락 (11) 또는 (12)에 정의된 바와 같다.
- [0509] 적합하게는, m은 0이다.
- [0510] 적합하게는, n은 0 또는 1, 특히 0이다.
- [0511] 적합하게는, Ar은 상기 단락 (13) 내지 (19) 중 어느 하나에 정의된 바와 같다. 일 실시 양태에서, Ar은 상기 단락 (15) 내지 (19) 중 어느 하나에 정의된 바와 같다. 특정 실시 양태에서, Ar은 상기 단락 (17), (18) 또는 (19)에 정의된 바와 같다.
- [0512] 적합하게는, L^1 , R^7 , R^8 , X^1 , R^9 , R^{10} , R^6 , L^2 , X^2 , R^{14} , R^{15} 및 R^{11} 은 각각 상기 단락 (13) 내지 (16) 중 어느 하나에 정의된 바와 같다. 일 실시 양태에서, L^1 , R^7 , R^8 , X^1 , R^9 , R^{10} , R^6 , L^2 , X^2 , R^{14} , R^{15} 및 R^{11} 은 각각 상기 단락 (15) 또는 (16) 중 어느 하나에 정의된 바와 같다.
- [0513] 적합하게는, Q는 상기 단락 (20) 내지 (36) 중 어느 하나에 정의된 바와 같다. 일 실시 양태에서, Q는 상기 단락 (23) 내지 (36) 중 어느 하나에 정의된 바와 같다. 특정 실시 양태에서, Q는 상기 단락 (28) 내지 (36) 중 어느 하나에 정의된 바와 같다.
- [0514] 적합하게는, R^z 는 상기 단락 (20) 내지 (25) 중 어느 하나에 정의된 바와 같다. 일 실시 양태에서, R^z 는 상기 단락 (23) 내지 (25) 중 어느 하나에 정의된 바와 같다. 특정 실시 양태에서, R^z 는 상기 단락 (24) 또는 (25)에 정의된 바와 같다.
- [0515] 적합하게는, L^3 , X^3 , R^{33} , R^{34} , R^{30} , L^4 , X^4 , R^{38} , R^{39} 및 R^{35} 는 각각 상기 단락 (20) 내지 (25) 중 어느 하나에 정의된 바와 같다. 일 실시 양태에서, L^3 , X^3 , R^{33} , R^{34} , R^{30} , L^4 , X^4 , R^{38} , R^{39} 및 R^{35} 는 각각 상기 단락 (23) 내지 (25)에 정의된 바와 같다. 특정 실시 양태에서, L^3 , X^3 , R^{33} , R^{34} , R^{30} , L^4 , X^4 , R^{38} , R^{39} 및 R^{35} 는 각각 상기 단락 (24) 또는 (25)에 정의된 바와 같다.
- [0516] 적합하게는, R^{z1} 은 상기 단락 (37) 내지 (39) 중 어느 하나에 정의된 바와 같다. 일 실시 양태에서, R^{z1} 은 상기 단락 (38) 또는 (39) 중 어느 하나에 정의된 바와 같다. 특정 실시 양태에서, R^{z1} 은 상기 단락 (39)에 정의된 바와 같다.
- [0517] 적합하게는, R^{z2} 는 상기 단락 (40) 내지 (42) 중 어느 하나에 정의된 바와 같다. 일 실시 양태에서, R^{z2} 는 상기 단락 (41) 또는 (42) 중 어느 하나에 정의된 바와 같다. 특정 실시 양태에서, R^{z2} 는 상기 단락 (42)에 정의된 바와 같다.

- [0518] 적합하게는, R_a 는 상기 단락 (43) 내지 (60) 중 어느 하나에 정의된 바와 같다. 일 실시 양태에서, R_a 는 상기 단락 (53) 내지 (60) 중 어느 하나에 정의된 바와 같다. 특정 실시 양태에서, R_a 는 상기 단락 (57) 내지 (60) 중 어느 하나에 정의된 바와 같다. 추가의 실시 양태에서, R_a 는 에틸이다.
- [0519] 적합하게는, R_b 는 상기 단락 (61) 내지 (64) 중 어느 하나에 정의된 바와 같다. 일 실시 양태에서, R_b 는 상기 단락 (62) 내지 (64) 중 어느 하나에 정의된 바와 같다. 특정 실시 양태에서, R_b 는 상기 단락 (62)에 정의된 바와 같다.
- [0520] 적합하게는, R^c 는 상기 단락 (65) 내지 (68) 중 어느 하나에 정의된 바와 같다. 일 실시 양태에서, R^b 는 상기 단락 (66) 또는 (68)에 정의된 바와 같다.
- [0521] 적합하게는, R^d 는 상기 단락 (69) 또는 (70)에 정의된 바와 같다.
- [0522] 화합물의 특정 군에서, 화합물은
- [0523] R_a 가 상기 단락 (43) 내지 (50) 또는 (57) 내지 (60) 중 어느 하나에 정의된 바와 같으며;
- [0524] R_b 가 상기 단락 (61) 내지 (64) 중 어느 하나에 정의된 바와 같고;
- [0525] Q, X 및 Ar 각각이 이상에서 개시된 정의들 중 어느 하나를 갖는 구조 화학식 I을 갖는다.
- [0526] 화합물의 특정 군에서, 화합물은
- [0527] R_a 가 상기 단락 (52) 내지 (60) 중 어느 하나에 정의된 바와 같으며;
- [0528] R_b 가 상기 단락 (61) 내지 (64) 중 어느 하나에 정의된 바와 같고;
- [0529] Q, X 및 Ar 각각이 이상에서 개시된 정의들 중 어느 하나를 갖는 구조 화학식 I을 갖는다.
- [0530] 화합물의 특정 군에서, 화합물은
- [0531] R_a 가 상기 단락 (53)에 정의된 바와 같으며;
- [0532] R_b 가 상기 단락 (62)에 정의된 바와 같고;
- [0533] Q, X 및 Ar 각각이 이상에서 개시된 정의들 중 어느 하나를 갖는 구조 화학식 I을 갖는다.
- [0534] 화합물의 추가의 군에서, 화합물은
- [0535] R_a 가 상기 단락 (44) 내지 (50) 또는 (57) 내지 (60) 중 어느 하나에 정의된 바와 같으며;
- [0536] R_b 가 상기 단락 (61) 내지 (64) 중 어느 하나에 정의된 바와 같고;
- [0537] Q, X 및 Ar 각각이 이상에서 개시된 정의들 중 어느 하나를 갖는 구조 화학식 I을 갖는다.
- [0538] 화합물의 추가의 군에서, 화합물은
- [0539] R_a 가 상기 단락 (54) 내지 (60) 중 어느 하나에 정의된 바와 같으며;
- [0540] R_b 가 상기 단락 (61) 내지 (64) 중 어느 하나에 정의된 바와 같고;
- [0541] Q, X 및 Ar 각각이 이상에서 개시된 정의들 중 어느 하나를 갖는 구조 화학식 I을 갖는다.
- [0542] 화합물의 추가의 군에서, 화합물은
- [0543] R_a 가 상기 단락 (54)에 정의된 바와 같으며;
- [0544] R_b 가 상기 단락 (62)에 정의된 바와 같고;
- [0545] Q, X 및 Ar 각각이 이상에서 개시된 정의들 중 어느 하나를 갖는 구조 화학식 I을 갖는다.

- [0546] 화합물의 추가의 군에서, 화합물은
- [0547] R_a 가 플루오로로 각각이 임의로 치환된 에틸 또는 이소프로필이며;
- [0548] R_b , Q, X 및 Ar 각각이 이상에서 개시된 정의들 중 어느 하나를 갖는 구조 화학식 I을 갖는다.
- [0549] 화합물의 추가의 군에서, 화합물은
- [0550] R_a 가 1개 이상의 플루오로 원자로 임의로 치환된 에틸이며;
- [0551] R_b , Q, X 및 Ar 각각이 이상에서 개시된 정의들 중 어느 하나를 갖는 구조 화학식 I을 갖는다.
- [0552] 화합물의 추가의 군에서, 화합물은
- [0553] R_a 가 에틸이며;
- [0554] R_b , Q, X 및 Ar 각각이 이상에서 개시된 정의들 중 어느 하나를 갖는 구조 화학식 I을 갖는다.
- [0555] 화합물의 추가의 군에서, 화합물은
- [0556] R_a 가 상기 단락 (52) 내지 (60) 중 어느 하나에 정의된 바와 같으며;
- [0557] R_b 가 상기 단락 (61) 내지 (64) 중 어느 하나에 정의된 바와 같고;
- [0558] Q가 상기 단락 (24) 내지 (36) 중 어느 하나에 정의된 바와 같으며;
- [0559] X가 상기 단락 (5) 내지 (12) 중 어느 하나에 정의된 바와 같고;
- [0560] Ar이 상기 단락 (13) 내지 (19) 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 구조 화학식 I을 갖는다.
- [0561] 화합물의 추가의 군에서, 화합물은
- [0562] R_a 가 상기 단락 (53)에 정의된 바와 같으며;
- [0563] R_b 가 상기 단락 (62)에 정의된 바와 같고;
- [0564] Q가 상기 단락 (24)에 정의된 바와 같으며;
- [0565] X가 상기 단락 (5)에 정의된 바와 같고;
- [0566] Ar이 상기 단락 (13)에 정의된 바와 같은 구조 화학식 I을 갖는다.
- [0567] 화합물의 추가의 군에서, 화합물은
- [0568] R_a 가 플루오로로 각각이 임의로 치환된 에틸 또는 이소프로필이며;
- [0569] R_b 가 상기 단락 (62)에 정의된 바와 같으며;
- [0570] Q가 상기 단락 (26)에 정의된 바와 같고;
- [0571] X가 상기 단락 (6)에 정의된 바와 같으며;
- [0572] Ar이 상기 단락 (14)에 정의된 바와 같은 구조 화학식 I을 갖는다.
- [0573] 화합물의 추가의 군에서, 화합물은
- [0574] R_a 가 1개 이상의 플루오로 원자로 임의로 치환된 에틸이며;
- [0575] R_b 가 상기 단락 (62)에 정의된 바와 같으며;
- [0576] Q가 상기 단락 (27)에 정의된 바와 같고;
- [0577] X가 상기 단락 (7)에 정의된 바와 같으며;
- [0578] Ar이 상기 단락 (15) 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 구조 화학식 I을 갖는다.

[0579] 화합물의 추가의 군에서, 화합물은

[0580] R_a 가 에틸이며;

[0581] R_b 가 상기 단락 (62)에 정의된 바와 같으며;

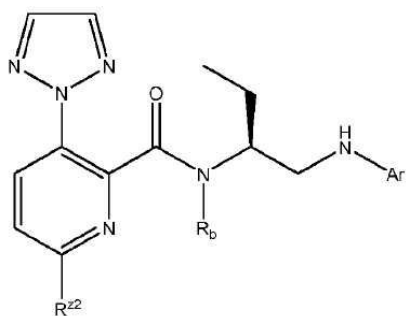
[0582] Q가 상기 단락 (35)에 정의된 바와 같고;

[0583] X가 상기 단락 (8)에 정의된 바와 같으며;

[0584] Ar이 상기 단락 (15)에 정의된 바와 같은 구조 화학식 I을 갖는다.

[0585] 화합물의 추가의 군에서, 화합물은 하기에 나타낸 구조 화학식 IA를 갖는다:

[0586] [화학식 IA]



[0587]

[0588] 여기서, R_b , R^{22} 및 Ar 각각은 이상에서 개시된 정의들 중 어느 하나를 갖는다.

[0589] 화합물의 추가의 군에서, 화합물은

[0590] R_b 가 상기 단락 (61) 내지 (64) 중 어느 하나에 정의된 바와 같으며;

[0591] R^{22} 가 상기 단락 (40) 내지 (42) 중 어느 하나에 정의된 바와 같고;

[0592] Ar이 상기 단락 (13) 내지 (19) 중 어느 하나에 정의된 바와 같은, 상기에 나타낸 구조 화학식 IA를 갖는다.

[0593] 화합물의 추가의 군에서, 화합물은

[0594] R_b 가 상기 단락 (63)에 정의된 바와 같으며;

[0595] R^{22} 가 상기 단락 (41)에 정의된 바와 같고;

[0596] Ar이 상기 단락 (18)에 정의된 바와 같은, 상기에 나타낸 구조 화학식 IA를 갖는다.

[0597] 화합물의 추가의 군에서, 화합물은

[0598] R_b 가 상기 단락 (64)에 정의된 바와 같으며;

[0599] R^{22} 가 상기 단락 (42)에 정의된 바와 같고;

[0600] Ar이 상기 단락 (19)에 정의된 바와 같은, 상기에 나타낸 구조 화학식 IA를 갖는다.

[0601] 화합물의 추가의 군에서, 화합물은

[0602] R_b 가 플루오로로 임의로 치환된 (1-4C)알킬이며;

[0603] R^{22} 가 할로, 시아노, 니트로, 또는 하기 화학식의 기로 이루어진 군으로부터 선택되는, 상기에 나타낸 구조 화학식 IA를 갖는다:

[0604] $-L^3-X^3-R^{30}$

- [0605] 여기서,
- [0606] L^3 은 부재하며;
- [0607] X^3 은 부재하거나, $-O-$, $-N(R^{33})-$, $-N(R^{33})-C(O)-$, $-C(O)-N(R^{33})-$, $-S-$, $-SO-$, 또는 $-SO_2-$ (여기서, R^{33} 은 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택됨)로부터 선택되고;
- [0608] R^{30} 은 수소 또는 (1-4C)알킬이며;
- [0609] R^{30} 은 1개 이상의 플루오로 원자로 임의로 추가로 치환되고;
- [0610] Ar은 이상에서 정의된 바와 같다.
- [0611] 추가의 화합물의 군에서, 화합물은
- [0612] R_b 가 플루오로로 임의로 치환된 메틸이며;
- [0613] R^{z2} 가 할로, 메틸, 메톡시, CF_3 또는 OCF_3 으로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0614] Ar이 할로, 시아노, 히드록실, 메르캅토, 아미노, 카르바모일, 술파모일, (1-2C)알킬, (1-2C)할로알킬, (1-2C)알콕시, (1-2C)할로알콕시, (1-2C)알킬아미노, 디-[(1-2C)알킬]아미노, (1-2C)알킬티오, (1-2C)알킬술피닐, (1-2C)알킬술포닐, (1-2C)알콕시카르보닐, *N*-(1-2C)알킬카르바모일, *N,N*-디-[(1-2C)알킬]카르바모일, (2C)알카노일, (2C)알카노일옥시, (2C)알카노일아미노, *N*-(1-2C)알킬술파모일 및 *N,N*-디-[(1-2C)알킬]술파모일로부터 선택되는 1개 이상의 치환기로 임의로 치환된 피리딜, 피르미디닐, 피라지닐인, 상기에 나타난 구조 화학식 IA를 갖는다.
- [0615] 본 발명의 특정 화합물은 하기 중 어느 하나를 포함한다:
- [0616] (*S*)-*N*-(1-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)부탄-2-일)-*N*,5-디메틸-2-(2*H*-1,2,3-트리아졸-2-일)벤즈아미드 (실시예 1);
- [0617] (*S*)-*N*-(1-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)부탄-2-일)-5-메틸-2-(2*H*-1,2,3-트리아졸-2-일)벤즈아미드 (실시예 2);
- [0618] (*S*)-*N*-(1-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)부탄-2-일)-*N*-메틸-[1,1'-비페닐]-2-카르복사미드 (실시예 3);
- [0619] (*S*)-*N*-(1-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)-3-메틸부탄-2-일)-[1,1'-비페닐]-2-카르복사미드 (실시예 4);
- [0620] (*S*)-*N*-(1-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)-4-메틸헥탄-2-일)-[1,1'-비페닐]-2-카르복사미드 (실시예 5);
- [0621] (*S*)-*N*-(1-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)-3-메틸부탄-2-일)-2-메틸-4-페닐티아졸-5-카르복사미드 (실시예 6);
- [0622] (*S*)-*N*-(1-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)-4-메틸헥탄-2-일)-2-메틸-4-페닐티아졸-5-카르복사미드 (실시예 7);
- [0623] (*S*)-*N*-(1-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)-4-메틸헥탄-2-일)-*N*-메틸-[1,1'-비페닐]-2-카르복사미드 (실시예 8);
- [0624] (*S*)-*N*-(1-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)-4-메틸헥탄-2-일)-*N*,2-디메틸-4-페닐티아졸-5-카르복사미드 (실시예 9);
- [0625] (*S*)-*N*-(1-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)-3-메틸부탄-2-일)-*N*-메틸-[1,1'-비페닐]-2-카르복사미드 (실시예 10);
- [0626] (*S*)-*N*-(1-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)-3-메틸부탄-2-일)-*N*,2-디메틸-4-페닐티아졸-5-카르복사미드 (실시예 11);
- [0627] (*S*)-*N*-(1-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)-3,3-디메틸부탄-2-일)-*N*-메틸-[1,1'-비페닐]-2-카르복사미드 (실시예 12);
- [0628] (*S*)-*N*-(2-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)-1-시클로프로필에틸)-*N*-메틸-[1,1'-비페닐]-2-카르복사미드 (실시예 13);

- [0629] (S)-*N*-(1-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)프로판-2-일)-*N*-메틸-[1,1'-비페닐]-2-카르복스아미드 (실시예 14);
- [0630] (S)-*N*-(1-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)-3-메틸부탄-2-일)-*N*-시클로프로필-[1,1'-비페닐]-2-카르복스아미드 (실시예 15);
- [0631] (S)-5-클로로-*N*-(1-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)부탄-2-일)-*N*-메틸-2-(2*H*-1,2,3-트리아졸-2-일)벤즈아미드 (실시예 16);
- [0632] (S)-*N*-(1-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)부탄-2-일)-*N*-메틸-2-(2*H*-1,2,3-트리아졸-2-일)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드 (실시예 17);
- [0633] (S)-*N*-(1-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)부탄-2-일)-5-플루오로-*N*-메틸-2-(2*H*-1,2,3-트리아졸-2-일)벤즈아미드 (실시예 18);
- [0634] (S)-5-브로모-*N*-(1-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)부탄-2-일)-*N*-메틸-2-(2*H*-1,2,3-트리아졸-2-일)벤즈아미드 (실시예 19);
- [0635] (S)-*N*-(1-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)부탄-2-일)-*N*-메틸-2-(2*H*-1,2,3-트리아졸-2-일)-5-(트리플루오로메톡시)벤즈아미드 (실시예 20);
- [0636] (S)-*N*-(1-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)부탄-2-일)-*N*,6-디메틸-3-(2*H*-1,2,3-트리아졸-2-일)피콜린아미드 (실시예 21);
- [0637] (S)-*N*-(1-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)부탄-2-일)-*N*,5-디메틸-2-모르폴리노벤즈아미드 (실시예 22);
- [0638] (S)-*N*-(1-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)부탄-2-일)-5-(디메틸아미노)-*N*-메틸-2-(2*H*-1,2,3-트리아졸-2-일)벤즈아미드 (실시예 23);
- [0639] (S)-*N*-(1-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)부탄-2-일)-*N*-메틸-2-(2*H*-1,2,3-트리아졸-2-일)-5-(트리플루오로메틸)니코틴아미드 (실시예 24);
- [0640] (S)-5-클로로-*N*-(1-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)부탄-2-일)-2-(2*H*-1,2,3-트리아졸-2-일)벤즈아미드 (실시예 25);
- [0641] (S)-*N*-(1-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)-3-메틸부탄-2-일)-*N*,2-디메틸-5-페닐티아졸-4-카르복스아미드 (실시예 26);
- [0642] (S)-*N*-(1-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)-3-메틸부탄-2-일)-*N*-메틸-2-페닐-1*H*-인돌-3-카르복스아미드 (실시예 27);
- [0643] (S)-*N*-(1-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)-3-메틸부탄-2-일)-*N*-메틸-2-(2*H*-1,2,3-트리아졸-2-일)벤즈아미드 (실시예 28);
- [0644] (S)-*N*-(1-((4-플루오로벤질)옥시)-3-메틸부탄-2-일)-*N*-메틸-[1,1'-비페닐]-2-카르복스아미드 (실시예 29);
- [0645] (S)-*N*-(1-((4,6-디메틸피리미딘-2-일)옥시)-3-메틸부탄-2-일)-*N*-메틸-[1,1'-비페닐]-2-카르복스아미드 (실시예 30);
- [0646] (S)-*N*-메틸-*N*-(3-메틸-1-(퀴나졸린-2-일)옥시)부탄-2-일)-[1,1'-비페닐]-2-카르복스아미드 (실시예 31);
- [0647] (S)-*N*-메틸-*N*-(3-메틸-1-((4-페닐피리미딘-2-일)옥시)부탄-2-일)-[1,1'-비페닐]-2-카르복스아미드 (실시예 32);
- [0648] (S)-*N*-메틸-*N*-(3-메틸-1-((1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-일)옥시)부탄-2-일)-[1,1'-비페닐]-2-카르복스아미드 (실시예 33);
- [0649] (S)-*N*-(1-((5-클로로피리딘-2-일)옥시)-3-메틸부탄-2-일)-*N*-메틸-[1,1'-비페닐]-2-카르복스아미드 (실시예 34);
- [0650] (S)-*N*-메틸-*N*-(3-메틸-1-((4-페닐피리미딘-2-일)아미노)부탄-2-일)-[1,1'-비페닐]-2-카르복스아미드 (실시예 35);
- [0651] (S)-*N*-메틸-*N*-(3-메틸-1-(퀴나졸린-2-일)아미노)부탄-2-일)-[1,1'-비페닐]-2-카르복스아미드 (실시예 36);

- [0652] (S)-N-(1-((4,6-디메틸피리미딘-2-일)아미노)-3-메틸부탄-2-일)-N-메틸-[1,1'-비페닐]-2-카르복스아미드 (실시예 37);
- [0653] (S)-N-메틸-N-(3-메틸-1-((1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)아미노)부탄-2-일)-[1,1'-비페닐]-2-카르복스아미드 (실시예 38);
- [0654] (S)-5-클로로-N-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)-N-(1-((5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)부탄-2-일)벤즈아미드 (실시예 39);
- [0655] (S)-5-클로로-N-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)-N-(1-((5-(트리플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)부탄-2-일)벤즈아미드 (실시예 40);
- [0656] (S)-5-클로로-N-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)-N-(1-((6-(트리플루오로메틸)피리다진-3-일)아미노)부탄-2-일)벤즈아미드 (실시예 41);
- [0657] (S)-5-클로로-N-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)-N-(1-((5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)부탄-2-일)벤즈아미드 (실시예 42);
- [0658] (S)-N-(1-(벤조[d]옥사졸-2-일)아미노)부탄-2-일)-5-클로로-N-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤즈아미드 (실시예 43);
- [0659] (S)-N-(1-(벤조[d]티아졸-2-일)아미노)부탄-2-일)-5-클로로-N-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤즈아미드 (실시예 44);
- [0660] (S)-5-클로로-N-(1-((5-클로로-3-니트로피리딘-2-일)아미노)부탄-2-일)-N-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤즈아미드 (실시예 45);
- [0661] (S)-N,6-디메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)-N-(1-((5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)부탄-2-일)피콜린아미드 (실시예 46);
- [0662] (S)-N,6-디메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)-N-(1-((5-(트리플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)부탄-2-일)피콜린아미드 (실시예 47);
- [0663] (S)-N,6-디메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)-N-(1-((5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)부탄-2-일)피콜린아미드 (실시예 48);
- [0664] (S)-N-(1-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)-3-메틸부탄-2-일)-N,5-디메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤즈아미드 (실시예 49);
- [0665] (S)-N-(1-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)-3-메틸부탄-2-일)-N,1-디메틸-1H-인돌-3-카르복스아미드 (실시예 50);
- [0666] (S)-N-(1-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)-3-메틸부탄-2-일)-N,2-디메틸퀴놀린-4-카르복스아미드 (실시예 51);
- [0667] (S)-N-(1-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)-3-메틸부탄-2-일)-N-메틸-2-(트리플루오로메톡시)벤즈아미드 (실시예 52);
- [0668] (S)-5-클로로-N-메틸-N-(1-((6-메틸피리딘-2-일)아미노)부탄-2-일)-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤즈아미드 (실시예 53);
- [0669] (S)-5-클로로-N-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)-N-(1-((6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)아미노)부탄-2-일)벤즈아미드 (실시예 54);
- [0670] (S)-N,6-디메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)-N-(1-((6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)아미노)부탄-2-일)피콜린아미드 (실시예 55);
- [0671] (S)-N-(1-(4-플루오로벤즈아미도)-3-메틸부탄-2-일)-N-메틸-[1,1'-비페닐]-2-카르복스아미드 (실시예 56);
- [0672] (S)-N-(1-((4-플루오로벤질)아미노)-3-메틸부탄-2-일)-N-메틸-[1,1'-비페닐]-2-카르복스아미드 (실시예 57);
- [0673] (S)-N-메틸-N-(3-메틸-1-(3-페닐우레이도)부탄-2-일)-[1,1'-비페닐]-2-카르복스아미드 (실시예 58);
- [0674] (S)-N-(1-((4-클로로페닐)아미노)-3-메틸부탄-2-일)-N-메틸-[1,1'-비페닐]-2-카르복스아미드 (실시예 59);
- [0675] (S)-N-(1-((3-아미노-5-클로로피리딘-2-일)아미노)부탄-2-일)-5-클로로-N-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤

즈아미드 (실시예 60);

- [0676] (S)-N,6-디메틸-N-(1-(퀴나졸린-2-일아미노)부탄-2-일)-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피콜린아미드 (실시예 61);
- [0677] (S)-N-(1-(벤조[d]옥사졸-2-일아미노)부탄-2-일)-N,6-디메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피콜린아미드 (실시예 62);
- [0678] (S)-N-(1-(벤조[d]티아졸-2-일아미노)부탄-2-일)-N,6-디메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피콜린아미드 (실시예 63);
- [0679] (S)-N-(1-((5-클로로벤조[d]옥사졸-2-일)아미노)부탄-2-일)-N,6-디메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피콜린아미드 (실시예 64);
- [0680] (S)-N,6-디메틸-N-(1-(퀴녹살린-2-일아미노)부탄-2-일)-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피콜린아미드 (실시예 65);
- [0681] (S)-N,6-디메틸-N-(3-메틸-1-((5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)부탄-2-일)-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피콜린아미드 (실시예 66);
- [0682] (S)-N,6-디메틸-N-(3-메틸-1-((5-(트리플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)부탄-2-일)-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피콜린아미드 (실시예 67);
- [0683] (S)-N,6-디메틸-N-(3-메틸-1-(퀴나졸린-2-일아미노)부탄-2-일)-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피콜린아미드 (실시예 68);
- [0684] (S)-N,6-디메틸-N-(3-메틸-1-((5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)부탄-2-일)-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피콜린아미드 (실시예 69);
- [0685] (S)-N-에틸-6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)-N-(1-((5-(트리플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)부탄-2-일)피콜린아미드 (실시예 70);
- [0686] (S)-N-에틸-6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)-N-(1-((5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)부탄-2-일)피콜린아미드 (실시예 71);
- [0687] (S)-N-에틸-6-메틸-N-(1-(퀴나졸린-2-일아미노)부탄-2-일)-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피콜린아미드 (실시예 72);
- [0688] (S)-N-에틸-6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)-N-(1-((5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)부탄-2-일)피콜린아미드 (실시예 73);
- [0689] (S)-N-(1-시클로프로필-2-((5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)에틸)-N,6-디메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피콜린아미드 (실시예 74);
- [0690] (S)-N,6-디메틸-N-(1-(퀴놀린-2-일아미노)부탄-2-일)-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피콜린아미드 (실시예 75);
- [0691] (S)-N-(1-((1,5-나프티리딘-2-일)아미노)부탄-2-일)-N,6-디메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피콜린아미드 (실시예 76);
- [0692] (S)-5-클로로-N-메틸-N-(1-(퀴놀린-2-일아미노)부탄-2-일)-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤즈아미드 (실시예 77);
- [0693] (S)-N,3-디메틸-N-(1-((5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)부탄-2-일)이소퀴놀린-1-카르복스아미드 (실시예 78);
- [0694] (S)-N-메틸-N-(1-((5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)부탄-2-일)퀴놀린-8-카르복스아미드 (실시예 79);
- [0695] (S)-6-클로로-N-메틸-N-(1-((5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)부탄-2-일)퀴놀린-8-카르복스아미드 (실시예 80);
- [0696] (S)-3-(디메틸아미노)-N-메틸-N-(1-((5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)부탄-2-일)이소퀴놀린-1-카르복스아미드 (실시예 81);
- [0697] (S)-N,6-디메틸-N-(1-(메틸(5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)부탄-2-일)-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-

일)피콜린아미드 (실시예 82);

[0698] (S)-N-(1-((2-메톡시에틸)(5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)부탄-2-일)-N,6-디메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피콜린아미드 (실시예 83);

[0699] (S)-N,6-디메틸-3-(피리미딘-2-일)-N-(1-((5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)부탄-2-일)피콜린아미드 포름산 염 (실시예 84);

[0700] (S)-N-메틸-N-(1-((5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)부탄-2-일)이소퀴놀린-1-카르복스아미드 (실시예 85);

[0701] (S)-N-(1-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)부탄-2-일)-N,4,5-트리메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤즈아미드 (실시예 86);

[0702] (S)-N-(1-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)부탄-2-일)-5-메톡시-N,4-디메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤즈아미드 (실시예 87);

[0703] (S)-N,6-디메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)-N-(4,4,4-트리플루오로-1-((5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)부탄-2-일)피콜린아미드 (실시예 88);

[0704] (S)-N,6-디메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-N-(1-((5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)부탄-2-일)피콜린아미드 포름산 염 (실시예 89);

[0705] (S)-N,6-디메틸-3-(1H-피라졸-1-일)-N-(1-((5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)부탄-2-일)피콜린아미드 포름산 염 (실시예 90);

[0706] (S)-2-플루오로-N-메틸-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)-N-(1-((5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)부탄-2-일)벤즈아미드(실시예 91);

[0707] (S)-6-메톡시-N-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)-N-(1-((5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)부탄-2-일)피콜린아미드(실시예 92); 또는 이의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물.

[0708] 전형적으로 본 발명의 화합물을 구성하는 다양한 작용기 및 치환체는 화합물의 분자량이 1000을 초과하지 않도록 선택된다. 더 일반적으로, 화합물의 분자량은 750 미만, 예를 들어 700 미만, 또는 650 미만, 또는 600 미만, 또는 550 미만일 것이다. 더 바람직하게는, 상기 분자량은 525 미만이며, 예를 들어, 500 이하이다.

[0709] 본 발명의 임의의 화합물의 적합하거나 바람직한 특징은 또한 임의의 다른 측면의 적합한 특징일 수 있다.

[0710] 본 발명의 화합물의 적합한 제약상 허용가능한 염으로는 예를 들어 충분히 염기성인 본 발명의 화합물의 산 부가염, 예를 들어, 예컨대 무기 또는 유기 산, 예를 들어 염산, 브롬화수소산, 황산, 인산, 트리플루오로아세트산, 포름산, 시트르산 또는 말레산과의 산 부가염이 있다. 게다가, 충분히 산성인 본 발명의 화합물의 적합한 제약상 허용가능한 염으로는 알칼리 금속 염, 예를 들어, 나트륨 또는 칼륨 염, 알칼리 토금속 염, 예를 들어 칼슘 또는 마그네슘 염, 암모늄 염 또는 생리학적으로 허용가능한 양이온을 제공하는 유기 염기와의 염, 예를 들어 메틸아민, 디메틸아민, 트리메틸아민, 피페리딘, 모르폴린 또는 트리스-(2-히드록시에틸)아민과의 염이 있다.

[0711] 동일한 분자식을 갖지만 그의 원자의 결합 시퀀스(sequence) 또는 성질 또는 공간에서의 그의 원자의 배열이 상이한 화합물은 "이성질체"로 칭해진다. 공간에서의 그의 원자의 배열이 상이한 이성질체는 "입체 이성질체"로 칭해진다. 서로의 거울상이 아닌 입체 이성질체는 "부분 입체 이성질체"로 칭해지며, 서로 중첩될 수 없는 거울상인 것은 "거울상 이성질체"로 칭해진다. 화합물이 비대칭 중심을 가질 때, 예를 들어, 이것이 4개의 상이한 기에 결합될 때, 한 쌍의 거울상 이성질체가 가능하다. 거울상 이성질체는 그의 비대칭 중심의 절대 배열(absolute configuration)에 의해 특성화될 수 있으며, 칸과 프레로그(Cahn and Prelog)의 R- 및 S-시퀀싱(sequencing) 규칙에 의해 설명되거나, 또는 분자가 편광면을 회전시키는 방식에 의해 우선성 또는 좌선성으로(즉, 각각 (+) 또는 (-)-이성질체로) 표기된다. 키랄 화합물은 개별 거울상 이성질체로서 또는 이들의 혼합물로서 존재할 수 있다. 동일한 비율의 거울상 이성질체들을 포함하는 혼합물은 "라세미 혼합물"로 불린다.

[0712] 본 발명의 화합물은 1개 이상의 비대칭 중심을 보유할 수 있으며; 따라서 그러한 화합물은 개별(R)- 또는(S)-입체 이성질체로서 또는 이들의 혼합물로서 생성될 수 있다. 달리 나타내지 않으면, 본 명세서 및 청구범위에서의 특정 화합물의 설명 또는 명명은 개별 거울상 이성질체 및 이의 혼합물, 또는 달리 라세미체를 포함하고자

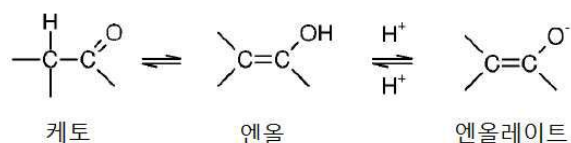
한다. 예를 들어 광학 활성 출발 재료로부터의 합성에 의한 또는 라세미 형태의 분할에 의한 입체 이성질체의 분리 및 입체화학적 특성의 결정을 위한 방법이 본 기술 분야에 잘 알려져 있다 (문헌["Advanced Organic Chemistry", 4th edition J. March, John Wiley and Sons, New York, 2001]의 제4장에서의 토론을 참조). 본 발명의 화합물 중 일부는 기하 이성질체 중심을 가질 수 있다 (E- 및 Z-이성질체). 본 발명은 오렉신-1 억제 활성을 보유하는 모든 광학, 부분입체 이성질체 및 기하 이성질체와 이들의 혼합물을 포함함이 이해되어야 한다.

[0713] 또한 본 발명은 1개 이상의 동위원소 치환체를 포함하는 본원에 정의된 본 발명의 화합물을 포함한다. 예를 들어, H는 ^1H , ^2H (D) 및 ^3H (T)를 포함하는 임의의 동위원소 형태로 존재할 수 있으며; C는 ^{12}C , ^{13}C , 및 ^{14}C 를 포함하는 임의의 동위원소 형태로 존재할 수 있으며; O는 ^{16}O 및 ^{18}O 을 포함하는 임의의 동위원소 형태로 존재할 수 있으며; 다른 것도 마찬가지이다.

[0714] 본 발명의 특정한 화합물은 용매화된 형태와, 비용매화된 형태, 예를 들어 수화된 형태로 존재할 수 있음이 또한 이해되어야 한다. 본 발명은 오렉신-1 억제 활성을 보유하는 모든 그러한 용매화된 형태를 포함함이 이해되어야 한다.

[0715] 본 발명의 특정한 화합물은 다형성을 나타낼 수 있으며, 본 발명은 오렉신-1 억제 활성을 보유하는 모든 그러한 형태를 포함함이 또한 이해되어야 한다.

[0716] 본 발명의 화합물은 다수의 상이한 호변이성질체 형태로 존재할 수 있으며, 본 발명의 화합물의 언급은 모든 그러한 형태를 포함한다. 의식의 여지를 없애기 위하여, 화합물이 몇몇 호변이성질체 형태들 중 하나로 존재할 수 있고 단지 하나가 특징적으로 기술되거나 예시되어 있을 경우, 그럼에도 불구하고 모든 기타의 형태들이 본 발명의 화합물에 포함된다. 호변이성질체 형태의 예는 예를 들어 하기 호변이성질체 쌍에서와 같이 케토-, 엔올- 및 엔올레이트-형태를 포함한다: 케토/엔올 (하기에 예시됨), 이민/엔아민, 아마이드/이미노 알코올, 아마이드/아미딘, 니트로소/옥심, 티오키톤/엔티올, 및 니트로/아시-니트로 (aci-nitro).



[0717]

[0718] 아민 작용체를 포함하는 본 발명의 화합물은 또한 N-옥시드를 형성할 수 있다. 아민 작용체를 포함하는 화학식 I의 화합물의 본원에서의 언급은 또한 N-옥시드를 포함한다. 화합물이 몇몇 아민 작용체를 포함할 경우, 하나 이상의 질소 원자는 산화되어 N-옥시드를 형성할 수 있다. N-옥시드의 특정 예로는 질소-함유 복소환의 질소 원자 또는 삼차 아민의 N-옥시드가 있다. N-옥시드는 상응하는 아민을 산화제, 예컨대 과산화수소 또는 과산 (예를 들어 퍼옥시카르복실산)으로 처리함으로써 형성될 수 있으며, 예를 들어 문헌[Advanced Organic Chemistry, by Jerry March, 4th Edition, Wiley Interscience, pages]을 참조한다. 더욱 구체적으로, N-옥시드는 문헌[L. W. Deady (Syn. Comm. 1977, 7, 509-514)]의 절차에 의해 만들어질 수 있으며, 여기서, 아민 화합물을 예를 들어 불활성 용매, 예컨대 디클로로메탄에서 m-클로로퍼옥시벤조산 (MCPBA)과 반응시킨다.

[0719] 본 발명의 화합물은 인체 또는 동물체에서 분해되어 본 발명의 화합물을 방출하는 프로드러그 (pro-drug)의 형태로 투여될 수 있다. 프로드러그는 본 발명의 화합물의 물리적 특성 및/또는 약동학적 특성을 변경하는 데 사용될 수 있다. 프로드러그는 특성-변경기가 부착될 수 있는 적합한 기 또는 치환체를 본 발명의 화합물이 포함할 때 형성될 수 있다. 프로드러그의 예는 본 발명의 화합물에서의 카르복시 기 또는 히드록시 기에서 형성될 수 있는 생체 내 절단성 에스테르 유도체 및 본 발명의 화합물에서의 카르복시 기 또는 아미노 기에서 형성될 수 있는 생체 내 절단성 아마이드 유도체를 포함한다.

[0720] 따라서, 본 발명은 이상에서 정의된 화학식 I의 화합물의 프로드러그의 절단에 의해 인체 또는 동물체 내에서 이용가능하게 될 때의, 그리고 유기 합성에 의해 이용가능하게 될 때의 이상에서 정의된 화학식 I의 화합물을 포함한다. 따라서, 본 발명은 유기 합성 수단에 의해 생성되는 화학식 I의 화합물 및 또한, 전구체 화합물의 대사에 의해 인체 또는 동물체에서 생성되는 그러한 화합물을 포함하며, 즉, 화학식 I의 화합물은 합성에 의해 생성된 화합물 또는 대사에 의해 생성된 화합물일 수 있다.

[0721] 화학식 I의 화합물의 적합한 제약상 허용가능한 프로드러그는 바람직하지 않은 약리학적 활성 없이, 그리고 과도한 독성 없이 인체 또는 동물체에 투여에 적합한 것이라는 합리적인 의학적 판단을 기반으로 한 것이다.

[0722] 다양한 형태의 프로드러그가 예를 들어 하기 문헌에 기술되었다:

- a) Methods in Enzymology, Vol. 42, p. 309-396, edited by K. Widder, *et al.* (Academic Press, 1985);
- b) Design of Pro-drugs, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985);
- c) A Textbook of Drug Design and Development, edited by Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard, Chapter 5 "Design and Application of Pro-drugs", by H. Bundgaard p. 113-191 (1991);
- d) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992);
- e) H. Bundgaard, *et al.*, Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285 (1988);
- f) N. Kakeya, *et al.*, Chem. Pharm. Bull., 32, 692 (1984);
- g) T. Higuchi and V. Stella, "Pro-Drugs as Novel Delivery Systems", A.C.S. Symposium Series, Volume 14; and
- h) E. Roche (editor), "Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987.

[0723]

[0724]

카르복시 기를 보유하는 화학식 I의 화합물의 적합한 제약상 허용가능한 프로드러그로는 예를 들어 이의 생체 내 절단성 에스테르가 있다. 카르복시 기를 포함하는 화학식 I의 화합물의 생체 내 절단성 에스테르로는 예를 들어, 인체 또는 동물체에서 절단되어 모 (parent) 산을 생성하는 제약상 허용가능한 에스테르가 있다. 카르복시에 있어서의 적합한 제약상 허용가능한 에스테르는 메틸, 에틸 및 *tert*-부틸과 같은 C₁₋₆알킬의 에스테르, C₁₋₆알콕시메틸 에스테르, 예컨대 메톡시메틸 에스테르, C₁₋₆알카노일옥시메틸 에스테르, 예컨대 피발로일옥시메틸 에스테르, 3-프탈리딜 에스테르, C₃₋₈시클로알킬카르보닐옥시- C₁₋₆알킬 에스테르, 예컨대 시클로펜틸카르보닐옥시메틸 및 1-시클로헥실카르보닐옥시에틸 에스테르, 2-옥소-1,3-디옥솔레닐메틸 에스테르, 예컨대 5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔렌-4-일메틸 에스테르 및 C₁₋₆알콕시카르보닐옥시- C₁₋₆알킬 에스테르, 예컨대 메톡시카르보닐옥시메틸 및 1-메톡시카르보닐옥시에틸 에스테르를 포함한다.

[0725]

히드록시 기를 보유하는 화학식 I의 화합물의 적합한 제약상 허용가능한 프로드러그로는 예를 들어 이의 생체 내 절단성 에스테르 또는 에테르가 있다. 히드록시 기를 포함하는 화학식 I의 화합물의 생체 내 절단성 에스테르 또는 에테르로는 예를 들어, 인체 또는 동물체에서 절단되어 모 히드록시 화합물을 생성하는 제약상 허용가능한 에스테르 또는 에테르가 있다. 히드록시 기에 있어서의 적합한 제약상 허용가능한 에스테르 형성 기는 무기 에스테르, 예컨대 포스페이트 에스테르 (포스포르아미드 시클릭 에스테르를 포함함)를 포함한다. 히드록시 기에 있어서의 추가의 적합한 제약상 허용가능한 에스테르 형성 기는 C₁₋₁₀알카노일 기, 예컨대 아세틸, 벤조일, 페닐아세틸 및 치환 벤조일 및 페닐아세틸 기, C₁₋₁₀알콕시카르보닐 기, 예컨대 에톡시카르보닐, *N,N*-(C₁₋₆)₂카르바모일, 2-디알킬아미노아세틸 및 2-카르복시아세틸 기를 포함한다. 페닐아세틸 및 벤조일 기 상의 고리 치환체의 예는 아미노메틸, *N*-알킬아미노메틸, *N,N*-디알킬아미노메틸, 모르폴리노메틸, 피페라진-1-일메틸 및 4-(C₁₋₄알킬)피페라진-1-일메틸을 포함한다. 히드록시 기에 있어서의 적합한 제약상 허용가능한 에테르 형성 기는 α-아실옥시알킬 기, 예컨대 아세톡시메틸 및 피발로일옥시메틸 기를 포함한다.

[0726]

카르복시 기를 보유하는 화학식 I의 화합물의 적합한 제약상 허용가능한 프로드러그로는 예를 들어, 이의 생체 내 절단성 아마이드, 예를 들어, 아민, 예컨대 암모니아, C₁₋₄알킬아민, 예컨대 메틸아민, (C₁₋₄알킬)₂ 아민, 예컨대 디메틸아민, *N*-에틸-*N*-메틸아민 또는 디에틸아민, C₁₋₄알콕시- C₂₋₄알킬아민, 예컨대 2-메톡시에틸아민, 페닐-C₁₋₄알킬아민, 예컨대 벤질아민 및 아미노산, 예컨대 글리신 또는 이의 에스테르에 의해 형성된 아마이드가 있다.

[0727]

아미노 기를 보유하는 화학식 I의 화합물의 적합한 제약상 허용가능한 프로드러그로는 예를 들어, 이의 생체 내 절단성 아마이드 유도체가 있다. 아미노 기로부터의 적합한 제약상 허용가능한 아마이드는 예를 들어 C₁₋₁₀알카노일 기, 예컨대 아세틸, 벤조일, 페닐아세틸 및 치환 벤조일 및 페닐아세틸 기에 의해 형성된 아마이드를 포함한다. 페닐아세틸 및 벤조일 기 상의 고리 치환체의 예는 아미노메틸, *N*-알킬아미노메틸, *N,N*-디알킬아미노메틸, 모르폴리

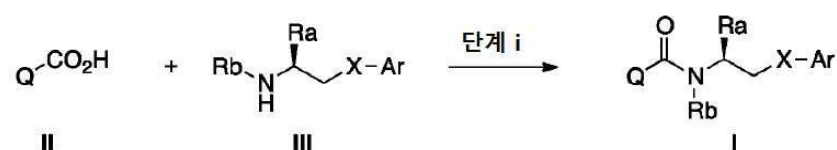
노메틸, 피페라진-1-일메틸 및 4-(C₁₋₄알킬)피페라진-1-일메틸을 포함한다.

- [0728] 화학식 I의 화합물의 생체 내 효과는 부분적으로는 화학식 I의 화합물의 투여 후 인체 또는 동물체 내에서 형성되는 1가지 이상의 대사산물에 의해 발휘될 수 있다. 이상에서 진술된 바와 같이, 화학식 I의 화합물의 생체 내 효과는 또한 전구체 화합물 (프로드러그)의 대사에 의해 발휘될 수 있다.
- [0729] 화학식 I의 화합물은 또한 예를 들어 가용화 모이어티 (moiety) (예를 들어, PEG 중합체), 고체 지지체에 이것이 결합되게 할 수 있는 모이어티 (예를 들어, 바이오틴-함유 모이어티), 및 표적화 리간드 (예컨대 항체 또는 항체 단편)와 같은 다른 기에 (임의의 적합한 위치에서) 공유 결합될 수 있음이 또한 인정된다.
- [0730] **합성**
- [0731] 하기에 기술된 합성 방법의 설명에서 그리고 출발 재료의 제조에 사용되는 참조된 합성 방법에서, 용매, 반응 분위기, 반응 온도, 실험 지속 시간 및 워크업 (workup) 절차의 선택을 포함하는 모든 제안된 반응 조건은 당업자에 의해 선택될 수 있음이 이해되어야 한다.
- [0732] 분자의 다양한 부분 상에 존재하는 작용체는 이용되는 시약 및 반응 조건과 양립가능해야 한다는 것이 유기 합성 분야의 숙련자에 의해 이해된다.
- [0733] 필요한 출발 재료는 표준 유기 화학 절차에 의해 수득될 수 있다. 그러한 출발 재료의 제조는 하기의 대표적인 공정 변화와 함께 그리고 첨부된 실시예 내에 설명되어 있다. 대안적으로, 필요한 출발 재료는 유기 화학자의 보통의 기술 이내에서 있는 예시된 것과 유사한 절차에 의해 수득가능하다.
- [0734] 하기에 정의된 공정에서의 본 발명의 화합물의 합성 동안, 또는 특정한 출발 재료의 합성 동안, 특정 치환기를 보호하여 그의 요망되지 않는 반응을 방지하는 것이 바람직할 수 있음이 인정된다. 숙련된 화학자라면 언제 그러한 보호가 요구되는지와, 어떻게 그러한 보호기가 적소에 두어지고 이후에 제거될 수 있는지를 알 것이다.
- [0735] 보호기의 예에 대해서는, 이 주제에 대한 많은 일반 교재 중 하나, 예를 들어, 문헌['Protective Groups in Organic Synthesis', Theodora Green (publisher: John Wiley & Sons)]을 참조한다. 보호기는 당해 보호기의 제거에 적절한 것으로 숙련된 화학자에게 공지되거나 상기 문헌에 기술된 임의의 편리한 방법에 의해 제거될 수 있으며, 그러한 방법은 당해 분자에서의 다른 곳의 기를 최소로 건드리면서 보호기의 제거를 초래하도록 선택된다.
- [0736] 따라서, 반응물이 예를 들어 아미노, 카르복시 또는 히드록시와 같은 기를 포함할 경우, 본원에서 언급되는 반응들 중 일부에서 기를 보호하는 것이 바람직할 수 있다.
- [0737] 예로서, 아미노 또는 알킬아미노 기에 적합한 보호기는 예를 들어 아실 기, 예를 들어 알카노일 기, 예컨대 아세틸, 알콕시카르보닐 기, 예를 들어 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐 또는 *tert*-부톡시카르보닐 기, 아릴메톡시카르보닐 기, 예를 들어 벤질옥시카르보닐, 또는 아로일 기, 예를 들어 벤조일이다. 상기 보호기의 탈보호 조건은 반드시 보호기의 선택에 따라 달라질 필요가 있다. 따라서, 예를 들어, 아실 기, 예컨대 알카노일 또는 알콕시카르보닐 기 또는 아로일 기는 예를 들어 적합한 염기, 예컨대 알칼리 금속 수산화물, 예를 들어 수산화리튬 또는 수산화나트륨을 이용한 가수분해에 의해 제거될 수 있다. 대안적으로, 아실 기, 예컨대 *tert*-부톡시카르보닐 기는 예를 들어 염산, 황산 또는 인산 또는 트리플루오로아세트산으로서의 적합한 산을 이용한 처리에 의해 제거될 수 있으며, 아릴메톡시카르보닐 기, 예컨대 벤질옥시카르보닐 기는 예를 들어 촉매, 예컨대 탄소 상의 팔라듐에서의 수소화에 의해, 또는 루이스산 (Lewis acid), 예를 들어 BF₃·OEt₂를 이용한 처리에 의해 제거될 수 있다. 일차 아미노 기에 적합한 대안적인 보호기는 예를 들어 프탈로일 기이며, 이는 알킬아민, 예를 들어 디메틸아미노프로필아민을 이용한, 또는 히드라진을 이용한 처리에 의해 제거될 수 있다.
- [0738] 당업자라면 본 발명의 화합물이 공지된 방식으로, 다양한 방법으로 제조될 수 있음을 인식할 것이다. 화학식 I의 화합물은 하기에 주어진 방법에 의해, 실험에 주어진 방법에 의해 또는 유사한 방법에 의해 제조될 수 있다. 기술된 경로는 화학식 I의 화합물의 합성에 이용될 수 있는 방법 중 일부를 단지 예시하는 것이며, 당업자라면 반응 단계들의 순서가 기술된 것에 한정되지 않음을 알 것이다. 친핵체 및 친전자체의 배치가 본원에 기술된 것에 한정되지 않으며 일부의 경우에 상기 배치는 역전되는 것이 적절할 수 있음이 또한 인정될 것이다. 합성 화학 전략에의 상이한 접근법은 문헌["Organic Synthesis: The Disconnection Approach", 2nd edition, S. Warren and P. Wyatt (2008)]에 기술되어 있다.
- [0739] Q, X, Ar, R_a 및 R_b가 이전에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 또는 이의 제약상 허용가능한 염은 Q가 화학

식 I에서 이전에 정의된 바와 같은 화학식 II의 화합물을 X, Ar, R_a 및 R_b가 화학식 I에서 이전에 정의된 바와 같은 화학식 III의 아민과 반응시킴으로써 제조될 수 있다 (반응식 A, 단계 i).

[0740] 적합하게는, 화학식 II의 카르복실산의 반응성 유도체가 형성되며, 예를 들어, 아실 할라이드가 상기 산과 무기 산 클로라이드, 예컨대 티오닐 클로라이드의 반응에 의해 형성되거나; 혼합 무수물이 상기 산과 클로로포르메이트, 예컨대 이소부틸 클로로포르메이트의 반응에 의해 형성되거나; 에스테르가 산 또는 염기의 존재 하에서의 알코올과의 반응에 의해 형성되거나; 활성화 에스테르가 상기 산과 페놀, 예컨대 펜타플루오로페닐 트리플루오로아세테이트와의 또는 알코올, 예컨대 *N*-히드록시벤조트리아졸과의 반응에 의해 형성되거나; 상기 산과 아미드-커플링제, 예컨대 디시클로헥실카르보디이미드의 반응의 생성물이 형성된다. 화학식 II의 카르복실산이 예를 들어 아실 클로라이드와 유기 알코올, 예컨대 메탄올의 반응에 의해 에스테르로 전환될 경우, 이것을 유기금속 활성화제, 예를 들어 그리냐르 (Grignard) 시약, 예컨대 이소프로필마그네슘 브로마이드의 존재 하에 화학식 III의 아민과 반응시킬 수 있다. 전형적으로, 비-친핵성 염기, 예컨대 DIPEA의 존재 하에 적합한 용매, 예컨대 DMF 중의 화학식 II의 카르복실산 및 화학식 III의 아민은 아미드-커플링제, 예컨대 HATU로 처리된다.

[0741] [반응식 A]



[0742] Q가 화학식 I에서 이전에 정의된 바와 같은 화학식 II의 화합물은 구매가능하거나, 공지되거나 당업자에게 자명한 기술에 의해 제조될 수 있다. 화학식 II의 화합물은 하기에 의해 제조될 수 있다: 에스테르, 아미드 또는 니트릴의 산 또는 염기 촉매된 가수분해, 예컨대 수산화나트륨을 이용한 메틸 에스테르의 가수분해; 알데히드 또는 알코올의 전이 금속 촉매된 산화; 이산화탄소를 이용한 유기리튬 또는 그리냐르 시약의 처리; 물의 존재 하에서의 아릴 할라이드의 전이 금속 촉매된 카르보닐화. 화학식 III의 아민의 존재 하에서의 아릴 할라이드의 전이 금속 촉매된 카르보닐화는 화학식 I의 화합물을 직접적으로 형성할 수 있다.

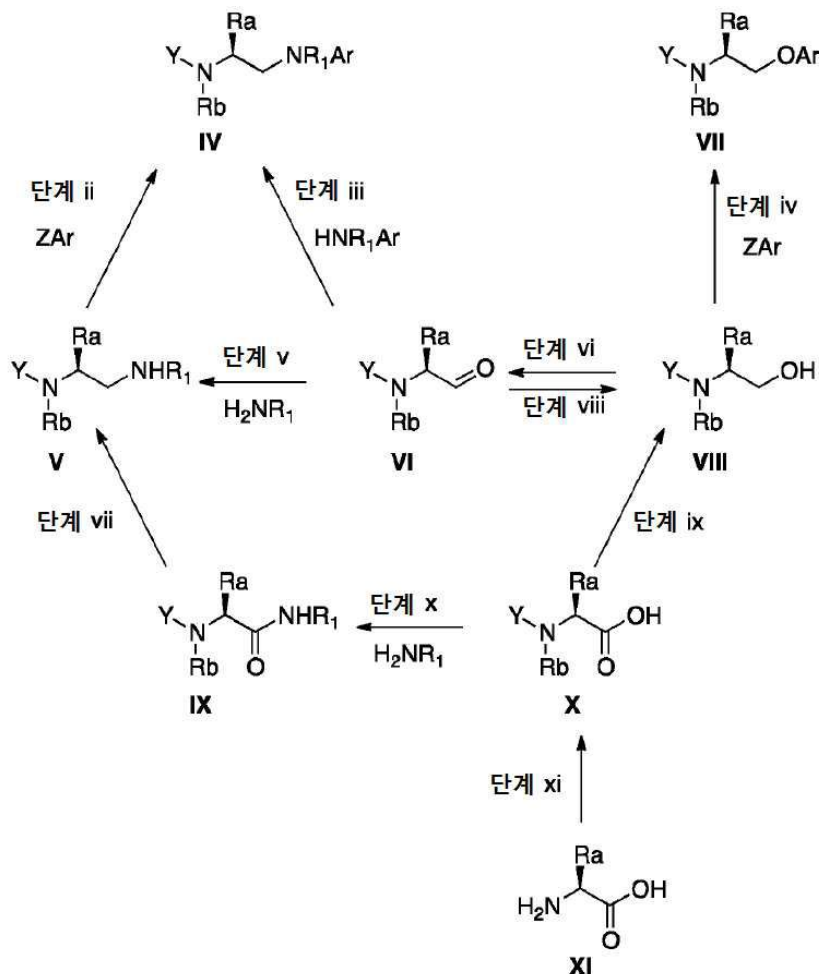
[0744] 화학식 I 및 화학식 III (여기서, X, Ar, Q, R_a 및 R_b는 화학식 I에서 이전에 정의된 바와 같음)의 화합물은 반응식 B (여기서, X, Ar, Q, R_a 및 R_b는 화학식 I에서 이전에 정의된 바와 같으며, Y는 H; QC(O) (여기서, Q는 화학식 I에서 이전에 정의된 바와 같음); 또는 아민 보호기, 예컨대 벤질, 3,4-디메톡시벤질 *p*-메톡시벤질, 카르보벤질옥시, *tert*-부틸옥시카르보닐, 9-플루오레닐메틸옥시카르보닐, 아세틸, 벤조일, *p*-메톡시페닐, 토실, 노실 또는 트리플루오로아세틸임)에 기술된 일반 합성 화학 방법에 적합한 보호기 및 경로 선택 전략을 포함시킴으로써 제조될 수 있음을 당업자라면 알 것이다.

[0745] 화학식 IV의 화합물, 또는 이의 제약상 허용가능한 염 (여기서, Ar, R₁, R_a 및 R_b는 화학식 I에서 이전에 정의된 바와 같음)은 화학식 V (여기서, R₁, R_a 및 R_b는 화학식 I에서 이전에 정의된 바와 같음)의 아민을 화학식 ZAr (여기서, Ar은 화학식 I에서 이전에 정의된 바와 같으며, Z는 전이 금속 촉매된 아미노화 화학에 영향을 받기 쉬운 치환체임)의 화합물과 반응시킴으로써 제조될 수 있다 (반응식 B, 단계 ii). 화학식 ZAr (여기서, Z는 할라이드, 예컨대 브로마이드 또는 클로라이드, 보론산 또는 보로네이트 에스테르, 또는 활성화된 알코올, 예컨대 트리플레이트임)의 화합물은 염기, 예컨대 탄산칼륨 또는 소듐 *tert*-부톡사이드 및 적합한 리간드, 예컨대 트리페닐포스핀 또는 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸잔텐의 존재 하에 전이 금속 촉매, 예컨대 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) 또는 Pd₂(dba)₃의 존재 하에 화학식 V의 아민과의 반응에 의해 화학식 IV의 화합물로 전환될 수 있다. 전형적으로 상기 반응은 BINAP 및 소듐 *tert*-부톡사이드의 존재 하에 촉매로서 Pd₂(dba)₃을 사용하여 환류에서 톨루엔에서 실시된다.

[0746] 대안적으로, 화학식 IV의 화합물은 비친핵성 염기, 예컨대 DBU, 소듐 *tert*-부톡사이드, 탄산칼륨, 삼차 아민, 예를 들어 DIPEA, 또는 복소환식 염기, 예를 들어 피리딘의 존재 하에, 화학식 V의 아민을 화학식 ZAr (여기서, Ar은 화학식 I에서 이전에 정의된 바와 같으며, Z는 이탈기, 예컨대 할라이드, 예를 들어 요오다이드 또는 브로마이드, 또는 활성화된 알코올, 예를 들어 토실레이트 또는 메실레이트임)의 화합물을 반응시킴으로써 제조될 수 있다 (반응식 B, 단계 ii). 전형적으로, 상기 반응은 130°C에서 NMP에서 염기로서 DIPEA를 사용하여 실시된다.

- [0747] 화학식 IV의 화합물, 또는 이의 제약상 허용가능한 염 (여기서, Ar, R₁, R_a 및 R_b는 화학식 I에서 이전에 정의된 바와 같음)은 화학식 HNR₁Ar (여기서, R₁ 및 Ar은 화학식 I에서 이전에 기술된 바와 같음)의 아민을 화학식 VI (여기서, R_a 및 R_b는 화학식 I에서 이전에 정의된 바와 같음)의 알데히드와 반응시킴으로써 제조될 수 있다 (반응식 B, 단계 iii). 화학식 IV의 화합물은 단독의, 또는 산, 예컨대 AcOH와 조합된 메탄올, 에탄올, THF, DCE 또는 DCM과 같은 극성 용매에서, 적합한 환원제, 예컨대 소듐 시아노보로히드라이드, NaBH(OAc)₃ 또는 붕수소화나트륨의 존재 하에 화학식 HNR₁Ar의 아민을 이용한 화학식 VI의 화합물의 환원적 아미노화에 의해 제조될 수 있다. 전형적으로 상기 반응은 주위 온도에서 DCE 중 NaBH(OAc)₃을 사용하여 실시된다.
- [0748] 화학식 VII의 화합물, 또는 이의 제약상 허용가능한 염 (여기서, Ar, R_a 및 R_b는 화학식 I에서 이전에 정의된 바와 같음)은 화학식 VIII (여기서, R_a 및 R_b는 화학식 I에서 이전에 정의된 바와 같음)의 알코올을 화학식 ZAr (여기서, Ar은 화학식 I에서 이전에 정의된 바와 같으며, Z는 이탈기, 예컨대 할라이드 또는 활성화된 알코올임)의 화합물과 반응시킴으로써 제조될 수 있다 (반응식 B, 단계 iv). 화학식 ZAr (여기서, Z는 이탈기, 예컨대 할라이드, 예를 들어 요오다이드 또는 브로마이드, 또는 활성화된 알코올, 예를 들어 토실레이트 또는 메실레이트임)의 화합물은 비친핵성 염기, 예컨대 탄산칼륨, 수소화나트륨 또는 리튬 디이소프로필아미드의 존재 하에 화학식 VIII의 알코올과의 반응에 의해 화학식 VII의 화합물로 전환될 수 있다. 대안적으로, Z가 알코올인 경우, 예를 들어 THF와 같은 용매 중의 트리페닐 포스핀 및 디에틸아자디카르복실레이트를 사용하여 원위치 (in-situ) 활성화가 이용될 수 있다. 전형적으로 상기 반응은 주위 온도에서 염기로서 수소화나트륨 및 용매로서 THF를 사용하여 실시되며, 여기서, ZAr은 아릴 할라이드이다.
- [0749] 화학식 V의 아민은 화학식 VI의 알데히드와 화학식 H₂NR₁의 아민, 아민 등가물 또는 적합하게는 보호된 아민 사이의, 반응식 B, 단계 iii에 대하여 이전에 설명된 환원적 아미노화에 의해 제조될 수 있다 (반응식 B, 단계 v).
- [0750] 당업자라면 화학식 VI의 알데히드가 다양한 방법으로 제조될 수 있음을 인식할 것이다. 전형적으로, 화학식 VI의 알데히드는 데스-마틴 (Dess-Martin) 퍼요오디난 및 NaHCO₃을 이용하여 DCM 중 화학식 VIII의 알코올의 산화에 의해 제조된다 (반응식 B, 단계 vi).
- [0751] 또한 화학식 V의 화합물은 수소화물 시약, 예컨대 LiAlH₄를 이용한 화학식 IX의 아미드의 환원에 의해, 또는 촉매적 수소화에 의해 제조될 수 있다 (반응식 B, 단계 vii). 전형적으로, 상기 반응은 0°C에서 LiAlH₄를 사용하여 THF 또는 디에틸 에테르에서 실시된다. 당업자라면 화학식 V의 아민의 제조가 본원에 기술된 방법에 한정되지 않으며 공지된 방식으로, 다양한 방법으로 달성될 수 있음을 인식할 것이다.
- [0752] 당업자라면, 화학식 VIII (여기서, R_a 및 R_b는 화학식 I에서 이전에 정의된 바와 같음)의 알코올은 다양한 공지된 방법으로 제조될 수 있음을 인식할 것이다. 예를 들어, 화학식 VIII의 알코올은 적합한 환원제, 예컨대 붕수소화나트륨, LiAlH₄, 디이소부틸 알루미늄 히드라이드 또는 LiBH₄를 이용한 카르보닐 함유 화합물, 예컨대 화학식 VI의 알데히드 (반응식 B, 단계 viii), 화학식 X의 카르복실산 또는 카르복실산 등가물, 예컨대 카르복실산 에스테르 (반응식 B, 단계 ix)의 환원에 의해 제조될 수 있다. 전형적으로 화학식 VIII의 알코올은 주위 온도에서 THF 중 LiBH₄를 이용하여 화학식 X의 카르복실산의 카르복실산 에스테르 등가물을 환원시킴으로써 제조된다. 당업자라면 화학식 X의 카르복실산의 카르복실산 에스테르 등가물이 다양한 공지된 방법으로 제조될 수 있음을 알 것이다.

[0753] [반응식 B]



[0754]

[0755] 화학식 X의 화합물은 화학식 XI의 아미노산의 적합하게 보호된/활성화된 유도체로부터 제조될 수 있다 (반응식 B, 단계 xi). 당업자라면 보호/활성화의 합성적 전략을 통한 화학식 X의 화합물로의 화학식 XI의 아미노산의 전환이 다수의 반응 단계를 요구할 수 있으며 다양한 공지된 방식의 방법으로 달성될 수 있음을 알 것이다. 예를 들어, 화학식 X의 화합물은 하기에 의해 제조될 수 있다: 트리플루오르아세트산 무수물과의 반응, 이어서 염기, 예컨대 수산화나트륨을 이용한 탈양성자화, 화학식 R_bZ (여기서, R_b 는 화학식 I에 기술된 바와 같으며, Z는 이탈기, 예컨대 할라이드 또는 활성화된 알코올, 예를 들어 메틸 요오다이드임)의 알킬 할라이드를 이용한 알킬화, 및 적합한 염기, 예컨대 수산화나트륨을 이용한 가수분해에 의한 화학식 XI의 아미노산의 활성화된 아마이드, 예컨대 트리플루오르아세트아마이드로의 전환; 화학식 XI의 아미노산과 적합한 알데히드 또는 알데히드 등가물, 예컨대 벤즈알데히드의 반응, 이어서 화학식 R_bCHO 의 알데히드 또는 알데히드 등가물을 이용한 환원적 아미노화, 이어서 전이 금속 촉매, 예컨대 팔라듐을 이용한 촉매적 수소화 (수소 분위기 하에서)에 의한 벤질 보호; 무수물 또는 산 무수물, 예컨대 디-*tert*-부틸 디카르보네이트와의 반응, 이어서 금속 수소화물, 예컨대 LiAlH_4 를 이용한 환원에 의한 화학식 XI의 아미노산의 카르바메이트로의 전환.

[0756] 화학식 XI의 천연 및 비천연 아미노산 및 그의 유도체는 구매가능하거나 당업자에게 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다. 아미노산 합성의 개관에 대해서는 하기 문헌을 참조한다: (a) C. Najera and J. M. Sansano, *Chem. Rev.*, 2007, **107**, 4584; (b) R. M. Williams and J. A. Hendrix, *Chem. Rev.*, 1992, **92**, 889; (c) R. O. Duthaler, *Tetrahedron*, 1994, **50**, 1539.

[0757] **제약 조성물**

[0758] 본 발명의 추가의 측면에 따르면, 앞에서 본원에 정의된 본 발명의 화합물, 또는 이의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물을 제약상 허용가능한 희석제 또는 담체와 공동으로 포함하는 제약 조성물이 제공된다.

[0759] 본 발명의 조성물은 경구 용도 (예를 들어 정제, 로젠지, 경질 또는 연질 캡슐, 수형 또는 유성 현탁액,

에멀전, 분산성 산제 또는 과립, 시럽 또는 엘릭시르로서), 국소 용도 (예를 들어 크림, 연고, 젤, 또는 수성 또는 유성 용액 또는 현탁액으로서), 흡입에 의한 투여 (예를 들어 미분화된 산제 또는 리퀴드 에어로졸 (liquid aerosol)로서), 취입에 의한 투여 (예를 들어 미분화된 산제) 또는 비경구 투여 (예를 들어 정맥내, 피하, 근육내, 복강내 또는 근육내 투약용의 살균 수성 또는 유성 용액으로서 또는 직장 투약용 좌약으로서)에 적합한 형태로 존재할 수 있다.

[0760] 본 발명의 조성물은 본 기술 분야에 잘 알려진 통상적인 제약 부형제를 이용한 통상적인 절차에 의해 수득될 수 있다. 따라서, 경구 사용용으로 의도된 조성물은 예를 들어 1가지 이상의 착색제, 감미제, 착향제 및/또는 방부제를 함유할 수 있다.

[0761] 증식성 질환의 치료법에서 사용하기 위한 본 발명의 화합물의 유효량은 온혈 동물, 특히 인간에서 감염의 증상을 완화시키거나, 감염의 진행을 늦추거나, 감염 증상을 갖는 환자에서 악화의 위험을 감소시키기에 충분한 양이다.

[0762] 단일 투여 형태를 생성하기 위하여 1가지 이상의 부형제와 조합되는 활성 성분의 양은 반드시, 치료되는 숙주 및 특정 투여 경로에 따라 달라질 필요가 있다. 예를 들어, 인간에게의 경구 투여용으로 의도된 제형은 일반적으로, 예를 들어 0.5 mg 내지 0.5 g의 활성제 (더 적합하게는 0.5 내지 100 mg, 예를 들어 1 내지 30 mg)가 적절하고 편리한 양의 부형제 (이는 전체 조성물의 약 5 중량%로부터 약 98 중량%까지 변할 수 있음)와 배합된 것을 포함할 것이다.

[0763] 화학식 I의 화합물의 치료 또는 예방 목적을 위한 용량의 크기는 잘 알려진 의학의 원리에 따라, 병태의 성질 및 중증도, 동물 또는 환자의 연령 및 성별과, 투여 경로에 따라 자연스럽게 달라질 것이다.

[0764] 치료 또는 예방 목적에 본 발명의 화합물을 사용함에 있어서, 이것은 일반적으로, 분할된 용량으로 요구된다면 예를 들어 체중 1 kg당 0.1 mg 내지 체중 1 kg당 75 mg의 범위의 일일 용량을 받도록 투여될 것이다. 일반적으로, 비경구 경로가 이용될 경우 더 적은 용량이 투여될 것이다. 따라서, 예를 들어, 정맥내 또는 복강내 투여의 경우, 예를 들어 체중 1 kg당 0.1 mg 내지 체중 1 kg당 30 mg의 범위의 용량이 일반적으로 이용될 것이다. 이와 유사하게, 흡입에 의한 투여의 경우, 예를 들어 체중 1 kg당 0.05 mg 내지 체중 1 kg당 25 mg의 범위의 용량이 사용될 것이다. 경구 투여, 특히 정제 형태의 것이 또한 적합할 수 있다. 전형적으로, 단위 투여 형태는 약 0.5 mg 내지 0.5 g의 본 발명의 화합물을 함유할 것이다.

[0765] 치료적 용도 및 응용

[0766] 본 발명의 화합물은 오렉신-1 활성의 선택적 억제제이다. 그 결과, 본 화합물은 오렉신-1 수용체 활성이 연루된 질환 또는 병태의 치료에 잠재적으로 유용한 치료제이다.

[0767] 따라서, 일 측면에서, 본 발명은 치료법에서 사용하기 위한, 본원에 정의된 본 발명의 화합물, 또는 이의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 본원에 정의된 제약 조성물에 관한 것이다.

[0768] 또 다른 측면에서, 본 발명은 오렉신-1 (OX₁) 활성이 연루된 질환 또는 병태의 치료에서 사용하기 위한, 본원에 정의된 본 발명의 화합물, 또는 이의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 본원에 정의된 제약 조성물에 관한 것이다.

[0769] 또 다른 측면에서, 본 발명은 오렉신-1 (OX₁) 활성이 연루된 질환 또는 병태의 치료에서 사용하기 위한 의약의 제조에 있어서의 본원에 정의된 본 발명의 화합물, 또는 이의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물의 용도에 관한 것이다.

[0770] 또 다른 측면에서, 본 발명은 오렉신-1 (OX₁) 활성이 연루된 질환 또는 병태의 치료 방법에 관한 것이며, 상기 방법은 그러한 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 본원에 정의된 본 발명의 화합물, 또는 이의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 본원에 정의된 제약 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0771] 화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용가능한 염을 이용하여 치료할 수 있는 특정 질환 또는 병태의 예는 하기 중 어느 하나를 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다: 조현병 및 기타 정신병적 장애 (예를 들어, 정신병적 장애, 정신병 또는 조현정동 장애); 치매 및 기타 인지 장애; 불안 장애 (예를 들어, 범 불안 장애, 외상 후 스트레스 장애, 공황 장애, 급성 스트레스 장애, 사회 불안 장애, 광장 공포증을 포함하는 공포증, 강박 장애, 트리클로피일로마니아 (trichlofiilomania) 또는 신체 이형 장애); 기분 장애 (예를 들어, 우울 장애, 주요 우울 장애, 제I형 및 제II형 양극성 장애를 포함하는 양극성 장애, 양극성 조병, 양극성 우울증); 물질 의존성 (예를

들어 코카인, 아편제, 대마초 또는 처방약 의존성), 알코올 의존성, 니코틴 의존성 또는 도박 장애를 포함하는 중독; 식이 장애 (예를 들어 폭식, 신경성 폭식증, 신경성 식욕부진 또는 비만); 수면 장애 (예를 들어 급속 안구 운동 수면 장애); 일반적으로 유아기, 아동기 또는 청소년기에서 처음 진단되는 장애 (예를 들어, 주의력 결핍 장애, 자폐 스펙트럼 장애, 레트 증후군 (Rett syndrome), 취약 X 증후군 (Fragile X syndrome), 아스퍼거 증후군 (Asperger syndrome) 및 파괴적 행동 장애); 하지 불안 증후군; 통증 (예를 들어 화학요법 유발성 통증 또는 편두통을 포함하는 신경병증성 통증); 골다공증 및 신경퇴행성 질환 (neurodegenerative disorder) (예를 들어 파킨슨병 (Parkinson's disease) 또는 알츠하이머병 (Alzheimer's disease)).

[0772] 특히, 본 발명의 화합물 (제약상 허용가능한 염을 포함함)은 조현병, 정신분열형 장애 또는 조현정동 장애 (예를 들어 음성 또는 환각), 인지 장애 (예컨대 치매 및 학습 장애), 불안 장애 (예컨대 외상 후 스트레스 장애 또는 공황 장애), 또는 중독의 양성 증상의 치료에서 사용될 수 있다.

[0773] 또한 본 발명은 하기: 조현병 및 기타 정신병적 장애 (예를 들어, 정신병적 장애, 정신병 또는 조현정동 장애); 치매 및 기타 인지 장애; 불안 장애 (예를 들어, 범 불안 장애, 외상 후 스트레스 장애, 공황 장애, 급성 스트레스 장애, 사회 불안 장애, 광장 공포증을 포함하는 공포증, 강박 장애, 트리클로필로매니아 (trichlofillomania) 또는 신체 이형 장애); 기분 장애 (예를 들어, 우울 장애, 주요 우울 장애, 제I형 및 제II형 양극성 장애를 포함하는 양극성 장애, 양극성 조병, 양극성 우울증); 물질 의존성 (예를 들어 코카인, 아편제, 대마초 또는 처방약 의존성), 알코올 의존성, 니코틴 의존성 또는 도박 장애를 포함하는 중독; 식이 장애 (예를 들어 폭식, 신경성 폭식증, 신경성 식욕부진 또는 비만); 수면 장애 (예를 들어 급속 안구 운동 수면 장애); 일반적으로 유아기, 아동기 또는 청소년기에서 처음 진단되는 장애 (예를 들어, 주의력 결핍 장애, 자폐 스펙트럼 장애, 레트 증후군, 취약 X 증후군, 아스퍼거 증후군 및 파괴적 행동 장애); 하지 불안 증후군; 통증 (예를 들어 화학요법 유발성 통증 또는 편두통을 포함하는 신경병증성 통증); 골다공증 및 신경퇴행성 질환 (예를 들어 파킨슨병 또는 알츠하이머병) 중 어느 하나의 치료와 연관된 적어도 하나의 증상 또는 병태의 치료에서 사용하기 위한 본원에 정의된 화학식 I의 화합물을 제공하는데, 이것은 이를 필요로 하는 환자에게 이상에서 정의된 화학식 I의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함한다.

[0774] 그러한 증상 및 병태는 불안, 초조, 적개심, 공황, 식이 장애, 정동 증상, 기분 증상, 일반적으로 정신병 및 신경퇴행성 질환과 연관된 음성 및 양성 정신병 증상을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0775] 오렉신-1 (OX₁) 활성이 연루된 병태의 추가의 특정 예는 행동 각성, 식이 장애 (예를 들어 폭식, 비만), 정신 질환 (예를 들어 조현병, 불안, 기분 장애, 보상 추구 행동, 알코올 또는 약물 (예를 들어 니코틴) 중독, 공황 장애 (예컨대 공황 발작) 및/또는 불안)을 포함한다.

[0776] 또 다른 측면에서, 본 발명은 조현병 및 기타 정신병적 장애 (예를 들어, 정신병적 장애, 정신병 또는 조현정동 장애); 치매 및 기타 인지 장애; 불안 장애 (예를 들어, 범 불안 장애, 외상 후 스트레스 장애, 공황 장애, 급성 스트레스 장애, 사회 불안 장애, 광장 공포증을 포함하는 공포증, 강박 장애, 트리클로피일로매니아 또는 신체 이형 장애); 기분 장애 (예를 들어, 우울 장애, 주요 우울 장애, 제I형 및 제II형 양극성 장애를 포함하는 양극성 장애, 양극성 조병, 양극성 우울증); 물질 의존성 (예를 들어 코카인, 아편제, 대마초 또는 처방약 의존성), 알코올 의존성, 니코틴 의존성 또는 도박 장애를 포함하는 중독; 식이 장애 (예를 들어 폭식, 신경성 폭식증, 신경성 식욕부진 또는 비만); 수면 장애 (예를 들어 급속 안구 운동 수면 장애); 일반적으로 유아기, 아동기 또는 청소년기에서 처음 진단되는 장애 (예를 들어, 주의력 결핍 장애, 자폐 스펙트럼 장애, 레트 증후군, 취약 X 증후군, 아스퍼거 증후군 및 파괴적 행동 장애); 하지 불안 증후군; 통증 (예를 들어 화학요법 유발성 통증 또는 편두통을 포함하는 신경병증성 통증); 골다공증 및 신경퇴행성 질환 (예를 들어 파킨슨병 또는 알츠하이머병)의 치료에서 사용하기 위한, 본원에 정의된 화합물, 또는 이의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 제약 조성물을 제공한다.

[0777] 또 다른 측면에서, 본 발명은 행동 각성, 식이 장애 (예를 들어 폭식, 비만), 정신 질환 (예를 들어 조현병, 불안, 기분 장애, 보상 추구 행동, 알코올 또는 약물 (예를 들어 니코틴) 중독, 공황 장애 (예컨대 공황 발작) 및/또는 불안)의 치료에서 사용하기 위한, 본원에 정의된 화합물, 또는 이의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 제약 조성물을 제공한다.

[0778] 또 다른 측면에서, 본 발명은 조현병 및 기타 정신병적 장애 (예를 들어, 정신병적 장애, 정신병 또는 조현정동 장애); 치매 및 기타 인지 장애; 불안 장애 (예를 들어, 범 불안 장애, 외상 후 스트레스 장애, 공황 장애, 급성 스트레스 장애, 사회 불안 장애, 광장 공포증을 포함하는 공포증, 강박 장애, 트리클로피일로매니아 또는 신체 이형 장애); 기분 장애 (예를 들어, 우울 장애, 주요 우울 장애, 제I형 및 제II형 양극성 장애를 포함하는

양극성 장애, 양극성 조병, 양극성 우울증); 물질 의존성 (예를 들어 코카인, 아편제, 대마초 또는 처방약 의존성), 알코올 의존성, 니코틴 의존성 또는 도박 장애를 포함하는 중독; 식이 장애 (예를 들어 폭식, 신경성 폭식증, 신경성 식욕부진 또는 비만); 수면 장애 (예를 들어 급속 안구 운동 수면 장애); 일반적으로 유아기, 아동기 또는 청소년기에서 처음 진단되는 장애 (예를 들어, 주의력 결핍 장애, 자폐 스펙트럼 장애, 레트 증후군, 취약 X 증후군, 아스퍼거 증후군 및 파괴적 행동 장애); 하지 불안 증후군; 통증 (예를 들어 화학요법 유발성 통증 또는 편두통을 포함하는 신경병증성 통증); 골다공증 및 신경퇴행성 질환 (예를 들어 파킨슨병 또는 알츠하이머병)의 치료에서 사용하기 위한 의약의 제조에 있어서의 화합물, 또는 이의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물의 용도를 제공한다.

[0779] 또 다른 측면에서, 본 발명은 행동 각성, 식이 장애 (예를 들어 폭식, 비만), 정신 질환 (예를 들어 조현병, 불안, 기분 장애, 보상 추구 행동, 알코올 또는 약물 (예를 들어 니코틴) 중독, 공황 장애 (예컨대 공황 발작) 및/또는 불안)의 치료에서 사용하기 위한 의약의 제조에 있어서의 화합물, 또는 이의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물의 용도를 제공한다.

[0780] 또 다른 측면에서, 본 발명은 조현병 및 기타 정신병적 장애 (예를 들어, 정신병적 장애, 정신병 또는 조현정동 장애); 치매 및 기타 인지 장애; 불안 장애 (예를 들어, 범 불안 장애, 외상 후 스트레스 장애, 공황 장애, 급성 스트레스 장애, 사회 불안 장애, 광장 공포증을 포함하는 공포증, 강박 장애, 트리클로피일로매니아 또는 신체 이형 장애); 기분 장애 (예를 들어, 우울 장애, 주요 우울 장애, 제I형 및 제II형 양극성 장애를 포함하는 양극성 장애, 양극성 조병, 양극성 우울증); 물질 의존성 (예를 들어 코카인, 아편제, 대마초 또는 처방약 의존성), 알코올 의존성, 니코틴 의존성 또는 도박 장애를 포함하는 중독; 식이 장애 (예를 들어 폭식, 신경성 폭식증, 신경성 식욕부진 또는 비만); 수면 장애 (예를 들어 급속 안구 운동 수면 장애); 일반적으로 유아기, 아동기 또는 청소년기에서 처음 진단되는 장애 (예를 들어, 주의력 결핍 장애, 자폐 스펙트럼 장애, 레트 증후군, 취약 X 증후군, 아스퍼거 증후군 및 파괴적 행동 장애); 하지 불안 증후군; 통증 (예를 들어 화학요법 유발성 통증 또는 편두통을 포함하는 신경병증성 통증); 골다공증 및 신경퇴행성 질환 (예를 들어 파킨슨병 또는 알츠하이머병)의 치료 방법을 제공하며, 상기 방법은 그러한 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 본원에 정의된 화합물, 또는 이의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 제약 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0781] 또 다른 측면에서, 본 발명은 행동 각성, 식이 장애 (예를 들어 폭식, 비만), 정신 질환 (예를 들어 조현병, 불안, 기분 장애, 보상 추구 행동, 알코올 또는 약물 (예를 들어 니코틴) 중독, 공황 장애 (예컨대 공황 발작) 및/또는 불안)의 치료 방법을 제공하며, 상기 방법은 그러한 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 본원에 정의된 화합물, 또는 이의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 제약 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0782] 또 다른 측면에서, 본 발명은 오렉신-1 억제 효과의 생성에서 사용하기 위한, 본원에 정의된 화합물, 또는 이의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 제약 조성물을 제공한다.

[0783] 또 다른 측면에서, 본 발명은 오렉신-1 억제 효과의 생성에서 사용하기 위한 의약의 제조에 있어서의 화합물, 또는 이의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물의 용도를 제공한다.

[0784] 또 다른 측면에서, 본 발명은 시험관 내에서의 오렉신-1 억제 효과의 생성 방법을 제공하며, 상기 방법은 유효량의 화합물, 또는 이의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0785] 또 다른 측면에서, 본 발명은 생체 내에서의 오렉신-1 억제 효과의 생성 방법을 제공하며, 상기 방법은 유효량의 화합물, 또는 이의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0786] 또 다른 측면에서, 본 발명은 시험관 내 및/또는 생체 내에서의 오렉신-1 (OX₁)의 억제 방법을 제공하며, 상기 방법은 세포를 유효량의 본원에 정의된 화합물, 또는 이의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물과 접촉시키는 단계를 포함한다.

[0787] 투여 경로

[0788] 본 발명의 화합물 또는 활성 화합물을 포함하는 제약 조성물은 전신적/말초적이든지 국소적 (즉, 요망되는 작용 부위에서)이든지 간에 임의의 편리한 투여 경로에 의해 대상체에게 투여될 수 있다.

[0789] 투여 경로는 경구 투여 경로 (예를 들어 섭취에 의한 것임); 흡입 투여 경로; 설하 투여 경로; 경피 투여 경로 (예를 들어 패치, 반창고 등에 의한 것을 포함함); 경점막 투여 경로 (예를 들어 패치, 반창고 등에 의한 것을

포함함); 비강내 투여 경로 (예를 들어 비강 스프레이에 의한 것임); 눈 투여 경로 (예를 들어 점안액에 의한 것임); 폐 투여 경로 (예를 들어, 예컨대 입 또는 코를 통하여 예를 들어 에어로졸을 통하여 사용하는 흡입 또는 취입 치료법에 의한 것임); 직장 투여 경로 (예를 들어 좌약 또는 관장제에 의한 것임); 질 투여 경로 (예를 들어 페서리 (pessary)에 의한 것임); 예를 들어, 피하, 피내, 근육내, 정맥내, 동맥내, 심장내, 경막내, 척추강내, 관절낭내, 피막하, 안와내, 복강내, 기관내, 표피하, 관절내, 지주막하, 및 흉골내 주사를 포함하는 주사에 의한 비경구 투여 경로; 또는 예를 들어 피하 또는 근육내의 데포 (depot) 또는 저장소 (reservoir)의 이식에 의한 투여 경로를 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0790] **병용 요법**

[0791] 본 발명의 화합물은 단일요법제로서 단독으로 투여될 수 있거나 1가지 이상의 추가의 치료제와 조합되어 투여될 수 있다. 상기 1가지 이상의 추가의 치료제의 선택은 물론 치료될 질환 또는 병태 및 그의 중증도에 따라 달라질 것이다.

[0792] 특정한 의학적 병태를 치료하기 위하여 병용 요법을 이용하는 것이 다반사다.

[0793] 따라서, 이상에서 정의된 치료는 단일 요법으로서 적용되거나, 본 발명의 화합물에 더하여 1가지 이상의 추가의 치료제를 이용한 치료를 포함할 수 있다.

[0794] 그러한 연합/병용 치료는 치료의 개별 구성 요소들의 동시적, 순차적 또는 개별적 투약에 의해 달성될 수 있다. 그러한 병용 제품은 이상에서 기술된 투여 범위 내의 본 발명의 화합물 및 승인된 투여 범위 내의 기타 제약 활성제를 이용한다.

[0795] 본 발명의 특정 측면에 따르면, 오렉신-1 수용체 활성이 연루된 질환 또는 병태의 치료에서 사용하기에 적합한 조합물이 제공되며, 이는 이상에서 정의된 본 발명의 화합물, 또는 이의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물, 및 또 다른 치료제를 포함한다.

[0796] 본 발명의 이러한 측면에 따르면, 행동 각성, 식이 장애 (예를 들어 폭식, 비만), 정신 질환 (예를 들어 조현병, 불안, 기분 장애, 보상 추구 행동, 알코올 또는 약물 (예를 들어 니코틴) 중독 및/또는 불안)의 치료에서 사용하기에 적합한 조합물이 제공되며, 이 조합물은 이상에서 정의된 본 발명의 화합물, 또는 이의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물, 및 1가지 이상의 추가의 치료제를 포함한다.

[0797] 본 발명의 추가의 측면에서, 1가지 이상의 추가의 치료제와 조합된 본 발명의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다.

[0798] 본원에서, "병용"이라는 용어가 사용되는 경우, 이것은 동시 투여, 개별적 투여 또는 순차적 투여를 나타낸다는 것이 이해되어야 한다. 본 발명의 일 측면에서, "병용"은 동시 투여를 나타낸다. 본 발명의 또 다른 측면에서, "병용"은 개별적 투여를 나타낸다. 본 발명의 추가의 측면에서, "병용"은 순차적 투여를 나타낸다. 투여가 순차적 투여 또는 개별적 투여인 경우, 제2 성분의 투여의 지연은 병용의 유의한 효과를 손실시키는 것과 같지 않을 것이다.

[0799] 본 발명의 추가의 측면에 따르면, 제약상 허용가능한 희석제 또는 담체와 결부된 1가지 이상의 추가의 치료제와 조합된 본 발명의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물을 포함하는 제약 조성물이 제공된다.

[0800] 본 발명의 특정 측면에 따르면, 조현병 및 기타 정신병적 장애 (예를 들어, 정신병적 장애, 정신병 또는 조현병 동 장애); 치매 및 기타 인지 장애; 불안 장애 (예를 들어, 범 불안 장애, 외상 후 스트레스 장애, 공황 장애, 급성 스트레스 장애, 사회 불안 장애, 광장 공포증을 포함하는 공포증, 강박 장애, 트리클로피일로매니아 또는 신체 이형 장애); 기분 장애 (예를 들어, 우울 장애, 주요 우울 장애, 제I형 및 제II형 양극성 장애를 포함하는 양극성 장애, 양극성 조병, 양극성 우울증); 물질 의존성 (예를 들어 코카인, 아편제, 대마초 또는 처방약 의존성), 알코올 의존성, 니코틴 의존성 또는 도박 장애를 포함하는 중독; 식이 장애 (예를 들어 폭식, 신경성 폭식증, 신경성 식욕부진 또는 비만); 수면 장애 (예를 들어 급속 안구 운동 수면 장애); 일반적으로 유아기, 아동기 또는 청소년기에서 처음 진단되는 장애 (예를 들어, 주의력 결핍 장애, 자폐 스펙트럼 장애, 레트 증후군, 취약 X 증후군, 아스퍼거 증후군 및 파괴적 행동 장애); 하지 불안 증후군; 통증 (예를 들어 화학요법 유발성 통증 또는 편두통을 포함하는 신경병증성 통증); 골다공증 및 신경퇴행성 질환 (예를 들어 파킨슨병 또는 알츠하이머병)의 치료에서 사용하기에 적합한 조합물이 제공되며, 이 조합물은 이상에서 정의된 본 발명의 화합물, 또는 이의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물, 및 또 다른 치료제를 포함한다.

[0801] 본 발명의 특정 측면에 따르면, 행동 각성, 식이 장애 (예를 들어 폭식, 비만), 정신 질환 (예를 들어 조현병,

불안, 기분 장애, 보상 추구 행동, 알코올 또는 약물 (예를 들어 니코틴) 중독, 공황 장애 (예컨대 공황 발작) 및/또는 불안)의 치료에서 사용하기에 적합한 조합물이 제공되며, 이는 이상에서 정의된 본 발명의 화합물, 또는 이의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물, 및 또 다른 치료제를 포함한다.

[0802] 본 발명의 화합물을 포함하는 병용 요법제의 일부로서 사용될 수 있는 다른 치료제의 예는 하기를 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다:

[0803] (i) 항우울제, 예를 들어 아미트프틸린 (amitnptyline), 아목사핀 (amoxapine), 부프로피온 (bupropion), 시탈로프람 (citalopram), 클로미프라민 (clomipramine), 데시프라민 (desipramine), 독세핀 (doxepin), 둘록세틴 (duloxetine), 엘자소난 (elzasonan), 에스시타이오프람 (escitaiopram), 플루복사민 (fluvoxamine), 플루옥세틴 (fluoxetine), 게피론 (gepirone), 이미프라민 (imipramine), 입사피론 (ipsapirone), 마프로틸린 (maprotiline), 노르트립틸린 (nortriptyline), 네파조돈 (nefazodone), 파록세틴 (paroxetine), 페넬진 (phenelzine), 프로트립틸린 (protriptyline), 레복세틴 (reboxetine), 로바이조탄 (robaizotan), 설햄랄린 (sertraline), 시부트라민 (sibutramine), 티아넵틴 (tianeptine), 티오니속세틴 (thionisoxetine), 트라닐시프로마인 (tranylcypromaine), 트라조돈 (trazodone), 트리미프라민 (trimipramine), 벤라팍신 (venlafaxine), 보르티옥세틴 (vortioxetine) 및 이의 등가물 및 제약 활성 이성질체(들) 및/또는 대사산물(들);

[0804] (ii) 예를 들어, 아미술프리트 (amisulpride), 아리피프라졸 (aripiprazole), 아세나핀 (asenapine), 벤지속시딜 (benzisoxidil), 비페프루녹스 (bifeprunox), 브렉스피프라졸 (brexpiprazole), 카르바마제핀 (carbamazepine), 카리프라진 (cariprazine), 클로자핀 (clozapine), 클로르프로마진 (chlorpromazine), 데벤자핀 (debenzapine), 디발프로엑스 (divalproex), 둘록세틴 (duloxetine), 에스조피클론 (eszopiclone), 할로페리돌 (haloperidol), 일로페리돈 (iloperidone), 라모트리진 (lamotrigine), 록사핀 (loxapine), 이우라시돈 (iurasidone), 메소리다진 (mesoridazine), 올란자핀 (olanzapine), 팔리페리돈 (paliperidone), 페를라핀 (perlazine), 페르페나진 (perphenazine), 페노티아진 (phenothiazine), 페니이부틸리피페리딘 (phenybutylpiperidine), 피모지드 (pimozide), 프로클로르페라진 (prochlorperazine), 쿼티아핀 (quetiapine), 리스페리돈 (risperidone), 세르틴돌 (sertindole), 술피리드 (sulpiride), 수프로클론 (suproclon), 수리 클론 (suri clone), 티오리다진 (thioridazine), 트리플루오페라진 (trifluoperazine), 트리메토진 (trimetozine), 발프로에이트 (valproate), 발프로익산 (valproic acid), 조피클론 (zopiclone), 조테핀 (zotepine), 지크로나핀 (zicronapine), 지프라시돈 (ziprasidone), 및 이의 등가물 및 제약 활성 이성질체(들) 및/또는 대사산물(들)을 포함하는 항정신병약;

[0805] (iii) 예를 들어, 알네스피론 (alnespirone), 아자피론류 (azapirones), 벤조디아제핀류 (benzodiazepines), 바르비투레이트류 (barbiturates), 및 이의 등가물 및 제약 활성 이성질체(들) 및/또는 대사산물(들)을 포함하는 항불안약. 예시적 항불안약은 아디나졸람 (adinazolam), 알프라졸람 (alprazolam), 발레제팜 (balezepam), 벤타제팜 (bentazepam), 브로마제팜 (bromazepam), 브로티졸람 (brotizolam), 부스피론 (buspirone), 클로나제팜 (clonazepam), 클로라제페이트 (clorazepate), 클로르디아제폭시드 (chlordiazepoxide), 시프라제파른 (cyprazepam), 디아제팜 (diazepam), 디펜히드라민 (diphenhydramine), 에스타졸람 (estazolam), 페노밤 (fenobam), 플루니트라제팜 (flunitrazepam), 플루라제팜 (flurazepam), 포사제팜 (fosazepam), 로라제팜 (lorazepam), 로르메타제팜 (lormetazepam), 메프로바메이트 (meprobamate), 미다졸람 (midazolam), 니트라제팜 (nitrazepam), 옥사제팜 (oxazepam), 프라제팜 (prazepam), 쿠아제팜 (quazepam), 레클라제팜 (reclazepam), 트라카졸레이트 (tracazolate), 트레피팜 (trepipam), 테마제팜 (temazepam), 트리아졸람 (triazolam), 우이다제팜 (uidazepam), 및 졸라제팜 (zolazepam); 및 이의 등가물 및 제약 활성 이성질체(들) 및/또는 대사산물(들)을 포함한다;

[0806] (iv) 예를 들어, 카르바마제핀 (carbamazepine), 발프로에이트 (valproate), 라모트리진 (lamotrigine), 에베티라세탐 (evetiracetam) 및 가바펜틴 (gabapentin), 및 이의 등가물 및 제약 활성 이성질체(들) 및/또는 대사산물(들)을 포함하는 항경련제;

[0807] (v) 예를 들어 도네페질 (donepezil), 가이안타민 (giantamine), 메만틴 (memantine), 리바스티그민 (rivastigmine), 타크린 (tacrine), 및 이의 등가물 및 제약 활성 이성질체(들) 및/또는 대사산물(들)을 포함하는 알츠하이머 요법제;

[0808] (vi) 예를 들어 L-도파 (dopa), 로피니롤 (ropinirole), 프라미펙소이에 (pramipexioie), 모노아민 옥시다아제 타입 B (monoamine oxidase type B; MAO-B) 억제제, 예컨대 데프레니이 (deprenyi), 셀레길린 (selegiline) 및 라사기인 (rasagiine), 카테콜 O-메티S 트랜스퍼라아제 (catechol -O-methyS transferase; COMT) 억제제, 예

컨대 엔타카폰 (entacapone) 또는 톨카폰 (tolcapone), 아테노신 A-2 억제제, 도파민 재흡수 억제제, NMDA 길항제, 니코틴 작용제, 및 도파민 작용제 및 뉴런 산화질소 신타아제 (neuronal nitric oxide synthase)의 억제제, 및 이의 등가물 및 제약 활성 이성질체(들) 및/또는 대사산물(들)을 포함하는 파킨슨 요법제;

[0809] (vii) 예를 들어 아이모트리판 (aimotriptan), 아만타딘 (amantadine), 보툴리눔 독소 A (botulinum toxin A), 브로모크립틴 (bromocriptine), 부탈비탈 (butalbital), 카베르고이인 (cabergoline), 디클로라이페나존 (dichloroiphenazone), 디히드로에르고타민 (dihydroergotamine), 에이에트리판 (eietriptan), 프로바트립탄 (frovatriptan), 리수리드 (lisuride), 나라트립탄 (naratriptan), 페르골리드 (pergolide), 프라미펙소이에 (pramipexioie), 리자트립탄 (rizatriptan), 로피니롤 (ropinirole), 수마트립탄 (sumatriptan), 토피라메이트 (topiramate), 졸미트립탄 (zolmitriptan), 및 조미트립탄 (zomitriptan), 및 이의 등가물 및 제약 활성 이성질체(들) 및/또는 대사산물(들)을 포함하는 편두통 요법제;

[0810] (viii) 예를 들어 압식시맙 (abciximab), 악티바제 (activase), 시티콜린 (citicoline), 데스모테플라제 (desmoteplase), 및 이의 등가물 및 제약 활성 이성질체(들) 및/또는 대사산물(들)을 포함하는 뇌졸중 요법제;

[0811] (ix) 예를 들어 다라페나신 (darafenacin), 둘록세틴 (duloxetine), 팔복세이트 (falvoxate), 미라베그론 (mirabegron), 옥시부티닌 (oxybutynin), 프로피베린 (propiverine), 로발조탄 (robalzotan), 솔리페나신 (solifenacin), 및 톨테로딘 (tolterodine), 및 이의 등가물 및 제약 활성 이성질체(들) 및/또는 대사산물(들)을 포함하는 요실금 요법제;

[0812] (x) 예를 들어 캅사이신 (capsaicin), 가바펜틴 (gabapentin), 이도덤 (iidoderm), 및 프레가발린 (pregabalin), 및 이의 등가물 및 제약 활성 이성질체(들) 및/또는 대사산물(들)을 포함하는 신경병증성 통증 요법제;

[0813] (xi) 예를 들어 셀레콕시브 (celecoxib), 에토리콕시브 (etoricoxib), 루미라콕시브 (lumiracoxib), 로페콕시브 (rofecoxib), 발데콕시브 (valdecoxib), 디클로페낙 (diclofenac), 록소프로펜 (loxoprofen), 나프록센 (naproxen), 및 파라세타몰 (paracetamol), 및 이의 등가물 및 제약 활성 이성질체(들) 및/또는 대사산물(들)을 포함하는 침해수용성 통증 요법제;

[0814] (xii) 예를 들어 알로바르비탈 (allobarbitol), 아이오니미드 (aionimid), 아모바르비탈 (amobarbital), 벤조타민 (benzotamine), 부타바르비탈 (butabarbitol), 카푸리드 (capuride), 클로랄 (chloral), 클로페리돈 (cloperidone), 클로레테이트 (clorethate), 텍스클라몰 (dexclamol), 에트클로르비놀 (ethchlorvynol), 에스조피클론 (eszopiclone), 에토미데이트 (etomidate), 글루테티미드 (glutethimide), 할라제팜 (halazepam), 히드록시진 (hydroxyzine), 이오레디플론 (ioredioplone), 메클로쿠알론 (mecloqualone), 멜라토닌 (melatonin), 메포바르비탈 (mephobarbital), 메타쿠알론 (methaqualone), 미다플루르 (midafur), 니소바메이트 (nisobamate), 펜토바르비탈 (pentobarbital), 페노바르비탈 (phenobarbital), 프로포폴 (propofol), 라멜테온 (ralmeteon), 롤레타미드 (roletamide), 수보렉산트 (suvorexant), 트리클로포스 (triclofos), 세코바르비탈 (secobarbital), 잘레플론 (zaleplon), 및 졸피뎀 (Zolpidem), 조피클론 (zopiclone) 및 이의 등가물 및 제약 활성 이성질체(들) 및/또는 대사산물(들)을 포함하는 불면증 요법제;

[0815] (xiii) 예를 들어 카르바마제핀 (carbamazepine), 디발프로엑스 (divalproex), 가바펜틴 (gabapentin), 라모트리진 (lamotrigine), 리튬, 올란자핀 (olanzapine), 쿼티아핀 (quetiapine), 발프로에이트, 발프로익산, 및 베라파밀 (verapamil), 및 이의 등가물 및 제약 활성 이성질체(들) 및/또는 대사산물(들)을 포함하는 기분 안정제;

[0816] (xiv) 5HT1B 리간드, 예를 들어 국제 공개 제99/05134호 및 국제 공개 제02/08212호에 개시된 화합물;

[0817] (xv) mGluR2 작용제;

[0818] (xvi) 알파 7 니코틴 작용제, 예를 들어 국제 공개 제96/006098호, 국제 공개 제97/030998호, 국제 공개 제99/003859호, 국제 공개 제00/042044호, 국제 공개 제01/029034호, 국제 공개 제01/60821호, 국제 공개 제01/36417호, 국제 공개 제02/096912호, 국제 공개 제03/087102호, 국제 공개 제03/087103호, 국제 공개 제03/087104호, 국제 공개 제2004/016617호, 국제 공개 제2004/016616호, 및 국제 공개 제2004/019947호에 개시된 화합물;

[0819] (xvii) 케모카인 수용체 CCR1 억제제;

[0820] (xviii) 델타 오피오이드 작용제, 예를 들어 국제 공개 제97/23466호 및 국제 공개 제02/094794호에 개시된 화

합물; 및

- [0821] (xvii) 골다공증 요법제, 예를 들어 비스포스포네이트, 데노수맙 (denosumab), 랄록시펜 (raloxifene), 칼시토닌 (calcitonin), 스트론튬 라넬레이트 (strontium ranelate), HRT, 칼슘 및 비타민 D.
- [0822] 이러한 병용 요법제는 본원에 기술된 것과 같은 투여 범위 내의 본 발명의 화합물 및 참고 간행물에 기술된 승인된 투여 범위 및/또는 투여량 내의 기타 제약 활성제를 이용한다.
- [0823] **실시예**
- [0824] **화합물의 합성**
- [0825] **일반 절차:**
- [0826] 본 발명의 화합물의 몇몇 제조 방법을 하기 실시예에서 예시한다. 출발 재료를 본 기술 분야에 공지된 절차에 따라 또는 본원에 예시된 바와 같이 제조하거나, 또는 이것은 구매가능하다. 상업적 시약을 추가의 정제 없이 사용하였다. 반응 온도가 포함되어 있지 않은 경우, 반응을 전형적으로 18 내지 27°C인 주위 온도에서 수행하였다.
- [0827] 암모니아 용액을 순상 크로마토그래피에서 이용할 경우, 스톡 (stock) 용액을 하기 프로토콜에 따라 일련의 희석에 의해 제조한다:
- [0828] 메탄올 중 암모니아의 7 N 용액 (30 mL)을 메탄올을 이용하여 100 mL의 부피까지 희석시켰다. 이 용액을 DCM을 이용하여 1 L의 부피까지 추가로 희석시켰다.
- [0829] 본 발명에서 설명된 화합물을 ^1H NMR 분광법에 의해 특성화할 경우, 스펙트럼을 400 MHz 브루커 (Bruker), 바리안 (Varian) 또는 JEOL 기기에서 기록하였다. 온도가 포함되지 않는 경우, 스펙트럼은 주위 온도에서 기록되었다. 화학적 이동 값을 백만분율 (parts per million; ppm) 단위로 표현한다. NMR 스펙트럼이 상호전환 이성질체의 존재로 인하여 복잡적일 경우, 신호의 근사 부분 적분 (approximate partial integration)을 보고한다. 하기 약어를 다수의 NMR 신호에 대하여 사용한다: s=단일 피크 (singlet), b=브로드 (broad), t= 삼중 피크 (triplet), q=사중 피크 (quartet), m=다중 피크 (multiplet), d=이중 피크 (doublet).
- [0830] 본 발명에서 설명된 화합물을 LCMS 데이터에 의해 특성화할 경우, 체류 시간 및 분자량을 하기에 열거된 조건을 이용하여 결정한다. 본 발명의 화합물이 서서히 상호 전환되는 입체 이성질체로서 나타날 경우, 다수의 체류 시간이 기록된다.
- [0831] **방법 A:** MS 검출을 이용한 254 nM에서의 애질런트 (Agilent) 1100 LC (API 전기분무). 컬럼: 워터스 (Waters) 엑스-셀렉트 (X-Select) C18 (2.5 μm , 4.6 x 30 mm). 조건: MeCN [용출제 A]; 0.1% 포름산 [용출제 B]. 구배: 4분에 걸쳐 5%에서 95%까지의 B.
- [0832] **방법 B:** MS 검출을 이용한 254 nM에서의 애질런트 1100 LC (API 전기분무). 컬럼: 워터스 엑스-셀렉트 C18 (2.5 μm , 4.6 x 30 mm). 조건: MeCN [용출제 A]; 0.1% 중탄산암모늄 [용출제 B]. 구배: 4분에 걸쳐 5%에서 95%까지의 B.
- [0833] **방법 C:** MS 검출을 이용한 254 nM에서의 애질런트 1100 LC (API 전기분무). 컬럼: 워터스 엑스-셀렉트 C18 (2.5 μm , 4.6 x 30 mm). 조건: MeCN [용출제 A]; 0.1% 암모니아 [용출제 B]. 구배: 4분에 걸쳐 5%에서 95%까지의 B.
- [0834] **방법 D:** MS 검출을 이용한 254 nM에서의 애질런트 1100 LC (API 전기분무). 컬럼: 워터스 엑스-셀렉트 C18 (2.5 μm , 4.6 x 30 mm). 조건: MeCN [용출제 A]; 0.1% 포름산 [용출제 B]. 구배: 4분에 걸쳐 5%에서 50%까지의 B.
- [0835] **방법 E:** 210 내지 400 nM (ESI)에서의 시마즈 (Shimadzu) LCMS-2010 EV. 컬럼: YMC ODS C18 (3 μm , 4.6 x 50 mm). 조건: MeCN (5% 수성 상 + 0.1% 포름산을 포함함) [용출제 A]; 5 mM 포름산암모늄 + 0.1% 포름산 [용출제 B]. 구배: 4분에 걸쳐 20%에서 95%까지의 B.
- [0836] **방법 F:** 210 내지 400 nM (ESI)에서의 시마즈 LCMS-2010 EV. 컬럼: YMC 트리아트 (Triart) C18 (3 μm , 4.6 x 50 mm). 조건: MeCN (5% 수성 상 + 0.1% 포름산을 포함함) [용출제 A]; 5 mM 포름산암모늄 + 0.1% 포름산 [용출제 B]. 구배: 4분에 걸쳐 30%에서 95%까지의 B.

- [0837] **방법 G:** 210 내지 420 nm (ESI)에서의 시마즈 LCMS-2010 EV. 컬럼: 키네틱스 (Kinetex) 코어-셸 (Core-Shell) C18 (5 μ m, 2.1 x 50 mm). 조건: 물 + 0.1% 포름산 [용출제 A]; MeCN + 0.1% 포름산 [용출제 B]. 구배: 1.31분에 걸쳐 5%에서 100%까지, 5%까지의 B.
- [0838] **방법 H:** 210 내지 420 nm (ESI)에서의 시마즈 LCMS-2010 EV. 컬럼: 워터스 아틀란티스 (Atlantis) dC18 (3 μ m, 2.1 x 100 mm). 조건: 물 + 0.1% 포름산 [용출제 A]; MeCN + 0.1% 포름산 [용출제 B]. 구배: 7분에 걸쳐 5%에서 100%까지, 5%까지의 B.
- [0839] **방법 I:** 200 내지 400 nm (ESI)에서의 워터스 어퀴티 (Acquity) UPLC 시스템. 컬럼: 페노메넥스 (Phenomenex) 키네틱스 (Kinetix) - XB C18 (1.7 μ m, 2.1 x 100 mm). 조건: 물 + 0.1% 포름산 [용출제 A]; MeCN + 0.1% 포름산 [용출제 B]. 구배: 7분에 걸쳐 5%에서 100%까지, 5%까지의 B.
- [0840] **방법 J:** 210 내지 420 nm (ESI)에서의 애질런트 1100 HPLC를 갖춘 워터스 ZQ MS. 컬럼: 페노메넥스 제미니 (Gemini) - NXC18 (3 μ m, 2.0 x 50 mm). 조건: pH 10까지 완충된 2 mM 중탄산암모늄 [용출제 A]; MeCN [용출제 B]. 구배: 3.5분에 걸쳐 1%에서 100%까지, 1%까지의 B.
- [0841] **방법 K:** 다이오드 어레이 (210 내지 350 nm) 및 SQD 질량 검출기를 갖춘 워터스 어퀴티 UPLC. 컬럼: 엑스브리지 (XBridge) BEH C18 2.5 μ m 2.1 x 50 mm (유량: 0.8 mL/분). 조건: pH 10의 10 mM 중탄산암모늄 [용출제 A]; MeCN [용출제 B]. 구배: 1.30분에 걸쳐 2%에서 98%까지의 B.
- [0842] **방법 L:** 다이오드 어레이 (210 내지 350 nm) 및 SQD 질량 검출기를 갖춘 워터스 어퀴티 UPLC. 컬럼: 엑스브리지 BEH C18 2.5 μ m 2.1 x 50 mm (유량: 0.8 mL/분). 조건: pH 10의 10 mM 중탄산암모늄 [용출제 A]; MeCN [용출제 B]. 구배: 4.70분에 걸쳐 2%에서 98%까지의 B.
- [0843] **방법 M:** MS 검출을 이용한 애질런트 1260 LC (API 전기분무). 컬럼: 페노메넥스 키네틱 (Kinetic) XB C18 (2.6 μ m, 4.6 x 50 mm). 조건: 물 + 0.1% 포름산 [용출제 A]; MeCN [용출제 B]. 구배: 2.3분에 걸쳐 5%에서 98%까지, 5%까지의 B.
- [0844] **방법 N:** MS 검출을 이용한 애질런트 1260 LC (API 전기분무). 컬럼: 애질런트 포로셸 (Poroshell) 120 EC-C18 (2.7 μ m, 3.0 x 50 mm) 조건: 물 + 0.1% 포름산 [용출제 A]; MeCN [용출제 B]. 구배: 3.5분에 걸쳐 5%에서 95%까지, 5%까지의 B.
- [0845] **방법 O:** 210 내지 420 nm에서의 애질런트 1100 HPLC를 갖춘 워터스 ZQ MS (ESI). 컬럼: 페노메넥스 제미니 - NXC18 (3 μ m, 2.0 x 50 mm). 조건: pH 10까지 완충된 2 mM 중탄산암모늄 [용출제 A]; MeCN [용출제 B]. 구배: 7분에 걸쳐 5%에서 100%까지, 5%까지의 B.
- [0846] **약어:**
- [0847] AcOH 아세트산
- [0848] BINAP (2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-비나프틸)
- [0849] Boc₂O 디-*tert*-부틸 카르보네이트
- [0850] CDI 카르보닐디이미다졸
- [0851] Cs₂CO₃탄산세슘
- [0852] CsF 플루오르화세슘
- [0853] CuI 요오드화구리
- [0854] DCE 디클로로에탄
- [0855] DCM 디클로로메탄
- [0856] DEAD 디에틸 아조디카르복실레이트
- [0857] 테스 마틴 1,1,1-트리아세톡시-1,1-디히드로-1,2-벤즈요오독솔-3(1*H*)-온 퍼요오디난
- [0858] DIAD 디이소프로필 아조디카르복실레이트
- [0859] DIPEA *N,N*-디이소프로필에틸아민

[0860]	DMF <i>N,N</i> -디메틸포름아미드
[0861]	DMSO 디메틸설폭시드
[0862]	EtOAc 에틸아세테이트
[0863]	HATU <i>N</i> -[(디메틸아미노)-1 <i>H</i> -1,2,3-트리아졸로-[4,5- <i>b</i>]피리딘-1-일메틸렌]- <i>N</i> -메틸메탄아미늄 헥사플루오로포스페이트 <i>N</i> -옥시드
[0864]	HBTU <i>N,N,N',N'</i> -테트라메틸- <i>O</i> -(1 <i>H</i> -벤조트리아졸-1-일)우라늄 헥사플루오로포스페이트
[0865]	HCl 염화수소
[0866]	HPLC 고성능 액체 크로마토그래피
[0867]	hr(s) 시간
[0868]	IPA 이소프로필 알코올
[0869]	LCMS 액체 크로마토그래피 질량 분광법
[0870]	LiAlH ₄ 리튬 알루미늄 하이드라이드
[0871]	LiBH ₄ 붕소화리튬
[0872]	LiOH 수산화리튬
[0873]	MeCN 아세토니트릴
[0874]	MeMgCl 메틸 마그네슘 클로라이드
[0875]	MgSO ₄ 황산마그네슘
[0876]	min(s) 분
[0877]	NaBH(OAc) ₃ 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드
[0878]	NaCl 염화나트륨
[0879]	NaHCO ₃ 중탄산나트륨
[0880]	NaO ^t Bu 소듐 tert-부톡시드
[0881]	NaOMe 소듐 메톡시드
[0882]	Na ₂ SO ₄ 황산나트륨
[0883]	Na ₂ SO ₄ ·10H ₂ O 황산나트륨 10수화물
[0884]	NMP <i>N</i> -메틸피롤리디논
[0885]	NMR 핵 자기 공명
[0886]	Pd ₂ (dba) ₃ 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)
[0887]	Pd(PPh ₃) ₄ 테트라키스(트리페닐포스핀) 팔라듐 (0)
[0888]	SnCl ₂ ·2H ₂ O 염화주석(II) 2수화물
[0889]	TBAF 테트라부틸암모늄 플루오라이드
[0890]	<i>t</i> BME <i>tert</i> -부틸 메틸 에테르
[0891]	<i>t</i> BuXPhos 2-디- <i>tert</i> -부틸포스피노-2',4',6'-트리이소프로필비페닐
[0892]	THF 테트라하드로푸란

[0893] TFA 트리플루오로아세트산

[0894] 중간체의 합성:

[0895] (S)-N-(1-히드록시부탄-2-일)-5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤즈아미드 (중간체 1a)의 제조

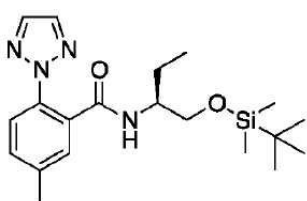


[0896]

[0897] NMP (5 mL) 중 5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조산 (0.60 g, 2.9 mmol) [국제 공개 제2012/148553호에 기술된 바와 같이 제조함], DIPEA (1.0 mL, 5.91 mmol) 및 (S)-2-아미노부탄-1-올 (0.26 g, 2.9 mmol)의 용액에 HATU (1.23 g, 3.2 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 하룻밤 교반시켰다. 그 후, 이것을 물 (50 mL)에 붓고, 조 생성물을 EtOAc (2x30 mL) 내로 추출하였다. 합한 유기물을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 농축시켰다. 조 생성물을 바이오테이지 컴패니언 (Biotage Companion)TM에서의 크로마토그래피 (40 g의 컬럼, 0%에서 100%까지의 이소헥산 중 EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 오일로서 생성하였다 (0.70 g).

[0898] LCMS (방법 A): 1.32분, 275 [M+H]⁺

[0899] (S)-N-(1-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)부탄-2-일)-5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤즈아미드 (중간체 1b)의 제조

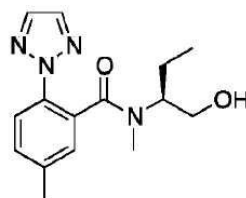


[0900]

[0901] 무수 DMF (10 mL) 중 중간체 1a (0.77 g, 2.8 mmol) 및 이미다졸 (0.21 g, 3.1 mmol)의 용액에 tert-부틸디메틸클로로실란 (0.46 g, 3.1 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 48시간 동안 교반시켰다. 그 후, 이것을 물 (100 mL)에 붓고, 조 생성물을 디에틸 에테르 (2x30 mL) 내로 추출하였다. 합한 유기물을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 농축시켰다. 조 생성물을 바이오테이지 컴패니언TM에서의 크로마토그래피 (120 g의 컬럼, 0%에서 50%까지의 이소헥산 중 디에틸 에테르)에 의해 정제하여 표제 화합물을 고형물로서 생성하였다 (0.72 g).

[0902] LCMS (방법 A): 2.83분, 389 [M+H]⁺

[0903] (S)-N-(1-히드록시부탄-2-일)-N,5-디메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤즈아미드 (중간체 1)의 제조



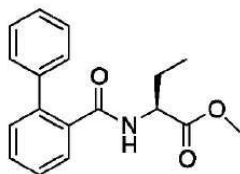
[0904]

[0905] 0 내지 5°C에서 무수 DMF (10 mL) 중 중간체 1b (0.81 g, 2.1 mmol)의 용액에 수소화나트륨, 광유 중 60% 분산물 (92 mg, 2.3 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 이 온도에서 30분 동안 교반시켰다. 상기 반응물에 요오도메탄 (0.52 mL, 8.3 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 주위 온도까지 가온시키고, 하룻밤 교반시켰다. 이 용액에 THF 중 1 M TBAF (4.2 mL, 4.2 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 1시간 동안 교반시켰다. 그 후, 이것을 물 (50 mL)에 붓고, 조 생성물을 EtOAc (2x50 mL)로 추출하였다. 합한 유기물을 물로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 농축시켰다. 조 생성물을 바이오테이지 컴패니언TM에서의 크로마토그래피 (40 g의 컬럼, 20%에서 100%까지의 이소헥산 중 EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 오일로서 생성하였으며, 이는 정치시에

고형화되었다 (0.55 g).

[0906] LCMS (방법 A): 1.48분 및 1.61분에서 2개의 피크, 289 $[M+H]^+$

[0907] (S)-메틸 2-([1,1'-비페닐]-2-일카르복사미도)부타노에이트 (중간체 2a)의 제조

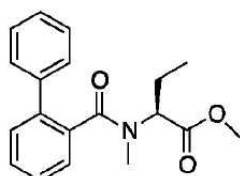


[0908]

[0909] DMF (20 mL) 중 (S)-메틸 2-아미노부타노에이트 히드로클로라이드 (0.53 g, 3.4 mmol), [1,1'-비페닐]-2-카르복실산 (0.68 g, 3.4 mmol) 및 HATU (1.70 g, 4.5 mmol)의 교반 용액에 DIPEA (2.4 mL, 13.7 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 하룻밤 교반시켰다. 그 후, 이것을 물 (30 mL)에 붓고, 조 생성물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기물을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 농축시켰다. 조 생성물을 바이오테이지 컴패니언™에서의 크로마토그래피 (40 g의 컬럼, 0%에서 100%까지의 이소헥산 중 디에틸 에테르)에 의해 정제하여 표제 화합물을 검으로서 생성하였다 (0.73 g).

[0910] LCMS (방법 A): 2.05분, 298 $[M+H]^+$

[0911] (S)-메틸 2-(N-메틸-[1,1'-비페닐]-2-일카르복사미도) 부타노에이트 (중간체 2b)의 제조

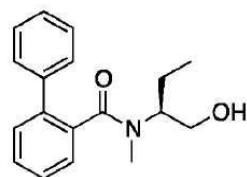


[0912]

[0913] 0°C에서 무수 THF (20 mL) 중 중간체 2a (0.73 g, 2.4 mmol)의 용액에 수소화나트륨, 오일 중 60% 분산물 (0.11 g, 2.7 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반시켰다. 이 혼합물에 요오도메탄 (0.31 mL, 4.9 mmol)을 첨가하고, 교반을 2시간 동안 계속하였다. 반응 혼합물을 물 (30 mL)로 켄칭하고, 생성물을 EtOAc (50 mL) 내로 추출하였다. 합한 유기물을 물 (2x20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 오일로서 생성하였다 (0.74 g).

[0914] LCMS (방법 A): 2.33분, 312 $[M+H]^+$

[0915] (S)-N-(1-히드록시부탄-2-일)-N-메틸-[1,1'-비페닐]-2-카르복사미드 (중간체 2)의 제조

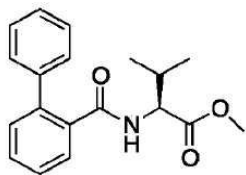


[0916]

[0917] THF 중 2 M $LiBH_4$ (5.4 mL, 10.8 mmol) 및 중간체 2b (0.67 g, 2.1 mmol)의 혼합물을 4시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 AcOH (1 mL)의 첨가에 의해 켄칭하였다. 그 후, 이것을 물에 붓고, 조 생성물을 디에틸 에테르 내로 추출하였다. 합한 유기물을 물로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 농축시켰다. 조 생성물을 바이오테이지 컴패니언™에서의 크로마토그래피 (12 g의 컬럼, 0%에서 100%까지의 이소헥산 중 EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 검으로서 생성하였다 (0.44 g).

[0918] LCMS (방법 A): 1.80분 및 1.88분에서 2개의 피크, 284 $[M+H]^+$

[0919] (S)-메틸 2-([1,1'-비페닐]-2-일카르복사미도)-3-메틸부타노에이트 (중간체 3a)의 제조

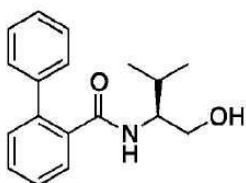


[0920]

[0921] 중간체 2a에 대하여 설명한 방법을 이용하여 (S)-메틸 2-아미노-3-메틸부타노에이트 히드로클로라이드 (5.0 g, 30 mmol) 및 [1,1'-비페닐]-2-카르복실산 (5.9 g, 30 mmol)으로부터 표제 화합물 (7.2 g)을 검으로서 제조하였다. 조 생성물을 바이오테이지 컴패니언™에서의 크로마토그래피 (120 g의 컬럼, 0%에서 100%까지의 이소헥산 중 디에틸 에테르)에 의해 정제하였다.

[0922] LCMS (방법 A): 2.12분, 312 [M+H]⁺

[0923] (S)-N-(1-히드록시-3-메틸부탄-2-일)-[1,1'-비페닐]-2-카르복사미드 (중간체 3)의 제조

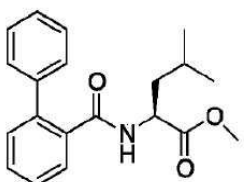


[0924]

[0925] 중간체 2에 대하여 설명한 방법을 이용하여 중간체 3a (0.35 g, 1.1 mmol)로부터 표제 화합물 (0.30 g)을 제조하였다. 조 생성물을 후속 반응에서 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0926] LCMS (방법 A): 1.94분, 284 [M+H]⁺

[0927] (S)-메틸 2-([1,1'-비페닐]-2-일카르복사미도)-4-메틸펜타노에이트 (중간체 4a)의 제조



[0928]

[0929] 중간체 2a에 대하여 설명한 방법을 이용하여 (S)-메틸 2-아미노-4-메틸펜타노에이트 히드로클로라이드 (0.50 g, 2.7 mmol) 및 [1,1'-비페닐]-2-카르복실산 (0.55 g, 2.7 mmol)으로부터 표제 화합물 (0.18 g)을 제조하였다. 조 생성물을 후속 반응에서 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0930] LCMS (방법 A): 2.37분, 326 [M+H]⁺

[0931] (S)-N-(1-히드록시-4-메틸펜탄-2-일)-[1,1'-비페닐]-2-카르복사미드 (중간체 4)의 제조



[0932]

[0933] 중간체 2에 대하여 설명한 방법을 이용하여 중간체 4a (0.18 g, 0.55 mmol)로부터 표제 화합물 (0.10 g)을 제조하였다. 조 생성물을 후속 반응에서 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0934] LCMS (방법 A): 2.03분, 298 [M+H]⁺

[0935] (S)-메틸 3-메틸-2-(2-메틸-4-페닐티아졸-5-카르복스아미도)부타노에이트 (중간체 5a)의 제조



[0936]

[0937] 중간체 2a에 대하여 설명한 방법을 이용하여 (S)-메틸 2-아미노-3-메틸부타노에이트 히드로클로라이드 (0.15 g, 0.90 mmol) 및 2-메틸-4-페닐티아졸-5-카르복실산 (0.20 g, 0.90 mmol)으로부터 표제 화합물 (0.22 g)을 제조하였다. 조 생성물을 후속 반응에서 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0938] LCMS (방법 A): 2.17분, 333 [M+H]⁺

[0939] (S)-N-(1-히드록시-3-메틸부탄-2-일)-2-메틸-4-페닐티아졸-5-카르복스아미드 (중간체 5)의 제조



[0940]

[0941] 중간체 2에 대하여 설명한 방법을 이용하여 중간체 5a (0.22 g, 0.66 mmol)로부터 표제 화합물 (0.20 g)을 제조하였다. 조 생성물을 후속 반응에서 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0942] LCMS (방법 A): 1.97분, 305 [M+H]⁺

[0943] (S)-메틸 4-메틸-2-(2-메틸-4-페닐티아졸-5-카르복스아미도)펜타노에이트 (중간체 6a)의 제조



[0944]

[0945] 중간체 2a에 대하여 설명한 방법을 이용하여 (S)-메틸 2-아미노-4-메틸펜타노에이트 히드로클로라이드 (0.17 g, 0.94 mmol) 및 2-메틸-4-페닐티아졸-5-카르복실산 (0.21 g, 0.94 mmol)으로부터 표제 화합물 (0.28 g)을 제조하였다. 조 생성물을 후속 반응에서 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0946] LCMS (방법 A): 2.23분, 347 [M+H]⁺

[0947] (S)-N-(1-히드록시-4-메틸펜탄-2-일)-2-메틸-4-페닐티아졸-5-카르복스아미드 (중간체 6)의 제조

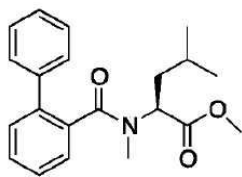


[0948]

[0949] 중간체 2에 대하여 설명한 방법을 이용하여 중간체 6a (0.28 g, 0.81 mmol)로부터 표제 화합물 (0.26 g)을 제조하였다. 조 생성물을 후속 반응에서 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0950] LCMS (방법 A): 1.83분, 319 [M+H]⁺

[0951] (S)-메틸 4-메틸-2-(*N*-메틸-[1,1'-비페닐]-2-일)카르복스아미도)펜타노에이트 (중간체 7a)의 제조

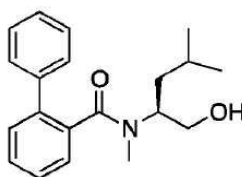


[0952]

[0953] 중간체 2b에 대하여 설명한 방법을 이용하여 중간체 4a (0.59 g, 1.8 mmol)로부터 표제 화합물 (0.57 g)을 검으로서 제조하였다. 조 생성물을 후속 반응에서 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0954] LCMS (방법 A): 2.57분, 340 $[M+H]^+$

[0955] (S)-*N*-(1-히드록시-4-메틸펜탄-2-일)-*N*-메틸-[1,1'-비페닐]-2-카르복스아미드 (중간체 7)의 제조

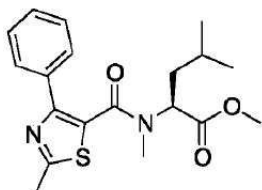


[0956]

[0957] 중간체 2에 대하여 설명한 방법을 이용하여 중간체 7a (0.55 g, 1.62 mmol)로부터 표제 화합물 (0.72 g, 정량적 수율로 추정함)을 검으로서 제조하였다. 조 생성물을 후속 반응에서 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0958] LCMS (방법 A): 2.23분, 312 $[M+H]^+$

[0959] (S)-메틸 2-(*N*,2-디메틸-4-페닐티아졸-5-카르복스아미도)-4-메틸펜타노에이트 (중간체 8a)의 제조



[0960]

[0961] 중간체 2b에 대하여 설명한 방법을 이용하여 중간체 6a (0.55 g, 1.59 mmol)로부터 표제 화합물 (0.44 g)을 검으로서 제조하였다. 조 생성물을 후속 반응에서 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0962] LCMS (방법 A): 2.38분, 361 $[M+H]^+$

[0963] (S)-*N*-(1-히드록시-4-메틸펜탄-2-일)-*N*,2-디메틸-4-페닐티아졸-5-카르복스아미드 (중간체 8)의 제조

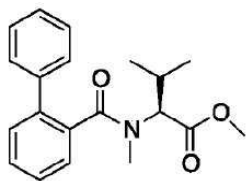


[0964]

[0965] 중간체 2에 대하여 설명한 방법을 이용하여 표제 화합물 (0.26 g)을 중간체 8a (0.30 g, 0.83 mmol)로부터 제조하였다. 조 생성물을 후속 반응에서 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0966] LCMS (방법 A): 1.83분, 333 $[M+H]^+$

[0967] (S)-메틸 3-메틸-2-(*N*-메틸-[1,1'-비페닐]-2-일)카르복스아미도)부타노에이트 (중간체 9a)의 제조

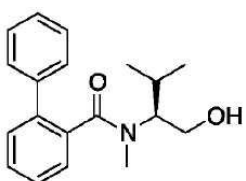


[0968]

[0969] 중간체 2a에 대하여 설명한 방법을 이용하여 (S)-메틸 3-메틸-2-(메틸아미노)부타노에이트 히드로클로라이드 (0.50 g, 2.7 mmol) 및 [1,1'-비페닐]-2-카르복실산 (0.55 g, 2.7 mmol)으로부터 표제 화합물 (0.88 g)을 검으로서 제조하였다. 조 생성물을 디에틸 에테르 내로의 추출에 의해 분리하고, 후속 반응에서 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0970] LCMS (방법 A): 2.45분, 326 [M+H]⁺

[0971] (S)-*N*-(1-히드록시-3-메틸부탄-2-일)-*N*-메틸-[1,1'-비페닐]-2-카르복스아미드 (중간체 9)의 제조

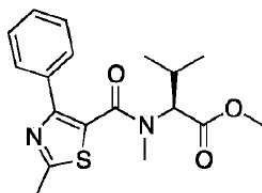


[0972]

[0973] 중간체 2에 대하여 설명한 방법을 이용하여 중간체 9a (0.85 g, 2.6 mmol)로부터 표제 화합물 (0.72 g)을 검으로서 제조하였다. 조 생성물을 후속 반응에서 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0974] LCMS (방법 A): 1.96분 및 2.03분에서 2개의 피크, 298 [M+H]⁺

[0975] (S)-메틸 2-(*N*,2-디메틸-4-페닐티아졸-5-카르복스아미도)-3-메틸부타노에이트 (중간체 10a)의 제조

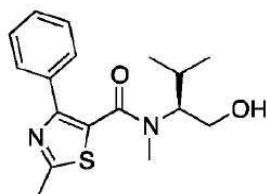


[0976]

[0977] 중간체 2a에 대하여 설명한 방법을 이용하여 (S)-메틸 3-메틸-2-(메틸아미노)부타노에이트 히드로클로라이드 (0.45 g, 2.5 mmol) 및 2-메틸-4-페닐티아졸-5-카르복실산 (0.54 g, 2.5 mmol)으로부터 표제 화합물 (0.83 g)을 고형물로서 제조하였다. 조 생성물을 디에틸 에테르 내로의 추출에 의해 분리하고, 후속 반응에서 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0978] LCMS (방법 A): 2.23분, 347 [M+H]⁺

[0979] (S)-*N*-(1-히드록시-3-메틸부탄-2-일)-*N*,2-디메틸-4-페닐티아졸-5-카르복스아미드 (중간체 10)의 제조

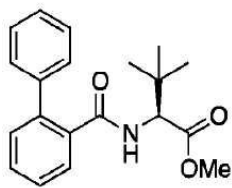


[0980]

[0981] 중간체 2에 대하여 설명한 방법을 이용하여 중간체 10a (0.44 g, 1.3 mmol)로부터 표제 화합물 (0.40 g)을 제조하였다. 조 생성물을 후속 반응에서 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0982] LCMS (방법 A): 1.97분, 319 [M+H]⁺

[0983] (S)-메틸 2-([1,1'-비페닐]-2-일카르복스아미도)-3,3-디메틸부타노에이트 (중간체 11a)의 제조

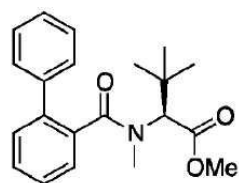


[0984]

[0985] 중간체 2a에 대하여 설명한 방법을 이용하여 (S)-메틸 2-아미노-3,3-디메틸부타노에이트 히드록로라이드 (0.25 g, 1.4 mmol) 및 [1,1'-비페닐]-2-카르복실산 (0.27 g, 1.4 mmol)으로부터 표제 화합물 (0.43 g)을 검으로서 제조하였다. 조 생성물을 바이오테이지 컴패니언™에서의 크로마토그래피 (40 g의 컬럼, 0%에서 100%까지의 이소헥산 중 디에틸 에테르)에 의해 정제하였다.

[0986] LCMS (방법 A): 2.23분, 326 [M+H]⁺

[0987] (S)-메틸 3,3-디메틸-2-(N-메틸-[1,1'-비페닐]-2-일카르복스아미도)부타노에이트 (중간체 11b)의 제조

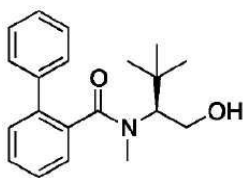


[0988]

[0989] 중간체 2b에 대하여 설명한 방법을 이용하여 중간체 11a (0.47 g, 1.4 mmol)로부터 표제 화합물 (0.44 g)을 오일로서 제조하였다. 조 생성물을 후속 반응에서 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0990] LCMS (방법 A): 2.56분, 340 [M+H]⁺

[0991] (S)-N-(1-히드록시-3,3-디메틸부탄-2-일)-N-메틸-[1,1'-비페닐]-2-카르복스아미드 (중간체 11)의 제조

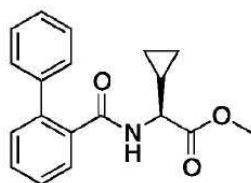


[0992]

[0993] 중간체 2에 대하여 설명한 방법을 이용하여 중간체 11b (0.47 g, 1.4 mmol)로부터 표제 화합물 (0.38 g)을 오일로서 제조하였다. 조 생성물을 바이오테이지 컴패니언™에서의 크로마토그래피 (12 g의 컬럼, 0%에서 100%까지의 이소헥산 중 디에틸 에테르)에 의해 정제하였다.

[0994] LCMS (방법 A): 2.17분, 312 [M+H]⁺

[0995] (S)-메틸 2-([1,1'-비페닐]-2-일카르복스아미도)-2-시클로프로필아세테이트 (중간체 12a)의 제조

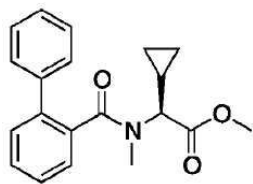


[0996]

[0997] 중간체 2a에 대하여 설명한 방법을 이용하여 (S)-메틸 2-아미노-2-시클로프로필아세테이트 히드록로라이드 (0.42 g, 2.5 mmol) 및 [1,1'-비페닐]-2-카르복실산 (0.50 g, 2.5 mmol)으로부터 표제 화합물 (0.60 g)을 검으로서 제조하였다. 조 생성물을 물에 의한 여과에 의해 단리하고, 바이오테이지 컴패니언™에서의 크로마토그래피 (40 g의 컬럼, 0%에서 100%까지의 이소헥산 중 EtOAc)에 의해 정제하였다.

[0998] LCMS (방법 A): 2.08분, 310 $[M+H]^+$

[0999] (S)-메틸 2-시클로프로필-2-(*N*-메틸-[1,1'-비페닐]-2-일카르복스아미도)아세테이트 (중간체 12b)의 제조

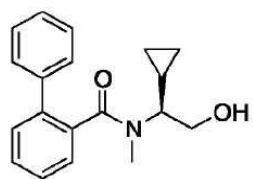


[1000]

[1001] 중간체 2b에 대하여 설명한 방법을 이용하여 중간체 12a (0.60 g, 1.9 mmol)로부터 표제 화합물 (0.60 g)을 오일로서 제조하였다. 조 생성물을 후속 반응에서 추가의 정제 없이 사용하였다.

[1002] LCMS (방법 A): 2.26분, 324 $[M+H]^+$

[1003] (S)-*N*-(1-시클로프로필-2-히드록시에틸)-*N*-메틸-[1,1'-비페닐]-2-카르복스아미드 (중간체 12)의 제조

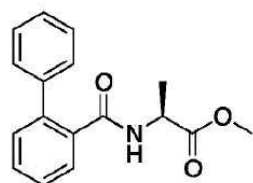


[1004]

[1005] 중간체 2에 대하여 설명한 방법을 이용하여 중간체 12b (0.47 g, 1.4 mmol)로부터 표제 화합물 (0.44 g)을 검으로서 제조하였다. 조 생성물을 바이오테이지 컴패니언™에서의 크로마토그래피 (12 g의 컬럼, 0%에서 100%까지의 이소헥산 중 EtOAc)에 의해 정제하였다.

[1006] LCMS (방법 A): 1.92분, 296 $[M+H]^+$

[1007] (S)-메틸 2-([1,1'-비페닐]-2-일카르복스아미도)프로파노에이트 (중간체 13a)의 제조

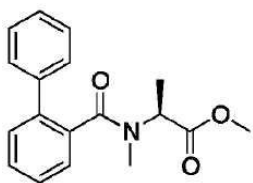


[1008]

[1009] 중간체 2a에 대하여 설명한 방법을 이용하여 (S)-메틸 2-아미노프로파노에이트 히드록로라이드 (0.35 g, 2.5 mmol) 및 [1,1'-비페닐]-2-카르복실산 (0.50 g, 2.5 mmol)으로부터 표제 화합물 (0.56 g)을 검으로서 제조하였다. 조 생성물을 EtOAc 내로의 추출에 의해 분리하고, 바이오테이지 컴패니언™에서의 크로마토그래피 (40 g의 컬럼, 0%에서 100%까지의 이소헥산 중 디에틸 에테르)에 의해 정제하였다.

[1010] LCMS (방법 A): 2.00분, 284 $[M+H]^+$

[1011] (S)-메틸 2-(*N*-메틸-[1,1'-비페닐]-2-일카르복스아미도)프로파노에이트 (중간체 13b)의 제조

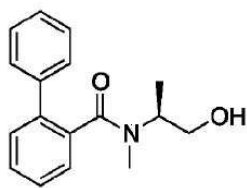


[1012]

[1013] 중간체 2b에 대하여 설명한 방법을 이용하여 중간체 13a (0.45 g, 1.6 mmol)로부터 표제 화합물 (0.45 g)을 오일로서 제조하였다. 조 생성물을 후속 반응에서 추가의 정제 없이 사용하였다.

[1014] LCMS (방법 A): 2.05분, 298 $[M+H]^+$

[1015] (S)-N-(1-히드록시프로판-2-일)-N-메틸-[1,1'-비페닐]-2-카르복사미드 (중간체 13)의 제조

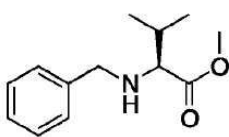


[1016]

[1017] 중간체 2에 대하여 설명한 방법을 이용하여 중간체 13b (0.45 g, 1.5 mmol)로부터 표제 화합물 (0.41 g)을 얻으
로서 제조하였다. 조 생성물을 바이오테이지 컴패니언™에서의 크로마토그래피 (12 g의 컬럼, 0%에서 100%까지의
이소헥산 중 EtOAc)에 의해 정제하였다.

[1018] LCMS (방법 A): 1.68분, 270 [M+H]⁺

[1019] (S)-메틸 2-(벤질아미노)-3-메틸부타노에이트 (중간체 14a)의 제조

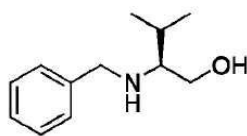


[1020]

[1021] DCE (20 mL) 중 tri에틸아민 (3.7 mL, 27 mmol), 벤즈알데히드 (2.7 mL, 27 mmol), (S)-메틸 2-아미노-3-메틸
부타노에이트 히드로클로라이드 (4.5 g, 27 mmol) 및 NaBH(OAc)₃ (11.4 g, 54 mmol)의 혼합물을 하룻밤 교반시
켰다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고, 그 후, 잔사를 디에틸 에테르 (200 mL)에 용해시켰다. 상기 용액을
물 (3x100 mL)로 세척하고, 그 후, 유기물을 분리하고, 1 M 염산 (100 mL) 내로 추출하였다. 수성층을
분리하고, 2 M 수산화나트륨 용액으로 염기성화하고, 그 후, 조 생성물을 디에틸 에테르 (200 mL) 내로 추출하
고, 물 (2x100 mL)로 세척하였다. 합한 유기물을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 농축시켜 표제 화
합물을 오일로서 생성하였다 (5.4 g).

[1022] LCMS (방법 A): 0.81분, 222 [M+H]⁺

[1023] (S)-2-(벤질아미노)-3-메틸부탄-1-올 (중간체 14b)의 제조

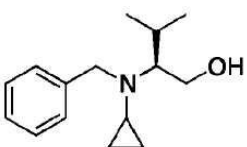


[1024]

[1025] 무수 THF (20 mL) 중 중간체 14a (1.8 g, 8.1 mmol)의 빙냉 용액에 THF 중 2 M LiAlH₄ (8.1 mL, 16 mmol)를 적
가하고, 반응 혼합물을 빙조 냉각 하에 2시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 물 (2 mL), 이어서 2 M 수산화나
트륨 용액 (3 mL)의 첨가에 의해 토크하였다. 상기 혼합물을 셀라이트 (Celite)[®]를 통하여 여과시키고, 진공에
서 농축시켰다. 조 생성물을 바이오테이지 컴패니언™에서의 크로마토그래피 (40 g의 컬럼, 0%에서 5%까지의 DCM
중 암모니아 용액)에 의해 정제하여 표제 화합물을 오일로서 생성하였다 (1.3 g).

[1026] LCMS (방법 A): 1.65분, 194 [M+H]⁺

[1027] (S)-2-(벤질(시클로프로필)아미노)-3-메틸부탄-1-올 (중간체 14c)의 제조



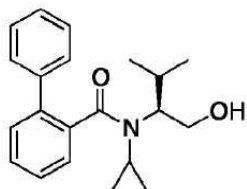
[1028]

[1029] 메탄올 (100 mL) 중 중간체 14b (1.8 g, 9.3 mmol) 및 (1-에톡시시클로프로폭시)트리메틸실란 (4.9 g, 28

mmol)의 용액에 소듐 시아노보로하이드라이드 (1.8 g, 28 mmol) 및 AcOH (0.7 mL)를 첨가하고, 혼합물을 환류에서 10시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고, 잔사를 EtOAc (40 mL)에 용해시켰다. 상기 용액을 물 (2x20 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 오일로서 생성하였다 (2.3 g).

[1030] LCMS (방법 A): 0.89분, 234 [M+H]⁺; (방법 B): 2.63분, 234 [M+H]⁺

[1031] (S)-N-시클로프로필-N-(1-히드록시-3-메틸부탄-2-일)-[1,1'-비페닐]-2-카르복사미드 (중간체 14)의 제조

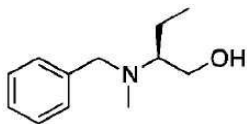


[1032]

[1033] 오토클레이브 내의 중간체 14c (2.2 g, 9.4 mmol), 탄소 상의 수산화팔라듐 (0.40 g) 및 메탄올 (80 mL)의 혼합물을 수소로 1바 (bar)의 압력까지 충전시키고, 반응 혼합물을 주위 온도에서 1시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 셀라이트[®]를 통하여 여과시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔사를 무수 DMF (10 mL)에 용해시키고, [1,1'-비페닐]-2-카르복실산 (2.3 g, 11 mmol), DIPEA (3.7 mL, 21 mmol) 및 HATU (4.4 g, 12 mmol)로 처리하고, 반응 혼합물을 주위 온도에서 16시간 동안, 그 후 40°C에서 추가 2시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 그 후, 디에틸 에테르 (100 mL)로 희석시켰다. 상기 용액을 물 (2x100 mL), 염수 (2x100 mL)로 세척하고, 유기물을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 농축시켰다. 조 생성물을 바이오테이지 컴패니언[™]에 서의 크로마토그래피 (120 g의 컬럼, 이소헥산 중 50% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 오일로서 생성하였다 (0.40 g).

[1034] LCMS (방법 A): 2.31분, 324 [M+H]⁺

[1035] (S)-2-(벤질(메틸)아미노)부탄-1-올 (중간체 15a)의 제조

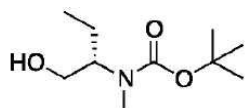


[1036]

[1037] DCE (200 mL) 중 (S)-2-아미노부탄-1-올 (3.5 g, 39 mmol), 벤즈알데히드 (4.2 g, 39 mmol), NaBH(OAc)₃ (18.6 g, 98 mmol) 및 AcOH (2.3 mL, 39 mmol)의 혼합물을 주위 온도에서 1시간 동안 교반시켰다. 37%의 포름알데히드 수성 용액 (15 mL, 196 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 추가 16시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 포화 수성 NaHCO₃으로 킨칭하고, 유기물을 분리하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 농축시켰다. 조 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (40%에서 66%까지의 헵탄 중 EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 오일로서 생성하였다 (4.6 g).

[1038] ¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) 7.51 (m, 5 H), 3.72 (d, 1 H), 3.59 (m, 1 H), 3.57 (d, 1 H), 3.42 (m, 1 H), 2.72 (m, 1 H), 2.23 (s, 3 H), 1.67 (m, 1 H), 1.20 (m, 1 H) 및 0.92 (t, 3 H).

[1039] (S)-tert-부틸 (1-히드록시부탄-2-일)(메틸)카르바메이트 (중간체 15b)의 제조



[1040]

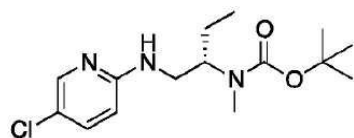
[1041] 오토클레이브 내의 중간체 15a (4.6 g, 24 mmol), 디-tert-부틸 디카르보네이트 (5.8 g, 26 mmol), 탄소 상의 수산화팔라듐 (6.5 g) 및 메탄올 (135 mL)의 혼합물을 수소로 충전시키고, 주위 온도에서 18시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 셀라이트[®]를 통하여 여과시키고, 진공에서 농축시켰다. 조 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그

래피 (40%의 헵탄 중 EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 오일로서 생성하였다 (4.4 g).

[1042] ^1H NMR (400 MHz; CDCl_3) 3.98 (m, 1 H), 3.57 (m, 2 H), 2.72 (s, 3 H), 1.86 (m, 1 H), 1.45 (s, 9 H), 1.44 (m, 2 H) 및 0.88 (t, 3 H).

[1043] (*S*)-*tert*-부틸 (1-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)부탄-2-일)(메틸)카르바메이트 (중간체 15c)의 제조

[1044]

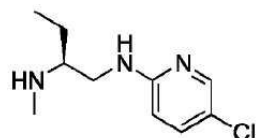


[1045] 0°C에서 DCM (60 mL) 중 중간체 15b (4.4 g, 21 mmol) 및 NaHCO_3 (1.8 g, 84 mmol)의 혼합물에 데스-마틴 피요 오디난 (10 g, 424 mmol)을 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도까지 가온시키고, 18시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 포화 수성 NaHCO_3 으로 켄칭하고, 유기물을 분리하고, MgSO_4 로 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔사를 DCE (200 mL)에 용해시키고, 5-클로로피리딘-2-아민 (2.3 g, 18 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 5시간 동안 교반시키고, 그 후, $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (20 g, 108 mmol)을 첨가하고, 교반을 추가 20시간 동안 계속하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 NaHCO_3 으로 켄칭하고, 유기물을 분리하고, MgSO_4 로 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 농축시켰다. 조 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (14%의 헵탄 중 EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 오일로서 생성하였다 (1.9 g).

[1046] ^1H NMR (300 MHz; CDCl_3) 8.00 (bd, 1 H), 7.26 (t, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 6.30 (d, 1 H), 4.84 (bs, 0.5 H), 4.53 (bs, 0.5 H), 4.20 (bm, 1.5 H), 3.39 (bm, 1 H), 3.19 (bm, 1 H), 2.70 (s, 1.5 H), 2.65 (s, 1.5 H), 1.76 (bs, 0.5 H), 1.61-1.29 (m, 9 H), 0.91 (t, 3 H).

[1047] (*S*)-*N*¹-(5-클로로피리딘-2-일)-*N*²-메틸부탄-1,2-디아민 트리히드로클로라이드 (중간체 15)의 제조

[1048]

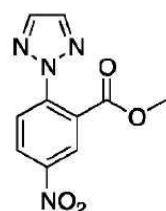


[1049] 디옥산 중 4 M HCl (50 mL) 및 중간체 15c (1.9 g, 6.3 mmol)의 혼합물을 주위 온도에서 18시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 고형물로서 생성하였다 (1.47 g).

[1050] ^1H NMR (400 MHz; MeOD) 8.06 (s, 1 H), 7.89 (d, 1 H), 7.08 (d, 1 H), 3.75 (m, 2 H), 3.62 (m, 1 H), 3.40 (m, 1 H), 2.76 (s, 3 H), 1.81 (m, 2 H) 및 1.08 (t, 3 H).

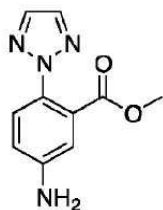
[1051] 메틸 5-니트로-2-(2*H*-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조에이트 (중간체 16a)의 제조

[1052]



[1053] 40°C에서 THF (56 mL)와 DMF (12 mL)의 혼합물 중 메틸 2-브로모-5-니트로벤조에이트 (2.0 g, 7.7 mmol), 요오드화구리(I) (73 mg, 0.38 mmol) 및 탄산칼륨 (2.7 g, 19 mmol)의 용액에 2*H*-1,2,3-트리아졸 (0.64 g, 9.2 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 환류에서 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 물 (100 mL)에 붓고, 침전물을 여과에 의해 수집하였다. 조 생성물을 바이오테이지 컴패니언™에서의 크로마토그래피 (40 g의 컬럼, 5%에서 50%까지의 이소헥산 중 디에틸 에테르)에 의해 정제하여 표제 화합물을 고형물로서 생성하였다 (1.6 g).

[1054] 메틸 5-아미노-2-(2*H*-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조에이트 (중간체 16b)의 제조

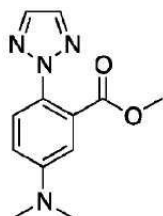


[1055]

[1056] 에탄올 (20 mL) 및 물 (10 mL) 중 중간체 16a (0.62 g, 2.5 mmol), 철 (0.42 g, 7.5 mmol) 및 염화암모늄 (1.34 g, 25 mmol)의 혼합물을 환류에서 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 물 (100 mL)에 붓고, 조 생성물을 EtOAc 내로 추출하였다. 합한 유기물을 진공에서 농축시키고, 조 생성물을 바이오테이지 컴패니언™에서의 크로마토그래피 (12 g의 컬럼, 0%에서 50%까지의 이소헥산 중 디에틸 에테르)에 의해 정제하여 표제 화합물을 검으로서 생성하였다 (0.43 g).

[1057] LCMS (방법 A): 1.26분, 219 [M+H]⁺

[1058] 메틸 5-(디메틸아미노)-2-(2*H*-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조에이트 (중간체 16c)의 제조



[1059]

[1060] 오토클레이브 내의 중간체 16b (0.43 g, 2.0 mmol), 목탄 상의 10% 팔라듐 (0.21 g, 2.0 mmol), 37%의 포름알데히드 수성 용액 (1.5 mL, 20 mmol) 및 에탄올 (20 mL)의 혼합물을 수소로 5바의 압력까지 충전시키고, 반응 혼합물을 주위 온도에서 4시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 셀라이트®를 통하여 여과시키고, SCX 수지 컬럼을 이용한 이온 교환 크로마토그래피 (5 g, 10배 컬럼 부피의 메탄올로 세척하고, 그 후 5% 메탄올성 암모니아 (methanolic ammonia)로 용출시킴)에 의해 정제하여 표제 화합물을 고형물로서 생성하였다 (0.44 g).

[1061] LCMS (방법 A): 1.86분, 247 [M+H]⁺

[1062] 5-(디메틸아미노)-2-(2*H*-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조산 (중간체 16)의 제조

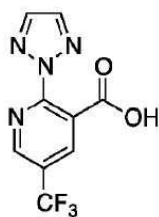


[1063]

[1064] 물 (10 mL) 및 THF (10 mL) 중 중간체 16c (0.30 g, 1.2 mmol) 및 LiOH (0.12 g, 4.9 mmol)의 혼합물을 40℃에서 1시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 그 후, AcOH로 산성화하고, 진공에서 농축시켰다. 조 생성물을 SCX 수지 컬럼을 이용한 이온 교환 크로마토그래피 (5 g, 10배 컬럼 부피의 메탄올로 세척하고, 그 후 5% 메탄올성 암모니아로 용출시킴)에 의해 정제하여 표제 화합물을 고형물로서 생성하였다 (0.28 g).

[1065] LCMS (방법 A): 1.44분, 233 [M+H]⁺

[1066] 2-(2*H*-1,2,3-트리아졸-2-일)-5-(트리플루오로메틸)니코틴산 (중간체 17)의 제조

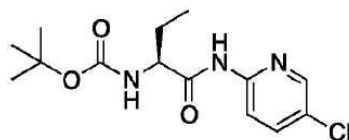


[1067]

[1068] 디옥산 (10 mL) 중 (1*R*,2*R*)-*N*¹,*N*²-디메틸시클로헥산-1,2-디아민 (63 mg, 0.44 mmol), 2*H*-1,2,3-트리아졸 (0.61 g, 8.9 mmol), 2-클로로-5-(트리플루오로메틸)니코틴산 (1.0 g, 4.4 mmol), CuI (84 mg, 0.44 mmol) 및 Cs₂CO₃ (2.9 g, 8.9 mmol)의 혼합물을 환류에서 4시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 물 (30 mL)에 붓고, 1 M 염산으로 pH 1 내지 2까지 산성화하였다. 조 생성물을 EtOAc (3x50 mL) 내로 추출하고, 그 후, 합한 유기물을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 농축시켰다. 조 생성물을 바이오테이지 컴패니언™에서의 크로마토그래피 (40 g의 컬럼, 0%에서 5%까지의 DCM 중 메탄올 (0.1% AcOH를 함유함))에 의해 정제하여 표제 화합물을 고형물로서 생성하였다 (0.27 g).

[1069] LCMS (방법 A): 1.37분, 259 [M+H]⁺

[1070] (*S*)-*tert*-부틸 (1-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)-1-옥소부탄-2-일)카르바메이트 (중간체 18a)의 제조

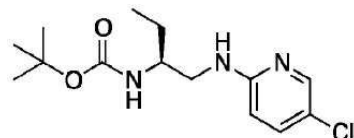


[1071]

[1072] 0°C에서 DMF (120 mL) 중 (*S*)-2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)부탄산 (10 g, 50 mmol)의 용액에 HBTU (20 g, 52 mmol) 및 DIPEA (17 mL, 100 mmol)를 첨가하였다. 20분 후, 2-아미노-5-클로로피리딘 (6.4 g, 50 mmol)을 첨가하고, 그 후, 반응 혼합물을 주위 온도까지 가온시키고, 5일 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 EtOAc와 물 사이에 분배시키고, 유기물을 분리하고, 포화 수성 NaHCO₃ 및 염수로 세척하였다. 유기물을 MgSO₄로 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 농축시켰다. 조 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (20%에서 30%까지의 헵탄 중 EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 고형물로서 생성하였다 (10 g).

[1073] ¹H NMR (400 MHz; DMSO-d₆) 10.56 (s, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 8.05 (d, 1 H), 7.87 (d, 1 H), 4.07 (bq, 1 H), 1.65 (m, 2 H), 1.39 (s, 9 H), 0.85 (t, 3 H).

[1074] (*S*)-*tert*-부틸 (1-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)부탄-2-일)카르바메이트 (중간체 18b)의 제조

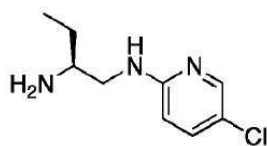


[1075]

[1076] 0°C에서 무수 THF (50 mL) 중 중간체 18a (5.4 g, 17.4 mmol)의 용액에 반응 온도를 5°C 미만으로 유지하면서 LiAlH₄ (3.9 g, 104 mmol)를 일부씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 6시간 동안 교반시키고, 그 후, Na₂SO₄·10H₂O의 첨가에 의해 켄칭하였다. 반응 혼합물을 여과시키고, 진공에서 농축시켰다. 조 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (15%에서 20%까지의 헵탄 중 EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 고형물로서 생성하였다 (2.3 g).

[1077] ¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) 7.98 (s, 1 H), 7.30 (d, 1 H), 6.36 (d, 1 H), 5.00 (bs, 1 H), 4.59 (bs, 1 H), 3.67 (m, 1 H), 3.32 (m, 2 H), 1.60 (m, 1 H), 1.45 (m, 1 H), 1.40 (s, 9 H), 0.98 (t, 3 H).

[1078] (S)-N¹-(5-클로로피리딘-2-일)부탄-1,2-디아민 트리히드로클로라이드 (중간체 18)의 제조

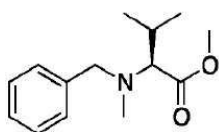


[1079]

[1080] 디옥산 중 4 M HCl (25 mL) 및 중간체 18b (1.4 g, 4.8 mmol)의 용액을 주위 온도에서 18시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 고형물로서 생성하였다 (1.1 g).

[1081] ¹H NMR (400 MHz; DMSO-d₆) 8.15 (m, 3 H), 7.98 (s, 1 H), 7.66 (d, 1 H), 6.85 (d, 1 H), 3.47 (m, 2 H), 3.21 (m, 1 H), 1.60 (m, 2 H) 및 0.93 (t, 3 H).

[1082] (S)-메틸 2-(벤질(메틸)아미노)-3-메틸부타노에이트 (중간체 19a)의 제조

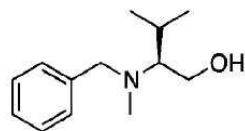


[1083]

[1084] DCE (100 mL) 중 중간체 14a (4.0 g, 18 mmol)의 용액에 분자체 (3 g), 37%의 포름알데히드 수성 용액 (2.7 mL, 36 mmol) 및 NaBH(OAc)₃ (7.7 g, 36 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 주위 온도에서 1시간 동안 교반시켰다. 그 후, 상기 용액을 경사시키고, 포화 수성 NaHCO₃으로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 오일로서 생성하였다 (4.2 g).

[1085] LCMS (방법 A): 1.33분, 236 [M+H]⁺

[1086] (S)-2-(벤질(메틸)아미노)-3-메틸부탄-1-올 (중간체 19b)의 제조

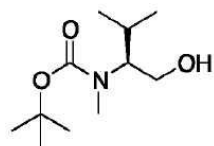


[1087]

[1088] 빙조에서 냉각시킨 무수 THF (100 mL) 중 중간체 19a (4.3 g, 18 mmol)의 용액에 THF 중 LiAlH₄의 2 M 용액 (9.1 mL, 18 mmol)을 서서히 첨가하였다. 혼합물을 주위 온도까지 가온시키고, 2시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 빙조에서 냉각시키면서 물 (100 mL)로 킨칭하고, 그 후, 생성물을 EtOAc (200 mL) 내로 추출하였다. 합한 유기물을 물로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 오일로서 생성하였다 (3.7 g)

[1089] LCMS (방법 A): 0.52분, 208 [M+H]⁺

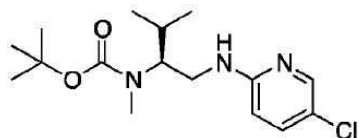
[1090] (S)-tert-부틸 (1-히드록시-3-메틸부탄-2-일)(메틸)카르바메이트 (중간체 19c)의 제조



[1091]

[1092] 중간체 15b에 대하여 설명한 방법을 이용하여 중간체 19b (3.7 g, 18 mmol)로부터 표제 화합물 (3.7 g)을 오일로서 제조하였다. 조 생성물을 바이오테이지 컴패니언TM에서의 크로마토그래피 (40 g의 컬럼, 0%에서 100%까지의 이소헥산 중 EtOAc)에 의해 정제하였다.

[1093] (S)-*tert*-부틸 (1-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)-3-메틸부탄-2-일)(메틸)카르바메이트 (중간체 19d)의 제조



[1094]

[1095] 중간체 15c에 대하여 설명한 방법을 이용하여 중간체 19c (0.8 g, 3.7 mmol) 및 5-클로로피리딘-2-아민 (0.47 g, 3.7 mmol)으로부터 표제 화합물 (0.71 g)을 오일로서 제조하였다. 조 생성물을 SCX 수지 카트리지를 이용한 이온 교환 크로마토그래피 (10 g, 메탄올로 세척하고, 그 후, 10% 메탄올성 암모니아로 용출시킴), 이어서 바이오테이지 컴패니언™에서의 크로마토그래피 (40 g의 컬럼, 0%에서 70%까지의 이소헥산 중 EtOAc)에 의해 정제하였다.

[1096] LCMS (방법 A): 2.30분, 328 [M+H]⁺

[1097] (S)-N¹-(5-클로로피리딘-2-일)-N²,3-디메틸부탄-1,2-디아민 (중간체 19)의 제조

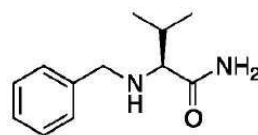


[1098]

[1099] 중간체 15에 대하여 설명한 방법을 이용하여 중간체 19d (0.7 g, 2.1 mmol)로부터 표제 화합물 (0.42 g)을 검으로서 제조하였다. 조 생성물을 SCX 수지 카트리지를 이용한 이온 교환 크로마토그래피 (10 g, 메탄올로 세척하고, 그 후, 생성물을 5% 메탄올성 암모니아로 용출시킴)에 의해 정제하였다.

[1100] LCMS (방법 A): 0.90분, 228 [M+H]⁺

[1101] (S)-2-(벤질아미노)-3-메틸부탄아미드 (중간체 20a)의 제조

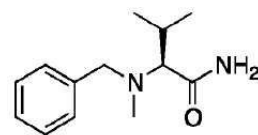


[1102]

[1103] 중간체 14a에 대하여 설명한 방법을 이용하여 (S)-2-아미노-3-메틸부탄아미드 히드로클로라이드 (10 g, 65 mmol)로부터 표제 화합물 (12 g)을 고형물로서 제조하였다. 조 생성물을 후속 반응에서 추가의 정제 없이 사용하였다.

[1104] LCMS (방법 C): 1.71분, 207 [M+H]⁺

[1105] (S)-2-(벤질(메틸)아미노)-3-메틸부탄아미드 (중간체 20b)의 제조

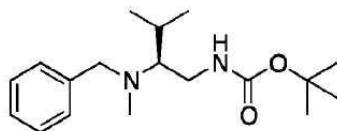


[1106]

[1107] 중간체 19a에 대하여 설명한 방법을 이용하여 중간체 20a (10 g, 65 mmol)로부터 표제 화합물 (8.3 g)을 검으로서 제조하였다. 조 생성물을 후속 반응에서 추가의 정제 없이 사용하였다.

[1108] LCMS (방법 C): 1.73분, 221 [M+H]⁺

[1109] (S)-*tert*-부틸 (2-(벤질(메틸)아미노)-3-메틸부틸)카르바메이트 (중간체 20c)의 제조

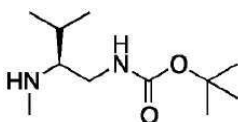


[1110]

[1111] 얼음/염 조 (bath)에서 냉각시킨 무수 디에틸 에테르 (100 mL) 중 중간체 20b (4.0 g, 18 mmol)의 용액에 THF 중 LiAlH_4 의 1 M 용액 (36 mL, 36 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도까지 가온시키고, 그 후 환류에서 18시간 동안 가열하였다. 그 후, 이것을 빙조에서 냉각시키고, 물 (1 mL), 이어서 4 M 수산화나트륨 용액 (3 mL)으로 킨칭하였다. 반응 혼합물을 셀라이트[®]를 통하여 여과시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔사를 DCM (100 mL)에 용해시키고, 이 용액에 디-*tert*-부틸 디카르보네이트 (4.2 mL, 18 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 16시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고, 조 생성물을 바이오테이지 컴패니언[™]에서의 크로마토그래피 (120 g의 컬럼, 0%에서 100%까지의 디에틸 에테르 중 암모니아 용액)에 의해 정제하여 표제 화합물을 검으로서 생성하였다 (3.8 g).

[1112] LCMS (방법 A): 3.06분, $307 [\text{M}+\text{H}]^+$

[1113] (S)-*tert*-부틸 (3-메틸-2-(메틸아미노)부틸)카르바메이트 (중간체 20d)의 제조



[1114]

[1115] 오토클레이브 내의 중간체 20c (5.6 g, 18 mmol), 탄소 상의 20% 수산화팔라듐 (2.6 g) 및 메탄올 (200 mL)의 혼합물을 수소로 4바의 압력까지 충전시키고, 주위 온도에서 18시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 셀라이트[®]를 통하여 여과시키고, 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 오일로서 생성하였다 (3.5 g).

[1116] LCMS (방법 C): 1.56분, $217 [\text{M}+\text{H}]^+$

[1117] (S)-*N*-(1-아미노-3-메틸부탄-2-일)-*N*-메틸-[1,1'-비페닐]-2-카르복사미드 (중간체 20)의 제조

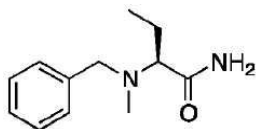


[1118]

[1119] 무수 DMF (10 mL) 중 DIPEA (2.4 mL, 14 mmol), 및 중간체 20d (1.0 g, 4.6 mmol) 및 [1,1'-비페닐]-2-카르복실산 (1.0 g, 5.1 mmol)의 용액에 HATU (1.9 g, 5.1 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 3일 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 물 (40 mL)에 붓고, 조 생성물을 디에틸 에테르 (1x30 mL)로 추출하였다. 합한 유기물을 염수 (2x20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔사를 바이오테이지 컴패니언[™]에서의 크로마토그래피 (40 g의 컬럼, 0%에서 100%까지의 이소헥산 중 EtOAc의 구배)에 의해 정제하였다. 생성된 중간체를 디옥산 중 4 M HCl (10 mL)에 용해시키고, 주위 온도에서 1시간 동안 정치시켰다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고, 조 생성물을 SCX 수지 카트리지를 이용한 이온 교환 크로마토그래피 (10 g의 컬럼, 메탄올로 세척하고, 그 후 2% 메탄올성 암모니아로 용출시킴)에 의해 정제하여 표제 화합물을 오일로서 생성하였다 (0.58 g).

[1120] LCMS (방법 A): 1.36분, $297 [\text{M}+\text{H}]^+$

[1121] (S)-2-(벤질(메틸)아미노)부탄아미드 (중간체 21a)의 제조



[1122]

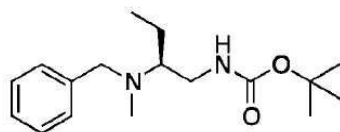
[1123] DCE (200 mL) 중 트리에틸아민 (10 mL, 72 mmol), 벤즈알데히드 (7.7 g, 72 mmol), (S)-2-아미노부탄아미드 히드로클로라이드 (10 g, 72 mmol) 및 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (30 g, 140 mmol)의 혼합물을 16시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고, 그 후, 잔사를 디에틸 에테르 (200 mL)에 용해시켰다. 상기 용액을 물 (3x100 mL)로 세척하고, 그 후, 유기물을 분리하고, 1 M 염산 (100 mL) 내로 추출하였다. 수성층을 분리하고, 2 M 수산화나트륨 용액으로 염기성화하고, 그 후, 조 생성물을 디에틸 에테르 (200 mL) 내로 추출하고, 물 (2x100 mL)로 세척하였다. 합한 유기물을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔사를 DCE (200 mL)에 용해시키고, 37%의 포름알데히드 수성 용액 (5.4 mL, 72 mmol) 및 AcOH (4.1 mL, 72 mmol)로 처리하고, 반응 혼합물을 1시간 동안 교반시켰다. 이 용액에 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (31 g, 145 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 추가 16시간 동안 교반시켰다. 그 후, 이것을 포화 수성 NaHCO_3 으로 켄칭하고, 조 생성물을 DCM 내로 추출하였다. 합한 유기물을 분리하고, 진공에서 농축시켰다. 잔사를 디에틸 에테르 (400 mL)와 1 M 염산 사이에 분배시켰다. 수성층을 분리하고, 2 M 수산화나트륨 용액으로 염기성화하고, 조 생성물을 EtOAc (2x300 mL) 내로 추출하였다. 합한 유기물을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 농축시켜 표제 화합물 (13 g)을 생성하였다.

[1124] 대안적인 방법: (S)-2-아미노부탄아미드 히드로클로라이드 (42 g, 0.30 mol), 수산화나트륨 (12 g, 0.30 mol), 탄소 상의 5% 팔라듐 (14 g, 50 질량%의 물) 및 벤즈알데히드 (33 mL, 0.32 mol)를 수소 분위기 (2바) 하에 물 (84 mL) 및 에탄올 (0.34 L)에서 조합하고, 주위 온도에서 24시간 동안 교반시켰다. 이 시간 후, 37%의 포름알데히드 수성 용액 (56 mL, 0.76 mol)을 첨가하고, 수소 압력을 24시간 동안 회복시켰다. 그 후, 상기 혼합물을 셀라이트[®]를 통하여 여과시켰다. 액체를 저부피까지 농축시키고, 물 (0.84 L)과 tBME (0.84 L) 사이에 분리시켰다. 수성인 것을 tBME (0.42 L)로 추출하고, 합한 유기물을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 농축시켰다. 생성된 오일을 tBME (43 mL) 및 헥산 (0.63 L)에서 교반시키고, 가열하여 용해시켰다. 그 후, 상기 용액을 5°C까지 냉각시키고, 1시간 동안 교반시킨 후 생성물을 여과시키고, 냉 헥산 (0.42 L)으로 세척하고, 건조시켜 표제 화합물을 고형물로서 생성하였다 (42 g).

[1125] LCMS (방법 B): 1.45분, 207 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1126] LCMS (방법 N): 1.21분, 207 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1127] (S)-tert-부틸 (2-(벤질(메틸)아미노)부틸)카르바메이트 (중간체 21b)의 제조

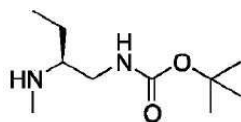


[1128]

[1129] 무수 디에틸 에테르 (100 mL) 중 중간체 21a (13 g, 63 mmol)의 빙냉 용액에 THF 중 LiAlH_4 의 1 M 용액 (126 mL, 126 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 주위 온도까지 가온시키고, 그 후, 환류에서 18시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 빙조에서 냉각시키고, 물 (5 mL), 이어서 4 M 수산화나트륨 용액 (12 mL)으로 켄칭하였다. 그 후, 반응 혼합물을 셀라이트[®]를 통하여 여과시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔사를 DCM (100 mL)에 용해시키고, di-tert-부틸 디카르보네이트 (14 mL, 63 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 16시간 동안 교반시키고, 그 후 진공에서 농축시키고, 조 생성물을 바이오테이지 컴패니언[™]에서의 크로마토그래피 (120 g의 컬럼, 0%에서 5%까지의 DCM 중 암모니아 용액의 구배)에 의해 정제하여 표제 화합물을 오일로서 생성하였다 (15 g).

[1130] LCMS (방법 B): 2.77분, 293 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1131] (S)-*tert*-부틸 (2-(메틸아미노)부틸)카르바메이트 (중간체 21c)의 제조

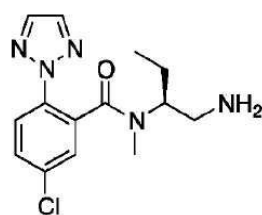


[1132]

[1133] 오토클레이브 내의 중간체 21b (15 g, 52 mmol), 36L 페이스트형의 탄소 상의 팔라듐 (1.1 g, 10 mmol) 및 메탄올 (100 mL)의 혼합물을 5바의 압력까지 수소로 충전시키고, 주위 온도에서 18시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 셀라이트®를 통하여 여과시키고, 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 오일로서 생성하였다 (10 g).

[1134] LCMS (방법 A): 0.55분, 203 [M+H]⁺

[1135] (S)-*N*-(1-아미노부탄-2-일)-5-클로로-*N*-메틸-2-(2*H*-1,2,3-트리아졸-2-일)벤즈아미드 (중간체 21)의 제조

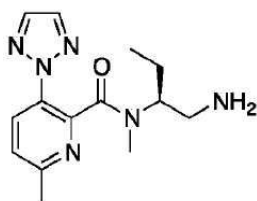


[1136]

[1137] 무수 MeCN (60 mL) 중 5-클로로-2-(2*H*-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조산 (2.3 g, 10 mmol) [국제 공개 제 2011/050198호에 기술된 바와 같이 제조함], 중간체 21c (1.9 g, 9.3 mmol) 및 DIPEA (4.9 mL, 28 mmol)의 용액에 HATU (3.9 g, 10 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 16시간 동안 교반시켰다. 이것을 진공에서 농축시키고, 잔사를 EtOAc (300 mL)에 용해시켰다. 상기 용액을 포화 수성 NaHCO₃ (2x100 mL), 염수 (100 mL)로 세척하고, 유기물을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 농축시켰다. 조 중간체를 바이오테이지 컴패니언™에서의 크로마토그래피 (220 g의 컬럼, 0%에서 40%까지의 이소헥산 중 EtOAc)에 의해 정제하였다. 생성된 중간체를 DCM (200 mL)에 용해시키고, TFA (40 mL)로 처리하고, 반응 혼합물을 주위 온도에서 16시간 동안 정치시켰다. 이것을 진공에서 농축시키고, 조 생성물을 SCX 수지 카트리지를 이용한 이온 교환 크로마토그래피 (50 g의 컬럼, 메탄올로 세척하고, 그 후, 10% 메탄올성 암모니아로 용출시킴)에 의해 정제하여 표제 화합물 (2.4 g)을 생성하였다.

[1138] LCMS (방법 A): 1.09분, 308/310 [M+H]⁺

[1139] (S)-*N*-(1-아미노부탄-2-일)-*N*,6-디메틸-3-(2*H*-1,2,3-트리아졸-2-일)피콜린아미드 (중간체 22)의 제조



[1140]

[1141] 중간체 21에 대하여 설명한 방법을 이용하여 6-메틸-3-(2*H*-1,2,3-트리아졸-2-일)피콜린산 히드로클로라이드 (0.56 g, 2.3 mmol) [국제 공개 제2010/063662호에 기술된 바와 같이 제조함] 및 중간체 21c (0.47 g, 2.3 mmol)로부터 표제 화합물 (510 mg)을 오일로서 제조하였다. 조 생성물을 SCX 수지 카트리지를 이용한 이온 교환 크로마토그래피 (20 g의 컬럼, 메탄올로 세척하고, 그 후, 10% 메탄올성 암모니아로 용출시킴)에 의해 정제하였다.

[1142] LCMS (방법 A): 0.53분 및 0.90분에서 2개의 피크, 289 [M+H]⁺

[1143] (S)-N-(1-아미노-3-메틸부탄-2-일)-N,5-디메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤즈아미드 (중간체 23)의 제조

[1144]

[1145] 무수 DMF (10 mL) 중 5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조산 (0.38 g, 1.9 mmol) [국제 공개 제2012/148553 호에 기술된 바와 같이 제조함], 중간체 20d (0.41 g, 1.9 mmol) 및 DIPEA (0.98 mL, 5.6 mmol)의 용액에 HATU (0.78 g, 2.1 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 3일 동안 교반시켰다. 그 후, 이것을 물 (30 mL)에 붓고, 조 생성물을 EtOAc (2x20 mL) 내로 추출하였다. 합한 유기물을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 농축시켰다. 조 중간체를 바이오테이지 컴패니언™에서의 크로마토그래피 (12 g의 컬럼, 0%에서 100%까지의 이소헥산 중 에틸 아세테이트)에 의해 정제하였다. 생성된 중간체를 디옥산 중 4 M HCl (10 mL)에 용해시키고, 주위 온도에서 1시간 동안 정치시켰다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고, 그 후, 2 M 수산화나트륨 용액을 첨가하고, 생성물을 EtOAc 내로 추출하였다. 합한 유기물을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 오일로서 생성하였다 (0.29 g).

[1146] LCMS (방법 A): 1.14분, 302 [M+H]⁺

[1147] (S)-N-(1-아미노-3-메틸부탄-2-일)-N,1-디메틸-1H-인돌-3-카르복스아미드 (중간체 24)의 제조

[1148]

[1149] 중간체 23에 대하여 설명한 방법을 이용하여 1-메틸-1H-인돌-3-카르복실산 (0.30 g, 1.7 mmol) 및 중간체 20d (0.37 g, 1.7 mmol)로부터 표제 화합물 (0.38 g)을 검으로서 제조하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고, 그 후, 잔사를 SCX 수지 카트리지를 이용한 이온 교환 크로마토그래피 (10 g의 컬럼, 메탄올로 세척하고, 그 후, 2% 메탄올성 암모니아로 용출시킴)에 의해 정제하였다.

[1150] LCMS (방법 A): 1.05분, 274 [M+H]⁺

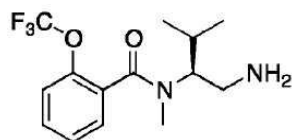
[1151] (S)-N-(1-아미노-3-메틸부탄-2-일)-N,2-디메틸퀴놀린-4-카르복스아미드 (중간체 25)의 제조

[1152]

[1153] 중간체 23에 대하여 설명한 방법을 이용하여 2-메틸퀴놀린-4-카르복실산 (0.30 g, 1.6 mmol) 및 중간체 20d (0.35 g, 1.6 mmol)로부터 표제 화합물 (0.37 g)을 제조하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고, 그 후, 잔사를 SCX 수지 카트리지를 이용한 이온 교환 크로마토그래피 (10 g의 컬럼, 메탄올로 세척하고, 그 후, 5% 메탄올성 암모니아로 용출시킴)에 의해 정제하였다.

[1154] LCMS (방법 A): 0.47분, 286 [M+H]⁺

[1155] (S)-N-(1-아미노-3-메틸부탄-2-일)-N-메틸-2-(트리플루오로메톡시)벤즈아미드 (중간체 26)의 제조

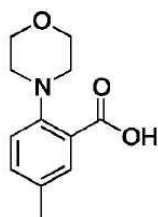


[1156]

[1157] 중간체 23에 대하여 설명한 방법을 이용하여 2-(트리플루오로메톡시)벤조산 (0.30 g, 1.5 mmol) 및 중간체 20d (0.31 g, 1.5 mmol)로부터 표제 화합물 (0.32 g)을 제조하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고, 그 후, 잔사를 SCX 수지 카트리지를 이용한 이온 교환 크로마토그래피 (10 g의 컬럼, 메탄올로 세척하고, 그 후, 5% 메탄올성 암모니아로 용출시킴)에 의해 정제하였다.

[1158] LCMS (방법 A): 1.19분, 305 [M+H]⁺

[1159] 5-메틸-2-모르폴리노벤조산 (중간체 27)의 제조

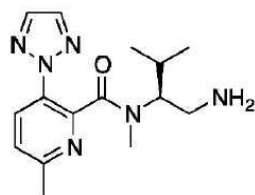


[1160]

[1161] 에틸 2-플루오로-5-메틸벤조에이트 (0.5 g, 2.7 mmol) 및 모르폴린 (4.8 g, 55 mmol)의 혼합물을 환류에서 3시간 동안 가열하였다. 그 후, 상기 혼합물을 물 (100 mL)에 붓고, AcOH로 산성화하고, 에테르 (2x30 mL) 내로 추출하였다. 합한 유기물을 물 (20 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔사를 THF (20 mL) 및 물 (20 mL)에 용해시키고, LiOH (0.2 g, 8.2 mmol)로 처리하고, 환류에서 3시간 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 1 M 염산으로 산성화하고, 진공에서 농축시켜서 생성물이 여과에 의해 수집될 수 있게 하였으며, 이를 빙냉수로 세척하여 표제 화합물을 고형물로서 생성하였다 (0.52 g).

[1162] LCMS (방법 A): 1.09분, 220 [M+H]⁺

[1163] (S)-N-(1-아미노-3-메틸부탄-2-일)-N,6-디메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피콜린아미드 (중간체 28)의 제조

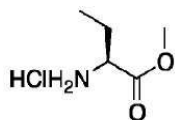


[1164]

[1165] 무수 DMF (7 mL) 중 중간체 20d (0.34 g, 1.6 mmol), 6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피콜린산 [국제 공개 제2011/023578호에 기술된 바와 같이 제조함] (0.35 g, 1.7 mmol) 및 DIPEA (0.82 mL, 4.72 mmol)의 용액에 HATU (0.66 g, 1.7 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 하룻밤 교반시켰다. 반응 혼합물을 물 (30 mL)에 붓고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기물을 MgSO₄로 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 농축시켰다. 조 중간체를 바이오테이지 아이솔레라 포 (Isolera Four)TM에서의 크로마토그래피 (25 g의 컬럼, 0%에서 100%까지의 헵탄 중 EtOAc)에 의해 정제하였다. 생성된 중간체를 디옥산 중 4 M HCl (10 mL)에 용해시키고, 주위 온도에서 1시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고, 그 후, 2 M 수산화나트륨 용액을 첨가하고, 생성물을 EtOAc 내로 추출하였다. 합한 유기물을 MgSO₄로 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 유리로서 생성하였다 (0.27 g). 조 생성물을 후속 반응에서 추가의 정제 없이 사용하였다.

[1166] LCMS (방법 J): 1.36분, 303 [M+H]⁺

[1167] 메틸 (2S)-2-아미노부타노에이트 히드로클로라이드 (중간체 29a)의 제조

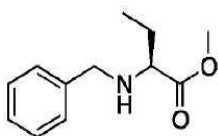


[1168]

[1169] -20℃에서 메탄올 (50 mL) 중 (S)-2-아미노부탄산 (5.0 g, 48 mmol)의 용액에 티오닐 클로라이드 (3.9 mL, 53 mmol)를 적가하고, 혼합물을 주위 온도까지 가온시키고, 하룻밤 교반시켰다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고, 그 후, 잔사를 디에틸 에테르로 세척하고, 여과시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물을 고형물로서 생성하였다 (6.2 g). 조 생성물을 후속 반응에서 추가의 정제 없이 사용하였다.

[1170] LCMS (방법 G): 0.16분, 119 [M+H]⁺

[1171] (S)-메틸 2-(벤질아미노)부타노에이트 (중간체 29b)의 제조

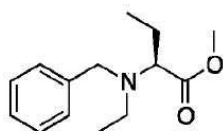


[1172]

[1173] DCE (5 mL) 중 트리에틸아민 (0.91 mL, 6.5 mmol), 벤즈알데히드 (0.66 mL, 6.5 mmol), 중간체 29a (1.0 g, 6.5 mmol) 및 NaBH(OAc)₃ (2.1 g, 9.8 mmol)의 혼합물을 주위 온도에서 하룻밤 교반시켰다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고, 잔사를 디에틸 에테르 (30 mL)에 용해시켰다. 유기 상을 물로 세척하고, 생성물을 1 M 염산 내로 추출하였다. 수성 상을 분리하고, 2 M 수산화나트륨 용액을 이용하여 pH 9까지 염기성화하고, 디에틸 에테르로 추출하였다. 합한 유기물을 물로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 농축시켰다. 조 생성물을 바이오테이지 아이솔레라 포TM에서의 크로마토그래피 (50 g의 컬럼, 10%에서 50%까지의 헵탄 중 EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 오일로서 생성하였다 (0.63 g).

[1174] LCMS (방법 J): 1.46분, 208 [M+H]⁺

[1175] (S)-메틸 2-(벤질(에틸)아미노)부타노에이트 (중간체 29c)의 제조

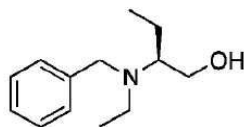


[1176]

[1177] DCE (20 mL) 중 중간체 29b (0.63 g, 3.0 mmol)의 용액에 아세트알데히드 (0.34 mL, 6.1 mmol) 및 NaBH(OAc)₃ (1.29 g, 6.1 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 3시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 DCM으로 희석시키고, 포화 수성 NaHCO₃으로 세척하였다. 유기 상을 MgSO₄로 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 농축시켰다. 조 생성물을 바이오테이지 아이솔레라 포TM에서의 크로마토그래피 (50 g의 컬럼, 1%에서 20%까지의 헵탄 중 EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 오일로서 생성하였다 (0.54 g).

[1178] LCMS (방법 G): 0.78분, 237 [M+H]⁺

[1179] (S)-2-(벤질(에틸)아미노)부탄-1-올 (중간체 29d)의 제조



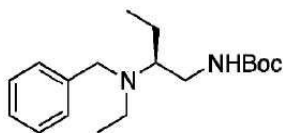
[1180]

[1181] 무수 THF (12 mL) 중 중간체 29c (0.55 g, 2.1 mmol)의 빙냉 용액에 THF 중 LiAlH₄의 1 M 용액 (4.1 mL, 4.1 mmol)을 적가하고, 혼합물을 빙조에서 2시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 디에틸 에테르로 희석시키고, 물 (0.15 mL), 이어서 2 M 수산화나트륨 용액 (0.15 mL) 및 물 (0.5 mL)의 순차적 첨가에 의해 켄칭하였다. 유기

상을 분리하고, 그 후, MgSO_4 로 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 오일로서 생성하였다 (0.48 g). 조 생성물을 후속 반응에서 추가의 정제 없이 사용하였다.

[1182] LCMS (방법 G): 1.78분, 208 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1183] (*S*)-*tert*-부틸 (2-(벤질(에틸)아미노)부틸)카르바메이트 (중간체 29e)의 제조

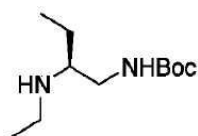


[1184]

[1185] 무수 THF (10 mL) 중 중간체 29d (0.48 g, 2.1 mmol), 에틸 2-[(*tert*-부톡시)카르보닐]아미노-2-옥소아세트레이트 (0.45 g, 2.1 mmol) 및 트리페닐포스핀 (0.60 g, 2.3 mmol)의 혼합물을 -10°C 에서 교반시키고, 이어서 DEAD (0.33 mL, 2.1 mmol)를 서서히 첨가하였다. 혼합물을 주위 온도까지 가온시키고, 3시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 염수 (20 mL)에 붓고, 디에틸 에테르로 추출하고, 합한 유기물을 진공에서 농축시켰다. 잔사를 THF (10 mL)에 용해시키고, 그 후, 1 M LiOH 용액 (0.26 mL, 25 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 주위 온도에서 2시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 물 (50 mL)에 붓고, 디에틸 에테르로 추출하였다. 합한 유기 상을 진공에서 농축시켰다. 조 생성물을 바이오테이지 아이솔레라 포TM에서의 크로마토그래피 (25 g의 컬럼, 1%에서 40%까지의 헵탄 중 EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 오일로서 생성하였다 (0.44 g).

[1186] LCMS (방법 G): 0.92분, 308 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1187] (*S*)-*tert*-부틸 (2-(에틸아미노)부틸)카르바메이트 (중간체 29f)의 제조

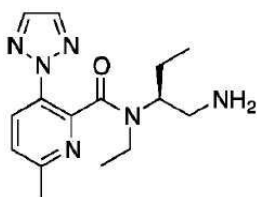


[1188]

[1189] EtOH (10 mL) 중 중간체 29e (0.44 g, 1.4 mmol)의 용액에 탄소 상의 10% 수산화팔라듐 (40 mg)을 첨가하고, 혼합물을 수소 분위기 하에 18시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 여과시키고, 그 후, 진공에서 농축시켜 표제 화합물 (0.26 g)을 생성하였다. 조 생성물을 후속 반응에서 추가의 정제 없이 사용하였다.

[1190] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 4.99 (bs, 1 H), 3.20 (bm, 1 H), 3.04 (m, 1 H), 2.63 (m, 2 H), 2.55 (bm, 1 H), 1.44 (s, 9 H), 1.41 (m, 2 H), 1.09 (t, 3 H), 0.92 (t, 3 H).

[1191] (*S*)-*N*-(1-아미노부탄-2-일)-*N*-에틸-6-메틸-3-(2*H*-1,2,3-트리아졸-2-일)피콜린아미드 (중간체 29)의 제조

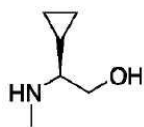


[1192]

[1193] 무수 DMF (5 mL) 중 중간체 29f (0.26 g, 1.2 mmol), 6-메틸-3-(2*H*-1,2,3-트리아졸-2-일)피콜린산 [국제 공개 제2011/023578호에 기술된 바와 같이 제조함] (0.34 g, 1.1 mmol) 및 DIPEA (0.45 mL, 3.3 mmol)의 용액에 HATU (0.50 g, 1.3 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 하룻밤 교반시켰다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 물 (2x100 mL)로 세척하였다. 유기물을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 농축시켰다. 조 중간체를 바이오테이지 아이솔레라 포TM에서의 크로마토그래피 (25 g의 컬럼, 1%에서 100%까지의 헵탄 중 EtOAc)에 의해 정제하였다. 생성된 중간체를 디옥산 중 4 M HCl (5 mL)에 용해시키고, 주위 온도에서 2시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고, 그 후, 2 M 수산화나트륨 용액 (30 mL)을 첨가하고, 생성물을 EtOAc (2x30 mL) 내로 추출하였다. 합한 유기물을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 고형물로서 생성하였다 (0.23 g). 조 생성물을 후속 반응에서 추가의 정제 없이 사용하였다.

[1194] LCMS (방법 G): 0.7분, 303 [M+H]⁺

[1195] (S)-2-시클로프로필-2-(메틸아미노)에탄올 (중간체 30a)의 제조

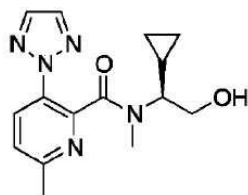


[1196]

[1197] 무수 THF (10 mL) 중 (S)-*tert*-부틸 (1-시클로프로필-2-히드록시에틸)카르바메이트 [국제 공개 제2013/046136 호에 기술된 바와 같이 제조함] (0.61 g, 2.3 mmol)의 빙냉 용액에 THF 중 LiAlH₄의 1 M 용액 (4.6 mL, 4.6 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도까지 가온시키고, 그 후, 55℃에서 2시간 동안 가열하였다. 그 후, 이것을 주위 온도까지 냉각시키고, 혼합물을 디에틸 에테르 (10 mL)로 희석시키고, 물 (0.2 mL), 2 M 수산화나트륨 용액 (0.2 mL), 물 (0.6 mL)의 순차적인 첨가에 의해 켄칭하고, 혼합물을 15분 동안 교반시켰다. 유기상을 분리하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 오일로서 생성하였다 (0.32 g). 조 생성물을 후속 반응에서 추가의 정제 없이 사용하였다.

[1198] ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 3.71 (dd, 1 H), 3.48 (dd, 1 H), 2.48 (s, 3 H), 1.76 (m, 1 H), 0.77 (m, 1 H), 0.59 (m, 1 H), 0.48 (m, 1 H), 0.27 (m, 1 H), 0.14 (m, 1 H).

[1199] (S)-*N*-(1-시클로프로필-2-히드록시에틸)-*N*,6-디메틸-3-(2*H*-1,2,3-트리아졸-2-일)피콜린아미드 (중간체 30b)의 제조

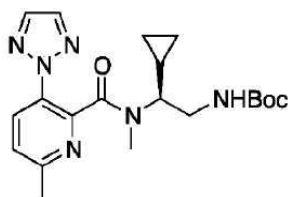


[1200]

[1201] 무수 DMF (10 mL) 중 중간체 30a (0.27 g, 1.9 mmol), HATU (0.81 g, 2.1 mmol) 및 6-메틸-3-(2*H*-1,2,3-트리아졸-2-일)피콜린산 [국제 공개 제2011/023578호에 기술된 바와 같이 제조함] (0.68 g, 2.1 mmol)의 빙냉 용액에 DIPEA (1.7 mL, 9.7 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 주위 온도에서 하룻밤 교반시켰다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고, 그 후, 잔사를 EtOAc에 용해시키고, 물로 세척하였다. 수성 상을 EtOAc로 추출하고, 합한 유기물을 물 및 염수로 세척하였다. 유기물을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔사를 바이오테이지 아이솔레라 포TM에서의 크로마토그래피 (25 g의 컬럼, 0%에서 100%까지의 헵탄 중 EtOAc)에 의해 정제하였다. 생성된 조 생성물을 메탄올 (5 mL)에 용해시키고, 0.5M LiOH 용액 (0.88 mL, 0.44 mmol)에 첨가하고, 혼합물을 2시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 AcOH로 중화시키고, 그 후 진공에서 농축시켰다. 그 후, 잔사를 DCM (5 mL)에 재용해시키고, 포화 수성 NaHCO₃으로 세척하였다. 유기 상을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 농축시켰다. 조 생성물을 바이오테이지 아이솔레라 포TM에서의 크로마토그래피 (25 g의 컬럼, 0%에서 10%까지의 DCM 중 메탄올)에 의해 정제하여 표제 화합물을 오일로서 생성하였다 (0.29 g).

[1202] LCMS (방법 G): 0.9분, 302 [M+H]⁺

[1203] (S)-*tert*-부틸 (2-시클로프로필-2-(*N*,6-디메틸-3-(2*H*-1,2,3-트리아졸-2-일)피콜린아미도)에틸)카르바메이트 (중간체 30c)의 제조



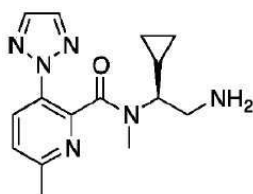
[1204]

[1205] -10℃에서 무수 THF (12 mL) 중 중간체 30b (0.29 g, 0.98 mmol), 에틸 2-[(*tert*-부톡시)카르보닐]아미노}-2-옥소아세트레이트 (0.20 mL, 0.98 mmol) 및 트리페닐포스핀 (0.28 g, 1.1 mmol)의 용액에 DIAD (0.19 mL, 0.98

mmol)를 서서히 첨가하였다. 상기 혼합물을 주위 온도에서 3시간 동안 교반시키고, 그 후, DIAD (0.39 mL, 2.0 mmol) 및 트리페닐포스핀 (0.56 g, 2.1 mmol)을 첨가하고, 교반을 16시간 동안 계속하였다. 추가의 부분의 DIAD (0.39 mL, 2.0 mmol) 및 트리페닐포스핀 (0.56 g, 2.1 mmol)을 첨가하고, 교반을 추가 3시간 동안 계속하였다. 그 후, 상기 혼합물을 염수 (12 mL)에 붓고, 디에틸 에테르로 추출하였다. 합한 유기물을 진공에서 농축시켰다. 잔사를 THF (6 mL)에 재용해시키고, 1 M LiOH (12 mL, 0.28 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 주위 온도에서 16시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 물 (30 mL)에 붓고, 디에틸 에테르로 추출하였다. 합한 유기물을 진공에서 농축시켰다. 조 생성물을 바이오테이지 아이솔레라 포TM에서의 크로마토그래피 (10 g의 컬럼, 0%에서 100%까지의 헵탄 중 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 표제 화합물을 오일로서 생성하였다 (0.15 g).

[1206] ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 8.25 (d, 0.43 H), 8.21 (d, 0.57 H), 7.90 (s, 0.86 H), 7.84 (s, 1.14 H), 7.30 (m, 1 H), 7.04 (bs, 0.57 H), 5.53 (bs, 0.43 H), 4.03 (m, 0.43 H), 3.66 (m, 0.43 H), 3.44 (m, 1 H), 3.32 (m, 0.57 H), 3.19 (m, 0.57 H), 3.11 (s, 1.71 H), 2.87 (s, 1.29 H), 2.63 (m, 3 H), 1.48 (s, 3.87 H), 1.38 (s, 5.13 H), 1 (m, 1.00 H), 0.68 (m, 1 H), 0.60 (m, 1.43 H), 0.49 (m, 1 H), 0.18 (m, 0.57 H).

[1207] (S)-N-(2-아미노-1-시클로프로필에틸)-N,6-디메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피콜린아미드 (중간체 30)의 제조

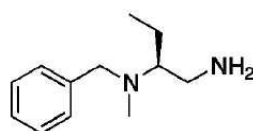


[1208]

[1209] 디옥산 중 4 M HCl (3 mL) 중 중간체 30c (0.15 g, 0.29 mmol)의 용액을 주위 온도에서 2시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고, 그 후, 잔사를 1 M 염산 (10 mL)에 용해시키고, EtOAc로 추출하였다. 수성 상을 2 M 수산화나트륨 용액을 이용하여 pH 12까지 조정하였다. 수성 상을 EtOAc, 이어서 IPA / 클로로포름 (1:9, 10 mL, 그 후 1:2, 10 mL)으로 추출하였다. 합한 유기물을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 농축시켰다. 조 생성물을 바이오테이지 아이솔레라 포TM (11 g의 KP-NH 컬럼, 0%에서 100%까지의 헵탄 중 EtOAc, 이어서 0%에서 10%까지의 DCM 중 메탄올)에서 정제하여 표제 화합물을 오일로서 생성하였다 (33 mg).

[1210] LCMS (방법 G): 0.77분, 302 [M+H]⁺

[1211] (S)-N²-벤질-N²-메틸부탄-1,2-디아민 D-(-)-타르테이트 염 (1:1) (중간체 31a)의 제조

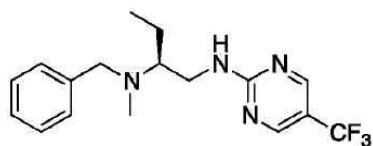


[1212]

[1213] 중간체 21a (50 g, 0.24 mol)를 THF (0.42 L)에서 교반시키고, 5°C의 내부 온도까지 냉각시켰다. THF 중 LiAlH₄의 1 M 용액 (0.36 L, 0.36 mol)을 첨가하였다. 그 후, 상기 혼합물을 주위 온도까지 가온시키고, 30°C에서 하룻밤 가열하였다. 이 시간 후, 반응물을 냉각시켰다. 물 (14 mL), 이어서 15% 수산화나트륨 용액 (14 mL) 및 물 (42 mL)을 첨가하였다. tBME (52 mL)를 첨가하고, 혼합물을 주위 온도에서 1시간 동안 교반시켰다. 그 후, 상기 혼합물을 셀라이트[®]를 통하여 여과시키고, 액체를 농축시켜 오일을 제공하였다. 상기 오일을 THF (820 mL)에서 교반시키고, 메탄올 (180 mL) 중 D-(-)-타르타르산 (31 g, 0.21 mol)을 첨가하였다. 그 후, 상기 혼합물을 60°C까지 가열하고, 1시간 동안 유지한 후 다시 주위 온도까지 냉각시키고, 1시간 동안 교반시켰다. 생성물을 여과시키고, THF (2x333 mL)로 세척하고, 건조시켜 표제 화합물을 고형물로서 생성하였다 (50 g).

[1214] LCMS (방법 N): 1.09분, 193 [M+H]⁺

[1215] (S)-N²-벤질-N²-메틸-N¹-(5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)부탄-1,2-디아민 (중간체 31b)의 제조

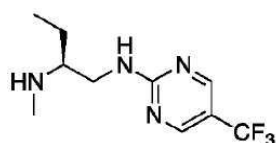


[1216]

[1217] 중간체 31a (89 g, 260 mmol)를 물 (710 mL)에서 교반시켰다. 탄산칼륨 (108 g, 780 mmol)을 대략 22 내지 25 °C에서 첨가하였다. tBME (710 mL) 중 2-클로로-5-트리플루오로메틸피리미딘 (45 g, 250 mmol)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 주위 온도에서 하룻밤 교반시켰다. 유기층을 분리하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 오일로서 생성하였다 (78 g).

[1218] LCMS (방법 N): 1.91분, 339 [M+H]⁺

[1219] (S)-N²-메틸-N¹-(5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)부탄-1,2-디아민 (중간체 31)의 제조

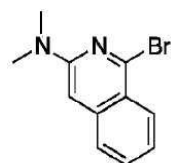


[1220]

[1221] 수소 분위기 하에 중간체 31b (26 g, 77 mmol) 및 탄소 상의 10% 팔라듐 (2.6 g, 50 질량%의 물)을 에탄올 (200 mL)에서 조합하고, 주위 온도에서 48시간 동안 교반시켰다. 그 후, 상기 혼합물을 셀라이트[®]를 통하여 여과시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔사를 이소프로필 아세테이트 (100 mL)에 용해시키고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 표제 화합물을 오일로서 생성하였다 (18.5 g).

[1222] LCMS (방법 N): 1.65분, 249 [M+H]⁺

[1223] 1-브로모-N,N-디메틸이소퀴놀린-3-아민 (중간체 32a)의 제조

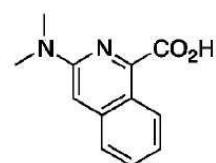


[1224]

[1225] THF (12 mL) 중 3-아미노-1-브로모이소퀴놀린 (685 mg, 3.1 mmol)의 용액에 NaH (오일 중 60% 분산물) (294 mg, 7.4 mmol)를 첨가하였다. 30분 후, 요오도메탄 (0.46 mL, 7.4 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 주위 온도에서 18시간 동안 교반시켰다. EtOAc (15 mL) 및 물 (15 mL)을 첨가하고, 수성 상을 EtOAc (10 mL)로 추출하였다. 합한 유기물을 물 (25 mL)로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 오일로서 생성하였다 (700 mg).

[1226] LCMS (방법 K): 1.01분, 251 [M+H]⁺

[1227] 3-(디메틸아미노)이소퀴놀린-1-카르복실산 (중간체 32)의 제조



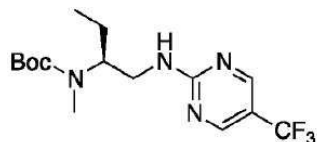
[1228]

[1229] DMSO (10 mL) 중 중간체 32a (50 mg, 0.20 mmol), N-히드록시숙신이미드 (46 mg, 0.40 mmol), 트리에틸아민 (40 mg, 0.40 mmol), 잔트포스 (xantphos) (12 mg, 0.02 mmol) 및 Pd(OAc)₂ (4 mg, 0.02 mmol)의 혼합물을 CO (g) (200 psi)를 포함하는 오토클레이브에서 85°C에서 18시간 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 THF (50 mL)로

세척하면서 셀라이트®를 통하여 여과시켰다. 여과액을 진공에서 농축시켜 조 잔사를 제공하고, 이를 EtOAc (10 mL)와 물 (10 mL) 사이에 분배시켰다. 수성 상을 EtOAc (10 mL)로 추출하였다. 합한 유기물을 물 (20 mL)로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔사를 건조 플래시 크로마토그래피 (0%에서 50%까지의 헵탄 중 EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 고형물로서 생성하였다 (17 mg).

[1230] LCMS (방법 L): 0.46분, 217 [M+H]⁺

[1231] (S)-tert-부틸 메틸(1-((5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)부탄-2-일)카르바메이트 (중간체 33a)의 제조

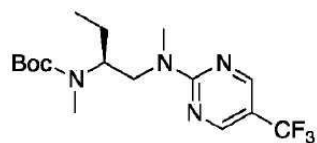


[1232]

[1233] 디옥산 (3 mL) 및 물 (3 mL) 중 중간체 31 (300 mg, 1.2 mmol) 및 K₂CO₃ (167 mg, 1.2 mmol)의 용액에 디-tert-부틸 디카르보네이트 (290 mg, 1.3 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 주위 온도에서 하룻밤 교반시켰다. 상기 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 물로 세척하였다. 유기 상을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 고형물로서 생성하였다 (380 mg). 조 생성물을 후속 반응에서 추가의 정제 없이 사용하였다.

[1234] LCMS (방법 G): 1.28분, 349 [M+H]⁺

[1235] (S)-tert-부틸 메틸(1-(메틸(5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)부탄-2-일)카르바메이트 (중간체 33b)의 제조

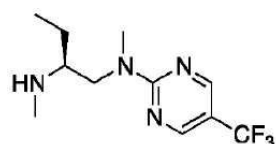


[1236]

[1237] 무수 DMF (3 mL) 중 중간체 33a (100 mg, 0.29 mmol)의 용액에 수소화나트륨, 광유 중 60% 분산물 (23 mg, 0.57 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 주위 온도에서 1시간 동안 교반시켰다. 요오도메탄 (18 μL, 0.29 mmol)을 첨가하고, 교반을 하룻밤 계속하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 유기 상을 물로 세척하였다. 수성 상을 EtOAc로 추출하고, 합한 유기물을 물, 염수로 세척하고, 진공에서 농축시켰다. 조 생성물을 바이오테이지 아이솔레라 포™에서의 크로마토그래피 (25 g의 컬럼, 0%에서 100%까지의 헵탄 중 EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 오일로서 생성하였다 (101 mg).

[1238] LCMS (방법 G): 1.40분, 363 [M+H]⁺

[1239] (S)-N¹,N²-디메틸-N¹-(5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)부탄-1,2-디아민 (중간체 33)의 제조



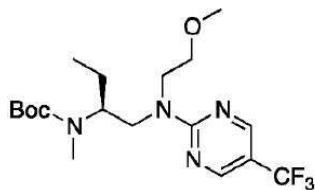
[1240]

[1241] 디옥산 중 4 M HCl (3 mL, 12 mmol) 중 중간체 33b (101 mg, 0.29 mmol)의 용액을 주위 온도에서 2시간 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 1 M 수산화나트륨 용액으로 세척하였다. 유기 상을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 오일로서 생성하였다 (72 mg). 조 생성물을 후속 반응에서 추가의 정제 없이 사용하였다.

[1242] LCMS (방법 G): 0.80분, 264 [M+H]⁺

[1243] (S)-tert-부틸 (1-((2-메톡시에틸)(5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)부탄-2-일)(메틸)카르바메이트

(중간체 34a)의 제조



[1244]

[1245]

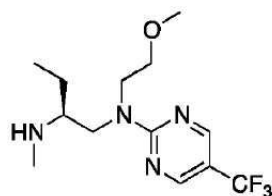
무수 DMF (3 mL) 중 중간체 33a (100 mg, 0.29 mmol)의 용액에 수소화나트륨, 광유 중 60% 분산물 (23 mg, 0.57 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 주위 온도에서 1시간 동안 교반시켰다. 1-브로모-2-메톡시에탄 (27 μ L, 0.29 mmol)을 첨가하고, 교반을 하룻밤 계속하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 유기 상을 물로 세척하였다. 수성 상을 EtOAc로 추출하고, 합한 유기물을 물, 염수로 세척하고, 진공에서 농축시켰다. 조 생성물을 바이오테이지 아이솔레라 포TM에서의 크로마토그래피 (25 g의 컬럼, 0%에서 100%까지의 헵탄 중 EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 오일로서 생성하였다 (126 mg).

[1246]

LCMS (방법 G): 1.42분, 408 [M+H]⁺

[1247]

(S)-N¹-(2-메톡시에틸)-N²-메틸-N¹-(5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)부탄-1,2-디아민 (중간체 34)의 제조



[1248]

[1249]

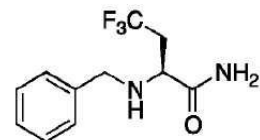
디옥산 중 4 M HCl (3 mL, 12 mmol) 중 중간체 34b (126 mg, 0.28 mmol)의 용액을 주위 온도에서 2시간 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 1 M 수산화나트륨 용액으로 세척하였다. 유기 상을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 오일로서 생성하였다 (49 mg). 조 생성물을 후속 반응에서 추가의 정제 없이 사용하였다.

[1250]

LCMS (방법 G): 0.87분, 308 [M+H]⁺

[1251]

(S)-2-(벤질아미노)-4,4,4-트리플루오로부탄아미드 (중간체 35a)의 제조



[1252]

[1253]

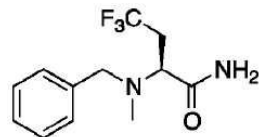
2,2,2-트리플루오로에탄올 (10 mL) 중 (S)-2-아미노-4,4,4-트리플루오로부탄아미드 히드로클로라이드 (508 mg, 2.6 mmol), 벤즈알데히드 (280 mg, 2.6 mmol) 및 트리에틸아민 (280 mg, 2.6 mmol)의 혼합물을 60°C에서 가열하였다. 1시간 후, NaBH₄ (300 mg, 7.9 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 추가 2시간 동안 가열한 후 주위 온도까지 냉각시켰다. DCM (20 mL) 및 물 (20 mL)을 첨가하고, 상들을 분리하였다. 유기물을 MgSO₄로 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔사를 건조 플래시 크로마토그래피 (0%에서 75%까지의 헵탄 중 EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 고형물로서 생성하였다 (467 mg).

[1254]

LCMS (방법 K): 0.65분, 247 [M+H]⁺

[1255]

(S)-2-(벤질(메틸)아미노)-4,4,4-트리플루오로부탄아미드 (중간체 35b)의 제조

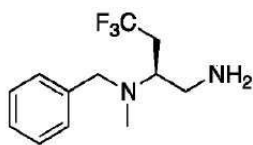


[1256]

[1257] DCM (10 mL) 중 중간체 35a (430 mg, 1.8 mmol), 37%의 포름알데히드 수성 용액 (106 mg, 3.5 mmol) 및 AcOH (0.11 mL, 1.8 mmol)의 혼합물에 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0.89 g, 4.2 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 2.5시간 동안 교반시켰다. 포화 수성 NaHCO_3 (10 mL)을 첨가하고, 상들을 분리하였다. 유기물을 MgSO_4 로 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔사를 건조 플래시 크로마토그래피 (0%에서 60%까지의 헵탄 중 EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 오일로서 생성하였다 (431 mg).

[1258] LCMS (방법 K): 0.75분, $261 [\text{M}+\text{H}]^+$

[1259] (S)-N²-벤질-4,4,4-트리플루오로-N²-메틸부탄-1,2-디아민 (중간체 35c)의 제조

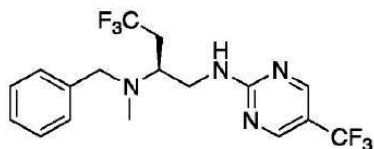


[1260]

[1261] LiAlH_4 (203 mg, 5.3 mmol)를 THF (8 mL)에 현탁시키고, 50°C에서 18시간 동안 가열하였다. 그 후, 이것을 주위 온도까지 냉각시키고, THF (2 mL) 중 중간체 35b (431 mg, 1.7 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 50°C까지 2.5시간 동안 가열하고, 그 후 빙조에서 냉각시켰다. 물 (0.25 mL), 이어서 2 M 수산화나트륨 용액 (0.25 mL) 및 물 (0.75 mL)을 적가하였다. 상기 혼합물을 30분 동안 교반시키고, 셀라이트®를 통하여 여과시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔사를 건조 플래시 크로마토그래피 (0%에서 10%까지의 DCM 중 암모니아 용액)에 의해 정제하여 표제 화합물을 오일로서 생성하였다 (120 mg).

[1262] LCMS (방법 L): 2.09분, $247 [\text{M}+\text{H}]^+$

[1263] (S)-N²-벤질-4,4,4-트리플루오로-N²-메틸-N¹-(5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)부탄-1,2-디아민 (중간체 35d)의 제조

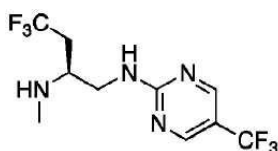


[1264]

[1265] MeCN (10 mL) 중 중간체 35c (120 mg, 0.49 mmol), 2-클로로-5-(트리플루오로메틸)피리미딘 (93 mg, 0.51 mmol) 및 DIPEA (0.17 mL, 0.97 mmol)의 혼합물을 60°C에서 2시간 동안 가열하였다. EtOAc (10 mL) 및 물 (10 mL)을 첨가하고, 상들을 분리하였다. 유기물을 MgSO_4 로 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔사를 건조 플래시 크로마토그래피 (0%에서 30%까지의 헵탄 중 EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 오일로서 생성하였다 (153 mg).

[1266] LCMS (방법 K): 0.99분, $393 [\text{M}+\text{H}]^+$

[1267] (S)-4,4,4-트리플루오로-N²-메틸-N¹-(5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)부탄-1,2-디아민 (중간체 35)의 제조

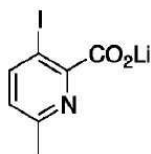


[1268]

[1269] 메탄올 (8 mL) 중 중간체 35d (153 mg, 0.39 mmol)의 용액에 목탄 상의 10% 팔라듐 (25 mg)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 수소 분위기 하에 18시간 동안 교반시켰다. 추가의 목탄 상의 10% 팔라듐 (50 mg)을 첨가하고, 혼합물을 수소 분위기 하에 추가 18시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 셀라이트®를 통하여 여과시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔사를 건조 플래시 크로마토그래피 (0%에서 2.5%까지의 EtOAc 중 메탄올)에 의해 정제하여 표제 화합물을 오일로서 생성하였다 (70 mg).

[1270] LCMS (방법 K): 0.75분, 303 $[M+H]^+$

[1271] 리튬 3-요오도-6-메틸피콜리네이트 (중간체 36a)의 제조

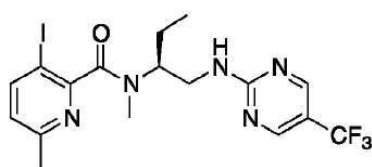


[1272]

[1273] 메탄올 (10 mL) 및 THF (5 mL) 중 메틸 3-요오도-6-메틸피콜리네이트(0.5 g, 1.7 mmol)의 용액에 1 M LiOH (3.4 mL, 3.4 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 주위 온도에서 2시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고, 잔사를 메탄올 (2x10 mL)에 의해 공비화 (azeotrope)시켜 표제 화합물을 고형물로서 생성하였다 (0.5 g). 조 생성물을 후속 반응에서 추가의 정제 없이 사용하였다.

[1274] LCMS (방법 G): 0.38분, 264 $[M+H]^+$

[1275] (S)-3-요오도-N,6-디메틸-N-(1-((5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)부탄-2-일)피콜린아미드 (중간체 36)의 제조

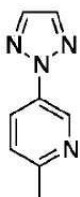


[1276]

[1277] DMF (10 mL) 중 중간체 36a (0.5 g, 1.7 mmol) 및 중간체 31 (0.42 g, 1.7 mmol)의 용액에 HATU (0.72 g, 1.88 mmol), 이어서 DIPEA (0.81 mL, 4.7 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 주위 온도에서 3일 동안 교반시켰다. 그 후, 상기 혼합물을 EtOAc (80 mL)로 희석시키고, 물로 세척하였다. 유기 상을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 농축시켰다. 조 생성물을 바이오테이지 아이솔레라 포TM에서의 크로마토그래피 (100 g의 컬럼, 10%에서 100%까지의 헵탄 중 EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 검으로서 생성하였다 (0.73 g).

[1278] LCMS (방법 G): 1.21분, 495 $[M+H]^+$

[1279] 2-메틸-5-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘 (중간체 37a)의 제조

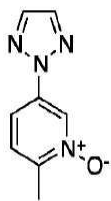


[1280]

[1281] 5-브로모-2-메틸피리딘 (124 g, 720 mmol), 1H-1,2,3-트리아졸 (210 mL, 3600 mmol), Rac-트랜스-N,N'-디메틸시클로헥산-1,2-디아민 (26.0 g, 183 mmol), 구리 분말 (46 g, 720 mmol) 및 탄산칼륨 (200 g, 720 mmol)을 NMP (250 mL)에서 조합하였다. 상기 혼합물을 120°C까지 가열하고, 4시간 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 50 내지 90°C까지 냉각시키고, 물 (600 mL)로 희석시켰다. 그 후, 상기 혼합물을 물 (1900 mL) 및 진한 암모니아 용액 (124 mL)의 교반 혼합물에 첨가하였다. tBME (600 mL)를 첨가하고, 혼합물을 0.5시간 동안 교반시키고, 그 후 tBME (300 mL)로 세척하면서 여과시켰다. 2상 (biphasic) 여과액을 분리하였다. 수성의 것을 tBME (2 x 500 mL)로 추출하고, 유기물을 합하고, 다음 단계에서 직접적으로 사용하였다.

[1282] LCMS (방법 N): 1.67분, 161 $[M+H]^+$

[1283] 2-메틸-5-(2*H*-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘 1-옥시드 (중간체 37b)의 제조

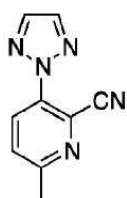


[1284]

[1285] 중간체 37a의 *t*BME 용액에 3-클로로로퍼벤조산 ($\leq 77\%$, 156 g, 670 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 주위 온도에서 하룻밤 교반시켰다. 그 후, 상기 혼합물을 45 내지 50℃까지 가열하였다. 트리에틸아민 (4 mL)을 첨가하고, 혼합물을 15분 동안 교반시켰다. 그 후, 상기 혼합물을 *t*BME의 첨가에 의해 공비 건조 (azeotropic drying)시켰다. 그 후, 상기 혼합물을 10 내지 20℃까지 냉각시키고, 조 고체 생성물을 여과시키고, *t*BME (300 mL)로 세척하고, 건조시켰다. 조 생성물을 IPA (680 mL)에서 교반시키고, 가열 환류시켜 용해를 야기하였다. 그 후, 상기 혼합물을 주위 온도까지 냉각시키고, 하룻밤 교반시켰다. 그 후, 상기 혼합물을 대략 5℃까지 냉각시키고, 0.5시간 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 여과시키고, 냉 IPA (95 mL) 및 *t*BME (160 mL)로 세척하고, 건조시켜 표제 화합물을 고형물로서 생성하였다 (62.5 g).

[1286] LCMS (방법 N): 1.56분, 177 $[M+H]^+$

[1287] 6-메틸-3-(2*H*-1,2,3-트리아졸-2-일)피콜리노니트릴 (중간체 37c)의 제조

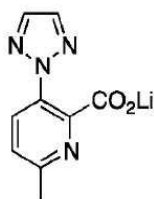


[1288]

[1289] 주위 온도에서 트리메틸실릴 시아나이드 (56.3 g, 568 mmol)를 DCM (250 mL) 중 중간체 37b (50.0 g, 284 mmol)에 첨가하였다. 상기 혼합물을 1시간 동안 교반시키고, 그 후 10℃까지 냉각시켰다. 벤조일 클로라이드 (59.8 g, 425 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 40℃까지 가열하고, 하룻밤 교반시켰다. 그 후, 상기 혼합물을 포화 수성 NaHCO₃ (750 mL) 내에 부었다. 트리에틸아민 (7.5 mL)을 첨가하고, 혼합물을 40℃에서 하룻밤 교반시켰다. 수성 상을 분리하고, DCM (100 mL)으로 추출하였다. 합한 유기물을 물 (200 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 조 생성물을 제공하였다. 이 물질을 헥산 (504 mL) 및 에틸 아세테이트 (56 mL)에서 하룻밤 교반시켰다. 생성물을 여과시키고, 헥산 (100 mL)으로 세척하고, 건조시켜 표제 화합물을 고형물로서 제공하였다 (48.7 g).

[1290] LCMS (방법 N): 1.99분, 186 $[M+H]^+$

[1291] 6-메틸-3-(2*H*-1,2,3-트리아졸-2-일)피콜린산 리튬 염 (1:1) (중간체 37)의 제조

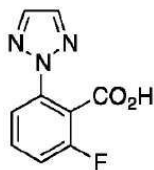


[1292]

[1293] 물 (130 mL) 중 수산화리튬 일수화물 (16.5 g, 393 mmol)을 가온 IPA (460 mL) 중 중간체 37c (66.1 g, 357 mmol)에 첨가하고, 혼합물을 80℃까지 가열하고, 하룻밤 교반시켰다. 그 후, 상기 혼합물을 IPA의 첨가에 의해 공비 건조시켰다. 생성된 현탁물을 주위 온도에서 하룻밤 교반시켰다. 생성물을 IPA로 세척하면서 여과시키고, 건조시켜 표제 화합물을 고형물로서 생성하였다 (67.8 g).

[1294] LCMS (방법 N): 1.42분, 205 $[M+H]^+$

[1295] 2-플루오로-6-(2*H*-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조산 (중간체 38)의 제조

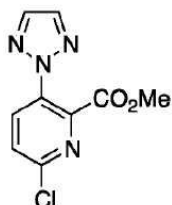


[1296]

[1297] 1,4-디옥산 (5 mL) 중 2-플루오로-6-요오도벤조산 (300 mg, 1.1 mmol), (1*R*,2*R*)-*N,N'*-디메틸시클로헥산-1,2-디아민 (32 mg, 0.23 mmol), Cs₂CO₃ (735 mg, 2.3 mmol), 1*H*-1,2,3-트리아졸 (0.13 mL, 2.3 mmol), 물 (0.01 mL)의 현탁물을 질소 하에 10분 동안 탈기시켰다. CuI (10.7 mg, 0.06 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 질소 하에 10분 동안 추가로 탈기시켰다. 압력 튜브를 밀봉하고, 혼합물을 100℃까지 18시간 동안 가열하였다. 냉각 후, 반응 혼합물을 2.5 M 염산 (50 mL) 중 13 중량% NaCl로 켄칭하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기물을 MgSO₄로 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 농축시켰다. 조 생성물을 바이오테이지 아이솔레라 포TM에서의 크로마토그래피 (25 g의 컬럼, 0%에서 75%까지의, 헵탄 중 (EtOAc 중 10% AcOH))에 의해 정제하여 표제 화합물을 오일로서 생성하였다 (140 mg).

[1298] ¹H NMR (250 MHz, MeOD) 7.94 (s, 2 H), 7.80 (m, 1 H), 7.62 (m, 1 H), 7.29 (m, 1 H).

[1299] 메틸 6-클로로-3-(2*H*-1,2,3-트리아졸-2-일)피콜리네이트 (중간체 39a)의 제조

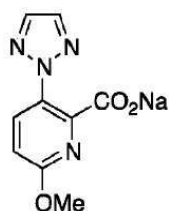


[1300]

[1301] 1,4-디옥산 (35 mL) 중 3-브로모-6-클로로피리딘-2-카복실산 (3.6 g, 15. mmol)의 교반 현탁물에 (1*R*,2*R*)-*N,N'*-디메틸시클로헥산-1,2-디아민 (220 mg, 1.5 mol), Cs₂CO₃ (10 g, 31 mmol), 1*H*-1,2,3-트리아졸 (2.1 g, 31 mmol), 물 (0.3 mL)을 첨가하고, 혼합물을 질소 하에 10분 동안 탈기시켰다. CuI (295 mg, 1.6 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 100℃에서 6시간 동안 가열하였다. 그 후, 반응 혼합물을 주위 온도까지 냉각시키고, 진공에서 농축시켰다. MeOH (20 mL)를 잔사에 첨가하고, 혼합물을 6 N 염산 (대략 6 mL)을 이용하여 pH 2까지 산성화하고, 진공에서 농축시켰다. MeOH (20 mL)를 잔사에 첨가하고, 진공에서 농축시켰다 (x2). 잔사를 MeOH (15 mL) 및 DCM (35 mL)에 용해시키고, 0℃까지 냉각시켰다. TMS 디아조메탄 (39 mL, 77 mmol)을 (15분에 걸쳐) 적가하고, 반응 혼합물을 주위 온도에서 18시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 조 생성물을 바이오테이지 아이솔레라 포TM에서의 크로마토그래피 (100 g의 컬럼, 10%에서 80%까지의 헵탄 중 EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 오일로서 생성하였다 (1.8 g).

[1302] LCMS (방법 G): 1.03분, 239 [M+H]⁺

[1303] 소듐 6-메톡시-3-(2*H*-1,2,3-트리아졸-2-일)피콜리네이트 (중간체 39)의 제조



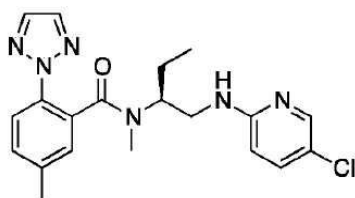
[1304]

[1305] NaOMe의 용액 (MeOH 중 5.4 M; 2 mL, 10.8 mmol) 중 중간체 39a (100 mg, 0.38 mmol)의 현탁물을 마이크로웨이브 반응기 (microwave reactor)에서 100℃에서 10분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 고형물로서 생성하였다 (110 mg). 조 생성물을 후속 반응에서 추가의 정제 없이 사용하였다.

[1306] ^1H NMR (250 MHz, DMSO- d_6) 8.12 (s, 2 H), 8.05 (d, 1 H), 6.99 (d, 1 H), 4.08 (s, 3 H).

[1307] **실시예의 합성:**

[1308] 경로 1: (S)-N-(1-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)부탄-2-일)-N,5-디메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤즈아미드 (실시예 1)의 제조에 의해 예시되는 환원적 아미노화 (reductive amination)에 의한 실시예의 전형적인 제조 절차



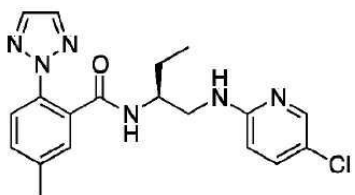
[1309]

[1310] NaHCO_3 (0.26 g, 3.1 mmol), 중간체 1 (0.60 g, 2.1 mmol) 및 테스-마틴 퍼요오디난 (0.97 g, 2.3 mmol)을 무수 DCM (10 mL)에서 2시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 디에틸 에테르, 포화 수성 NaHCO_3 및 포화 수성 티오황산나트륨으로 회석시켰다. 1시간 동안 격렬하게 교반시킨 후, 2개의 층을 분리하고, 수성 층을 디에틸 에테르로 추출하였다. 합한 유기물을 포화 수성 NaHCO_3 및 염수로 세척하고, MgSO_4 로 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔사를 DCE (10 mL)에 용해시키고, 5-클로로피리딘-2-아민 (0.27 g, 2.1 mmol) 및 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0.88 g, 4.2 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 주위 온도에서 18시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 SCX 수지 카트리지를 이용한 이온 교환 크로마토그래피 (10 g의 컬럼, 메탄올로 세척하고, 그 후, 2% 메탄올성 암모니아로 용출시킴)에 의해 정제하였다. 조 생성물을 예비 HPLC (워터스, 산성 (0.1% 포름산), 워터스 엑스-브리지 프랩 (Prep)-C18, 5 μm , 19x50 mm 컬럼, 40%에서 80%까지의 물 중 MeCN)에 의해 추가로 정제하여 표제 화합물을 고형물로서 생성하였다 (145 mg).

[1311] LCMS (방법 A): 2.11분, 399 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1312] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 375 K) 8.03-7.89 (m, 3 H), 7.79 (bd, 0.15 H), 7.77-7.66 (m, 1 H), 7.43 (dd, 0.85 H), 7.40-7.24 (m, 1.3 H), 6.98 (bs, 0.85 H), 6.58 (d, 0.85 H), 6.44 (bs, 0.15 H), 6.31 (bs, 0.85 H), 4.56 (m, 1 H), 3.47 (m, 2 H), 3.16 (m, 0.15 H), 2.84 (s, 0.45 H), 2.64 (m, 2.55 H), 2.38 (s, 2.7 H), 2.19 (m, 0.3 H), 1.63 (m, 1.7 H), 0.97 (t, 3 H), 0.67 (bs, 0.15 H).

[1313] (S)-N-(1-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)부탄-2-일)-5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤즈아미드 (실시예 2)의 제조



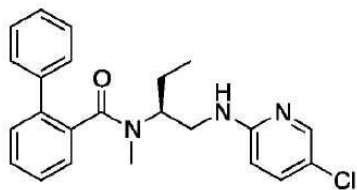
[1314]

[1315] 경로 1에 대하여 설명한 방법을 이용하여 중간체 1 (0.65 g, 2.4 mmol) 및 5-클로로피리딘-2-아민 (0.30 g, 2.4 mmol)으로부터 표제 화합물 (98 mg)을 고형물로서 제조하였다. 조 생성물을 MeCN으로부터의 재결정화에 의해 정제하였다.

[1316] LCMS (방법 A): 1.73분, 385/387 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1317] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 289 K) 8.16 (d, 1 H), 7.98 (s, 2 H), 7.96 (d, 1 H), 7.64 (d, 1 H), 7.47-7.38 (m, 2 H), 7.25 (d, 1 H), 6.65 (t, 1 H), 6.54 (d, 1 H), 3.88 (m, 1 H), 3.31 (m, 2 H), 2.39 (s, 3 H), 1.54 (m, 1 H), 1.42 (m, 1 H), 0.90 (t, 3 H).

[1318] (S)-N-(1-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)부탄-2-일)-N-메틸-[1,1'-비페닐]-2-카르복스아미드 (실시예 3)의 제조



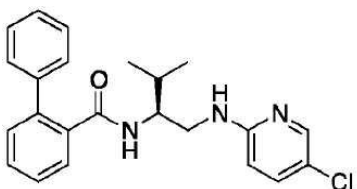
[1319]

[1320] 경로 1에 대하여 설명한 방법을 이용하여 중간체 2 (0.50 g, 1.8 mmol) 및 5-클로로피리딘-2-아민 (0.23 g, 1.8 mmol)으로부터 표제 화합물 (63 mg)을 검으로서 제조하였다. 조 생성물을 바이오테이지 컴패니언™에서의 크로마토그래피 (40 g의 컬럼, 0%에서 100%까지의 이소헥산 중 EtOAc의 구배)에 의해 정제하였다.

[1321] LCMS (방법 A): 2.33분, 394/396 [M+H]⁺

[1322] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 374 K) 7.94 (bs, 0.62 H), 7.76 (bs, 0.29 H), 7.55-7.27 (m, 9.4 H), 7.21-7.02 (m, 1.21 H), 6.51 (d, 0.48 H), 6.40 (bd, 0.32 H), 6.17 (bs, 0.68 H), 4.50 (bm, 0.82 H), 3.30 (bm, 1.82 H), 2.93 (bs, 0.85 H), 2.71 (s, 1.15 H), 2.56 (bm, 0.18 H), 2.47-2.40 (m, 2.05 H), 1.48 (bm, 0.59 H), 1.34 (bm, 0.54 H), 0.62 (bt, 1.95 H), 0.46 (bs, 1.05 H).

[1323] (S)-N-(1-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)-3-메틸부탄-2-일)-[1,1'-비페닐]-2-카르복스아미드 (실시예 4)의 제조



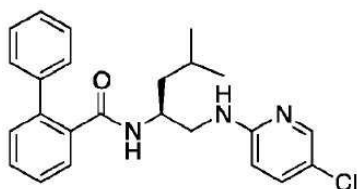
[1324]

[1325] 경로 1에 대하여 설명한 방법을 이용하여 중간체 3 (0.27 g, 0.96 mmol) 및 5-클로로피리딘-2-아민 (0.13 g, 0.98 mmol)으로부터 표제 화합물 (0.10 g)을 유리로서 제조하였다. 조 생성물을 바이오테이지 컴패니언™에서의 크로마토그래피 (40 g의 컬럼, 디에틸 에테르)에 의해 정제하였다.

[1326] LCMS (방법 A): 2.31분, 394/396 [M+H]⁺

[1327] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.98 (d, 1 H), 7.94 (dd, 1 H), 7.52-7.46 (td, 1 H), 7.46-7.27 (m, 9 H), 6.56 (t, 1 H), 6.53 (dd, 1 H), 3.86 (m, 1 H), 3.36-3.28 (m, 1 H), 3.19 (m, 1 H), 1.75 (m, 1 H), 0.77 (t, 6 H).

[1328] (S)-N-(1-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)-4-메틸헥탄-2-일)-[1,1'-비페닐]-2-카르복스아미드 (실시예 5)의 제조



[1329]

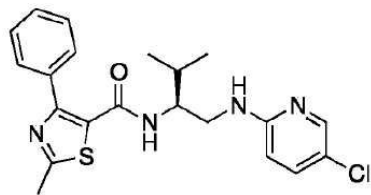
[1330] 경로 1에 대하여 설명한 방법을 이용하여 중간체 4 (0.10 g, 0.31 mmol) 및 5-클로로피리딘-2-아민 (65 mg, 0.51 mmol)으로부터 표제 화합물 (0.91 g)을 유리로서 제조하였다. 조 생성물을 바이오테이지 컴패니언™에서의 크로마토그래피 (12 g의 컬럼, 10%에서 40%까지의 이소헥산 중 EtOAc)에 의해 정제하였다.

[1331] LCMS (방법 A): 2.41분, 408/410 [M+H]⁺

[1332] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.93 (dd, 1 H), 7.58 (dd, 1 H), 7.47 (td, 1 H), 7.43-7.29 (m, 8 H), 6.34 (d, 1 H), 5.34 (d, 1 H), 5.04 (bt, 1 H), 4.14 (m, 1 H), 3.17 (m, 2 H), 1.25 (m, 1 H), 1.15 (m, 1 H), 1.00

(m, 1 H), 0.80 (d, 3 H), 0.79 (d, 3 H),

- [1333] (S)-N-(1-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)-3-메틸부탄-2-일)-2-메틸-4-페닐티아졸-5-카르복스아미드 (실시예 6)의 제조



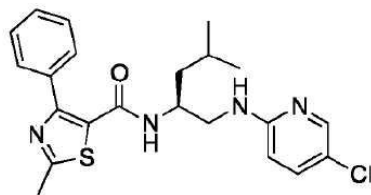
[1334]

- [1335] 경로 1에 대하여 설명한 방법을 이용하여 중간체 5 (0.20 g, 0.66 mmol) 및 5-클로로피리딘-2-아민 (68 mg, 0.53 mmol)으로부터 표제 화합물 (53 mg)을 유리로서 제조하였다. 조 생성물을 바이오테이지 컴패니언™에서의 크로마토그래피 (40 g의 컬럼, 10%에서 40%까지의 이소헥산 중 EtOAc)에 의해 정제하고, 그 후, 바이오테이지 컴패니언™에서의 크로마토그래피 (40 g의 컬럼, 디에틸 에테르)에 의해 추가로 정제하였다.

- [1336] LCMS (방법 A): 2.17분, 415/417 [M+H]⁺

- [1337] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.04 (d, 1 H), 7.92 (dd, 1 H), 7.67-7.72 (m, 2 H), 7.43 (dd, 1 H), 7.39-7.34 (bm, 3 H), 6.67 (t, 1 H), 6.54 (dd, 1 H), 3.97 (m, 1 H), 3.37 (m, 1 H), 3.24 (m, 1 H), 2.69 (s, 3 H), 1.81 (m, 1 H), 0.87 (d, 3 H), 0.80 (d, 3 H).

- [1338] (S)-N-(1-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)-4-메틸펜탄-2-일)-2-메틸-4-페닐티아졸-5-카르복스아미드 (실시예 7)의 제조



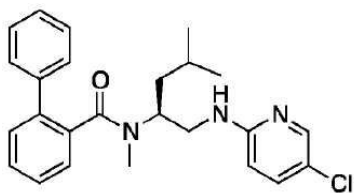
[1339]

- [1340] 경로 1에 대하여 설명한 방법을 이용하여 중간체 6 (0.26 g, 0.82 mmol) 및 5-클로로피리딘-2-아민 (0.11 g, 0.88 mmol)으로부터 표제 화합물 (71 mg)을 겔로서 제조하였다. 조 생성물을 바이오테이지 컴패니언™에서의 크로마토그래피 (40 g의 컬럼, 디에틸 에테르)에 의해 정제하였다.

- [1341] LCMS (방법 A): 2.32분, 429 [M+H]⁺

- [1342] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.85 (d, 1 H), 7.59 (dd, 1 H), 7.39-7.32 (m, 2 H), 7.10 (dd, 1 H), 7.06-6.99 (m, 3 H), 6.45 (t, 1 H), 6.20 (dd, 1 H), 3.82 (bm, 1 H), 2.94 (m, 2 H), 2.37 (s, 3 H), 1.23 (m, 1 H), 1.02 (m, 1 H), 0.92 (m, 1 H), 0.53 (d, 6 H).

- [1343] (S)-N-(1-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)-4-메틸펜탄-2-일)-N-메틸-[1,1'-비페닐]-2-카르복스아미드 (실시예 8)의 제조



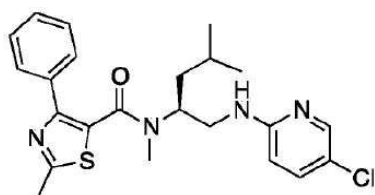
[1344]

- [1345] 경로 1에 대하여 설명한 방법을 이용하여 중간체 7 (0.46 g, 1.47 mmol) 및 5-클로로피리딘-2-아민 (0.17 g, 1.32 mmol)으로부터 표제 화합물 (94 mg)을 제조하였다. 조 생성물을 바이오테이지 컴패니언™에서의 크로마토그래피 (12 g의 컬럼, 디에틸 에테르)에 의해 정제하였다.

[1346] LCMS (방법 A): 2.72분, 422/424 [M+H]⁺

[1347] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.15-8.04 (m, 0.61 H), 7.96 (d, 0.05 H), 7.79 (d, 0.12 H), 7.73-7.43 (m, 9.76 H), 7.40 (bm, 0.12 H), 7.14-7.04 (m, 0.6 H), 7.00 (bt, 0.54 H), 6.94 (td, 0.13 H), 6.86 (dd, 0.15 H), 6.79 (bm, 0.05 H), 6.72 (d, 0.65 H), 6.62 (bd, 0.12 H), 6.53 (d, 0.05 H), 6.35 (bm, 0.05 H), 4.97 (bm, 0.6 H), 4.80 (bs, 0.05 H), 3.63-3.45 (m, 1 H), 3.38 (m, 0.84 H), 3.13 (m, 0.15 H), 3.00 (m, 0.18 H), 2.89 (s, 0.6 H), 2.84 (s, 0.15 H), 2.61 (s, 0.45 H), 2.46 (s, 1.8 H), 1.84 (bm, 0.12 H), 1.65 (bm, 0.21 H), 1.42 (bm, 0.3 H), 1.32 (bm, 0.87 H), 1.15 (bm, 0.6 H), 1.04 (bm, 0.87 H), 0.94-0.79 (m, 4.08 H), 0.79-0.70 (dd, 1.8 H), 0.67 (d, 0.15 H), -0.00 (m, 0.18 H).

[1348] (S)-N-(1-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)-4-메틸헵탄-2-일)-N,2-디메틸-4-페닐티아졸-5-카르복스아미드 (실시예 9)의 제조



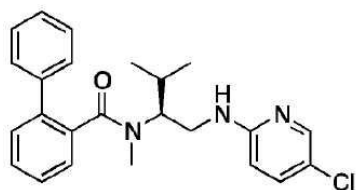
[1349]

[1350] 경로 1에 대하여 설명한 방법을 이용하여 중간체 8 (0.26 g, 0.8 mmol) 및 5-클로로피리딘-2-아민 (94 mg, 0.73 mmol)으로부터 표제 화합물 (69 mg)을 검으로서 제조하였다. 조 생성물을 바이오테이지 컴패니언TM에서의 크로마토그래피 (12 g의 컬럼, 디에틸 에테르)에 의해 정제하고, 그 후, 바이오테이지 컴패니언TM에서의 크로마토그래피 (12 g의 컬럼, tBME)에 의해 추가로 정제하였다.

[1351] LCMS (방법 A): 2.60분, 443/445 [M+H]⁺

[1352] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.94 (dd, 0.5 H), 7.75 (dd, 0.5 H), 7.69-7.63 (m, 2 H), 7.47-7.40 (m, 2 H), 7.40-7.32 (m, 2 H), 6.96 (t, 0.5 H), 6.86 (t, 0.5 H), 6.53 (dd, 0.5 H), 6.48 (dd, 0.5 H), 4.90 (bm, 0.5 H), 3.81 (m, 0.5 H), 3.50-3.42 (m, 0.5 H), 3.42-3.35 (m, 0.5 H), 3.27 (m, 0.5 H), 2.93 (m, 0.5 H), 2.89 (s, 1 H), 2.69 (s, 1 H), 2.53 (s, 1.5 H), 2.52 (s, 1.5 H), 1.48 (m, 0.5 H), 1.41-1.15 (m, 2 H), 0.94 (d, 1.5 H), 0.88 (d, 1.5 H), 0.56 (m, 0.5 H), 0.51 (d, 2 H), 0.45 (d, 2 H).

[1353] (S)-N-(1-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)-3-메틸부탄-2-일)-N-메틸-[1,1'-비페닐]-2-카르복스아미드 (실시예 10)의 제조



[1354]

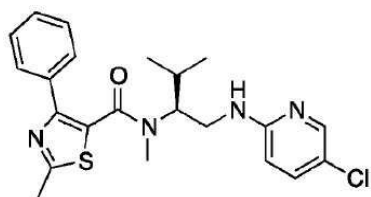
[1355] 경로 1에 대하여 설명한 방법을 이용하여 중간체 9 (0.38 g, 1.3 mmol) 및 5-클로로피리딘-2-아민 (94 mg, 0.73 mmol)으로부터 표제 화합물 (52 mg)을 제조하였다. 조 생성물을 바이오테이지 컴패니언TM에서의 크로마토그래피 (12 g의 컬럼, tBME)에 의해 정제하였다.

[1356] LCMS (방법 A): 2.58분, 408/410 [M+H]⁺

[1357] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.68 (d, 0.82 H), 7.60 (bd, 0.18 H), 7.54 (d, 0.18 H), 7.38 (dd, 0.18 H), 7.30 (bdd, 0.18 H), 7.28-6.98 (m, 8.82 H), 6.77-6.66 (m, 0.82 H), 6.58-6.47 (bm, 0.82 H), 6.34-6.19 (bm, 0.82 H), 6.10 (bd, 0.18 H), 4.09 (bm, 0.36 H), 3.92 (bs, 0.18 H), 3.39-3.20 (bm, 0.82 H), 3.10-3.01 (bm, 0.82 H), 2.83-2.82 (m, 0.18 H), 2.66-2.59 (td, 0.18 H), 2.51 (s, 0.36 H), 2.12 (s, 2.02 H), 1.72 (bs, 0.18 H), 1.32 (bs, 0.82 H), 1.11-1.04 (bm, 0.18 H), 1.00 (bm, 0.18 H), 0.74 (bs, 0.36 H),

0.66 (d, 2.46 H), 0.55 (bs, 0.18 H), 0.49 (bm, 0.18 H), 0.42 (d, 0.54 H), -0.01 (d, 2.46 H), -0.42 (d, 0.54 H).

[1358] (S)-N-(1-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)-3-메틸부탄-2-일)-N,2-디메틸-4-페닐티아졸-5-카르복스아미드 (실시예 11)의 제조



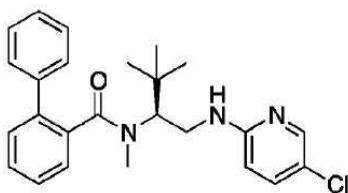
[1359]

[1360] 경로 1에 대하여 설명한 방법을 이용하여 중간체 10 (0.40 g, 1.26 mmol) 및 5-클로로피리딘-2-아민 (98 mg, 0.77 mmol)으로부터 표제 화합물 (45 mg)을 검으로서 제조하였다. 조 생성물을 바이오테이지 컴패니언™에서의 크로마토그래피 (12 g의 컬럼, tBME)에 의해 정제하였다.

[1361] LCMS (방법 A): 2.40분, 429/431 [M+H]⁺

[1362] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 374 K) 7.93 (bs, 1 H), 7.79-7.67 (m, 2 H), 7.46-7.28 (m, 4 H), 6.64-6.36 (bs, 1 H), 6.33-6.13 (bm, 1 H), 4.42 (bs, 0.5 H), 3.61-3.41 (m, 2 H), 2.67 (bs, 6 H), 1.91 (bs, 0.5 H), 1.15-0.68 (bm, 6 H), 0.46 (bm, 1 H).

[1363] (S)-N-(1-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)-3,3-디메틸부탄-2-일)-N-메틸-[1,1'-비페닐]-2-카르복스아미드 (실시예 12)의 제조



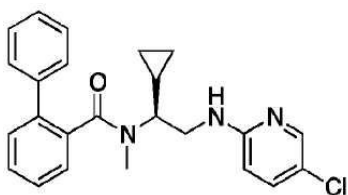
[1364]

[1365] 경로 1에 대하여 설명한 방법을 이용하여 중간체 11 (0.30 g, 0.95 mmol) 및 5-클로로피리딘-2-아민 (0.12 g, 0.92 mmol)으로부터 표제 화합물 (59 mg)을 고형물로서 제조하였다. 조 생성물을 예비 HPLC (워터스, 산성 (0.1% 포름산), 워터스 엑스-브리지 프랩-C18, 5 μm, 19x50 mm 컬럼, 5%에서 95%까지의 물 중 MeCN)에 의해 정제하였다.

[1366] LCMS (방법 A): 2.71분, 422 [M+H]⁺

[1367] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 374 K) 8.40 (s, 0.1 H), 7.98 (bm, 0.1 H), 7.94 (d, 0.9 H), 7.89 (bm, 0.1 H), 7.83 (bm, 0.1 H), 7.58 (bm, 0.2 H), 7.50-7.24 (m, 9.4 H), 7.07 (bs, 0.9 H), 6.52 (d, 0.9 H), 5.99 (bm, 0.3 H), 4.68 (bs, 0.9 H), 3.65-3.39 (m, 1.8 H), 2.96 (bs, 0.1 H), 2.84 (bs, 0.1 H), 2.60 (bs, 0.1 H), 2.55 (bs, 2.7 H), 2.46 (bs, 0.3 H), 0.85 (bs, 8.1 H), 0.62 (bs, 0.9 H).

[1368] (S)-N-(2-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)-1-시클로프로필에틸)-N-메틸-[1,1'-비페닐]-2-카르복스아미드 (실시예 13)의 제조



[1369]

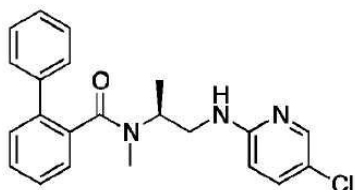
[1370] 경로 1에 대하여 설명한 방법을 이용하여 중간체 12 (0.67 g, 2.3 mmol) 및 5-클로로피리딘-2-아민 (0.29 g, 2.3 mmol)으로부터 표제 화합물 (0.16 g)을 제조하였다. 조 생성물을 예비 HPLC (워터스, 산성 (0.1% 포름산),

위터스 엑스-브리지 프롭-C18, 5 μ m, 19x50 mm 컬럼, 5%에서 95%까지의 물 중 MeCN)에 의해 정제하였다

[1371] LCMS (방법 A): 2.38분, 406 [M+H]⁺

[1372] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 374 K) 8.05 (s, 0.2 H), 7.72 (s, 0.8 H), 7.55 (s, 0.2 H), 7.35-7.06 (m, 9 H), 6.92 (m, 1 H), 6.29 (d, 0.8 H), 6.12 (bd, 0.2 H), 5.95 (bs, 0.8 H), 3.63 (m, 0.8 H), 3.25 (m, 2 H), 3.08 (bm, 0.2 H), 2.68 (bm, 1 H), 2.65 (bs, 0.6 H), 2.35 (s, 2.4 H), 0.66 (bm, 0.8 H), 0.28 (m, 1 H), 0.04 (m, 1.2 H), -0.30 (bm, 1 H).

[1373] (S)-N-(1-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)프로판-2-일)-N-메틸-[1,1'-비페닐]-2-카르복사미드 (실시예 14)의 제조



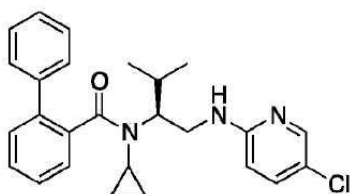
[1374]

[1375] 경로 1에 대하여 설명한 방법을 이용하여 중간체 13 (0.48 g, 1.8 mmol) 및 5-클로로피리딘-2-아민 (0.23 g, 1.8 mmol)으로부터 표제 화합물 (0.17 g)을 검으로서 제조하였다. 조 생성물을 바이오테이지 컴패니언TM에서의 크로마토그래피 (40 g의 컬럼, 0%에서 100%까지의 이소헥산 중 EtOAc)에 의해 정제하였다.

[1376] LCMS (방법 A): 2.09분, 380/382 [M+H]⁺

[1377] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 374 K) 7.93 (bs, 0.4 H), 7.71 (bs, 0.49 H), 7.54-7.28 (m, 8.58 H), 7.22 (bm, 0.76 H), 7.04 (bm, 0.78 H), 6.52 (bd, 0.49 H), 6.40 (bd, 0.68 H), 6.22 (bs, 0.82 H), 4.65 (bm, 0.45 H), 3.60 (bm, 0.64 H), 3.27 (bm, 0.74 H), 3.12 (bm, 0.46 H), 3.04-2.85 (bm, 0.82 H), 2.70 (bs, 1.2 H), 2.55 (m, 0.18 H), 2.46 (bs, 0.3 H), 2.42 (bs, 1.02 H), 0.91 (bm, 1.9 H), 0.32 (bs, 1.29 H).

[1378] (S)-N-(1-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)-3-메틸부탄-2-일)-N-시클로프로필-[1,1'-비페닐]-2-카르복사미드 (실시예 15)의 제조



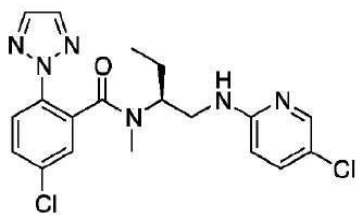
[1379]

[1380] 경로 1에 대하여 설명한 방법을 이용하여 중간체 14 (0.36 g, 1.1 mmol) 및 5-클로로피리딘-2-아민 (0.14 g, 1.1 mmol)으로부터 표제 화합물 (0.12 g)을 검으로서 제조하였다. 조 생성물을 바이오테이지 컴패니언TM에서의 크로마토그래피 (40 g의 컬럼, 0%에서 70%까지의 이소헥산 중 EtOAc)에 의해 정제하였다.

[1381] LCMS (방법 A): 2.79분, 434/436 [M+H]⁺

[1382] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 374 K) 7.94 (d, 1 H), 7.54-7.28 (m, 10 H), 6.45 (d, 1 H), 5.91 (bs, 1 H), 3.74-3.48 (bm, 3 H), 2.30-2.11 (m, 2 H), 0.95 (d, 3 H), 0.57 (d, 3 H), 0.37-0.15 (m, 4 H).

[1383] 경로 2: (S)-5-클로로-N-(1-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)부탄-2-일)-N-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤즈아미드 (실시예 16)의 제조에 의해 예시되는 아마이드 커플링에 의한 실시예의 전형적인 제조 절차



[1384]

[1385]

무수 DMF (2 mL) 중 5-클로로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조산 (91 mg, 0.41 mmol) [국제 공개 제 2011/050198호에 기술된 바와 같이 제조함], 중간체 15 (0.12 g, 0.37 mmol) 및 DIPEA (0.32 mL, 1.8 mmol)의 용액에 HATU (0.15 g, 0.41 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 하룻밤 교반시켰다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고, 잔사를 메탄올 (10 mL)에 용해시켰다. 이것을 SCX 수지 카트리지를 이용한 이온 교환 크로마토그래피 (2 g의 컬럼, 10배 컬럼 부피의 메탄올로 세척하고, 그 후, 2% 메탄올성 암모니아로 용출시킴)에 의해 정제하였다. 조 생성물을 바이오테이지 컴패니언™에서의 크로마토그래피 (12 g의 컬럼, 0%에서 5%까지의 DCM 중 암모니아 용액)에 의해 추가로 정제하여 표제 화합물 (43 mg)을 생성하였다.

[1386]

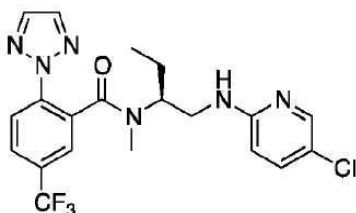
LCMS (방법 A): 2.26분, 419/421 [M+H]⁺

[1387]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.11 (m, 1.21 H), 8.06 (s, 0.76 H), 8.00 (bm, 0.18 H), 7.96 (bd, 0.42 H), 7.89 (bd, 0.42 H), 7.77 (d, 0.29 H), 7.72 (d, 0.33 H), 7.71-7.61 (m, 0.65 H), 7.51-7.37 (m, 1.4 H), 7.27 (dd, 0.1 H), 7.04 (d, 0.9 H), 6.98 (m, 0.65 H), 6.88 (s, 0.1 H), 6.65 (s, 0.1 H), 6.64-6.53 (bm, 0.84 H), 6.49 (d, 0.35 H), 6.45 (dd, 0.1 H), 6.23 (d, 0.1 H), 6.13 (bs, 0.1 H), 4.62 (bm, 0.48 H), 4.45 (bs, 0.12 H), 3.63 (bs, 0.1 H), 3.56-3.35 (m, 1.65 H), 3.32-3.31 (m, 0.9 H), 3.12-2.95 (m, 0.4 H), 2.87 (s, 0.24 H), 2.80 (s, 0.75 H), 2.66 (s, 1.59 H), 1.64 (bm, 0.27 H), 1.55 (m, 0.87 H), 1.36 (s, 0.42 H), 1.27 (m, 0.3 H), 0.95 (t, 1.65 H), 0.83 (t, 0.21 H), 0.75 (m, 0.27 H), 0.47 (t, 0.78 H).

[1388]

(S)-N-(1-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)부탄-2-일)-N-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드 (실시예 17)의 제조



[1389]

[1390]

경로 2에 대하여 설명한 방법을 이용하여 2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)-5-(트리플루오로메틸)벤조산 (50 mg, 0.19 mmol) [국제 공개 제2012/085857호에 기술된 바와 같이 제조함] 및 중간체 15 (63 mg, 0.19 mmol)로부터 표제 화합물 (39 mg)을 검으로서 제조하였다. 조 생성물을 바이오테이지 컴패니언™에서의 크로마토그래피 (12 g의 컬럼, 0%에서 10%까지의 DCM 중 메탄올)에 의해 정제하였다.

[1391]

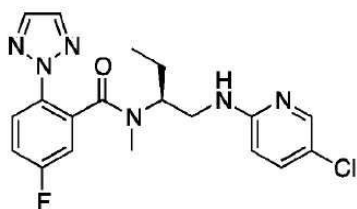
LCMS (방법 A): 2.41분, 453/455 [M+H]⁺

[1392]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.34 (dd, 0.12 H), 8.16-8.11 (m, 0.88 H), 8.07-7.92 (s, 0.25 H), 8.14 (m, 1.44 H), 8.00 (m, 1.64 H), 7.82 (ddd, 0.25 H), 7.71 (bs, 0.12 H), 7.69 (d, 0.27 H), 7.65 (bd, 0.12 H), 7.60 (dd, 0.10 H), 7.51-7.38 (m, 1.44 H), 7.35 (dd, 0.25 H), 7.26 (dd, 0.10 H), 7.03 (t, 0.51 H), 6.91 (t, 0.24 H), 6.70-6.95 (m, 0.23 H), 6.57 (dd, 0.65 H), 6.44 (dd, 0.25 H), 6.21 (dd, 0.14 H), 4.67 (bm, 0.59 H), 4.48 (bm, 0.16 H), 3.64-3.35 (m, 1.71 H), 3.26-3.11 (m, 0.45 H), 3.06 (m, 0.26 H), 2.91 (s, 0.30 H), 2.84 (s, 0.75 H), 2.64 (m, 1.95 H), 1.67 (m, 0.33 H), 1.56 (m, 1.25 H), 1.30 (m, 0.25 H), 0.99 (m, 1.95 H), 0.81 (m, 0.30 H), 0.46 (t, 0.75 H).

[1393]

(S)-N-(1-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)부탄-2-일)-5-플루오로-N-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤즈아미드 (실시예 18)의 제조



[1394]

[1395]

경로 2에 대하여 설명한 방법을 이용하여 5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조산 (75 mg, 0.33 mmol) [국제 공개 제2012/145581호에 기술된 바와 같이 제조함] 및 중간체 15 (70 mg, 0.36 mmol)로부터 표제 화합물 (115 mg)을 검으로서 제조하였다. 조 생성물을 바이오테이지 컴패니언™에서의 크로마토그래피 (12 g의 컬럼, 0%에서 60%까지의 이소헥산 중 EtOAc)에 의해 정제하였다.

[1396]

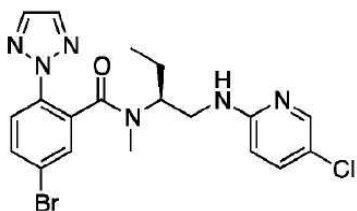
LCMS (방법 A): 2.09분, 403/405 [M+H]⁺

[1397]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.09 (bm, 1.12 H), 8.03 (bs, 0.8 H), 7.96 (bs, 0.5 H), 7.88 (bm, 0.52 H), 7.76 (dd, 0.42 H), 7.70 (d, 0.4 H), 7.53-7.34 (bm, 1.62 H), 7.34-7.19 (bm, 0.83 H), 6.96 (bm, 1.27 H), 6.80 (dd, 0.85 H), 6.58 (d, 0.28 H), 6.48 (d, 0.28 H), 6.25 (d, 0.11 H), 4.61 (t, 0.45 H), 4.46 (bs, 0.10 H), 3.64 (bs, 0.15 H), 3.41 (m, 1.32 H), 3.29 (m, 0.63 H), 3.10-2.84 (m, 0.45 H), 2.85 (s, 0.10 H), 2.79 (s, 0.81 H), 2.70 (s, 0.36 H), 2.67 (bs, 1.73 H), 1.72-1.46 (m, 1.30 H), 1.35-1.20 (m, 0.45 H), 0.93 (t, 1.73 H), 0.84 (bt, 0.32 H), 0.74 (m, 0.25 H), 0.48 (t, 0.85 H).

[1398]

(S)-5-브로모-N-(1-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)부탄-2-일)-N-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤즈아미드 (실시예 19)의 제조



[1399]

[1400]

경로 2에 대하여 설명한 방법을 이용하여 5-브로모-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조산 (97 mg, 0.36 mmol) [국제 공개 제2008/147518호에 기술된 바와 같이 제조함] 및 중간체 15 (70 mg, 0.33 mmol)로부터 표제 화합물 (59 mg)을 검으로서 제조하였다. 조 생성물을 바이오테이지 컴패니언™에서의 크로마토그래피 (12 g의 컬럼, 0%에서 70%까지의 이소헥산 중 EtOAc)에 의해 정제하였다.

[1401]

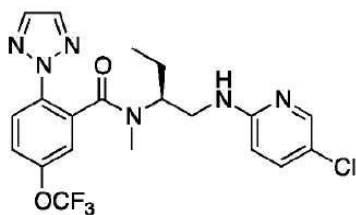
LCMS (방법 A): 2.36분, 463/465 [M+H]⁺

[1402]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.16-8.11 (m, 0.82 H), 8.10 (s, 0.15 H), 8.09-7.99 (m, 1 H), 7.96 (m, 0.52 H), 7.92 (bd, 0.07 H), 7.86-7.73 (m, 1.44 H), 7.71 (d, 0.28 H), 7.65 (d, 0.07 H), 7.61 (dd, 0.28 H), 7.58 (bs, 0.12 H), 7.50 (d, 0.09 H), 7.49-7.39 (m, 1 H), 7.27 (dd, 0.06 H), 7.23-7.18 (m, 0.85 H), 7.02-6.92 (m, 0.92 H), 6.63-6.53 (d, 1 H), 6.49 (d, 0.24 H), 6.23 (d, 0.09 H), 4.62 (bm, 0.51 H), 4.45 (bm, 0.2 H), 3.63 (bm, 0.06 H), 3.56-3.33 (m, 1.35 H), 3.28 (m, 0.28 H), 3.23-3.07 (bm, 0.21 H), 3.02 (m, 0.27 H), 2.87 (s, 0.18 H), 2.80 (s, 0.81 H), 2.70 (s, 0.21 H), 2.66 (bs, 1.86 H), 1.65 (bm, 0.3 H), 1.55 (m, 0.99 H), 1.34-1.21 (m, 0.5 H), 0.99-0.91 (t, 1.92 H), 0.84 (m, 0.27 H), 0.76 (m, 0.29 H), 0.47 (t, 0.79 H).

[1403]

(S)-N-(1-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)부탄-2-일)-N-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)-5-(트리플루오로메톡시)벤즈아미드 (실시예 20)의 제조



[1404]

[1405]

경로 2에 대하여 설명한 방법을 이용하여 2-(2*H*-1,2,3-트리아졸-2-일)-5-(트리플루오로메톡시)벤조산 (98 mg, 0.36 mmol) [국제 공개 제2012/085857호에 기술된 바와 같이 제조함] 및 중간체 15 (70 mg, 0.33 mmol)로부터 표제 화합물 (110 mg)을 고형물로서 제조하였다. 조 생성물을 바이오테이지 컴패니언™에서의 크로마토그래피 (12 g의 컬럼, 0%에서 60%까지의 이소헥산 중 EtOAc)에 의해 정제하였다.

[1406]

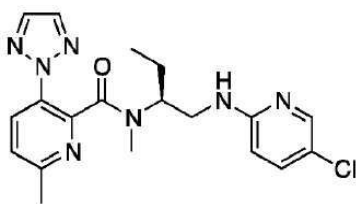
LCMS (방법 A): 2.47분, 469/471 [M+H]⁺

[1407]

¹H NMR 400 MHz, DMSO-d₆) 8.18 (d, 0.11 H), 8.13 (m, 0.82 H), 8.12-8.05 (m, 1.25 H), 8.00 (d, 0.51 H), 7.95 (bd, 0.45 H), 7.90 (d, 0.09 H), 7.72 (dd, 0.27 H), 7.63 (m, 0.92 H), 7.41 (m, 1.48 H), 7.34 (bd, 0.09 H), 7.27 (dd, 0.09 H), 6.98 (m, 1.53 H), 6.55 (m, 1.3 H), 6.22 (d, 0.09 H), 4.63 (bm, 0.46 H), 4.46 (bm, 0.1 H), 3.64 (bm, 0.09 H), 3.57-3.33 (m, 1.51 H), 3.28 (m, 0.35 H), 3.20 (m, 0.09 H), 3.16-2.95 (m, 0.27 H), 2.87 (s, 0.24 H), 2.81 (s, 0.81 H), 2.66 (m, 1.95 H), 1.65 (bs, 0.24 H), 1.55 (m, 1.11 H), 1.29 (m, 0.39 H), 0.96 (t, 1.83 H), 0.91-0.77 (m, 0.63 H), 0.47 (t, 0.93 H).

[1408]

(*S*)-*N*-(1-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)부탄-2-일)-*N*,6-디메틸-3-(2*H*-1,2,3-트리아졸-2-일)피롤린아미드 (실시예 21)의 제조



[1409]

[1410]

경로 2에 대하여 설명한 방법을 이용하여 6-메틸-3-(2*H*-1,2,3-트리아졸-2-일)피롤린산 (87 mg, 0.36 mmol) [국제 공개 제2010/063662호에 기술된 바와 같이 제조함] 및 중간체 15 (70 mg, 0.33 mmol)로부터 표제 화합물 (42 mg)을 검으로서 제조하였다. 조 생성물을 예비 HPLC (워터스, 산성 (0.1% 포름산), 워터스 엑스-브리지 프레임-C18, 5 μm, 19x50 mm 컬럼, 35%에서 65%까지의 물 중 MeCN)에 의해 정제하였다.

[1411]

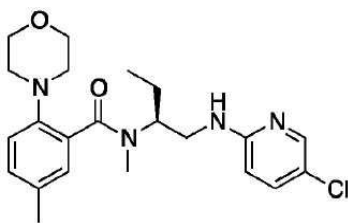
LCMS (방법 A): 1.79분 및 1.98분에서 2개의 피크, 400/402 [M+H]⁺

[1412]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.24 (d, 0.5 H), 8.22 (d, 0.5 H), 8.12 (m, 2 H), 7.99 (dd, 0.5 H), 7.73 (d, 0.5 H), 7.51 (dd, 0.5 H), 7.48 (dd, 0.5 H), 7.46 (dd, 0.5 H), 7.34 (dd, 0.5 H), 6.79 (bt, 0.5 H), 6.60 (t, 0.5 H), 6.55 (dd, 0.5 H), 6.34 (d, 0.5 H), 4.54 (m, 0.5 H), 3.65 (m, 0.5 H), 3.34-3.21 (m, 2 H), 2.85 (s, 1.5 H), 2.71 (s, 1.5 H), 2.56 (s, 1.5 H), 2.48 (s, 1.5 H), 1.71-1.38 (m, 2 H), 0.95 (t, 1.5 H), 0.77 (t, 1.5 H).

[1413]

(*S*)-*N*-(1-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)부탄-2-일)-*N*,5-디메틸-2-모르폴리노벤즈아미드 (실시예 22)의 제조



[1414]

[1415]

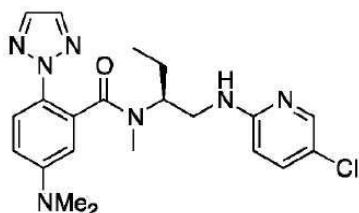
경로 2에 대하여 설명한 방법을 이용하여 중간체 27 (90 mg, 0.41 mmol) 및 중간체 15 (120 mg, 0.41 mmol)로

부터 표제 화합물 (54 mg)을 유리로서 제조하였다. 조 생성물을 바이오테이지 컴패니언™에서의 크로마토그래피 (12 g의 컬럼, 0%에서 5%까지의 DCM 중 암모니아 용액)에 의해 정제하였다.

[1416] LCMS (방법 A): 2.21분, 417/419 [M+H]⁺

[1417] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 374 K) 7.95 (bd, 0.6 H), 7.83 (bs, 0.35 H), 7.77 (bs, 0.35 H), 7.42 (dd, 0.6 H), 7.35 (dd, 0.42 H), 7.14 (dd, 0.58 H), 7.06-6.99 (m, 0.99 H), 6.93 (bd, 0.35 H), 6.88 (bd, 0.35 H), 6.64 (bs, 0.35 H), 6.58 (d, 0.66 H), 6.45 (d, 0.54 H), 6.38 (bt, 0.51 H), 6.24 (bs, 0.35 H), 4.67 (bs, 0.7 H), 3.77-3.32 (bm, 6.72 H), 3.29-2.98 (bm, 2.09 H), 2.87-2.66 (s, 1.1 H), 2.74 (bm, 1.05 H), 2.59 (bm, 2.28 H), 2.25 (bs, 2.04 H), 2.00 (s, 0.65 H), 1.64 (bm, 2.01 H), 1.00 (bt, 1.95 H), 0.86 (bt, 1.05 H), 0.74 (bm, 0.36 H).

[1418] (S)-N-(1-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)부탄-2-일)-5-(디메틸아미노)-N-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤즈아미드 (실시에 23)의 제조



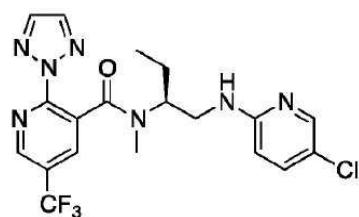
[1419]

[1420] 경로 2에 대하여 설명한 방법을 이용하여 중간체 16 (84 mg, 0.62 mmol) 및 중간체 15 (117 mg, 0.36 mmol)로부터 표제 화합물 (45 mg)을 검으로서 제조하였다. 조 생성물을 바이오테이지 컴패니언™에서의 크로마토그래피 (12 g의 컬럼, 0%에서 10%까지의 DCM 중 메탄올)에 의해 정제하였다.

[1421] LCMS (방법 A): 2.18분, 428/430 [M+H]⁺

[1422] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.03-7.96 (bm, 0.60 H), 7.96-7.93 (bm, 0.83 H), 7.92 (s, 0.15 H), 7.91 (bs, 0.72 H), 7.80 (d, 0.12 H), 7.74 (d, 0.12 H), 7.72-7.64 (m, 0.43 H), 7.56 (bd, 0.43 H), 7.51-7.47 (dd, 0.45 H), 7.47-7.38 (dd, 0.52 H), 7.33 (dd, 0.13 H), 7.30 (dd, 0.22 H), 6.98-6.78 (m, 1.50 H), 6.73 (d, 0.03 H), 6.67 (dd, 0.33 H), 6.60-6.40 (m, 1.20 H), 6.43 (d, 0.35 H), 6.38 (d, 0.35 H), 6.26 (m, 0.52 H), 4.63 (bm, 0.50 H), 4.48 (bs, 0.15 H), 3.76 (bm, 0.13 H), 3.52 (bm, 0.56 H), 3.40 (bm, 0.80 H), 3.31 (bm, 0.50 H), 3.08 (m, 0.12 H), 3.03-2.94 (m, 1.86 H), 2.91 (bs, 2.32 H), 2.84 (s, 1.24 H), 2.82 (s, 0.30 H), 2.75 (s, 0.80 H), 2.63 (m, 1.86 H), 2.19 (s, 0.15 H), 1.62 (m, 0.48 H), 1.50 (m, 0.84 H), 1.36 (s, 0.84 H), 1.30-1.17 (bm, 0.55 H), 0.90 (bm, 2.13 H), 0.51 (bm, 0.87 H).

[1423] (S)-N-(1-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)부탄-2-일)-N-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)-5-(트리플루오로메틸)니코틴아미드 (실시에 24)의 제조



[1424]

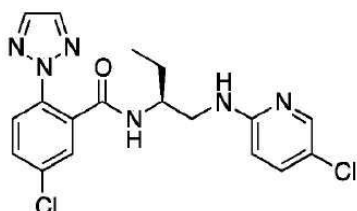
[1425] 경로 2에 대하여 설명한 방법을 이용하여 중간체 17 (93 mg, 0.36 mmol) 및 중간체 15 (70 mg, 0.33 mmol)로부터 표제 화합물 (49 mg)을 고휘물로서 제조하였다. 조 생성물을 예비 HPLC (워터스, 산성 (0.1% 포름산), 워터스 엑스-브리지 프랩-C18, 5 μm, 19x50 mm 컬럼, 20%에서 50%까지의 물 중 MeCN)에 의해 정제하였다.

[1426] LCMS (방법 A): 2.14분, 454/456 [M+H]⁺

[1427] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.12-9.04 (bm, 0.75 H), 8.95 (m, 0.27 H), 8.39 (bs, 0.12 H), 8.29 (bd, 0.12

H), 8.27-8.22 (m, 0.81 H), 8.22-8.16 (m, 1.2 H), 8.01 (bdd, 0.9 H), 7.95 (bd, 0.44 H), 7.70 (dd, 0.27 H), 7.62 (dd, 0.09 H), 7.50-7.40 (bdd, 0.63 H), 7.37 (dd, 0.23 H), 7.26 (dd, 0.12 H), 7.04 (bt, 0.47 H), 6.88 (t, 0.3 H), 6.71-6.62 (m, 0.21 H), 6.59-6.53 (d, 0.68 H), 6.45 (dd, 0.27 H), 6.25 (dd, 0.12 H), 4.64 (bm, 0.43 H), 4.41 (bs, 0.15 H), 3.59 (bm, 0.09 H), 3.52-3.35 (m, 1.39 H), 3.19 (m, 0.4 H), 3.10 (m, 0.28 H), 2.92 (s, 0.27 H), 2.85 (s, 0.81 H), 2.72 (m, 1.92 H), 1.67 (bm, 0.21 H), 1.59 (m, 1.23 H), 1.41-1.28 (m, 0.29 H), 0.99 (m, 2.06 H), 0.88 (m, 0.23 H), 0.81 (t, 0.39 H), 0.49 (t, 0.85 H).

[1428] (S)-5-클로로-N-(1-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)부탄-2-일)-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤즈아미드 (실시예 25)의 제조



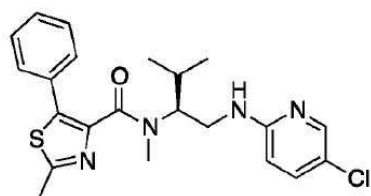
[1429]

[1430] 경로 2에 대하여 설명한 방법을 이용하여 5-클로로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조산 (56 mg, 0.25 mmol) [국제 공개 제2011/050198호에 기술된 바와 같이 제조함] 및 중간체 18 (70 mg, 0.23 mmol)로부터 표제 화합물 (53 mg)을 고형물로서 제조하였다. 조 생성물을 MeCN을 이용한 미분화에 의해 정제하였다.

[1431] LCMS (방법 A): 1.92분, 405/407 [M+H]⁺

[1432] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.34 (d, 1 H), 8.04 (s, 2 H), 7.96 (dd, 1 H), 7.81 (d, 1 H), 7.69 (dd, 1 H), 7.54 (dd, 1 H), 7.43 (d, 1 H), 6.73 (t, 1 H), 6.55 (dd, 1 H), 3.88 (m, 1 H), 3.38 (m, 1 H), 3.28 (m, 1 H), 1.56 (m, 1 H), 1.42 (m, 1 H), 0.92 (m, 3 H).

[1433] (S)-N-(1-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)-3-메틸부탄-2-일)-N,2-디메틸-5-페닐티아졸-4-카르복스아미드 (실시예 26)의 제조



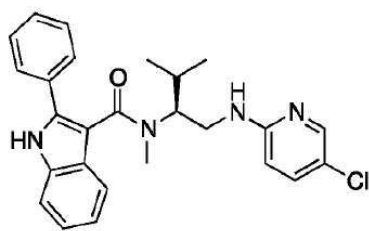
[1434]

[1435] 경로 2에 대하여 설명한 방법을 이용하여 2-메틸-4-페닐티아졸-5-카르복실산 (120 mg, 0.53 mmol) 및 중간체 19 (120 mg, 0.53 mmol)로부터 표제 화합물 (89 mg)을 검으로서 제조하였다. 조 생성물을 예비 HPLC (워터스, 산성 (0.1% 포름산), 워터스 엑스-브리지 프랩-C18, 5 μm, 19x50 mm 컬럼, 5%에서 95%까지의 물 중 MeCN)에 의해 정제하였다.

[1436] LCMS (방법 A): 2.30분, 429 [M+H]⁺

[1437] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 374 K) 8.13 (s, 0.5 H), 7.95 (bs, 1 H), 7.86 (bs, 0.5 H), 7.56-7.43 (m, 1.5 H), 7.43-7.24 (m, 4 H), 6.49 (d, 0.5 H), 6.31 (m, 0.5 H), 6.07 (bs, 0.5 H), 4.39 (m, 0.5 H), 3.67-3.28 (m, 2.5 H), 2.85 (s, 1.5 H), 2.69 (m, 3 H), 2.62 (s, 1.5 H), 1.97 (m, 0.5 H), 1.80 (m, 0.5 H), 1.05 (d, 1.5 H), 0.88 (m, 3 H), 0.64 (d, 1.5 H).

[1438] (S)-N-(1-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)-3-메틸부탄-2-일)-N-메틸-2-페닐-1H-인돌-3-카르복스아미드 (실시예 27)의 제조



[1439]

[1440]

경로 2에 대하여 설명한 방법을 이용하여 2-페닐-1*H*-인돌-3-카르복실산 (300 mg, 0.88 mmol) 및 중간체 19 (200 mg, 0.88 mmol)로부터 표제 화합물 (89 mg)을 고형물로서 제조하였다. 조 생성물을 바이오테이지 컴패니언™에서의 크로마토그래피 (40 g의 컬럼, 0%에서 50%까지의 이소헥산 중 EtOAc)에 의해 제조하였다.

[1441]

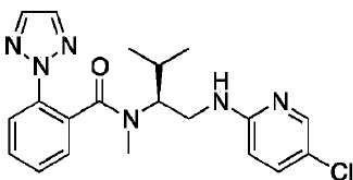
LCMS (방법 A): 2.83분, 447 [M+H]⁺

[1442]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 375 K) 7.95 (bs, 1 H), 7.74 (m, 2 H), 7.48-7.29 (m, 7 H), 7.14 (td, 1 H), 6.98 (t, 1 H), 6.57 (bs, 1 H), 6.24 (bs, 1 H), 4.61 (bm, 1 H), 3.57 (bs, 2 H), 2.67 (bs, 3 H), 1.97 (bs, 1 H), 1.09 (bs, 3 H), 0.96 (bs, 3 H).

[1443]

(*S*)-*N*-(1-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)-3-메틸부탄-2-일)-*N*-메틸-2-(2*H*-1,2,3-트리아졸-2-일)벤즈아미드 (실시예 28)의 제조



[1444]

[1445]

경로 2에 대하여 설명한 방법을 이용하여 2-(2*H*-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조산 (100 mg, 0.53 mmol) 및 중간체 19 (120 mg, 0.53 mmol)로부터 표제 화합물 (91 mg)을 고형물로서 제조하였다. 반응 혼합물을 물에 붓고, 고형물을 여과에 의해 수집하였다. 이것을 바이오테이지 컴패니언™에서의 크로마토그래피 (12 g의 컬럼, 10%에서 70%까지의 이소헥산 중 EtOAc)에 의해 정제하였다.

[1446]

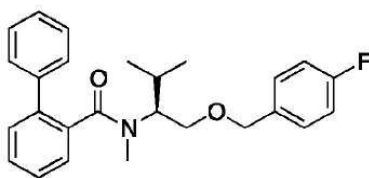
LCMS (방법 A): 2.12분 및 2.21분에서 2개의 피크, 399 [M+H]⁺

[1447]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 375 K) 8.00 (m, 2.8 H), 7.94-7.80 (m, 1 H), 7.58 (td, 1 H), 7.48 (t, 1 H), 7.44 (dd, 1 H), 7.35 (bd, 0.1 H), 7.25 (bd, 1 H), 6.58 (d, 1 H), 6.39 (bm, 0.1 H), 6.16 (bs, 1 H), 4.35 (td, 0.9 H), 3.64 (dt, 0.9 H), 3.50 (m, 1 H), 3.23 (m, 0.1 H), 2.95 (bs, 0.3 H), 2.70 (s, 2.7 H), 2.02 (m, 0.9 H), 1.80 (bm, 0.1 H), 1.08 (d, 2.7 H), 1.01 (d, 3 H), 0.90 (bm, 0.3 H), 0.68 (bm, 0.1 H).

[1448]

경로 3: (*S*)-*N*-(1-((4-플루오로벤질)옥시)-3-메틸부탄-2-일)-*N*-메틸-[1,1'-비페닐]-2-카르복사미드 (실시예 29)의 제조에 의해 예시되는 알코올을 이용한 친핵 치환에 의한 실시예의 전형적인 제조 절차



[1449]

[1450]

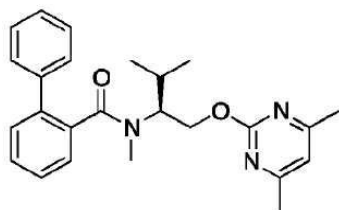
무수 THF (3 mL) 중 중간체 9 (150 mg, 0.50 mmol)의 용액에 수소화나트륨, 오일 중 60% 분산물 (50 mg, 1.3 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 주위 온도에서 30분 동안 교반시켰다. 상기 반응물에 1-(브로모메틸)-4-플루오로벤젠 (240 mg, 1.3 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 주위 온도에서 추가 1시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 물 (2 mL)로 켄칭하고, 조 생성물을 디에틸 에테르 (20 mL) 내로 추출하였다. 합한 유기물을 물 (2x10 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 농축시켰다. 조 생성물을 바이오테이지 컴패니언™

에서의 크로마토그래피 (12 g의 컬럼, 0%에서 100%까지의 EtOAc 중 이소헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻어서 생성하였다 (185 mg).

[1451] LCMS (방법 A): 2.86분, 406 $[M+H]^+$

[1452] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 374 K) 7.69-7.25 (m, 11 H), 7.25-7.11 (m, 2 H), 4.49-4.34 (m, 1.45 H), 4.30 (m, 1 H), 3.59 (dd, 1 H), 3.47 (bm, 0.55 H), 2.97 (m, 1 H), 2.79 (s, 1 H), 2.51 (s, 2 H), 1.89 (bm, 1 H), 0.92 (d, 3 H), 0.67 (bm, 3 H).

[1453] (S)-N-(1-((4,6-디메틸피리미딘-2-일)옥시)-3-메틸부탄-2-일)-N-메틸-[1,1'-비페닐]-2-카르복사미드 (실시예 30)의 제조



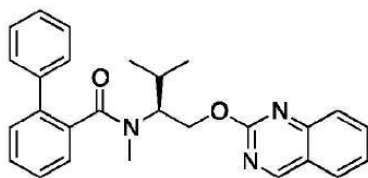
[1454]

[1455] 경로 3에 대하여 설명한 방법을 이용하여 중간체 9 (150 mg, 0.50 mmol) 및 2-클로로-4,6-디메틸피리미딘 (120 mg, 0.84 mmol)으로부터 표제 화합물 (45 mg)을 폼 (foam)으로서 제조하였다. 조 생성물을 바이오테이지 컴퍼니언TM에서의 크로마토그래피 (12 g의 컬럼, 0%에서 100%까지의 이소헥산 중 EtOAc)에 의해 정제하였다.

[1456] LCMS (방법 A): 2.51분, 280 $[M-(4,6-디메틸피리미딘-2-온)+H]^+$

[1457] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 7.60-6.95 (m, 10 H), 4.57-4.47 (d, 0.27 H), 4.47-4.33 (dd, 0.44 H), 4.33-4.12 (bm, 1 H), 4.05-3.94 (d, 0.25 H), 3.63-3.36 (bm, 0.9 H), 3.11 (bd, 0.2 H), 2.84 (bm, 0.1 H), 2.76-2.63 (m, 3 H), 2.45 (s, 3 H), 2.38 (s, 3 H), 1.95 (m, 0.4 H), 1.64 (bs, 0.3 H), 1.50 (bs, 0.14 H), 0.98-0.71 (m, 3 H), 0.67 (d, 0.5 H), 0.62 (d, 0.5 H), 0.54 (d, 0.5 H), 0.27 (d, 1 H), -0.19 (d, 0.5 H).

[1458] (S)-N-메틸-N-(3-메틸-1-(퀴나졸린-2-일옥시)부탄-2-일)-[1,1'-비페닐]-2-카르복사미드 (실시예 31)의 제조



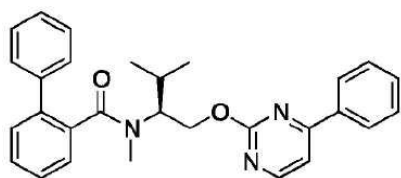
[1459]

[1460] 경로 3에 대하여 설명한 방법을 이용하여 중간체 9 (150 mg, 0.50 mmol) 및 2-클로로퀴나졸린 (180 mg, 1.1 mmol)으로부터 표제 화합물 (105 mg)을 폼으로서 제조하였다. 조 생성물을 바이오테이지 컴퍼니언TM에서의 크로마토그래피 (12 g의 컬럼, 0%에서 100%까지의 이소헥산 중 EtOAc)에 의해 정제하였다.

[1461] LCMS (방법 A): 2.62분, 280 $[M-(퀴나졸린-2-온)+H]^+$

[1462] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 374 K) 9.47-9.38 (bs, 1 H), 8.07 (dd, 1 H), 7.93 (td, 1 H), 7.79 (d, 0.8 H), 7.74 (bd, 0.2 H), 7.62-7.12 (m, 10 H), 4.72-4.42 (m, 3.2 H), 3.28 (bs, 0.2 H), 2.84 (s, 0.6 H), 2.58 (s, 2.4 H), 2.02 (bs, 1.2 H), 1.03 (bd, 2.4 H), 0.78 (bd, 0.6 H), 0.67 (bs, 2.4 H).

[1463] (S)-N-메틸-N-(3-메틸-1-((4-페닐피리미딘-2-일)옥시)부탄-2-일)-[1,1'-비페닐]-2-카르복사미드 (실시예 32)의 제조



[1464]

[1465]

경로 3에 대하여 설명한 방법을 이용하여 중간체 9 (130 mg, 0.4 mmol) 및 2-클로로-4-페닐피리미딘 (210 mg, 1.1 mmol)으로부터 표제 화합물 (98 mg)을 폼으로서 제조하였다. 조 생성물을 바이오테이지 컴패니언™에서의 크로마토그래피 (12 g의 컬럼, 0%에서 100%까지의 이소헥산 중 EtOAc)에 의해 정제하였다.

[1466]

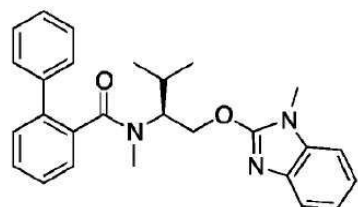
LCMS (방법 A): 2.81분, 280 [M-(4-페닐피리미딘-2-온)+H]⁺

[1467]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 374 K) 8.65 (d, 0.8 H), 8.61 (bs, 0.2 H), 8.18 (td, 1.8 H), 8.12 (bs, 0.6 H), 7.70-7.10 (m, 12.6 H), 4.70-4.41 (m, 3.2 H), 3.27 (bs, 0.4 H), 2.85 (s, 0.6 H), 2.57 (s, 2.4 H), 2.00 (bs, 1.2 H), 1.02 (d, 2.4 H), 0.77 (bd, 0.6 H), 0.66 (bs, 2.2 H).

[1468]

(S)-N-메틸-N-(3-메틸-1-((1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)옥시)부탄-2-일)-[1,1'-비페닐]-2-카르복사미드 (실시예 33)의 제조



[1469]

[1470]

경로 3에 대하여 설명한 방법을 이용하여 중간체 9 (150 mg, 0.50 mmol) 및 2-클로로-1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸 (84 mg, 0.50 mmol)로부터 표제 화합물 (132 mg)을 폼으로서 제조하였다. 조 생성물을 바이오테이지 컴패니언™에서의 크로마토그래피 (12 g의 컬럼, 0%에서 100%까지의 이소헥산 중 EtOAc)에 의해 정제하였다.

[1471]

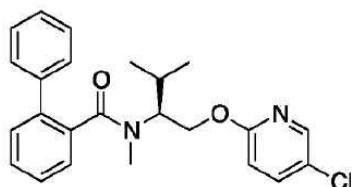
LCMS (방법 A): 2.17분, 280 [M-(1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-온)+H]⁺

[1472]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 374 K) 7.60-7.26 (m, 9.8 H), 7.26-6.96 (m, 3.2 H), 4.69 (dd, 1 H), 4.58 (d, 1 H), 4.42 (bt, 1 H), 3.49 (s, 3 H), 2.87 (s, 0.6 H), 2.58 (s, 2.4 H), 2.02 (bs, 1 H), 1.00 (d, 2.4 H), 0.75 (bd, 0.6 H), 0.63 (bs, 3 H).

[1473]

(S)-N-(1-((5-클로로피리딘-2-일)옥시)-3-메틸부탄-2-일)-N-메틸-[1,1'-비페닐]-2-카르복사미드 (실시예 34)의 제조



[1474]

[1475]

경로 3에 대하여 설명한 방법을 이용하여 중간체 9 (150 mg, 0.50 mmol) 및 2,5-디클로로피리딘 (187 mg, 1.3 mmol)으로부터 표제 화합물 (105 mg)을 폼으로서 제조하였다. 조 생성물을 바이오테이지 컴패니언™에서의 크로마토그래피 (12 g의 컬럼, 0%에서 100%까지의 이소헥산 중 EtOAc)에 의해 정제하였다.

[1476]

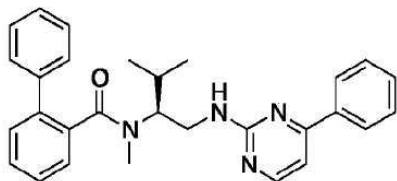
LCMS (방법 A): 2.90분, 280 [M-(5-디클로로피리딘-2-온)+H]⁺

[1477]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 375 K) 8.16 (d, 1 H), 8.09 (bs, 0.1 H), 7.75 (dd, 1 H), 7.55-7.38 (m, 5.1 H), 7.38-7.24 (m, 3 H), 7.19 (d, 0.9 H), 6.77 (d, 0.9 H), 4.37 (bm, 2.7 H), 3.17 (bs, 0.3 H), 2.92 (s, 2.7

H), 2.79 (s, 0.3 H), 1.95 (bs, 1 H), 0.96 (d, 3 H), 0.75-0.54 (bm, 3 H).

[1478] 경로 4: (S)-N-메틸-N-(3-메틸-1-((4-페닐피리미딘-2-일)아미노)부탄-2-일)-[1,1'-비페닐]-2-카르복스아미드 (실시예 35)의 제조에 의해 예시되는 아민을 이용한 친핵 치환에 의한 실시예의 전형적인 제조 절차



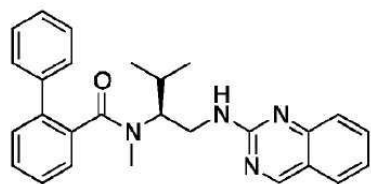
[1479]

[1480] NMP (1 mL) 중 2-클로로-4-페닐피리미딘 (71 mg, 0.37 mmol), 중간체 20 (100 mg, 0.34 mmol) 및 DIPEA (120 μ L, 0.68 mmol)의 혼합물을 130°C에서 3시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 주위 온도까지 냉각시키고, 물 (10 mL)로 희석시켰다. 조 생성물을 디에틸 에테르 (20 mL) 내로 추출하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔사를 바이오테이지 컴패니언™에서의 크로마토그래피 (12 g의 컬럼, 0%에서 100%까지의 이소헥산 중 디에틸 에테르)에 의해 정제하여 표제 화합물을 검으로서 생성하였다 (65 mg).

[1481] LCMS (방법 A): 2.45분 및 2.66분에서 2개의 피크, 451 [M+H]⁺

[1482] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 374 K) 8.36 (d, 0.8 H), 8.30 (bd, 0.2 H), 8.15-8.07 (m, 1.6 H), 7.97 (bm, 0.3 H), 7.56-7.46 (m, 3.92 H), 7.46-7.24 (m, 7.38 H), 7.16-7.05 (m, 1.8 H), 6.33 (bs, 1 H), 4.41 (td, 1 H), 3.71 (m, 1 H), 3.50 (m, 1.1 H), 3.26 (bm, 0.2 H), 2.84 (s, 0.3 H), 2.82 (s, 0.3 H), 2.63 (s, 0.3 H), 2.48 (s, 2.1 H), 1.82 (bm, 0.7 H), 1.00 (d, 2.5 H), 0.78 (bd, 0.5 H), 0.56 (bs, 3 H).

[1483] (S)-N-메틸-N-(3-메틸-1-(퀴나졸린-2-일아미노)부탄-2-일)-[1,1'-비페닐]-2-카르복스아미드 (실시예 36)의 제조



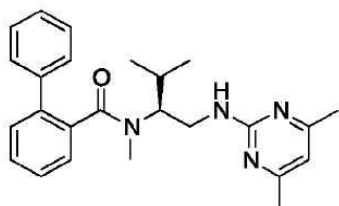
[1484]

[1485] 경로 4에 대하여 설명한 방법을 이용하여 중간체 20 (100 mg, 0.34 mmol) 및 2-클로로퀴나졸린 (61 mg, 0.37 mmol)으로부터 표제 화합물 (67 mg)을 고형물로서 제조하였다. 조 생성물을 바이오테이지 컴패니언™에서의 크로마토그래피 (12 g의 컬럼, 0%에서 100%까지의 이소헥산 중 디에틸 에테르)에 의해 정제하였다.

[1486] LCMS (방법 A): 2.31분, 425 [M+H]⁺

[1487] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 374 K) 9.10 (s, 0.8 H), 9.06 (bs, 0.1 H), 7.80 (dd, 1 H), 7.69 (m, 1 H), 7.53 (bd, 0.3 H), 7.47 (d, 1 H), 7.44-7.33 (m, 6 H), 7.33-7.20 (m, 3 H), 7.14-6.98 (bd, 1 H), 6.52 (bs, 0.8 H), 4.40 (td, 1 H), 3.71 (m, 1 H), 3.55 (m, 1 H), 3.28 (bm, 0.2 H), 2.82 (s, 0.4 H), 2.54 (m, 2.4 H), 1.83 (bm, 1 H), 1.01 (d, 2.4 H), 0.80 (d, 0.6 H), 0.55 (bs, 3 H).

[1488] (S)-N-(1-((4,6-디메틸피리미딘-2-일)아미노)-3-메틸부탄-2-일)-N-메틸-[1,1'-비페닐]-2-카르복스아미드 (실시예 37)의 제조



[1489]

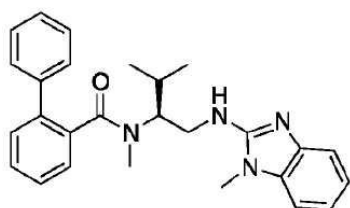
[1490] 경로 4에 대하여 설명한 방법을 이용하여 중간체 20 (150 mg, 0.51 mmol) 및 2-클로로-4,6-디메틸피리미딘 (72

mg, 0.51 mmol)으로부터 표제 화합물 (33 mg)을 겔로서 제조하였다. 조 생성물을 바이오테이지 컴패니언™에서의 크로마토그래피 (40 g의 컬럼, 0%에서 100%까지의 이소헥산 중 EtOAc)에 의해 정제하였다.

[1491] LCMS (방법 A): 1.83분 및 1.98분에서 2개의 피크, 403 [M+H]⁺

[1492] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 374 K) 8.14 (s, 0.45 H), 7.54 (bd, 0.3 H), 7.48-7.27 (m, 7.71 H), 7.08 (bd, 1 H), 6.37 (s, 0.9 H), 6.33 (bs, 0.22 H), 5.93 (bm, 0.42 H), 4.29 (td, 0.7 H), 3.57 (m, 1 H), 3.44 (m, 1 H), 3.19 (bm, 0.2 H), 2.77 (s, 0.4 H), 2.47 (s, 2.4 H), 2.22 (s, 5.4 H), 2.16 (s, 0.9 H), 1.77 (bs, 1 H), 0.96 (d, 2.7 H), 0.74 (d, 0.3 H), 0.55 (bs, 3 H).

[1493] (S)-N-메틸-N-(3-메틸-1-((1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)아미노)부탄-2-일)-[1,1'-비페닐]-2-카르복사미드 (실시예 38)의 제조



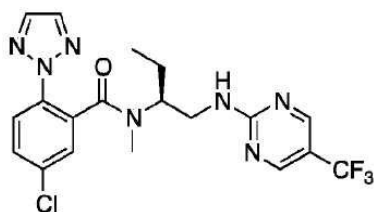
[1494]

[1495] 경로 4에 대하여 설명한 방법을 이용하여 중간체 20 (150 mg, 0.51 mmol) 및 2-클로로-1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸 (93 mg, 0.56 mmol)로부터 표제 화합물 (26 mg)을 고형물로서 제조하였다. 조 생성물을 바이오테이지 컴패니언™에서의 크로마토그래피 (40 g의 컬럼, 0%에서 100%까지의 이소헥산 중 EtOAc)에 의해 정제하였다.

[1496] LCMS (방법 A): 1.69분, 427 [M+H]⁺

[1497] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 374 K) 7.55 (bd, 0.2 H), 7.46-7.37 (m, 3 H), 7.37-7.16 (m, 5.4 H), 7.16-7.11 (m, 1.2 H), 7.05-6.90 (m, 3.1 H), 6.08 (bs, 1.1 H), 4.33 (td, 1 H), 3.70-3.55 (m, 2.7 H), 3.51 (bs, 0.3 H), 3.47 (s, 2.7 H), 2.83 (s, 0.3 H), 2.54 (s, 2.7 H), 1.84 (bm, 0.3 H), 0.99 (d, 2.7 H), 0.78 (bd, 0.3 H), 0.53 (bd, 3 H).

[1498] (S)-5-클로로-N-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)-N-(1-((5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)부탄-2-일)벤즈아미드 (실시예 39)의 제조



[1499]

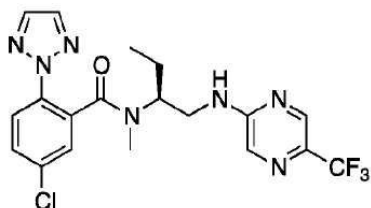
[1500] 경로 4에 대하여 설명한 방법을 이용하여 중간체 21 (150 mg, 0.49 mmol) 및 2-클로로-5-(트리플루오로메틸)피리미딘 (89 mg, 0.49 mmol)으로부터 표제 화합물 (201 mg)을 고형물로서 제조하였다. 조 생성물을 바이오테이지 컴패니언™에서의 크로마토그래피 (12 g의 컬럼, 0%에서 5%까지의 DCM 중 메탄올)에 의해 정제하고, 그 후, 디에틸 에테르에서의 미분화에 의해 추가로 정제하였다.

[1501] LCMS (방법 D): 2.25분 및 2.54분에서의 2개의 피크, 454/456 [M+H]⁺

[1502] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.73-8.62 (m, 1.62 H), 8.48 (bs, 0.07 H), 8.39 (bd, 0.34 H), 8.37-8.28 (m, 0.85 H), 8.18 (bs, 0.34 H), 8.13 (s, 0.63 H), 8.09-8.07 (m, 0.15 H), 8.06 (bs, 0.81 H), 8.01 (bd, 0.09 H), 7.90 (d, 0.47 H), 7.77 (d, 0.4 H), 7.73-7.60 (m, 0.86 H), 7.46 (bs, 0.13 H), 7.44-7.40 (m, 0.44 H), 7.20 (d, 0.43 H), 6.95 (d, 0.37 H), 4.73 (m, 0.43 H), 4.61 (bm, 0.12 H), 3.76-3.61 (m, 0.18 H), 3.58-3.37 (m, 1.38 H), 3.31 (m, 0.61 H), 3.07 (m, 0.33 H), 2.87 (s, 0.18 H), 2.81 (s, 0.99 H), 2.68 (s, 1.83 H), 1.71-1.48 (m, 1.35 H), 1.29 (m, 0.33 H), 0.96 (t, 1.83 H), 0.85 (t, 0.15 H), 0.70 (m, 0.3

H), 0.48 (t, 0.99 H).

[1503] (S)-5-클로로-N-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)-N-(1-((5-(트리플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)부탄-2-일)벤즈아미드 (실시예 40)의 제조



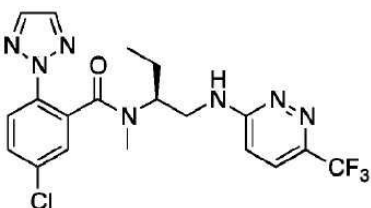
[1504]

[1505] 경로 4에 대하여 설명한 방법을 이용하여 중간체 21 (150 mg, 0.49 mmol) 및 2-클로로-5-(트리플루오로메틸)피라진 (89 mg, 0.49 mmol)으로부터 표제 화합물 (104 mg)을 고형물로서 제조하였다. 반응 혼합물에 물을 첨가한 후 여과에 의해 조 생성물을 수집하고, 이를 디에틸 에테르를 이용한 미분화에 의해 정제하였다.

[1506] LCMS (방법 A): 2.25분 및 2.49분에서 2개의 피크, 454/456 [M+H]⁺

[1507] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.44-8.39 (bm, 0.67 H), 8.23-8.14 (m, 0.76 H), 8.13 (s, 0.54 H), 8.11-8.00 (m, 3.09 H), 7.97 (bd, 0.1 H), 7.90 (d, 0.45 H), 7.78 (d, 0.27 H), 7.76-7.63 (m, 0.93 H), 7.47 (bs, 0.12 H), 7.43 (dd, 0.32 H), 7.40 (d, 0.09 H), 7.24 (bd, 0.39 H), 7.07 (d, 0.27 H), 4.70 (bm, 0.65 H), 4.49 (bs, 0.2 H), 3.69 (bt, 0.12 H), 3.62-3.45 (m, 1.53 H), 3.29 (m, 0.62 H), 3.16 (m, 0.43 H), 2.89 (s, 0.22 H), 2.84 (s, 0.94 H), 2.68 (s, 1.87 H), 1.73-1.50 (m, 0.21 H), 1.33 (m, 0.34 H), 0.96 (t, 1.98 H), 0.86 (t, 0.37 H), 0.81 (m, 0.35 H), 0.49 (t, 1.17 H).

[1508] (S)-5-클로로-N-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)-N-(1-((6-(트리플루오로메틸)피리다진-3-일)아미노)부탄-2-일)벤즈아미드 (실시예 41)의 제조



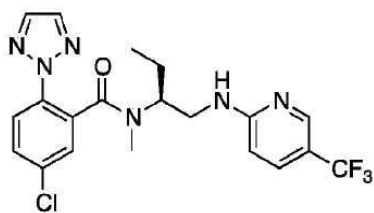
[1509]

[1510] 경로 4에 대하여 설명한 방법을 이용하여 중간체 21 (150 mg, 0.49 mmol) 및 3-클로로-6-(트리플루오로메틸)피리다진 (89 mg, 0.49 mmol)으로부터 표제 화합물 (62 mg)을 겔로서 제조하였다. 조 생성물을 바이오테이지 컴 패니언TM에서의 크로마토그래피 (12 g의 컬럼, 0%에서 60%까지의 이소헥산 중 EtOAc)에 의해 정제하였다.

[1511] LCMS (방법 A): 2.12분 및 2.38분에서 2개의 피크, 454/456 [M+H]⁺

[1512] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.17-8.14 (m, 0.75 H), 8.14-8.09 (bm, 0.34 H), 8.09-8.04 (m, 1.1 H), 7.98 (m, 0.12 H), 7.93-7.79 (m, 0.86 H), 7.78-7.62 (m, 2.28 H), 7.61-7.54 (bm, 0.25 H), 7.52-7.45 (bm, 0.23 H), 7.44 (bd, 0.06 H), 7.36 (dd, 0.38 H), 7.20 (bs, 0.39 H), 7.03 (d, 0.57 H), 6.98 (d, 0.46 H), 6.97 (bs, 0.15 H), 6.83 (d, 0.03 H), 6.63 (d, 0.03 H), 4.73 (bm, 0.39 H), 4.51 (bs, 0.09 H), 3.81-3.56 (m, 1.49 H), 3.36 (bm, 0.4 H), 3.19-3.08 (m, 0.35 H), 2.90 (s, 0.12 H), 2.87 (s, 0.06 H), 2.84 (s, 0.99 H), 2.70 (s, 1.83 H), 1.69 (bm, 0.24 H), 1.60 (m, 0.99 H), 1.43 (m, 0.06 H), 1.38-1.22 (m, 0.52 H), 0.98 (t, 1.83 H), 0.92-0.87 (m, 0.32 H), 0.69 (bm, 0.3 H), 0.53 (t, 1.02 H).

[1513] (S)-5-클로로-N-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)-N-(1-((5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)부탄-2-일)벤즈아미드 (실시예 42)의 제조



[1514]

[1515]

경로 4에 대하여 설명한 방법을 이용하여 중간체 21 (150 mg, 0.49 mmol) 및 2-브로모-5-(트리플루오로메틸)피리딘 (110 mg, 0.49 mmol)으로부터 표제 화합물 (55 mg)을 검으로서 제조하였다. 조 생성물을 바이오테이지 컴패니언™에서의 크로마토그래피 (12 g의 컬럼, 0%에서 60%까지의 이소헥산 중 EtOAc)에 의해 정제하였다.

[1516]

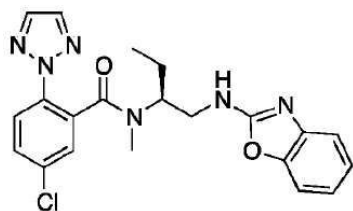
LCMS (방법 A): 2.58분, 453/455 [M+H]⁺

[1517]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.40 (bs, 0.05 H), 8.34 (bs, 0.18 H), 8.30 (bs, 0.52 H), 8.13 (s, 0.83 H), 8.10-8.03 (m, 1.61 H), 7.98 (bs, 0.18 H), 7.92-7.85 (d, 0.52 H), 7.76 (d, 0.24 H), 7.73-7.61 (m, 1.65 H), 7.56 (bt, 0.42 H), 7.52-7.49 (bm, 0.54 H), 7.43-7.38 (m, 0.35 H), 7.20 (bs, 0.15 H), 7.14 (bt, 0.09 H), 7.07 (bs, 0.42 H), 7.04 (d, 0.3 H), 6.66 (d, 0.69 H), 6.57 (bd, 0.21 H), 6.32 (d, 0.05 H), 4.65 (bm, 0.53 H), 4.47 (bs, 0.1 H), 3.65-3.41 (bm, 1.46 H), 3.29 (m, 0.4 H), 3.12-3.03 (m, 0.35 H), 2.88 (s, 0.15 H), 2.82 (s, 0.75 H), 2.68 (m, 2.1 H), 1.66 (bm, 0.35 H), 1.57 (m, 1.22 H), 1.29 (m, 0.34 H), 0.96 (m, 2.05 H), 0.85 (t, 0.21 H), 0.77 (m, 0.15 H), 0.49 (t, 0.84 H).

[1518]

(S)-N-(1-(벤조[d]옥사졸-2-일아미노)부탄-2-일)-5-클로로-N-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤즈아미드 (실시예 43)의 제조



[1519]

[1520]

환류에서 용매로서 에탄올 (10 mL)을 이용하여, 그리고 경로 4에 대하여 설명한 방법을 이용하여 중간체 21 (700 mg, 2.3 mmol) 및 2-클로로벤조[d]옥사졸 (420 mg, 2.3 mmol)로부터 표제 화합물 (300 mg)을 고형물로서 제조하였다. 조 생성물을 예비 HPLC (워터스, 산성 (10 mM 포름산암모늄 + 0.1% 포름산), YMC ODS 프랩 C-18, 10 μm, 500x30 mm 컬럼, 20%에서 60%까지의 물 중 MeCN)에 의해 정제하였다.

[1521]

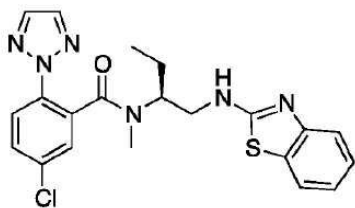
LCMS (방법 E): 2.31분 및 2.55분에서 2개의 피크, 425 [M+H]⁺

[1522]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.93-8.72 (m, 1 H), 8.72-8.62 (m, 0.9 H), 8.34-8.00 (m, 5 H), 8.00-7.88 (m, 0.9 H), 7.88-7.76 (m, 0.9 H), 6.98 (bm, 0.3 H), 6.60 (bm, 0.1 H), 5.88 (bm, 0.9 H), 5.16 (bm, 0.2 H), 4.86-4.67 (bm, 0.9 H), 4.61 (bm, 0.9 H), 4.50 (bm, 0.1 H), 4.34 (m, 1.1 H), 3.79 (s, 0.3 H), 2.71-2.41 (m, 1.8 H), 2.34 (s, 2.7 H), 0.78 (m, 3 H).

[1523]

(S)-N-(1-(벤조[d]티아졸-2-일아미노)부탄-2-일)-5-클로로-N-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤즈아미드 (실시예 44)의 제조



[1524]

[1525]

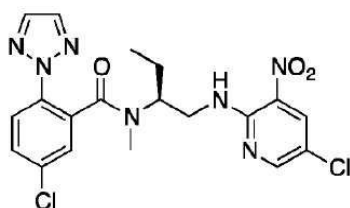
환류에서 용매로서 에탄올 (5 mL)을 이용하여, 그리고 경로 4에 대하여 설명한 방법을 이용하여 중간체 21 (200

mg, 0.65 mmol) 및 2-브로모벤조[d]티아졸 (153 mg, 0.72 mmol)로부터 표제 화합물 (15 mg)을 고형물로서 제조하였다. 조 생성물을 예비 HPLC ((워터스, 산성 (0.1% 포름산), YMC ODS 프랩 C-18, 10 μ m, 500x30 mm 컬럼, 10%에서 50%까지의 물 중 MeCN)에 의해 정제하였다.

[1526] LCMS (방법 F): 3.11분 및 3.37분에서 2개의 피크, 441 [M+H]⁺

[1527] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.29-8.20 (m, 0.72 H), 8.20-8.14 (m, 1 H), 8.14-8.07 (m, 1 H), 8.05-7.88 (m, 1 H), 7.81 (d, 0.39 H), 7.77-7.67 (m, 1.3 H), 7.67-7.58 (m, 0.43 H), 7.54 (bs, 0.2 H), 7.48-7.40 (m, 0.75 H), 7.38 (dd, 0.2 H), 7.34-7.16 (m, 2.05 H), 7.12-6.98 (m, 0.86 H), 6.83-6.76 (m, 0.1 H), 4.76 (bs, 0.25 H), 4.49 (bm, 0.05 H), 3.80 (bm, 0.1 H), 3.72-3.44 (m, 2 H), 2.92 (s, 0.05 H), 2.86 (s, 0.45 H), 2.75 (m, 1.5 H), 2.04 (m, 0.05 H), 1.79-1.70 (bm, 0.05 H), 1.70-1.56 (m, 1 H), 1.44-1.17 (m, 2.1 H), 1.01 (t, 2.1 H), 0.95-0.81 (m, 1 H), 0.56 (t, 0.3 H).

[1528] (S)-5-클로로-N-(1-((5-클로로-3-니트로피리딘-2-일)아미노)부탄-2-일)-N-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤즈아미드 (실시예 45)의 제조



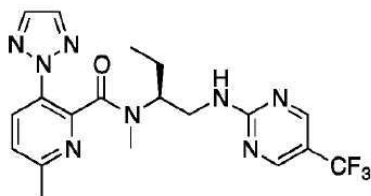
[1529]

[1530] 환류에서 용매로서 MeCN (10 mL)을 이용하여, 그리고 방법 4에 대하여 설명한 방법을 이용하여 중간체 21 (500 mg, 1.6 mmol) 및 5-클로로-2-플루오로-3-니트로피리딘 (290 mg, 1.6 mmol)으로부터 표제 화합물 (520 mg)을 고형물로서 제조하였다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피 (50%에서 100%까지의 헥산 중 EtOAc)에 의해 정제하였다.

[1531] LCMS (방법 E): 2.87분 및 3.09분에서 2개의 피크, 464 [M+H]⁺

[1532] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.06-8.90 (m, 0.95 H), 8.74 (bt, 0.31 H), 8.67 (bt, 0.35 H), 8.63-8.47 (m, 1.35 H), 8.46-8.33 (m, 0.2 H), 8.31-8.25 (m, 0.2 H), 8.22 (d, 0.24 H), 8.09-7.99 (m, 1 H), 8.03 (s, 0.35 H), 7.98-7.85 (m, 0.7 H), 7.80-7.73 (m, 0.35 H), 7.73-7.60 (m, 0.7 H), 7.48-7.38 (m, 0.35 H), 7.35 (d, 0.15 H), 7.25 (d, 0.15 H), 7.02 (bs, 0.35 H), 6.79 (d, 0.3 H), 4.78 (bm, 0.2 H), 3.70 (m, 0.55 H), 3.44 (m, 0.8 H), 2.89 (s, 0.1 H), 2.83 (s, 0.6 H), 2.67 (m, 1.35 H), 1.71-1.48 (m, 0.9 H), 1.37-1.21 (m, 0.9 H), 1.17 (m, 3 H), 0.95 (t, 1.2 H), 0.85 (m, 0.6 H), 0.68 (bm, 0.2 H), 0.50 (t, 0.6 H).

[1533] (S)-N,6-디메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)-N-(1-((5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)부탄-2-일)피롤리나미드 (실시예 46)의 제조



[1534]

[1535] 경로 4에 대하여 설명한 방법을 이용하여 중간체 22 (120 mg, 0.42 mmol) 및 2-클로로-5-(트리플루오로메틸)피리미딘 (84 mg, 0.46 mmol)으로부터 표제 화합물 (81 mg)을 고형물로서 제조하였다. 조 생성물을 SCX 수지 카트리지를 이용한 이온 교환 크로마토그래피 (5 g의 컬럼, 메탄올로 세척하고, 그 후, 5% 메탄올성 암모니아로 용출시킴)에 의해 정제하고, 바이오테이지 컴패니언TM에서의 크로마토그래피 (12 g의 컬럼, 0%에서 5%까지의 DCM 중 메탄올)에 의해 추가로 정제하였다.

[1536] 대안적인 방법: 중간체 37 (2.5 g, 12 mmol)을 티오닐 클로라이드 (12.5 mL)에서 교반시키고, 환류에서 1시간

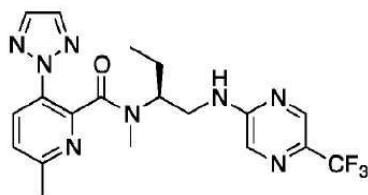
동안 가열하였다. 그 후, 상기 혼합물을 진공에서 농축시키고, 톨루엔 (10 mL)을 첨가하고, 혼합물을 잔사까지 농축시켰다. 이 잔사를 이소프로필 아세테이트 (40 mL) 중에 흡수시키고, 이소프로필 아세테이트 (20 mL) 중 트리에틸아민 (3.3 mL, 24 mmol)의 용액으로 처리하고, 혼합물을 냉각시켰다. 이소프로필 아세테이트 (20 mL) 중 중간체 31 (2.7 g, 11 mmol)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 주위 온도에서 30분 동안 교반시켰다. 그 후, 물 (40 mL)을 첨가하고, 교반시켰다. 유기 층을 분리하고, 포화 수성 NaHCO_3 (40 mL)으로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 농축시켰다. 조 생성물을 에틸 아세테이트 (19 mL) 및 헥산 (56 mL)에서 가열하여 용해를 야기하였다. 그 후, 상기 혼합물을 냉각시키고, 생성물을 여과에 의해 수집하고, 건조시켜 표제 화합물을 고형물로서 생성하였다 (3.6 g, 77%).

[1537] LCMS (방법 A): 2.32분, 435 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1538] LCMS (방법 N): 2.46분, 435 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 2.51분, 435 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1539] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 8.71 (m, 1 H), 8.59 (bd, 0.5 H), 8.45 (bd, 0.5 H), 8.27 (s, 0.5 H), 8.24 (s, 0.5 H), 8.19 (bs, 0.5 H), 8.18 (bs, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 7.77 (bt, 0.5 H), 7.53 (d, 0.5 H), 7.50 (d, 0.5 H), 4.69 (m, 0.5 H), 3.75 (m, 0.5 H), 3.62 (t, 1 H), 3.48 (m, 0.5 H), 3.39 (m, 0.5 H), 2.89 (s, 1.5 H), 2.76 (s, 1.5 H), 2.55 (s, 1.5 H), 2.49 (s, 1.5 H), 1.65 (m, 1 H), 1.53 (m, 1 H), 1.00 (t, 1.5 H), 0.80 (t, 1.5 H).

[1540] (S)-N,6-디메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)-N-(1-((5-(트리플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)부탄-2-일)피콜린아מיד (실시예 47)의 제조



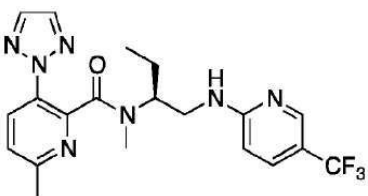
[1541]

[1542] 경로 4에 대하여 설명한 방법을 이용하여 중간체 22 (120 mg, 0.42 mmol) 및 2-클로로-5-(트리플루오로메틸)피리미딘 (84 mg, 0.46 mmol)으로부터 표제 화합물 (81 mg)을 검으로서 제조하였다. 조 생성물을 SCX 수지 카트리지를 이용한 이온 교환 크로마토그래피 (5 g의 컬럼, 메탄올로 세척하고, 그 후, 5% 메탄올성 암모니아로 용출시킴)에 의해 정제하고, 바이오테이지 컴패니언™에서의 크로마토그래피 (12 g의 컬럼, 0%에서 5%까지의 DCM 중 메탄올)에 의해 추가로 정제하였다.

[1543] LCMS (방법 A): 2.17분, 435 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1544] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 8.42 (s, 0.5 H), 8.22 (d, 0.5 H), 8.17 (d, 0.5 H), 8.15-8.10 (m, 2.5 H), 8.07 (s, 0.5 H), 8.08-7.90 (bm, 1 H), 7.88 (s, 0.5 H), 7.51 (d, 0.5 H), 7.43 (d, 0.5 H), 4.65 (m, 0.5 H), 3.70 (m, 1 H), 3.52 (m, 0.5 H), 3.43 (m, 1 H), 2.90 (s, 1.5 H), 2.74 (s, 1.5 H), 2.51 (s, 1.5 H), 2.40 (s, 1.5 H), 2.21 (t, 0.5 H), 1.67 (m, 1 H), 1.52 (m, 0.5 H), 1.00 (t, 1.5 H), 0.78 (t, 1.5 H).

[1545] (S)-N,6-디메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)-N-(1-((5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)부탄-2-일)피콜린아מיד (실시예 48)의 제조



[1546]

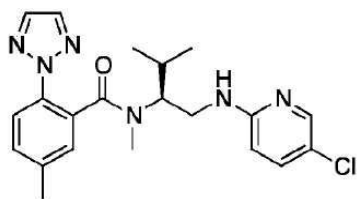
[1547] 경로 4에 대하여 설명한 방법을 이용하여 중간체 22 (120 mg, 0.42 mmol) 및 2-클로로-5-(트리플루오로메틸)피리딘 (103 mg, 0.46 mmol)으로부터 표제 화합물 (61 mg)을 검으로서 제조하였다. 조 생성물을 SCX 수지 카트리지를 이용한 이온 교환 크로마토그래피 (5 g의 컬럼, 메탄올로 세척하고, 그 후, 5% 메탄올성 암모니아로 용출

시킴)에 의해 정제하고, 바이오테이지 컴패니언™에서의 크로마토그래피 (12 g의 컬럼, 0%에서 5%까지의 DCM 중 메탄올)에 의해 추가로 정제하였다.

[1548] LCMS (방법 A): 2.27분, 434 [M+H]⁺

[1549] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.35 (m, 0.5 H), 8.25 (d, 0.5 H), 8.23 (d, 0.5 H), 8.16-8.13 (m, 2 H), 8.08 (bs, 0.5 H), 7.70 (dd, 0.5 H), 7.57 (dd, 0.5 H), 7.54 (dd, 0.5 H), 7.47 (d, 0.5 H), 7.37 (bs, 0.5 H), 7.24 (bs, 0.5 H), 6.67 (d, 0.5 H), 6.46 (d, 0.5 H), 4.60 (m, 0.5 H), 3.71 (m, 0.5 H), 3.58 (t, 0.5 H), 3.42 (m, 1 H), 2.89 (s, 1.5 H), 2.75 (s, 1.5 H), 2.56 (s, 1.5 H), 2.47 (s, 1.5 H), 2.21 (t, 0.5 H), 1.67 (m, 1 H), 1.51 (m, 1 H), 0.99 (t, 1.5 H), 0.80 (t, 1.5 H).

[1550] 경로 5: (S)-N-(1-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)-3-메틸부탄-2-일)-N,5-디메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤즈아미드 (실시예 49)의 제조에 의해 예시되는 아민 및 아릴 할라이드의 팔라듐 촉매된 커플링에 의한 실시예의 전형적인 제조 절차



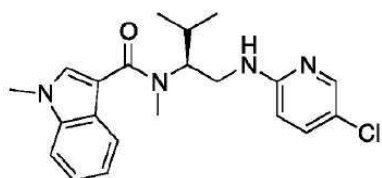
[1551]

[1552] 톨루엔 (20 mL) 중 2,5-디클로로피리딘 (0.26 g, 1.7 mmol), 중간체 23 (0.44 g, 1.4 mmol), Pd₂(dba)₃ (66 mg, 0.07 mmol), BINAP (45 mg, 0.07 mmol) 및 NaOtBu (0.17 g, 1.7 mmol)의 혼합물을 환류에서 20시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 주위 온도까지 냉각시키고, 그 후, SCX 수지 카트리지를 이용한 이온 교환 크로마토그래피 (10 g의 컬럼, 메탄올로 세척하고, 그 후, 2% 메탄올성 암모니아로 용출시킴)에 의해 정제하고, 예비 HPLC (위터스, 산성 (0.1% 포름산), 위터스 엑스-셀렉트 프랩-C18, 5 μm, 19x50 mm 컬럼, 5%에서 95%까지의 물 중 MeCN)에 의해 정제하여 표제 화합물을 유리로서 생성하였다 (145 mg).

[1553] LCMS (방법 A): 2.28분 및 2.40분에서 2개의 피크, 413/415 [M+H]⁺

[1554] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 374 K) 8.00 (d, 0.85 H), 7.95 (s, 2 H), 7.86 (bs, 0.15 H), 7.78-7.69 (m, 1 H), 7.44 (dd, 1 H), 7.37 (bd, 1 H), 7.29 (bs, 0.15 H), 7.04 (bs, 0.15 H), 6.95 (bs, 0.85 H), 6.58 (d, 1 H), 6.18 (bs, 0.85 H), 4.33 (m, 1 H), 3.59 (m, 2 H), 2.93 (s, 0.45 H), 2.89 (s, 0.45 H), 2.70 (s, 2.55 H), 2.37 (s, 2.55 H), 2.20 (bm, 0.15 H), 2.01 (m, 0.85 H), 1.07 (d, 3 H), 0.99 (d, 2.55 H), 0.90 (bm, 0.45 H).

[1555] (S)-N-(1-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)-3-메틸부탄-2-일)-N,1-디메틸-1H-인돌-3-카르복사미드 (실시예 50)의 제조



[1556]

[1557] 경로 5에 대하여 설명한 방법을 이용하여 중간체 24 (0.20 g, 0.73 mmol) 및 2,5-디클로로피리딘 (130 mg, 0.88 mmol)으로부터 표제 화합물 (131 mg)을 유리로서 제조하였다. 조 생성물을 바이오테이지 컴패니언™에서의 크로마토그래피 (40 g의 컬럼, 0%에서 100%까지의 이소헥산 중 EtOAc)에 의해 정제하였다.

[1558] LCMS (방법 A): 2.26분, 385/387 [M+H]⁺

[1559] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 374 K) 7.97 (dd, 1 H), 7.87 (dt, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 7.41 (dt, 1 H), 7.39 (dd, 1 H), 7.18 (m, 1 H), 7.07 (m, 1 H), 7.05 (bs, 1 H), 6.64 (bdd, 1 H), 4.48 (m, 1 H), 3.76 (s, 3

H), 3.69 (m, 1 H), 3.51 (m, 1 H), 2.89 (s, 3 H), 2.02 (m, 1 H), 1.10 (d, 3 H), 0.83 (d, 3 H).

[1560] (S)-N-(1-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)-3-메틸부탄-2-일)-N,2-디메틸퀴놀린-4-카르복스아미드 (실시예 51)의 제조



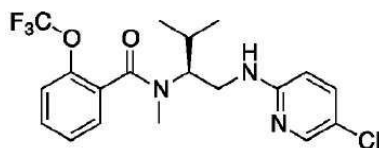
[1561]

[1562] 경로 5에 대하여 설명한 방법을 이용하여 중간체 25 (0.32 g, 1.12 mmol) 및 2,5-디클로로피리딘 (0.20 g, 1.3 mmol)으로부터 표제 화합물 (98 mg)을 고형물로서 제조하였다. 조 생성물을 바이오테이지 컴패니언™에서의 크로마토그래피 (40 g의 컬럼, 0%에서 100%까지의 이소헥산 중 EtOAc)에 의해 정제하였다.

[1563] LCMS (방법 A): 1.58분 및 1.66분에서 2개의 피크, 397/399 [M+H]⁺

[1564] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 375 K) 8.01-7.92 (m, 1.3 H), 7.88 (bd, 0.3 H), 7.78-7.60 (m, 2.4 H), 7.50-7.38 (m, 2.1 H), 7.28 (s, 0.3 H), 7.05 (s, 0.6 H), 6.97 (bs, 0.3 H), 6.67 (d, 0.7 H), 6.53 (bs, 1 H), 4.62 (m, 0.6 H), 3.80-3.57 (m, 1.6 H), 3.32 (bm, 0.6 H), 3.07 (s, 0.7 H), 2.92 (bs, 0.7 H), 2.67 (s, 2.1 H), 2.63 (s, 2.1 H), 2.43 (bs, 0.7 H), 2.03 (bm, 0.6 H), 1.87 (bm, 0.3 H), 1.16 (d, 2.1 H), 1.07 (d, 2.1 H), 0.84 (bd, 1.8 H).

[1565] (S)-N-(1-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)-3-메틸부탄-2-일)-N-메틸-2-(트리플루오로메톡시)벤즈아미드 (실시예 52)의 제조



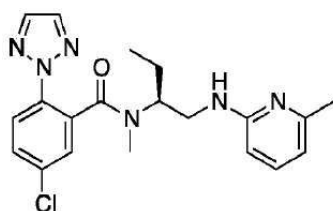
[1566]

[1567] 경로 5에 대하여 설명한 방법을 이용하여 중간체 26 (0.22 g, 0.72 mmol) 및 2,5-디클로로피리딘 (0.13 g, 0.87 mmol)으로부터 표제 화합물 (95 mg)을 검으로서 제조하였다. 조 생성물을 바이오테이지 컴패니언™에서의 크로마토그래피 (40 g의 컬럼, 0%에서 60%까지의 이소헥산 중 EtOAc)에 의해 정제하였다.

[1568] LCMS (방법 A): 2.48분, 416 [M+H]⁺

[1569] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 375 K) 7.96 (d, 0.6 H), 7.79 (bs, 0.3 H), 7.52 (btd, 0.7 H), 7.46-7.34 (m, 2.8 H), 7.29-7.17 (m, 1 H), 7.11 (bs, 0.3 H), 7.03 (bs, 0.3 H), 6.63-6.43 (m, 1.4 H), 6.26 (bs, 0.6 H), 4.42 (m, 1 H), 3.66 (m, 1 H), 3.54 (m, 1 H), 3.25 (bm, 0.6 H), 2.65 (s, 2.1 H), 1.99 (m, 1 H), 1.87 (bm, 0.3 H), 1.10 (d, 2.1 H), 0.96 (d, 2.1 H), 0.93 (bd, 0.9 H), 0.89 (bd, 0.9 H).

[1570] (S)-5-클로로-N-메틸-N-(1-((6-메틸피리딘-2-일)아미노)부탄-2-일)-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤즈아미드 (실시예 53)의 제조



[1571]

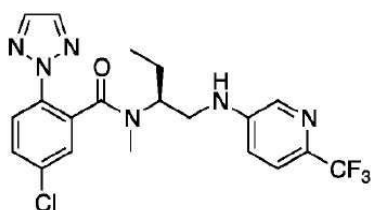
[1572] 경로 5에 대하여 설명한 방법을 이용하여 중간체 21 (0.15 g, 0.49 mmol) 및 2-브로모-6-메틸피리딘 (0.10 g, 0.59 mmol)으로부터 표제 화합물 (25 mg)을 검으로서 제조하였다. 조 생성물을 SCX 수지 카트리지를 이용한 이온 교환 크로마토그래피 (10 g의 컬럼, 메탄올로 세척하고, 그 후, 5% 메탄올성 암모니아로 용출시킴)에 의해

정제하고, 그 후, 예비 HPLC (워터스, 산성 (0.1% 포름산), 워터스 엑스-셀렉트 프렘-C18, 5 μ m, 19x50 mm 컬럼, 0%에서 35%까지의 물 중 MeCN)에 의해 추가로 정제하였다.

[1573] LCMS (방법 A): 1.42분, 399/401 $[M+H]^+$

[1574] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 8.24 (s, 0.3 H), 8.20 (s, 0.24 H), 8.17 (s, 0.12 H), 8.15 (s, 0.48 H), 8.09 (s, 0.9 H), 8.06-7.98 (m, 0.18 H), 7.91 (d, 0.45 H), 7.77 (d, 0.31 H), 7.75-7.68 (m, 0.21 H), 7.65 (dd, 0.45 H), 7.52-7.47 (bs, 0.15 H), 7.47-7.41 (m, 0.31 H), 7.39-7.28 (m, 0.62 H), 7.25 (td, 0.26 H), 7.15-7.01 (m, 0.06 H), 7.09 (d, 0.24 H), 6.91 (d, 0.48 H), 6.56 (m, 0.78 H), 6.43 (d, 0.24 H), 6.39 (d, 0.45 H), 6.34 (d, 0.72 H), 6.31-6.26 (m, 0.54 H), 6.20 (d, 0.3 H), 6.08 (bm, 0.15 H), 5.96 (d, 0.06 H), 4.69-4.52 (m, 0.56 H), 3.64 (m, 0.3 H), 3.52-3.23 (m, 3.5 H), 3.01 (m, 0.1 H), 2.90 (s, 0.12 H), 2.81 (s, 0.5 H), 2.73-2.68 (m, 1.6 H), 2.33 (s, 0.6 H), 2.27 (s, 1.2 H), 2.10 (m, 0.93 H), 1.69 (bm, 0.4 H), 1.58 (m, 0.8 H), 1.28 (bm, 0.1 H), 0.99 (t, 2.19 H), 0.91 (t, 0.15 H), 0.69 (bm, 0.2 H), 0.57 (t, 0.75 H).

[1575] 경로 6: (S)-5-클로로-N-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)-N-(1-((6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)아미노)부탄-2-일)벤즈아미드 (실시예 54)의 제조에 의해 예시되는 아민 및 아릴 할라이드의 팔라듐 촉매된 커플링에 의한 실시예의 대안적인 제조 절차



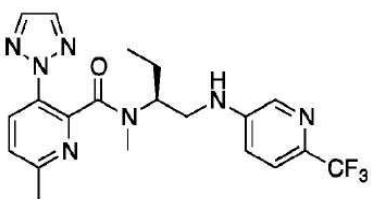
[1576]

[1577] 무수 디옥산 (10 mL) 중 5-요오도-2-(트리플루오로메틸)피리딘 (0.11 g, 0.39 mmol), 중간체 21 (100 mg, 0.33 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (15 mg, 0.02 mmol), 잔트포스 (9.4 mg, 0.02 mmol) 및 Cs_2CO_3 (0.21 g, 0.65 mmol)의 혼합물을 100°C에서 19시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 주위 온도까지 냉각시키고, 진공에서 농축시키고, 조 생성물을 바이오테이지 컴패니언™에서의 크로마토그래피 (40 g의 컬럼, 0%에서 60%까지의 이소헥산 중 EtOAc)에 의해 정제하고, 바이오테이지 컴패니언™에서의 크로마토그래피 (12 g의 컬럼, 0%에서 5%까지의 DCM 중 메탄올)에 의해 추가로 정제하여 표제 화합물을 고형물로서 생성하였다 (45 mg).

[1578] LCMS (방법 A): 2.25분 및 2.49분에서 2개의 피크, 453/455 $[M+H]^+$

[1579] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 8.17-8.10 (m, 1.59 H), 8.06 (s, 0.91 H), 8.03-7.95 (m, 0.32 H), 7.95-7.86 (m, 0.62 H), 7.83 (d, 0.08 H), 7.79 (d, 0.32 H), 7.74-7.64 (m, 0.81 H), 7.54 (d, 0.67 H), 7.50-7.40 (m, 1.07 H), 7.36 (d, 0.12 H), 7.16-7.07 (m, 1.03 H), 6.92-6.81 (m, 0.84 H), 6.81-6.72 (m, 0.46 H), 6.70 (bdd, 0.08 H), 6.40 (bm, 0.08 H), 4.62 (bm, 0.32 H), 4.43 (bm, 0.15 H), 3.58 (bm, 0.09 H), 3.35 (bm, 0.52 H), 3.19 (bm, 0.42 H), 3.01 (bm, 0.08 H), 2.88 (s, 2.39 H), 2.83 (s, 0.62 H), 2.68 (bm, 2.12 H), 1.78-1.52 (bm, 1.21 H), 1.35 (bm, 0.15 H), 0.97 (m, 1.98 H), 0.89 (t, 0.39 H), 0.51 (t, 0.56 H).

[1580] (S)-N,6-디메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)-N-(1-((6-(트리플루오로메틸) 피리딘-3-일)아미노)부탄-2-일)피콜린아미드 (실시예 55)의 제조



[1581]

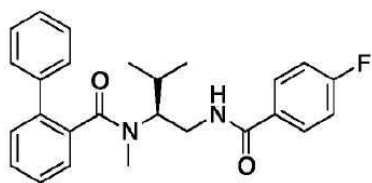
[1582] 경로 6에 대하여 설명한 방법을 이용하여 중간체 22 (90 mg, 0.31 mmol) 및 5-요오도-2-(트리플루오로메틸)피리딘 (0.10 g, 0.38 mmol)으로부터 표제 화합물 (58 mg)을 고형물로서 제조하였다. 조 생성물을 SCX 수지 카트리

지를 이용한 이온 교환 크로마토그래피 (10 g의 컬럼, 메탄올로 세척하고, 그 후, 5% 메탄올성 암모니아로 용출 시킴)에 의해 정제하고, 그 후, 바이오테이지 컴패니언™에서의 크로마토그래피 (12 g의 컬럼, 0 to 70%, 이소헥산 중 EtOAc)에 의해 추가로 정제하였다.

[1583] LCMS (방법 A): 2.14분, 434 [M+H]⁺

[1584] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.27 (d, 0.5 H), 8.25 (d, 0.5 H), 8.18 (s, 1 H), 8.15 (d, 0.5 H), 8.14 (s, 1 H), 7.96 (d, 0.5 H), 7.56 (dd, 1 H), 7.51 (dd, 0.5 H), 7.45 (d, 0.5 H), 7.15 (dd, 0.5 H), 6.83 (dd, 0.5 H), 6.73 (m, 1 H), 4.55 (m, 0.5 H), 3.66 (m, 0.5 H), 3.37 (m, 1.5 H), 3.28 (m, 0.5 H), 2.89 (s, 1.5 H), 2.77 (s, 1.5 H), 2.60 (s, 1.5 H), 2.50 (s, 1.5 H), 1.82-1.53 (m, 2 H), 0.99 (t, 1.5 H), 0.84 (t, 1.5 H).

[1585] (S)-N-(1-(4-플루오로벤즈아미도)-3-메틸부탄-2-일)-N-메틸-[1,1'-비페닐]-2-카르복사미드 (실시예 56)의 제조



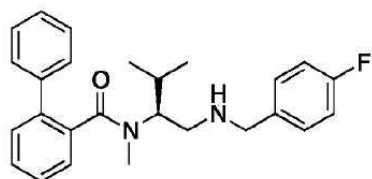
[1586]

[1587] 무수 DMF (10 mL) 중 중간체 20 (0.11 g, 0.39 mmol), 4-플루오로벤조산 (59 mg, 0.42 mmol) 및 DIPEA (0.13 mL, 0.77 mmol)의 용액에 HATU (0.16 g, 0.42 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 2시간 동안 교반시켰다. 이것을 물에 붓고, 생성물을 여과에 의해 수집하고, 물 (20 mL)로 세척하고, 진공에서 건조시켜 표제 화합물을 고형물로서 생성하였다 (102 mg).

[1588] LCMS (방법 A): 2.44분, 419 [M+H]⁺

[1589] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 374 K) 7.99 (bs, 0.95 H), 7.94-7.84 (td, 1.8 H), 7.55 (bd, 0.05 H), 7.51-7.21 (m, 10.25 H), 7.07 (d, 0.95 H), 4.29 (td, 1 H), 3.57-3.35 (m, 1.8 H), 2.81 (s, 0.25 H), 2.53 (m, 3 H), 1.78 (bm, 0.95 H), 0.95 (d, 3 H), 0.74 (bd, 0.15 H), 0.48 (d, 2.85 H).

[1590] (S)-N-(1-((4-플루오로벤질)아미노)-3-메틸부탄-2-일)-N-메틸-[1,1'-비페닐]-2-카르복사미드 (실시예 57)의 제조



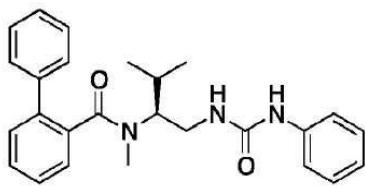
[1591]

[1592] 무수 DCE (10 mL) 중 중간체 20 (0.12 g, 0.42 mmol) 및 4-플루오로벤즈알데히드 (52 mg, 0.42 mmol)의 용액에 NaBH(OAc)₃ (0.13 g, 0.63 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 4시간 동안 교반시켰다. 그 후, 이것을 포화 수성 NaHCO₃ (2x5 mL)으로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 농축시켰다. 조 생성물을 바이오테이지 컴패니언™에서의 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 검으로서 생성하였다 (56 mg).

[1593] LCMS (방법 A): 1.68분, 405 [M+H]⁺

[1594] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 374 K) 7.56 (bd, 0.1 H), 7.52-7.17 (m, 11.9 H), 7.14-7.04 (m, 2 H), 4.23 (td, 0.9 H), 3.72-3.53 (dd, 2 H), 3.42 (bm, 0.2 H), 2.74 (s, 0.3 H), 2.69-2.52 (m, 2 H), 2.42 (s, 2.7 H), 1.70 (m, 0.9 H), 0.85 (d, 3 H), 0.63 (bs, 3 H).

[1595] (S)-N-메틸-N-(3-메틸-1-(3-페닐우레아이드)부탄-2-일)-[1,1'-비페닐]-2-카르복스아미드 (실시예 58)의 제조



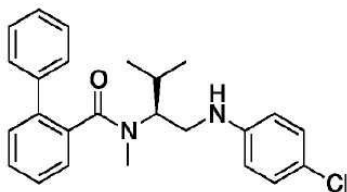
[1596]

[1597] 톨루엔 (10 mL) 중 중간체 20 (0.12 g, 0.42 mmol) 및 이소시아나토벤젠 (50 mg, 0.42 mmol)의 혼합물을 60℃에서 30분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고, 조 생성물을 바이오테이지 컴패니언™에서의 크로마토그래피 (12 g의 컬럼, 0%에서 100%까지의 이소헥산 중 EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 고형물로서 생성하였다 (0.14 g).

[1598] LCMS (방법 A): 2.29분 및 2.44분에서 2개의 피크, 416 [M+H]⁺

[1599] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 374 K) 7.57 (bd, 0.2 H), 7.48-7.34 (m, 8.9 H), 7.34-7.28 (m, 2.7 H), 7.28-7.21 (m, 2.3 H), 6.93 (tt, 1 H), 5.81 (bm, 0.9 H), 4.16 (bm, 0.9 H), 3.41-3.24 (m, 1.8 H), 2.78 (s, 0.3 H), 2.47 (s, 2.7 H), 1.72 (bm, 1 H), 0.92 (d, 3 H), 0.70 (bd, 0.3 H), 0.47 (bd, 3 H).

[1600] (S)-N-(1-((4-클로로페닐)아미노)-3-메틸부탄-2-일)-N-메틸-[1,1'-비페닐]-2-카르복스아미드 (실시예 59)의 제조



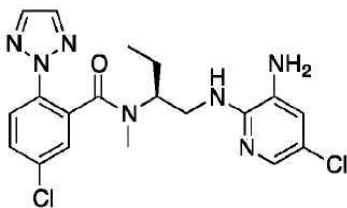
[1601]

[1602] 무수 DCM (10 mL) 중 중간체 20 (0.16 g, 0.54 mmol), DIPEA (0.47 mL, 2.7 mmol), 아세트산구리(II) (98 mg, 0.54 mmol) 및 (4-클로로페닐)보론산 (0.17 g, 1.1 mmol)의 혼합물을 주위 온도에서 16시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고, 조 생성물을 바이오테이지 컴패니언™에서의 크로마토그래피 (40 g의 컬럼, 0%에서 100%까지의 이소헥산 중 EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 고형물로서 생성하였다 (76 mg).

[1603] LCMS (방법 A): 2.94분, 407 [M+H]⁺

[1604] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 374 K) 7.55 (bd, 0.1 H), 7.51-7.29 (m, 8.6 H), 7.25-7.15 (bdd, 1 H), 7.08 (m, 2 H), 7.02 (bd, 0.2 H), 6.79 (d, 0.1 H), 6.56 (d, 1.8 H), 6.34 (bs, 0.2 H), 4.95 (bs, 0.3 H), 4.23 (m, 1 H), 3.22 (m, 0.9 H), 3.12 (m, 0.9 H), 2.77 (s, 0.3 H), 2.46 (s, 2.7 H), 1.85 (bm, 0.9 H), 0.96 (d, 2.7 H), 0.73 (bd, 0.3 H), 0.61 (bs, 3 H).

[1605] (S)-N-(1-((3-아미노-5-클로로피리딘-2-일)아미노)부탄-2-일)-5-클로로-N-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤즈아미드 (실시예 60)의 제조



[1606]

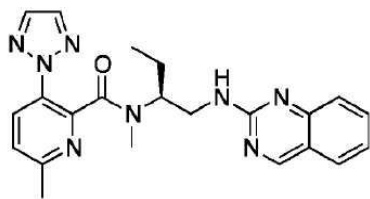
[1607] 에탄올 (10 mL) 중 실시예 45 (0.36 g, 0.79 mmol)의 용액에 SnCl₂·2H₂O (0.44 g, 2.0 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 환류에서 2시간 동안 가열하였다. 그 후, 이것을 주위 온도까지 냉각시키고, 진공에서 농축시켜 잔사를 생성하고, 이를 포화 수성 NaHCO₃ (20 mL)으로 중화시키고, EtOAc (2x10 mL) 내로 추출하였다. 합한 유기물

을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 고형물로서 생성하였다 (0.26 g).

[1608] LCMS (방법 E): 2.40분 및 2.57분에서 2개의 피크, 434 [M+H]⁺

[1609] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.14 (d, 0.3 H), 8.09 (s, 0.6 H), 8.07-7.91 (m, 1.3 H), 7.91-7.81 (m, 0.5 H), 7.75-7.56 (m, 0.8 H), 7.51-7.26 (m, 1 H), 7.13 (m, 0.2 H), 7.10 (bs, 0.4 H), 7.02 (d, 0.3 H), 6.97 (d, 0.4 H), 6.92 (m, 0.1 H), 6.72 (m, 0.7 H), 6.67 (d, 0.2 H), 6.54 (m, 0.2 H), 5.92 (bm, 0.6 H), 5.86-5.53 (m, 0.4 H), 5.18-5.0 (m, 0.83 H), 4.87 (s, 0.05 H), 4.66 (bm, 0.19 H), 4.42 (bm, 0.05 H), 4.19-3.96 (m, 0.13 H), 3.75 (m, 0.05 H), 2.79 (s, 0.4 H), 2.69-2.59 (m, 1.5 H), 2.33 (s, 0.45 H), 1.65 (bm, 0.27 H), 1.59-1.42 (m, 0.87 H), 1.32-1.04 (m, 3.4 H), 0.94 (t, 1.14 H), 0.83 (m, 0.93 H), 0.70 (bm, 0.34 H), 0.47 (t, 0.4 H).

[1610] (S)-N,6-디메틸-N-(1-(퀴나졸린-2-일아미노)부탄-2-일)-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피콜린아미드 (실시예 61)의 제조



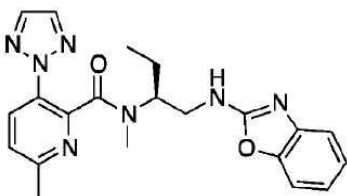
[1611]

[1612] DMSO (2 mL) 중 중간체 22 (30 mg, 0.09 mmol), 2-클로로퀴나졸린 (28 mg, 0.17 mmol) 및 DIPEA (36 mg, 0.27 mmol)의 혼합물을 120℃에서 18시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 주위 온도까지 냉각시키고, 그 후, EtOAc (10 mL) 및 물 (10 mL)을 첨가하고, 층들을 분리하였다. 수성 상을 EtOAc (10 mL)로 추출하였다. 합한 유기물을 물 (20 mL)로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔사를 건조 플래시 크로마토그래피 (0%에서 2.5%까지의 EtOAc 중 메탄올)에 의해, 그리고 그 후 역상 컬럼 크로마토그래피 (C18 30 g 카트리지, 5%에서 95%까지의 MeCN 중 pH 10 NH₄HCO₃)에 의해 정제하여 표제 화합물을 고형물로서 생성하였다 (8 mg).

[1613] LCMS (방법 L): 2.04 및 2.22분에서 2개의 피크, 417 [M+H]⁺

[1614] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.37 (bs, 0.5 H), 9.25 (bs, 0.5 H), 8.50-8.20 (bm, 3 H), 8.00 (bdd, 1 H), 7.88 (bm, 2 H), 7.69 (bm, 1 H), 7.60-7.30 (bm, 1.5 H), 7.18 (bs, 0.5 H), 4.90 (bs, 0.5 H), 4.15-4.00 (bs, 0.5 H), 3.97-3.82 (bs, 1 H), 3.82-3.67 (bm, 1 H), 3.06 (bm, 1.5 H), 2.96 (bm, 1.5 H), 2.66 (bs, 1.5 H), 2.61 (bs, 1.5 H), 1.77 (bm, 2 H), 1.18 (bt, 1.5 H), 1.00 (bt, 1.5 H).

[1615] (S)-N-(1-(벤조[d]옥사졸-2-일아미노)부탄-2-일)-N,6-디메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피콜린아미드 (실시예 62)의 제조



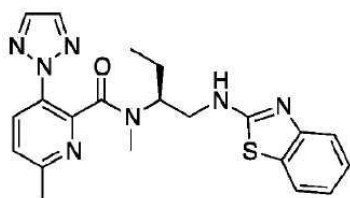
[1616]

[1617] MeCN (1.5 mL) 중 중간체 22 (20 mg, 0.062 mmol), 2-클로로벤조자졸 (9 mg, 0.055 mmol) 및 DIPEA (24 mg, 0.19 mmol)의 혼합물을 70℃에서 18시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 주위 온도까지 냉각시키고, 그 후, DCM (10 mL) 및 물 (10 mL)을 첨가하고, 층들을 분리하였다. 유기 상을 MgSO₄로 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔사를 건조 플래시 크로마토그래피 (0%에서 100%까지의 헵탄 중 EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 고형물로서 생성하였다 (17 mg).

[1618] LCMS (방법 L): 1.95 및 2.03분에서 2개의 피크, 406 [M+H]⁺

[1619] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 8.39 (m, 1 H), 8.30 (m, 2 H), 8.16 (bm, 0.5 H), 8.03 (bm, 0.5 H), 7.67 (d, 0.5 H), 7.57 (m, 1 H), 7.46 (bm, 1 H), 7.29 (m, 1.5 H), 7.16 (m, 1 H), 4.85 (bm, 0.5 H), 4.01-3.85 (bm, 0.5 H), 3.85-3.63 (bm, 2 H), 3.07 (s, 1.5 H), 2.95 (s, 1.5 H), 2.55 (m, 3 H), 1.75 (m, 2 H), 1.17 (t, 1.5 H), 0.97 (t, 1.5 H).

[1620] (S)-N-(1-(벤조[d]티아졸-2-일아미노)부탄-2-일)-N,6-디메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피콜린아미드 (실시예 63)의 제조



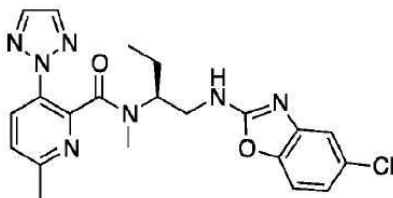
[1621]

[1622] DMSO (3 mL) 중 중간체 22 (100 mg, 0.31 mmol), 2-클로로벤조티아졸 (78 mg, 0.46 mmol) 및 DIPEA (0.16 mL, 0.92 mmol)의 혼합물을 70°C에서 18시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 주위 온도까지 냉각시키고, 그 후, DCM (10 mL) 및 물 (10 mL)을 첨가하고, 층들을 분리하였다. 유기 상을 MgSO_4 로 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔사를 건조 플래시 크로마토그래피 (50%에서 100%까지의 헵탄 중 EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 고형물로서 생성하였다 (44 mg).

[1623] LCMS (방법 L): 1.95 및 1.98분에서 2개의 피크, 422 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1624] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 8.42 (m, 1 H), 8.33 (m, 2 H), 8.19 (m, 1 H), 7.88 (d, 0.39 H), 7.82 (d, 0.61 H), 7.69 (d, 0.39 H), 7.61 (m, 1 H), 7.40 (m, 1.61 H), 7.20 (m, 1 H), 4.80 (m, 0.39 H), 3.96 (m, 0.61 H), 3.79 (m, 1.39 H), 3.64 (m, 0.61 H), 3.07 (s, 1.83 H), 2.94 (s, 1.17 H), 2.67 (s, 1.17 H), 2.61 (s, 1.83 H), 1.76 (m, 2 H), 1.16 (t, 1.17 H), 0.99 (t, 1.83 H).

[1625] (S)-N-(1-((5-클로로벤조[d]옥사졸-2-일)아미노)부탄-2-일)-N,6-디메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피콜린아미드 (실시예 64)의 제조



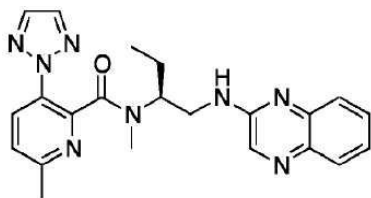
[1626]

[1627] MeCN (2 mL) 중 중간체 22 (30 mg, 0.09 mmol), 2,5-디클로로벤조옥사졸 (13 mg, 0.08 mmol) 및 DIPEA (36 mg, 0.27 mmol)의 혼합물을 70°C에서 18시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 주위 온도까지 냉각시키고, 그 후, DCM (10 mL) 및 물 (10 mL)을 첨가하고, 층들을 분리하였다. 유기 상을 MgSO_4 로 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔사를 건조 플래시 크로마토그래피 (50%에서 100%까지의 헵탄 중 EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 고형물로서 생성하였다 (11 mg).

[1628] LCMS (방법 L): 2.31 및 2.37분에서 2개의 피크, 440 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1629] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 8.32 (m, 4 H), 7.67 (d, 0.53 H), 7.59 (d, 1 H), 7.49 (bm, 1 H), 7.36 (bm, 0.47 H), 7.19 (m, 1 H), 4.85 (m, 0.47 H), 4.00-3.59 (m, 2.53 H), 3.07 (s, 1.41 H), 2.94 (s, 1.59 H), 2.53 (m, 3 H), 1.74 (m, 2 H), 1.17 (t, 1.59 H), 0.96 (t, 1.41 H).

[1630] 경로 7: (S)-N,6-디메틸-N-(1-(퀴녹살린-2-일아미노)부탄-2-일)-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피콜린아미드 (실시예 65)의 제조에 의해 예시되는 아민을 이용한 친핵 치환에 의한 실시예의 대안적인 제조 절차



[1631]

[1632]

NMP (3 mL) 중 중간체 22 (100 mg, 0.31 mmol), 2-클로로퀴녹살린 (76 mg, 0.46 mmol) 및 DIPEA (0.27 mL, 1.54 mmol)의 혼합물을 8시간 동안 100℃까지 가열하였다. 2-클로로퀴녹살린 (51 mg, 0.31 mmol)을 첨가하고, 가열을 추가 8시간 동안 계속하였다. 반응 혼합물을 주위 온도까지 냉각시키고, 그 후, 상기 혼합물을 EtOAc 및 물로 희석시키고, 층들을 분리하였다. 수성 상을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기물을 포화 수성 NaHCO₃, 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 농축시켰다. 조 생성물을 바이오테이지 아이솔레라 포™에서의 크로마토그래피 (25 g의 컬럼, 0%에서 10%까지의 DCM 중 메탄올)에 의해 정제하였다. 조 생성물을 바이오테이지 아이솔레라 포™에서의 크로마토그래피 (25 g의 컬럼, 0%에서 100%까지의 헵탄 중 EtOAc, 이어서 0%에서 10%까지의 DCM 중 메탄올)에 의해 추가로 정제하고, 이어서 예비 HPLC (길슨 (Gilson), 산성 (0.1% 포름산), 워터스 선파이어 (Sunfire) 프랩-C18, 10 μm, 30x100 mm 컬럼, 10%에서 95%까지의 물 중 MeCN)에 의해 정제하여 표제 화합물을 고형물로서 생성하였다 (29 mg).

[1633]

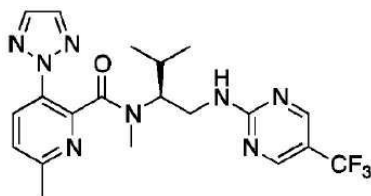
LCMS (방법 H): 3.79분, 417 [M+H]⁺

[1634]

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 8.16 (bm, 1.6 H), 7.84-7.80 (bm, 1.6 H), 7.79-7.75 (bd, 0.6 H), 7.70-7.65 (s, 0.8 H), 7.63-7.55 (bm, 1 H), 7.48 (bm, 1.6 H), 7.34-7.26 (bm, 1.4 H), 7.25-7.21 (bm, 1 H), 5.92 (bm, 0.4 H), 4.82 (bs, 0.6 H), 3.94 (m, 0.4 H), 3.81-3.44 (m, 2 H), 2.94 (s, 1.8 H), 2.73 (bs, 1.2 H), 2.57 (bs, 1.8 H), 2.51 (bs, 1.2 H), 1.88-1.71 (bm, 1.2 H), 1.70-1.58 (bm, 0.8 H), 1.08 (t, 1.2 H), 0.89 (bt, 1.8 H).

[1635]

(S)-N,6-디메틸-N-(3-메틸-1-((5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)부탄-2-일)-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피콜린아미드 (실시예 66)의 제조



[1636]

[1637]

경로 7에 대하여 설명한 방법을 이용하여 중간체 28 (50 mg, 0.17 mmol) 및 2-클로로-5-(트리플루오로메틸)피리미딘 (45 mg, 0.25 mmol)으로부터 표제 화합물 (30 mg)을 고형물로서 제조하였다. 조 생성물을 바이오테이지 아이솔레라 포™에서의 크로마토그래피 (11 g의 KP-NH 컬럼, 0%에서 100%까지의 헵탄 중 EtOAc)에 의해 정제하였다. 조 생성물을 디에틸 에테르를 이용한 세척에 의해 추가로 정제하였다.

[1638]

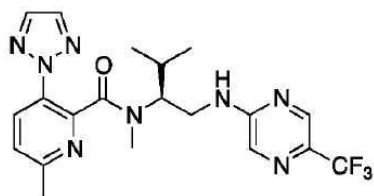
LCMS (방법 I): 3.68 및 3.85분에서 2개의 피크, 449 [M+H]⁺

[1639]

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 8.46 (bd, 1.76 H), 8.39 (bd, 0.24 H), 8.21 (d, 0.88 H), 8.15 (bd, 0.12 H), 8.11 (s, 1.76 H), 7.83 (s, 0.24 H), 7.27 (d, 0.12 H), 7.23 (d, 1.00 H), 6.69 (bd, 0.88 H), 4.55 (bm, 0.88 H), 4.04 (m, 0.88 H), 3.68-3.46 (bm, 0.24 H), 3.45-3.33 (bm, 1 H), 2.92 (s, 0.36 H), 2.77 (s, 2.64 H), 2.62 (s, 0.36 H), 2.54 (s, 2.64 H), 1.96 (bm, 0.88 H), 1.30-1.17 (bm, 0.12 H), 1.11 (d, 2.64 H), 1.07 (d, 2.64 H), 0.98 (bd, 0.36 H), 0.93 (bd, 0.36 H).

[1640]

(S)-N,6-디메틸-N-(3-메틸-1-((5-(트리플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)부탄-2-일)-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피콜린아미드 (실시예 67)의 제조



[1641]

[1642] 경로 7에 대하여 설명한 방법을 이용하여 중간체 28 (50 mg, 0.17 mmol) 및 2-클로로-5-(트리플루오로메틸)피라진 (30 μ L, 0.25 mmol)으로부터 표제 화합물 (13 mg)을 고형물로서 제조하였다. 조 생성물을 바이오테이지 아이솔레라 포TM에서의 크로마토그래피 (11 g의 KP-NH 컬럼, 0%에서 100%까지의 헵탄 중 EtOAc)에 의해 정제하였다. 조 생성물을 디에틸 에테르를 이용한 세척에 의해 추가로 정제하였다.

[1643]

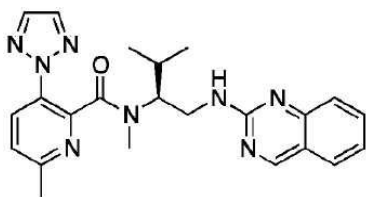
LCMS (방법 1): 4.38 및 4.45분에서 2개의 피크, 449 $[M+H]^+$

[1644]

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 8.27 (s, 0.85 H), 8.21 (s, 0.15 H), 8.18 (d, 1 H), 7.87 (d, 0.85 H), 7.85-7.78 (m, 0.45 H), 7.78-7.75 (m, 1.85 H), 7.28 (d, 0.15 H), 7.25 (d, 0.85 H), 6.09 (bm, 0.85 H), 4.43 (bm, 0.85 H), 3.84 (m, 0.85 H), 3.63 (bm, 0.15 H), 3.58-3.44 (m, 1 H), 2.90 (s, 0.45 H), 2.73 (s, 2.55 H), 2.57 (s, 0.45 H), 2.53 (s, 2.55 H), 2.01 (m, 0.85 H), 1.92 (m, 0.15 H), 1.21 (dd, 0.15 H), 1.10 (d, 2.55 H), 1.07 (d, 2.55 H), 0.95 (m, 0.9 H).

[1645]

(S)-N,6-디메틸-N-(3-메틸-1-(퀴나졸린-2-일아미노)부탄-2-일)-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피콜린아미드 (실시예 68)의 제조



[1646]

[1647] 경로 7에 대하여 설명한 방법을 이용하여 중간체 28 (30 mg, 0.1 mmol) 및 2-클로로퀴나졸린 (25 mg, 0.15 mmol)으로부터 표제 화합물 (4 mg)을 고형물로서 제조하였다. 조 생성물을 바이오테이지 아이솔레라 포TM에서의 크로마토그래피 (11 g의 KP-NH 컬럼, 0%에서 100%까지의 헵탄 중 EtOAc)에 의해 정제하였다. 조 생성물을 예비 HPLC (길슨, 염기성 (0.2% 수산화암모늄), 워터스 엑스브리지 프랩-C18, 10 μ m, 30x100 mm 컬럼, 10%에서 95%까지의 물 중 MeCN)에 의해 추가로 정제하였다.

[1648]

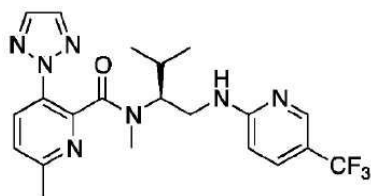
LCMS (방법 0): 4.83 및 5.08분에서 2개의 피크, 431 $[M+H]^+$

[1649]

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 9.31 (s, 0.03 H), 9.01 (s, 0.69 H), 8.95 (s, 0.03 H), 8.92 (s, 0.25 H), 8.26 (m, 2 H), 8.17 (d, 0.26 H), 7.99 (m, 0.12 H), 7.95 (s, 0.45 H), 7.82 (bm, 0.31 H), 7.72-7.68 (m, 0.24 H), 7.68 (s, 0.65 H), 7.67-7.65 (m, 0.72 H), 7.65-7.63 (m, 0.81 H), 7.63-7.60 (bm, 0.39 H), 7.57 (bd, 0.27 H), 7.51 (m, 0.03 H), 7.40 (d, 0.03 H), 7.29 (d, 0.72 H), 7.26 (d, 0.24 H), 7.24-7.22 (m, 0.5 H), 7.22-7.20 (m, 0.27 H), 7.20-7.19 (t, 0.12 H), 7.18 (d, 0.06 H), 7.05 (s, 0.03 H), 6.77 (m, 0.03 H), 6.46 (s, 0.75 H), 4.70 (bs, 0.7 H), 4.31 (m, 0.05 H), 4.19 (m, 0.72 H), 3.81-3.72 (m, 0.25 H), 3.72-3.63 (bm, 0.56 H), 3.56 (t, 0.72 H), 3.11 (s, 0.03 H), 3.02 (s, 0.75 H), 2.87 (s, 2.22 H), 2.73 (s, 0.03 H), 2.68 (s, 0.72 H), 2.65 (s, 0.06 H), 2.61 (s, 2.19 H), 2.32 (m, 0.02 H), 2.07 (m, 0.87 H), 1.56 (d, 0.09 H), 1.53 (d, 0.02 H), 1.30 (d, 0.2 H), 1.26 (bm, 0.15 H), 1.19 (m, 3.95 H), 1.14-1.10 (bm, 0.09 H), 1.05 (m, 1.45 H), 0.99 (d, 0.08 H), 0.89 (m, 0.05 H), 0.79 (m, 0.03 H).

[1650]

(S)-N,6-디메틸-N-(3-메틸-1-((5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)부탄-2-일)-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피콜린아미드 (실시예 69)의 제조



[1651]

[1652] 경로 7에 대하여 설명한 방법을 이용하여 중간체 28 (45 mg, 0.15 mmol) 및 2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)피리딘 (27 μ L, 0.22 mmol)으로부터 표제 화합물 (44 mg)을 고형물로서 제조하였다. 조 생성물을 바이오테이지 아이솔레라 포™에서의 크로마토그래피 (11 g의 KP-NH 컬럼, 0%에서 100%까지의 헵탄 중 EtOAc)에 의해 정제하였다. 조 생성물을 예비 HPLC (길슨, 산성 (0.1% 포름산), 워터스 설파이어 프렘-C18, 10 μ m, 30x100 mm 컬럼, 10%에서 95%까지의 물 중 MeCN)에 의해 추가로 정제하였다.

[1653]

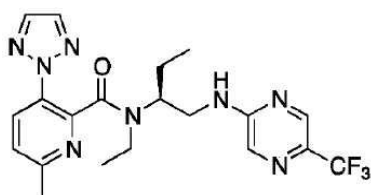
LCMS (방법 0): 5.25 및 5.32분에서 2개의 피크, 448 $[M+H]^+$

[1654]

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 8.30 (bs, 0.67 H), 8.24 (bs, 0.33 H), 8.18 (m, 1 H), 7.87 (m, 1.33 H), 7.80 (s, 0.67 H), 7.50 (dd, 0.67 H), 7.40 (dd, 0.33 H), 7.27 (d, 0.33 H), 7.24 (d, 0.67 H), 6.46-6.29 (m, 1 H), 5.92 (bm, 1 H), 4.47 (bm, 0.67 H), 3.76 (bm, 0.66 H), 3.63-3.48 (bm, 1 H), 3.48-3.37 (bm, 0.67 H), 2.90 (s, 0.99 H), 2.74 (s, 2.01 H), 2.57 (s, 0.99 H), 2.54 (s, 2.01 H), 2.06-1.95 (bm, 0.67 H), 1.95-1.85 (m, 0.33 H), 1.10 (d, 2.01 H), 1.07 (d, 2.01 H), 0.92 (bm, 1.98 H).

[1655]

(S)-N-에틸-6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)-N-(1-((5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)부탄-2-일)피롤리나미드 (실시에 70)의 제조



[1656]

[1657] 경로 7에 대하여 설명한 방법을 이용하여 중간체 29 (50 mg, 0.17 mmol) 및 2-클로로-5-(트리플루오로메틸)피리딘 (44 mg, 0.24 mmol)으로부터 표제 화합물 (56 mg)을 오일로서 제조하였다. 조 생성물을 바이오테이지 아이솔레라 포™에서의 크로마토그래피 (10 g의 컬럼, 20%에서 100%까지의 헵탄 중 EtOAc)에 의해 정제하였다.

[1658]

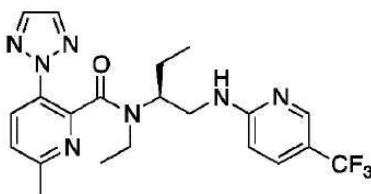
LCMS (방법 1): 4.18 및 4.35분에서 2개의 피크, 450 $[M+H]^+$

[1659]

^1H NMR (250 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 353K) 8.37 (bs, 0.45 H), 8.20 (d, 0.45 H), 8.17-8.11 (bm, 1.1 H), 8.06 (d, 0.45 H), 8.03 (bs, 2 H), 7.88 (m, 0.55 H), 7.59 (bm, 1 H), 7.50 (d, 0.45 H), 7.43 (d, 0.55 H), 3.95 (m, 0.45 H), 3.76 (m, 1.45 H), 3.54-3.33 (m, 2 H), 3.24 (m, 1 H), 2.56 (s, 1.35 H), 2.48 (s, 1.65 H), 2.08-1.85 (m, 0.55 H), 1.85-1.65 (m, 0.45 H), 1.57 (m, 1.1 H), 1.22 (t, 1.65 H), 1.03 (t, 2.7 H), 0.84 (t, 1.65 H).

[1660]

(S)-N-에틸-6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)-N-(1-((5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)부탄-2-일)피롤리나미드 (실시에 71)의 제조



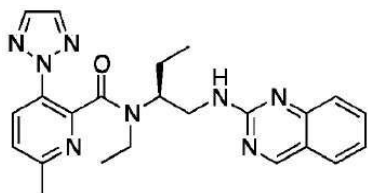
[1661]

[1662] 경로 7에 대하여 설명한 방법을 이용하여 중간체 29 (50 mg, 0.16 mmol) 및 2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)피리딘 (30 μ L, 0.24 mmol)으로부터 표제 화합물 (49 mg)을 고형물로서 제조하였다. 조 생성물을 바이오테이지 아이솔레라 포™에서의 크로마토그래피 (10 g의 컬럼, 20%에서 100%까지의 헵탄 중 EtOAc)에 의해 정제하였다.

[1663] LCMS (방법 H): 4.35 및 4.39분에서 2개의 피크, 448 [M+H]⁺

[1664] ¹H NMR (250 MHz, DMSO-d₆, 353K) 8.32 (bm, 0.4 H), 8.23-8.16 (m, 1 H), 8.12 (bm, 0.6 H), 8.05 (m, 2 H), 7.64 (dd, 0.4 H), 7.57-7.42 (m, 1.6 H), 7.08 (bm, 0.6 H), 6.94 (bm, 0.4 H), 6.66 (d, 0.4 H), 6.46 (d, 0.6 H), 3.94 (m, 0.4 H), 3.74 (m, 1.4 H), 3.55-3.29 (m, 2 H), 3.24 (m, 1 H), 2.58 (s, 1.2 H), 2.52 (s, 1.8 H), 2.05-1.85 (m, 0.6 H), 1.85-1.68 (m, 0.4 H), 1.68-1.52 (m, 1.2 H), 1.21 (t, 1.8 H), 1.04 (m, 2.4 H), 0.85 (t, 1.8 H).

[1665] (S)-N-에틸-6-메틸-N-(1-(퀴나졸린-2-일아미노)부탄-2-일)-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피콜린아미드 (실시예 72)의 제조



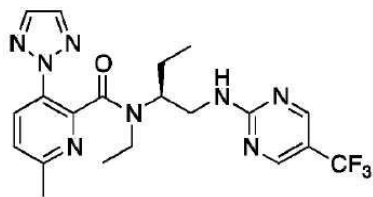
[1666]

[1667] 경로 7에 대하여 설명한 방법을 이용하여 중간체 29 (80 mg, 0.26 mmol) 및 2-클로로퀴나졸린 (66 mg, 0.40 mmol)으로부터 표제 화합물 (90 mg)을 유리로서 제조하였다. 조 생성물을 바이오테이지 아이솔레라 포TM에서의 크로마토그래피 (10 g의 컬럼, 20%에서 100%까지의 헵탄 중 EtOAc)에 의해 정제하였다.

[1668] LCMS (방법 H): 3.53분, 431 [M+H]⁺

[1669] ¹H NMR (250 MHz, DMSO-d₆, 353K) 9.14 (s, 0.45 H), 9.03 (s, 0.55 H), 8.28-8.20 (d, 0.45 H), 8.20-8.15 (d, 0.55 H), 8.14-8.12 (s, 0.9 H), 8.08 (s, 1.1 H), 7.87-7.61 (m, 2 H), 7.57-7.44 (m, 1 H), 7.44-7.32 (m, 1.45 H), 7.31-7.18 (m, 1 H), 6.85 (bs, 0.55 H), 4.14-3.99 (m, 0.55 H), 3.99-3.72 (m, 1.45 H), 3.70-3.48 (m, 1 H), 3.49-3.36 (m, 1 H), 3.35-3.24 (m, 1 H), 2.58 (s, 1.35 H), 2.53 (s, 1.65 H), 2.12-1.88 (m, 0.55 H), 1.88-1.76 (m, 0.45 H), 1.76-1.58 (m, 1 H), 1.22 (t, 1.65 H), 1.07 (m, 2.7 H), 0.89 (t, 1.65 H).

[1670] (S)-N-에틸-6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)-N-(1-((5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)부탄-2-일)피콜린아미드 (실시예 73)의 제조



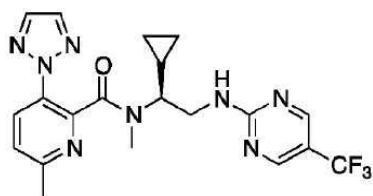
[1671]

[1672] 경로 7에 대하여 설명한 방법을 이용하여 중간체 29 (50 mg, 0.16 mmol) 및 2-클로로-5-(트리플루오로메틸)피리미딘 (45 mg, 0.25 mmol)으로부터 표제 화합물 (28 mg)을 유리로서 제조하였다. 조 생성물을 바이오테이지 아이솔레라 포TM에서의 크로마토그래피 (11 g의 KP-NH 컬럼, 0%에서 10%까지의 DCM 중 메탄올)에 의해 정제하였다.

[1673] LCMS (방법 H): 4.36 및 4.50분에서 2개의 피크, 449 [M+H]⁺

[1674] ¹H NMR (250 MHz, DMSO-d₆) 8.88 (s, 0.35 H), 8.85 (s, 0.35 H), 8.76 (s, 0.65 H), 8.64 (s, 0.65 H), 8.48-8.36 (m, 1.65 H), 8.34 (s, 0.7 H), 8.30 (s, 1.3 H), 8.03 (bm, 0.35 H), 7.72 (d, 0.35 H), 7.67 (d, 0.65 H), 4.09 (bm, 0.65 H), 3.94 (m, 1.35 H), 3.83-3.63 (bm, 1 H), 3.62-3.54 (m, 1 H), 3.42 (d, 1 H), 2.75 (s, 1.05 H), 2.70 (s, 1.95 H), 2.25-2.02 (bm, 0.65 H), 1.96-1.81 (bm, 0.35 H), 1.73 (m, 1 H), 1.36 (t, 1.95 H), 1.21 (m, 2.1 H), 0.99 (t, 1.95 H).

[1675] (S)-N-(1-시클로프로필-2-((5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)에틸)-N,6-디메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피콜린아미드 (실시예 74)의 제조



[1676]

[1677] 경로 7에 대하여 설명한 방법을 이용하여 중간체 30 (33 mg, 0.1 mmol) 및 2-클로로-5-(트리플루오로메틸)피리미딘 (18 mg, 0.1 mmol) 으로부터 표제 화합물 (10 mg)을 오일로서 제조하였다. 조 생성물을 바이오테이지 아이솔레라 포TM에서의 크로마토그래피 (11 g의 KP-NH 컬럼, 0%에서 100%까지의 헵탄 중 EtOAc)에 의해 정제하였다.

[1678]

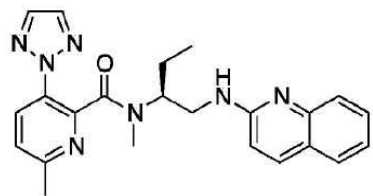
LCMS (방법 I): 3.39분, 447 [M+H]⁺

[1679]

¹H NMR (250 MHz, DMSO-d₆, 353K) 8.62 (s, 1.1 H), 8.43 (s, 0.9 H), 8.18 (m, 1 H), 8.08 (s, 1.1 H), 8.04 (s, 0.9 H), 7.85 (bm, 0.45 H), 7.55-7.42 (m, 1 H), 7.42-7.32 (bm, 0.55 H), 4.02 (m, 0.55 H), 3.75 (m, 1.55 H), 3.55 (m, 0.45 H), 3.35 (m, 0.45 H), 3.02 (s, 1.35 H), 2.86 (s, 1.65 H), 2.55 (s, 1.65 H), 2.53 (s, 1.35 H), 1.10 (m, 1 H), 0.49 (m, 3.55 H), 0.15 (m, 0.45 H).

[1680]

(S)-N,6-디메틸-N-(1-(퀴놀린-2-일아미노)부탄-2-일)-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피롤린아미드 (실시예 75)의 제조



[1681]

[1682]

탈기 디옥산 (12 mL) 중 중간체 22 (65 mg, 0.20 mmol), 2-클로로퀴놀린 (29 mg, 0.18 mmol), NaO^tBu (48 mg, 0.50 mmol) 및 BINAP (12 mg, 0.02 mmol)의 혼합물에 Pd₂(dba)₃ (9 mg, 0.01 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 100°C에서 18시간 동안 가열하였다. EtOAc (10 mL) 및 물 (10 mL)을 첨가하고, 층들을 분리하였다. 수성 상을 EtOAc (10 mL)로 추출하였다. 합한 유기물을 물 (20 mL)로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔사를 건조 플래시 크로마토그래피 (50%에서 100%까지의 헵탄 중 EtOAc)에 의해, 그리고 그 후 역상 컬럼 크로마토그래피 (C18 30 g 카트리지, 5%에서 95%까지의 MeCN 중 pH 10 NH₄HCO₃)에 의해 정제하여 표제 화합물을 고형물로서 생성하였다 (23 mg).

[1683]

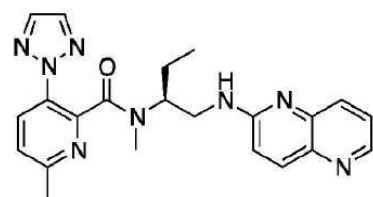
LCMS (방법 B): 2.27 및 2.31분에서 2개의 피크, 416 [M+H]⁺

[1684]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.41 (d, 0.55 H), 8.34 (s, 1 H), 8.33-8.28 (m, 1.45 H), 8.07 (d, 0.45 H), 7.97 (d, 0.55 H), 7.85-7.74 (dd, 1 H), 7.74-7.57 (m, 2 H), 7.46 (m, 1 H), 7.33 (m, 1 H), 7.22 (bm, 0.55 H), 7.11 (bm, 0.45 H), 7.00 (d, 0.45 H), 6.81 (bd, 0.55 H), 4.80 (m, 0.45 H), 4.12-3.96 (m, 0.55 H), 3.92-3.76 (m, 0.9 H), 3.76-3.61 (m, 1.1 H), 3.07 (s, 1.65 H), 2.96 (s, 1.35 H), 2.69 (s, 1.35 H), 2.56 (bs, 1.65 H), 1.76 (m, 2 H), 1.18 (bt, 1.35 H), 1.02 (bt, 1.65 H).

[1685]

(S)-N-(1-((1,5-나프티리딘-2-일)아미노)부탄-2-일)-N,6-디메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피롤린아미드 (실시예 76)의 제조



[1686]

[1687]

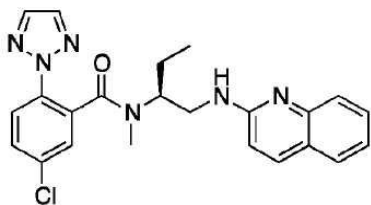
톨루엔 (3 mL) 중 중간체 22 (100 mg, 0.31 mmol), 2-브로모-1,5-나프티리딘 (64 mg, 0.31 mmol), NaO^tBu (71

mg, 0.74 mmol) 및 BINAP (4 mg, 0.01 mmol)의 혼합물을 질소 하에 5분 동안 탈기시켰다. Pd₂dba₃ (11 mg, 0.01 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 질소 하에 5분 동안 탈기시켰다. 상기 혼합물을 4시간 동안 120℃까지 가열하였다. 반응 혼합물을 주위 온도까지 냉각시키고, 그 후, BINAP (4 mg, 0.01 mmol), Pd₂dba₃ (11 mg, 0.01 mmol) 및 NaO^tBu (27 mg, 0.31 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 5분 동안 탈기시켰다. 가열을 120℃에서 3시간 동안 계속하였다. 그 후, 반응 혼합물을 주위 온도까지 냉각시키고, 상기 혼합물을 EtOAc/물로 희석시키고, 상들을 분리하였다. 수성 상을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기물을 포화 수성 NaHCO₃ 및 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 농축시켰다. 조 생성물을 예비 HPLC (길슨, 산성 (0.1% 포름산), 워터스 선파이어 프랩-C18, 10 μm, 30x100 mm 컬럼, 10%에서 95%까지의 물 중 MeCN)에 의해 정제하여 표제 화합물을 유리로서 생성하였다 (23 mg).

[1688] LCMS (방법 I): 1.64 및 1.69분에서 2개의 피크, 417 [M+H]⁺

[1689] ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 8.53 (dd, 0.4 H), 8.50 (dd, 0.6 H), 8.30-8.20 (bm, 0.6 H), 8.19-8.12 (m, 1.4 H), 7.97 (m, 1 H), 7.90 (d, 1 H), 7.81 (s, 1.2 H), 7.71 (s, 0.8 H), 7.41-7.38 (dd, 0.4 H), 7.38-7.33 (dd, 0.6 H), 7.25-7.21 (bm, 1 H), 6.94 (bm, 0.4 H), 6.81 (bm, 0.6 H), 4.76 (m, 0.4 H), 3.88 (bm, 0.6 H), 3.86-3.67 (bm, 1 H), 3.67-3.45 (bm, 1 H), 2.93 (s, 1.8 H), 2.72 (s, 1.2 H), 2.57 (s, 1.8 H), 2.51 (s, 1.2 H), 1.75 (m, 1.2 H), 1.61 (m, 0.8 H), 1.06 (t, 1.2 H), 0.86 (t, 1.8 H).

[1690] (S)-5-클로로-N-메틸-N-(1-(퀴놀린-2-일아미노)부탄-2-일)-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤즈아미드 (실시예 7)의 제조



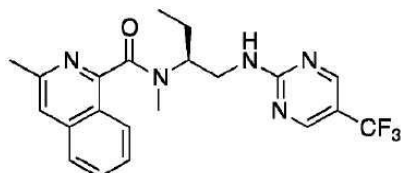
[1691]

[1692] 디옥산 (8 mL) 중 중간체 21 (400 mg, 1.3 mmol)의 용액에 2-브로모퀴놀린 (300 mg, 1.4 mmol) 및 NaO^tBu (310 mg, 3.2 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 아르곤 하에 20분 동안 탈기시켰다. tBuXPhos (110 mg, 0.26 mmol) 및 Pd₂(dba)₃ (120 mg, 0.13 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 아르곤 하에 추가 10분 동안 탈기시켰다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브 반응기에서 120℃에서 3시간 동안 가열하고, 그 후, 주위 온도까지 냉각시켰다. EtOAc를 첨가하고, 유기물을 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피 (DCM 중 5% 메탄올)에 의해 정제하여 표제 화합물을 고형물로서 생성하였다 (90 mg).

[1693] LCMS (방법 E): 2.32 및 2.72분에서 2개의 피크, 435 [M+H]⁺

[1694] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.12 (s, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 8.02-7.92 (bm, 0.35 H), 7.92-7.74 (bm, 1.47 H), 7.74-7.33 (bm, 3.9 H), 7.28-6.95 (bm, 2.83 H), 6.92-6.79 (bm, 1.1 H), 6.73 (d, 0.35 H), 4.68 (bm, 0.34 H), 4.51 (bm, 0.07 H), 3.78 (bm, 0.6 H), 3.63-3.41 (m, 0.63 H), 3.25-3.04 (bm, 1.32 H), 2.91 (s, 0.08 H), 2.83 (s, 0.8 H), 2.74 (m, 1.2 H), 2.72-2.63 (m, 0.6 H), 2.33 (m, 0.17 H), 1.72 (bm, 0.19 H), 1.62 (t, 0.78 H), 1.39-1.16 (m, 1.25 H), 0.99 (m, 1.42 H), 0.89 (m, 0.6 H), 0.74 (bm, 0.25 H), 0.62 (t, 0.7 H).

[1695] (S)-N,3-디메틸-N-(1-((5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)부탄-2-일)이소퀴놀린-1-카르복스아미드 (실시예 78)의 제조



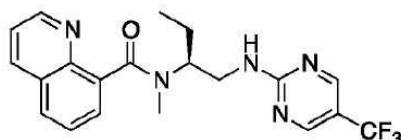
[1696]

[1697] DMF (1 mL) 중 3-메틸이소퀴놀린-1-카르복실산 [문헌[J. Med. Chem. 2014, 57, 1976-1994]에 기술된 바와 같이 제조함] (40 mg, 0.21 mmol) 및 트리에틸아민 (43 mg, 0.43 mmol)의 혼합물에 HATU (97 mg, 0.26 mmol)를 첨가하였다. 15분 후, 중간체 31 (53 mg, 0.21 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 주위 온도에서 30분 동안 교반시켰다. EtOAc (10 mL) 및 물 (10 mL)을 첨가하였다. 층들을 분리하고, 그 후, 수성 상을 EtOAc (10 mL)로 추출하였다. 합한 유기물을 물 (20 mL)로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔사를 건조 플래시 크로마토그래피 (50%에서 100%까지의 헵탄 중 EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 고형물로서 생성하였다 (20.4 mg).

[1698] LCMS (방법 L): 2.47분, 418 [M+H]⁺

[1699] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.70 (bs, 0.5 H), 8.54-8.41 (m, 2.1 H), 8.07 (d, 0.9 H), 7.84 (bd, 0.1 H), 7.77 (d, 1.15 H), 7.67 (t, 1.05 H), 7.58-7.48 (m, 2.2 H), 5.09 (bm, 0.1 H), 3.85-3.65 (m, 2.4 H), 3.61 (m, 0.2 H), 3.48 (m, 0.15 H), 3.22 (m, 0.8 H), 3.06 (s, 2.55 H), 2.79 (s, 2.55 H), 2.74-2.69 (m, 0.33 H), 2.68 (s, 0.33 H), 1.82-1.69 (m, 0.21 H), 1.41 (m, 1.2 H), 1.33-1.21 (bm, 0.18 H), 1.16 (t, 0.3 H), 1.06 (t, 0.09 H), 0.92 (t, 0.09 H), 0.77 (t, 2.52 H).

[1700] (S)-N-메틸-N-(1-((5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)부탄-2-일)퀴놀린-8-카르복스아미드 (실시예 9)의 제조



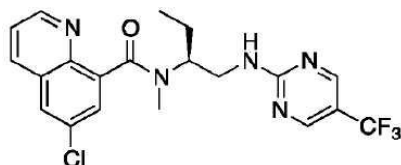
[1701]

[1702] MeCN (0.5 mL) 중 8-퀴놀린 카르복실산 (35 mg, 0.20 mmol) 및 트리에틸아민 (22 mg, 0.22 mmol)의 혼합물에 HATU (92 mg, 0.20 mmol)를 첨가하였다. 15분 후, 중간체 31 (50 mg, 0.20 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 주위 온도에서 2시간 동안 교반시켰다. EtOAc (10 mL) 및 물 (10 mL)을 첨가하였다. 유기 상을 물 (20 mL)로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔사를 건조 플래시 크로마토그래피 (0%에서 10%까지의 EtOAc 중 MeOH)에 의해 정제하여 표제 화합물을 고형물로서 생성하였다 (35.2 mg).

[1703] LCMS (방법 L): 1.79, 1.83 및 2.03분에서 피크, 404 [M+H]⁺

[1704] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 9.37 (bd, 0.5 H), 9.31 (bd, 0.5 H), 8.69 (bs, 0.5 H), 8.53 (m, 1.5 H), 8.46-8.37 (m, 1 H), 8.23 (d, 1 H), 7.90 (d, 1 H), 7.77 (d, 0.5 H), 7.74 (d, 0.5 H), 7.62 (t, 1 H), 7.51 (m, 1 H), 5.26 (bm, 0.5 H), 4.09 (bm, 0.5 H), 3.72 (bm, 0.5 H), 3.55 (m, 0.5 H), 3.23 (bt, 0.5 H), 3.16-3.10 (bm, 0.5 H), 3.09 (s, 1.5 H), 2.60 (s, 1.5 H), 1.77-1.62 (m, 1 H), 1.55-1.40 (m, 0.5 H), 1.11 (t, 1.5 H), 0.92 (t, 1.5 H), 0.83 (bm, 0.5 H).

[1705] (S)-6-클로로-N-메틸-N-(1-((5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)부탄-2-일)퀴놀린-8-카르복스아미드 (실시예 80)의 제조



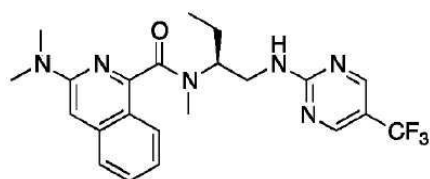
[1706]

[1707] MeCN (0.5 mL) 중 6-클로로퀴놀린-8-카르복실산 (42 mg, 0.20 mmol) 및 트리에틸아민 (22 mg, 0.22 mmol)의 혼합물에 HATU (92 mg, 0.20 mmol)를 첨가하였다. 15분 후, 중간체 31 (50 mg, 0.20 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 주위 온도에서 2시간 동안 교반시켰다. EtOAc (10 mL) 및 물 (10 mL)을 첨가하고, 층들을 분리하였다. 수성 상을 EtOAc (10 mL)로 추출하였다. 합한 유기물을 물 (20 mL)로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔사를 건조 플래시 크로마토그래피 (50%에서 100%까지의 헵탄 중 EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 고형물로서 생성하였다 (23.6 mg).

[1708] LCMS (방법 A): 0.80, 0.86 및 0.94분에서 피크, 438 $[M+H]^+$

[1709] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 9.36 (dd, 0.39 H), 9.29 (dd, 0.39 H), 9.25 (bd, 0.1 H), 8.53 (bm, 1.41 H), 8.48 (bm, 0.45 H), 8.44 (m, 0.36 H), 8.23 (bs, 0.18 H), 8.21 (bs, 0.18 H), 8.16 (t, 0.84 H), 8.14 (t, 0.45 H), 8.12 (d, 0.06 H), 7.88 (d, 0.89 H), 7.85 (d, 0.15 H), 7.72 (d, 0.39 H), 7.67 (d, 0.5 H), 7.59 (d, 0.11 H), 7.53 (m, 1.15 H), 5.22 (m, 0.4 H), 4.09 (m, 0.4 H), 3.68 (m, 0.45 H), 3.55 (m, 0.62 H), 3.24 (t, 0.4 H), 3.19-3.12 (m, 0.52 H), 3.08 (s, 1.41 H), 2.70 (s, 0.28 H), 2.62 (s, 1.29 H), 1.77-1.60 (m, 1.47 H), 1.25 (bs, 0.39 H), 1.17 (t, 0.18 H), 1.10 (t, 1.29 H), 0.95 (t, 1.32 H), 0.83 (bm, 0.48 H), 0.73 (t, 0.1 H).

[1710] (S)-3-(디메틸아미노)-N-메틸-N-(1-((5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)부탄-2-일)이소퀴놀린-1-카르복사미드 (실시예 81)의 제조



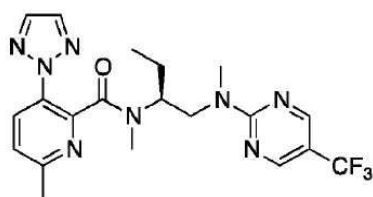
[1711]

[1712] MeCN (1 mL) 중 중간체 32(17 mg, 0.08 mmol) 및 트리에틸아민 (16 mg, 0.16 mmol)의 혼합물에 HATU (36 mg, 0.09 mmol)를 첨가하였다. 15분 후, 중간체 31 (20 mg, 0.08 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 주위 온도에서 30분 동안 교반시켰다. EtOAc (10 mL) 및 물 (10 mL)을 첨가하고, 수성 상을 EtOAc (10 mL)로 추출하였다. 합한 유기물을 물 (20 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔사를 건조 플래시 크로마토그래피 (0%에서 100%까지의 헵탄 중 EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 고형물로서 생성하였다 (22.2 mg).

[1713] LCMS (방법 B): 2.64 및 2.89분에서 2개의 피크, 447 $[M+H]^+$

[1714] ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) 8.90 (d, 0.25 H), 8.81 (d, 0.25 H), 8.44 (m, 1 H), 8.22 (t, 0.75 H), 8.17 (bs, 0.75 H), 7.83 (d, 0.25 H), 7.69-7.57 (m, 1.75 H), 7.50 (t, 1 H), 7.21 (t, 0.25 H), 7.10 (t, 0.75 H), 6.96 (s, 0.25 H), 6.84 (s, 0.75 H), 5.16 (bm, 0.25 H), 4.02 (bm, 0.5 H), 3.89 (bm, 0.25 H), 3.52 (s, 2.25 H), 3.43 (bm, 0.75 H), 3.24 (s, 3.75 H), 3.23 (s, 0.75 H), 3.19 (s, 2.25 H), 2.76 (s, 0.75 H), 1.80 (m, 1.5 H), 1.70 (m, 0.75 H), 1.43 (m, 0.25 H), 1.18 (t, 0.75 H), 1.09 (t, 2.25 H).

[1715] (S)-N,6-디메틸-N-(1-(메틸(5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)부탄-2-일)-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피콜린아미드 (실시예 82)의 제조



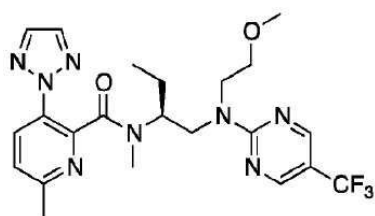
[1716]

[1717] 무수 DMF (2 mL) 중 중간체 33 (72 mg, 0.28 mmol), HATU (115 mg, 0.3 mmol) 및 6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피콜린산 [국제 공개 제2011023578호에 기술된 바와 같이 제조함] (97 mg, 0.3 mmol)의 용액에 DIPEA (0.24 mL, 1.38 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 주위 온도에서 하룻밤 교반시켰다. 그 후, 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고, 잔사를 예비 HPLC (길슨, 산성 (0.1% 포름산), 워터스 선파이어 프랩-C18, 10 μ m, 30x100 mm 컬럼, 10%에서 95%까지의 물 중 MeCN)에 의해 정제하였다. 조 생성물을 바이오테이지 아이솔레라 포TM에서의 크로마토그래피 (11 g의 KP-NH 컬럼, 0%에서 100%까지의 헵탄 중 EtOAc)에 의해 추가로 정제하여 표제 화합물을 고형물로서 생성하였다 (20 mg).

[1718] LCMS (방법 H): 4.23 및 4.62분에서 2개의 피크, 449 $[M+H]^+$

[1719] ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 8.92 (s, 0.85 H), 8.85 (s, 0.85 H), 8.77 (s, 0.15 H), 8.48 (s, 0.15 H), 8.36-8.31 (m, 1 H), 8.26 (s, 0.3 H), 8.23 (s, 1.7 H), 7.64 (d, 0.85 H), 7.56 (d, 0.15 H), 5.04 (m, 0.85 H), 4.40 (dd, 0.85 H), 3.97-3.89 (bm, 0.15 H), 3.97-3.89 (d, 0.15 H), 3.83-3.77 (dd, 0.15 H), 3.77-3.71 (dd, 0.85 H), 3.42 (s, 2.55 H), 3.23 (s, 0.45 H), 3.11 (s, 0.45 H), 2.91 (s, 2.55 H), 2.61 (s, 2.55 H), 2.58 (s, 0.45 H), 1.90-1.80 (m, 0.85 H), 1.80-1.70 (m, 0.85 H), 1.63-1.47 (m, 0.3 H), 1.19 (t, 2.55 H), 0.91 (t, 0.45 H).

[1720] (S)-N-(1-((2-메톡시에틸)(5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)부탄-2-일)-N,6-디메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피콜린아미드 (실시예 83)의 제조



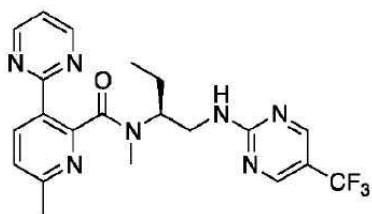
[1721]

[1722] 무수 DMF (2 mL) 중 중간체 34(49 mg, 0.16 mmol), HATU (65 mg, 0.17 mmol) 및 6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피콜린산 [국제 공개 제2011023578호에 기술된 바와 같이 제조함] (55 mg, 0.17 mmol)의 용액에 DIPEA (0.14 mL, 0.78 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 주위 온도에서 5시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고, 잔사를 EtOAc (25 mL)에 용해시키고, 물로 세척하였다. 수성 상을 EtOAc로 추출하고, 합한 유기물을 물, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 농축시켰다. 조 생성물을 바이오테이지 아이솔레라 포TM에서의 크로마토그래피 (11 g의 KP-NH 컬럼, 0%에서 100%까지의 헵탄 중 EtOAc)에 의해 정제하였다. 조 생성물을 예비 HPLC (길슨, 산성 (0.1% 포름산), 워터스 선파이어 프랩-C18, 10 μm , 30x100 mm 컬럼, 10%에서 95%까지의 물 중 MeCN)에 의해 추가로 정제하여 표제 화합물을 고형물로서 생성하였다 (31 mg).

[1723] LCMS (방법 I): 3.54 및 3.99분에서 2개의 피크, 493 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1724] ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 8.92 (s, 0.6 H), 8.87 (s, 0.6 H), 8.77 (s, 0.4 H), 8.49 (s, 0.4 H), 8.38-8.32 (d, 0.6 H), 8.32-8.30 (d, 0.4 H), 8.27 (s, 0.8 H), 8.23 (s, 1.2 H), 7.65 (d, 0.6 H), 7.55 (d, 0.4 H), 5.01 (bm, 1 H), 4.30 (dd, 0.6 H), 4.17-3.95 (m, 1.4 H), 3.95-3.81 (m, 1.4 H), 3.77 (m, 1.6 H), 3.63 (m, 1 H), 3.46 (s, 1.8 H), 3.36 (s, 1.2 H), 3.10 (s, 1.2 H), 2.91 (s, 1.8 H), 2.63 (s, 1.8 H), 2.60 (s, 1.2 H), 1.79 (m, 1.4 H), 1.55 (m, 0.6 H), 1.18 (t, 1.8 H), 0.89 (t, 1.2 H).

[1725] (S)-N,6-디메틸-3-(피리미딘-2-일)-N-(1-((5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)부탄-2-일)피콜린아미드 포름산 염 (실시예 84)의 제조



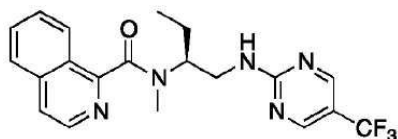
[1726]

[1727] 0°C에서 DMF (5 mL) 중 리튬 6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피콜리네이트 [국제 공개 제2012/089607호에 기술된 바와 같이 제조함] (29 mg, 0.13 mmol), 중간체 31 (32 mg, 0.13 mmol) 및 HATU (54 mg, 0.14 mmol)의 용액에 DIPEA (62 μL , 0.36 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 주위 온도까지 가온시키고, 88시간 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 EtOAc (30 mL)로 희석시키고, 포화 수성 NaHCO_3 으로 세척하였다. 유기 상을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 농축시켰다. 조 생성물을 바이오테이지 아이솔레라 포TM에서의 크로마토그래피 (10 g의 컬럼, 1%에서 10%까지의 DCM 중 메탄올)에 의해 정제하였다. 조 생성물을 추가로 예비 HPLC (길슨, 산성 (0.1% 포름산), 워터스 선파이어 프랩-C18, 10 μm , 30x100 mm 컬럼, 10%에서 95%까지의 물 중 MeCN)에 의해 정제하고, 물 중 10% MeCN (3 mL)으로부터 동결 건조시켜 표제 화합물을 고형물로서 제공하였다 (39 mg).

[1728] LCMS (방법 I): 3.30분, 446 $[M+H]^+$

[1729] ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 9.11 (d, 1.2 H), 9.09 (d, 0.8 H), 8.87 (s, 0.4 H), 8.82 (s, 0.4 H), 8.71 (s, 0.6 H), 8.67 (s, 0.6 H), 8.64-8.62 (d, 0.4 H), 8.62-8.59 (d, 0.6 H), 8.49 (bm, 0.6 H), 8.02 (t, 0.4 H), 7.66 (m, 1 H), 7.62 (m, 1 H), 4.84 (m, 0.4 H), 3.98 (m, 0.6 H), 3.87-3.75 (m, 1 H), 3.75-3.66 (m, 1 H), 3.06 (s, 1.8 H), 2.92 (s, 1.2 H), 2.72 (s, 1.8 H), 2.70 (s, 1.2 H), 1.80 (m, 2 H), 1.20 (t, 1.2 H), 1.03 (t, 1.8 H).

[1730] (S)-N-메틸-N-(1-((5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)부탄-2-일)이소퀴놀린-1-카르복스아미드 (실시예 85)의 제조



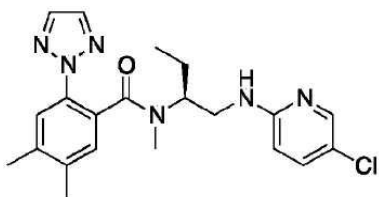
[1731]

[1732] DMF (1 mL) 중 이소퀴놀린-1-카르복실산 (150 mg, 0.87 mmol)의 혼합물에 CDI (140 mg, 0.87 mmol)를 첨가하였다. 10분 후, 중간체 31 (195 mg, 0.79 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 주위 온도에서 18시간 동안 교반시키고, 그 후, EtOAc (10 mL)와 물 (10 mL) 사이에 분배시켰다. 수성 층을 EtOAc (10 mL)로 추출하고, 합한 유기물을 물 (20 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔사를 건조 플래시 크로마토그래피 (50%에서 100%까지의 헵탄 중 EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 고형물로서 생성하였다 (76.4 mg).

[1733] LCMS (방법 B): 2.23 및 2.28분에서 2개의 피크, 404 $[M+H]^+$

[1734] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8.56 (d, 0.85 H), 8.53-8.45 (m, 1.3 H), 8.43 (bs, 0.85 H), 8.35 (bs, 0.85 H), 8.13 (d, 0.85 H), 7.90-7.82 (m, 1 H), 7.77-7.68 (m, 2 H), 7.68-7.65 (d, 0.15 H), 7.65-7.60 (td, 0.85 H), 7.50 (tt, 0.15 H), 6.24 (m, 0.15 H), 5.11 (m, 0.15 H), 3.91-3.61 (m, 1.85 H), 3.24 (m, 0.85 H), 3.07 (s, 2.55 H), 2.67 (s, 0.45 H), 1.75 (m, 0.3 H), 1.70-1.62 (m, 0.85 H), 1.42 (m, 0.85 H), 1.15 (t, 0.45 H), 0.78 (m, 2.7 H).

[1735] (S)-N-(1-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)부탄-2-일)-N,4,5-트리메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤즈아미드 (실시예 86)의 제조



[1736]

[1737] DCM (2 mL) 중 4,5-디메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조산 [국제 공개 제2014/141065호에 기술된 바와 같이 제조함] (30 mg, 0.14 mmol)의 용액에 옥살릴 클로라이드 (35 mg, 0.28 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 1시간 동안 교반시켰다. 톨루엔 (2 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 잔사를 DCM (1 mL)에 용해시키고, DCM (1 mL) 중 중간체 15 (30 mg, 0.14 mmol) 및 트리에틸아민 (28 mg, 0.28 mmol)의 빙냉 용액에 첨가하였다. 상기 반응물을 주위 온도까지 가온시키고, 1시간 동안 교반시켰다. EtOAc (10 mL) 및 포화 수성 $NaHCO_3$ (10 mL)을 첨가하고, 층들을 분리하였다. 수성 상을 EtOAc (10 mL)로 추출하고, 합한 유기물을 물 (20 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔사를 건조 플래시 크로마토그래피 (0%에서 100%까지의 헵탄 중 EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 고형물로서 생성하였다 (11.1 mg).

[1738] LCMS (방법 B): 2.52 및 2.79분에서 2개의 피크, 413 $[M+H]^+$

[1739] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 8.26 (bm, 0.24 H), 8.23 (s, 0.64 H), 8.18 (bm, 0.80 H), 8.14 (bm, 0.31 H), 7.96 (bm, 0.06 H), 7.95-7.85 (m, 0.63 H), 7.79 (bm, 0.47 H), 7.70-7.63 (m, 1.03 H), 7.62 (d, 0.16 H), 7.59 (d, 0.22 H), 7.35-7.25 (bm, 0.34 H), 7.20-7.10 (bm, 0.88 H), 6.89 (s, 0.41 H), 6.80-6.70 (bm, 1.50 H), 6.65 (d, 0.31 H), 4.85-4.70 (bm, 0.52 H), 3.85-3.70 (bm, 0.23 H), 3.52 (m, 3.50 H), 3.25-3.05 (bm, 0.18 H), 3.01 (s, 0.16 H), 2.95 (s, 0.79 H), 2.79 (s, 1.38 H), 2.55-2.45 (m, 2.42 H), 2.40 (m, 1.68 H), 2.27 (s, 0.45 H), 2.11 (s, 0.84 H), 1.71 (bm, 0.77 H), 1.43 (bm, 1.09 H), 1.11 (t, 1.51 H), 1.08-0.98 (bt, 0.55 H), 0.86 (bt, 0.10 H), 0.67 (t, 0.84 H).

[1740] (S)-N-(1-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)부탄-2-일)-5-메톡시-N,4-디메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤즈아미드 (실시예 87)의 제조



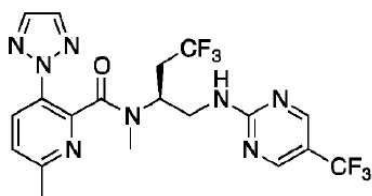
[1741]

[1742] DCM (2 mL) 중 5-메톡시-4-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조산 [국제 공개 제2014/141065호에 기술된 바와 같이 제조함] (30 mg, 0.13 mmol)의 용액에 옥살릴 클로라이드 (33 mg, 0.26 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 1시간 동안 교반시켰다. 톨루엔 (2 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 잔사를 DCM (1 mL)에 용해시키고, DCM (1 mL) 중 중간체 15 (27 mg, 0.13 mmol) 및 트리에틸아민 (26 mg, 0.26 mmol)의 빙냉 용액에 첨가하였다. 상기 반응물을 주위 온도까지 가온시키고, 1시간 동안 교반시켰다. EtOAc (10 mL) 및 포화 수성 NaHCO_3 (10 mL)을 첨가하고, 층들을 분리하였다. 수성 상을 EtOAc (10 mL)로 추출하고, 합한 유기물을 물 (20 mL)로 세척하고, MgSO_4 로 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔사를 건조 플래시 크로마토그래피 (0%에서 100%까지의 헵탄 중 EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 고형물로서 생성하였다 (6.2 mg).

[1743] LCMS (방법 B): 2.50 및 2.75분에서 2개의 피크, $429 [\text{M}+\text{H}]^+$

[1744] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 8.19 (m, 2 H), 7.98-7.92 (m, 0.2 H), 7.92-7.83 (m, 0.49 H), 7.79 (bs, 0.46 H), 7.67 (s, 0.33 H), 7.65-7.55 (bm, 0.49 H), 7.55-7.45 (m, 0.46 H), 7.20-7.10 (bm, 0.52 H), 7.10-6.95 (bm, 0.62 H), 6.85 (s, 0.33 H), 6.83-6.70 (bm, 1.63 H), 6.61 (d, 0.36 H), 6.44 (d, 0.13 H), 4.87-4.77 (bs, 0.41 H), 4.75-4.60 (bs, 0.12 H), 4.09-4.03 (bm, 0.53 H), 4.02 (s, 0.26 H), 3.96 (bs, 1.17 H), 3.87 (s, 0.99 H), 3.75-3.60 (bm, 1 H), 3.25-3.15 (bm, 0.43 H), 3.02 (s, 0.26 H), 2.94 (s, 1.08 H), 2.85-2.75 (bm, 2.08 H), 2.47-2.37 (bm, 2.36 H), 2.34 (s, 0.90 H), 2.27 (s, 0.15 H), 1.90-1.75 (bm, 0.23 H), 1.75-1.65 (bm, 0.81 H), 1.50-1.35 (bm, 0.38 H), 1.15-0.95 (bm, 2.90 H), 0.68 (t, 0.93 H).

[1745] (S)-N,6-디메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)-N-(4,4,4-트리플루오로-1-((5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)부탄-2-일)피콜린아미드 (실시예 88)의 제조



[1746]

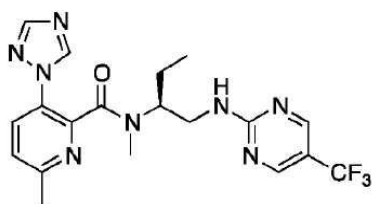
[1747] DCM (1.5 mL) 중 6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피콜린산 [국제 공개 제2010/063662호에 기술된 바와 같이 제조함] (20 mg, 0.10 mmol)의 용액에 옥살릴 클로라이드 (37 mg, 0.29 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 2시간 동안 교반시켰다. 톨루엔 (2 mL)을 첨가하고, 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 잔사를 DCM (1 mL)에 용해시키고, DCM (1 mL) 중 중간체 35 (35 mg, 0.12 mmol) 및 트리에틸아민 (30 mg, 0.29 mmol)의 빙냉 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도까지 가온시키고, 1시간 동안 교반시켰다. DCM (10 mL) 및 포화 수

성 NaHCO_3 (10 mL)을 첨가하고, 층들을 분리하였다. 유기물을 MgSO_4 로 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔사를 건조 플래시 크로마토그래피 (50%에서 100%까지의 헵탄 중 EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 고형물로서 생성하였다 (37 mg).

[1748] LCMS (방법 L): 2.37 및 2.48분에서 2개의 피크, 489 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1749] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 8.90 (m, 1 H), 8.78 (bs, 0.58 H), 8.55 (bs, 0.42 H), 8.44 (m, 1 H), 8.41-8.36 (bm, 0.42 H), 8.35-8.32 (m, 1.16 H), 8.26 (m, 0.84 H), 8.20 (bm, 0.58 H), 7.71 (m, 0.58 H), 7.65 (m, 0.42 H), 5.13 (bs, 0.58 H), 4.41 (bs, 0.42 H), 4.00-3.60 (m, 2 H), 3.15 (s, 1.26 H), 2.99 (s, 1.74 H), 2.87 (bm, 2 H), 2.69 (s, 1.74 H), 2.51 (s, 1.26 H).

[1750] 경로 8: (S)-N,6-디메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-N-(1-((5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)부탄-2-일)피롤리나미드 포름산 염 (실시에 89)의 제조에 의해 예시되는 아릴 할라이드와 복소환의 구리 촉매된 커플링에 의한 실시예의 제조 절차



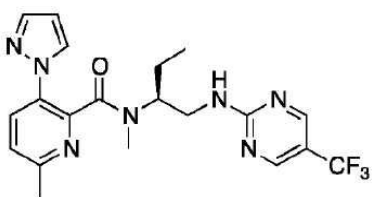
[1751]

[1752] DMF (3 mL) 중 중간체 36 (250 mg, 0.42 mmol), (1R,2R)-N,N'-디메틸시클로헥산-1,2-디아민 (6 mg, 0.04 mmol), CuI (8 mg, 0.04 mmol), Cs_2CO_3 (274 mg, 0.84 mmol) 및 1,2,4-트리아졸 (58 mg, 0.84 mmol)의 현탁물을 밀봉 튜브에서 주위 온도에서 질소 하에 10분 동안 탈기시켰다. 그 후, 상기 혼합물을 100°C에서 18시간 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 주위 온도까지 냉각시키고, 그 후, CuI (8 mg, 0.04 mmol) 및 1,2,4-트리아졸 (58 mg, 0.84 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 질소 하에 10분 동안 탈기시킨 후, 가열을 100°C에서 추가 6시간 동안 계속하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시켰다. EtOAc (50 mL)를 첨가하고, 유기 상을 포화 수성 NaHCO_3 으로 세척하였다. 유기 상을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 농축시켰다. 조 생성물을 바이오테이지 아이솔레라 포TM에서의 크로마토그래피 (10 g의 컬럼, 1%에서 10%까지의 DCM 중 메탄올)에 의해 정제하였다. 생성물을 추가로 예비 TLC (3 x DCM 중 3% 메탄올), 이어서 예비 HPLC (길슨, 산성 (0.1% 포름산), 워터스 섀파이어 프랩-C18, 10 μm , 30x100 mm 컬럼, 10%에서 95%까지의 물 중 MeCN)에 의해 정제하여 표제 화합물을 검으로서 생성하였다 (28 mg).

[1753] LCMS (방법 O): 4.28 및 4.34분에서 2개의 피크, 435 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1754] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) 9.08 (s, 0.45 H), 8.99 (s, 0.55 H), 8.84 (s, 0.45 H), 8.85 (s, 0.45 H), 8.71 (s, 0.55 H), 8.62 (s, 0.55 H), 8.44-8.42 (s, 0.45 H), 8.42-8.41 (s, 0.55 H), 8.41-8.36 (m, 0.55 H), 8.25 (d, 0.45 H), 8.18 (d, 0.55 H), 8.01 (m, 0.45 H), 7.70 (d, 0.45 H), 7.64 (d, 0.55 H), 4.79 (m, 0.45 H), 3.97 (bm, 0.55 H), 3.71 (m, 1 H), 3.54 (m, 1 H), 3.03 (s, 1.65 H), 2.89 (s, 1.35 H), 2.70 (s, 1.35 H), 2.65 (s, 1.65 H), 1.70 (m, 2 H), 1.01 (t, 1.35 H), 0.91 (t, 1.65 H).

[1755] (S)-N,6-디메틸-3-(1H-피라졸-1-일)-N-(1-((5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)부탄-2-일)피롤리나미드 포름산 염 (실시에 90)의 제조



[1756]

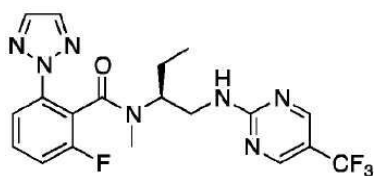
[1757] 경로 8에 대하여 설명한 방법을 이용하여 중간체 36 (250 mg, 0.42 mmol) 및 1H-피라졸 (57 mg, 0.84 mmol)로부터 표제 화합물 (70 mg)을 고형물로서 제조하였다. 조 생성물을 바이오테이지 아이솔레라 포TM에서의 크로마

토그래피 (25 g의 컬럼, 10%에서 100%까지의 헵탄 중 EtOAc)에 의해 정제하였다. 생성물을 예비 HPLC (길슨, 산성 (0.1% 포름산), 워터스 선파이어 프랩-C18, 10 μ m, 30x100 mm 컬럼, 10%에서 95%까지의 물 중 MeCN)에 의해 추가로 정제하였다.

[1758] LCMS (방법 H): 4.16분, 435 $[M+H]^+$

[1759] ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 8.66 (m, 1 H), 8.58 (m, 0.4 H), 8.47 (m, 0.6 H), 8.23 (t, 0.6 H), 8.12 (d, 0.4 H), 8.10 (d, 0.6 H), 8.00 (d, 0.4 H), 7.98 (d, 0.6 H), 7.83-7.75 (m, 1.4 H), 7.44 (d, 0.4 H), 7.39 (d, 0.6 H), 6.51 (t, 0.6 H), 6.48 (t, 0.4 H), 4.64 (m, 0.6 H), 3.62 (bm, 0.6 H), 3.58-3.50 (m, 1 H), 2.82 (s, 1.8 H), 2.66 (s, 1.2 H), 2.65 (m, 0.4 H), 2.49 (s, 1.2 H), 2.41 (s, 1.8 H), 2.37 (m, 0.4 H), 1.63-1.51 (m, 1 H), 1.45 (bm, 0.6 H), 1.34 (bm, 0.4 H), 0.89 (t, 1.2 H), 0.64 (bm, 1.8 H).

[1760] (S)-2-플루오로-N-메틸-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)-N-(1-((5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)부탄-2-일)벤즈아미드(실시에 91)의 제조



[1761]

[1762] 경로 2에서 기술된 방법을 이용하여 중간체 31(168 mg, 0.68 mmol), 중간체 38 (140 mg, 0.68 mmol), HATU (0.26 g, 0.68 mmol) 및 DIPEA (0.29 mL, 1.69 mmol)로부터 표제 화합물 (158 mg)을 고형물로서 제조하였다. 조 생성물을 EtOAc 내로의 추출에 의해 분리하고, 그 후, 바이오테이지 아이솔레라 포TM에서의 크로마토그래피 (25 g의 컬럼, 0%에서 10%까지의 DCM 중 MeOH)에 의해 정제하였다. 생성물을 추가로 예비 HPLC (길슨, 산성 (0.1% 포름산), 워터스 선파이어 프랩-C18, 10 μ m, 30x100 mm 컬럼, 10%에서 95%까지의 물 중 MeCN)에 의해 정제하였다.

[1763] LCMS (방법 I): 3.11, 3.37, 3.52 및 3.82분에서 4개의 피크, 438 $[M+H]^+$

[1764] ^1H NMR (250 MHz, DMSO- d_6 , 353 K) 8.65 (s, 0.82 H), 8.59 (s, 0.65 H), 8.41 (bs, 0.12 H), 8.35 (bs, 0.13 H), 8.16 (s, 0.9 H), 8.06 (s, 0.35 H), 8.05-8.02 (m, 0.75 H), 7.92-7.83 (m, 0.57 H), 7.81-7.69 (m, 0.72 H), 7.68 (t, 0.31 H), 7.66-7.55 (m, 0.75 H), 7.54-7.19 (m, 1.81 H), 6.95 (td, 0.12 H), 4.77 (m, 0.42 H), 4.59 (m, 0.58 H), 3.82-3.67 (m, 0.54 H), 3.67-3.41 (m, 1.18 H), 3.40-3.19 (m, 0.48 H), 2.92 (s, 0.29 H), 2.87 (s, 0.39 H), 2.79 (s, 1.46 H), 2.78 (s, 0.98 H), 1.79-1.55 (m, 1.56 H), 1.33 (m, 0.12 H), 0.98 (m, 2.25 H), 0.85 (t, 0.39 H), 0.48 (t, 0.36 H).

[1765] (S)-6-메톡시-N-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)-N-(1-((5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)부탄-2-일)피콜린아미드(실시에 92)의 제조



[1766]

[1767] 경로 2에서 기술된 방법을 이용하여 중간체 39 (110 mg, 0.34 mmol), 중간체 31 (84 mg, 0.34 mmol), HATU (141 mg, 0.37 mmol) 및 DIPEA (160 μ L, 0.92 mmol)로부터 표제 화합물 (30 mg)을 고형물로서 제조하였다. 조 생성물을 EtOAc 내로의 추출에 의해 분리하고, 그 후, 예비 HPLC (길슨, 염기성 (0.2% 수산화암모늄), 워터스 엑스브리지 프랩-C18, 10 μ m, 30x100 mm 컬럼, 10%에서 95%까지의 물 중 MeCN)에 의해 정제하고, 이어서 동결 건조시켰다.

[1768] LCMS (방법 H): 3.92 및 4.11분에서 2개의 피크, 451 $[M+H]^+$

- [1769] ^1H NMR (250 MHz, DMSO- d_6 , 353 K) 8.62 (s, 1.6 H), 8.43 (s, 0.6 H), 8.26-8.13 (m, 1 H), 8.03 (d, 1.8 H), 7.66 (bs, 0.4 H), 7.35 (bs, 0.6 H), 7.04 (d, 0.6 H), 6.98 (d, 0.4 H), 4.65 (m, 0.6 H), 3.91 (s, 1.2 H), 3.89 (s, 1.8 H), 3.81 (m, 0.6 H), 3.64 (m, 1.2 H), 3.50 (m, 0.6 H), 2.87 (s, 1.2 H), 2.79 (s, 1.8 H), 1.60 (m, 2 H), 0.99 (t, 1.8 H), 0.82 (t, 1.2 H).
- [1770] **생물학적 분석법**
- [1771] 오렉신 수용체에 대한 길항 작용을 하기 절차 중 적어도 하나를 이용하여 각각의 실시예 화합물에 대하여 측정하였다. 길항 작용은 pIC_{50} 으로 보고되며, 여기서, $\text{pIC}_{50} = -\log_{10}(\text{IC}_{50})$ 이고, IC_{50} 은 작용제 응답의 50%를 억제하는 데 필요한 실시예 화합물의 농도이다. 이러한 값은 일일 세포 분석 성능에 따라 변동될 수 있다. 이러한 종류의 변동은 당업자에게 공지되어 있다. ~미만 (<)으로 보고되는 데이터는 작용제 응답의 50% 억제를 달성하지 못한 테스트된 최고 농도, 또는 최고 측정가능 pIC_{50} 중 어느 하나를 나타낸다. 별표 (*)로 강조된 데이터는 단일 실험으로부터 유도되며, 그렇지 않으면 보고된 모든 데이터는 적어도 2회의 독립 이중 실험의 평균이다.
- [1772] *분열-정지된 세포를 이용한 세포내 칼슘 측정 (표 1):*
- [1773] 테스트 화합물을 DMSO 중 10 mM 스톡 용액으로 제조하고, 그 후, DMSO를 이용하여 반치 로그 농도 (half log concentration)로 연속 희석시키고, 이어서 분석 완충액 (20 mM HEPES (시그마-알드리치 (Sigma-Aldrich), H4034), 0.1% (w/v) 소 혈청 알부민을 함유하며 pH 7.4까지 조정된 HBSS (시그마-알드리치, H8264))을 이용하여 10 μM 의 최고 최종 분석 농도까지 희석시킨다.
- [1774] 인간 OX_1 (CT-A474) 및 인간 OX_2 (CT-A475) 수용체-발현 분열-정지 세포를 50 μL 의 성장 배지당 10,000개의 세포의 접종 밀도로 384 웰 블랙, 투명 기저부, 셀-바인드 (cell-bind) 플레이트에 도말한다. 접종된 플레이트를 5% CO_2 가 보충된 공기 중에서 37°C에서 16시간 동안 인큐베이션한다.
- [1775] 배지를 제거하고, 웰당 30 μL 의 세포 로딩 완충액 (칼슘 5 (Calcium 5)의 바이알을 22 mL의 분석 완충액에 가용화시키고, 분석 완충액에 대하여 1:1인 1 M NaOH (200 μL) 중 프로베네시드 (probenecid)의 신선하게 제조한 250 mM 용액을 여기에 첨가함)으로 바꾸고, 세포를 37°C에서 1시간 동안 인큐베이션한다. 연속 희석한 테스트 화합물 (10 μL /웰)을 상기 플레이트에 첨가하고, 그 후, 이것을 10분 동안 인큐베이션하고, 플렉스스테이션 (FlexStation) III 판독기에 넣는다. 마지막으로, 10 μL 의 작용제, OX_1 에 대하여 오렉신 A 및 OX_2 에 대하여 오렉신 B를 2 x EC_{50} (이는 각각의 분석 실행에 대하여 결정됨)의 농도로 첨가한다. 형광을 각각 485 nm 및 525 nm의 여기 및 방사 파장에서 측정하고, 이 데이터를 그래프패드 프리즘 (GraphPad Prism)을 이용하여 분석하여 각각의 화합물의 IC_{50} 값을 결정한다.

표 1

실시예 번호	pIC ₅₀ OX ₁	pIC ₅₀ OX ₂
1	7.7	6.0
2	7.4	5.7
3	7.7	6.0
4	6.8	<5.0
5	6.0	<5.0
6	6.3	<5.0
7	5.8	5.3
8	6.1	<5.0
9	6.6	<5.0
10	7.1	5.2
11	7.1	<5.1
12	6.0	<5.0
13	7.4	5.6
14	8.3	6.8
15	5.7	<5.0
16	7.9	5.9
17	6.7	5.5
18	7.1	<5.0
19	7.6*	5.8*
20	6.7*	5.3*
21	8.1	5.5
22	5.7	<5.0
23	7.6	5.6
24	5.7*	<5.0*
25	6.2	<5.0
26	7.5	5.7
27	6.8	6.3
28	6.7	<5.0

실시예 번호	pIC ₅₀ OX ₁	pIC ₅₀ OX ₂
29	5.8	5.4
30	5.8	<5.3
31	6.7	5.2
32	6.7	5.5
33	7.0	5.1
34	6.7	<5.5
35	7.1	5.7
36	7.2	5.4
37	7.1	5.4
38	7.1	<5.4
39	8.2	6.0
40	7.8	5.6
41	6.7*	<5.0*
42	7.9	6.0
46	7.7	5.1
47	7.5	5.2
48	7.9	5.6
49	7.5	<5.3
50	6.2	5.5
51	6.2	<5.0
52	6.0	<5.1
53	6.6	5.4
54	7.7	5.9
55	7.1	5.1
56	6.9	<5.5
57	5.7	5.3
58	6.9	<5.3
59	6.8	<5.2

[1776]

[1777] 안정-복제 (stable-replicating) 세포를 이용한 세포내 칼슘 측정:

[1778]

방법 A (표 2): 테스트 화합물을 DMSO 중 10 mM 스톱 용액으로 제조하고, 37℃에서 20초 동안 잠시 가온시키고, DMSO를 이용하여 반치 로그 농도로 연속 희석시키고, 이어서 분석 완충액 (20 mM HEPES (인비트로젠 (Invitrogen, 15630080))를 함유하며 pH 7.4까지 조정된 HBSS (시그마-알드리치, H8264))을 이용하여 10 μM의 최고 최종 분석 농도까지 희석시킨다.

[1779]

인간 OX₁ (CT-A674) 및 인간 OX₂ (CT-A675) 수용체-발현 안정-복제 세포를 배양 배지, 햄 (Ham) F12 (인비트로젠, 31765-035) (10% 소 태아 혈청 (인비트로젠, 16000044), 1% 비필수 아미노산 (인비트로젠, 11140-050), 100 U/mL의 페니실린/스트렙토마이신 (인비트로젠, 15140-122) 및 400 μg/mL의 농도의 G418 (인비트로젠, 11811023)을 함유함)에서 성장시킨다. 세포를 웰당 7,000개의 세포의 밀도로 블랙, 투명 기저부, 384-웰 플레이트 (코닝 (Corning), 3683)에 접종하고, 5% CO₂가 보충된 공기 중에서 37℃에서 16시간 동안 인큐베이션한다.

[1780]

제조사자의 지시에 따라 FLIPR 칼슘 6 분석 키트 (몰레큘러 디바이시스 (Molecular Devices), R8190-익스플로러 (Explorer))로부터 제조한 로딩 염료 (25 μL/웰), 및 연속 희석시킨 테스트 화합물 (10 μL/웰)을 상기 플레이트에 첨가한다. 그 후, 상기 플레이트를 5% CO₂에서 37℃에서 30분 동안, 그 후, 주위 온도에서 30분 동안 인큐베이션하고, 플렉스스테이션 III 판독기에 넣는다. 마지막으로, 오렉신-A를 각각의 웰에 4 x EC₅₀ (이는 각각의 분석 실행에 대하여 결정됨)의 농도로 첨가한다. 형광을 각각 485 nm 및 525 nm의 여기 및 방사 파장에서 측정하고, 이 데이터를 그래프패드 프리즘을 이용하여 분석하여 각각의 화합물의 IC₅₀ 값을 결정한다.

표 2

실시예 번호	pIC ₅₀ OX ₁	pIC ₅₀ OX ₂
1	8.1	5.9
6	5.5	<5.0*
9	5.7	<5.0
14	7.8	7.2
39	7.7	<5.0*
43	8.0	6.0
44	8.1	6.2
45	6.9	<5.0
46	7.5	<5.0
47	8.4	<5.1
60	7.4	<5.0
61	8.4*	5.8*
62	8.3*	5.1*

실시예 번호	pIC ₅₀ OX ₁	pIC ₅₀ OX ₂
63	8.8*	5.9*
64	8.3*	5.6*
75	8.2*	5.7*
77	8.1	5.9
78	7.6*	6.0*
79	7.0*	5.8*
80	7.6*	6.7*
81	7.4*	6.6*
85	7.3*	5.5*
86	8.1*	6.5*
87	6.8*	6.4*
88	7.4	<5.0*

[1781]

[1782]

방법 B (표 3): 테스트 화합물을 DMSO 중 20 mM 스톱 용액으로 제조하고, 그 후, DMSO를 이용하여 반치 로그 농도로 연속 희석시키고, 이어서 20 mM HEPES (깁코 (Gibco), 15630-56), 2.5 mM 프로베네시드; 0.1% (w/v) 플루로닉 (pluronic) F127 (시그마, P2443)를 함유하며 pH 7.4까지 조정된 분석 완충액 (HBSS 깁코, 14065-049)을 이용하여, 주어진 인간 OX 수용체에서의 효력에 따라 1 μ M 또는 10 μ M의 최고 최종 분석 농도까지 희석시킨다.

[1783]

인간 OX₁ 또는 인간 OX₂ 수용체 발현 CHO 세포를 성장 배지 75 μ L당 10,000개의 세포의 접종 밀도로 384 웰 블랙, 투명 기저부, 셀바인드 플레이트에 도말한다. 접종된 플레이트를 5% CO₂가 보충된 공기 중에서 37°C에서 하룻밤 인큐베이션한다.

[1784]

다음 날, 배지를 제거하고, 웰당 30 μ L의 세포 로딩 완충액 (칼슘 5의 바이알을 20 mL의 분석 완충액에 가용화 시킴)으로 바꾸고, 세포를 37°C에서 1시간 동안 인큐베이션한다. 연속 희석한 테스트 화합물 (10 μ L/웰)을 FLIPR 테트라 (Tetra)에 의해 상기 세포 플레이트에 첨가하고, 상기 첨가를 기기에 의해 5분 동안 모니터링하였다. 그 후, 상기 세포 플레이트를 꺼내고, 가습 인큐베이터에서 37°C에서 추가 25분 동안 인큐베이션한 후 FLIPR 테트라에 다시 넣는다. 마지막으로, 분석 완충액 + 0.1% (w/v) 소 혈청 알부민 중 오렉신 A 10 μ L를 각각의 분석 실행에 대하여 결정된 EC₇₅ 농도로 FLIPR 테트라에 의해 분배한다. 형광을 각각 485 nm 및 525 nm의 여기 및 방사 파장에서 측정하고, 데이터를 오렉신 A의 EC₇₅ 값을 위해서는 그래프패드 프리즘을 이용하여, 그리고 각각의 테스트 화합물의 IC₅₀ 값의 결정을 위해서는 에이플러스 (Aplus)를 이용하여 분석한다.

표 3

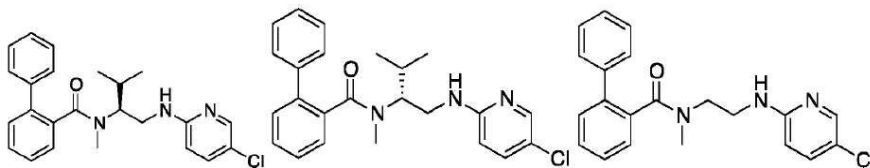
실시에 번호	pIC ₅₀ OX ₁	pIC ₅₀ OX ₂
19	8.8	6.3
20	7.0	5.5
24	5.4	<5.0
39	9.1	5.8
41	7.7	<5.3
43	9.1	6.1
44	8.8	6.4
46	8.5	<5.0
47	8.6	<5.4
49	8.3	<5.4
61	8.6	5.5
62	8.5	5.6
63	8.8	6.3
65	8.7	6.1
66	7.9	<6.2
67	8.1	5.3
68	7.8	<6.0
69	8.5	5.5
70	8.8	5.3
71	9.0	6.5

실시에 번호	pIC ₅₀ OX ₁	pIC ₅₀ OX ₂
72	8.8	6.4
73	8.8	<6.0
74	5.7	<5.0
75	8.9	5.6
76	7.6	<5.7
77	9.1	6.3
78	7.8	6.2
79	7.1	5.6
80	8.0	6.5
81	8.3	6.6
82	8.1	<5.0
83	7.9	<6.0
84	8.7	6.0
85	7.0	5.3
87	8.4	6.8
88	8.0	5.4
89	5.7	<5.0
90	8.7	<6.0
91	7.6	<5.1
92	7.5	5.1

[1785]

[1786]

본원에 나타난 바와 같이, 전 세포 (whole cell) FLIPR 기능 분석 데이터에 의하면, 그리고 본 발명 내에서 청구되지 않은 기준 화합물과의 비교에 의하면, 본 발명의 화합물은 오렉신-2 수용체에 비하여 오렉신-1 수용체에 대한 증가된 선택도를 제공한다.



실시에 10

hOX1R pIC₅₀ = 7.1

hOX1R pIC₅₀ = 6.0

hOX1R pIC₅₀ = 7.2

hOX2R pIC₅₀ = 5.2

hOX2R pIC₅₀ = 5.7

hOX2R pIC₅₀ = 7.1

선택도 **80x**

선택도 **1.9x**

선택도 **1.1x**

[1787]

[1788]

전 세포 FLIPR 기능 분석에서의 오렉신-2 수용체에 대비한 오렉신-1 수용체에 대한 증가된 선택도는 생체 내에서의 효능을 결정하는 데 있어서 강화된 예측치를 제공한다. 오렉신-1 수용체에 대한 기능적 선택성의 증가는 생체 내에서 이중 수용체 길항 작용의 잠재력을 감소시킨다. 그러한 더 큰 기능적 선택성은 본 기술 분야에 공지된 다른 오렉신 수용체 길항제에 비하여 이득을 제공할 수 있다.

[1789]

일반적으로, 본 발명의 화합물은 상기에 확인된 분석법에서 오렉신-1에 대하여 10 μM (pIC₅₀: 5) 이하의 IC₅₀ 값을 보유하며, 상기 분석법에서 오렉신 2에 비하여 오렉신 1에 대하여 0.4 로그 단위 이상인 선택도를 나타냈다. 본 발명의 바람직한 화합물은 상기에 확인된 분석법에서 오렉신-1에 대하여 3 μM (pIC₅₀: 5.5) 이하의 IC₅₀ 값을 보유하며, 상기 분석법에서 오렉신 2에 비하여 오렉신 1에 대하여 1.0 로그 단위 이상인 선택도를 나타냈다. 본 발명의 가장 바람직한 화합물은 상기에 확인된 분석법에서 오렉신-1에 대하여 500 nM (pIC₅₀: 6.3) 이하의 IC₅₀ 값을 보유하며, 상기 분석법에서 오렉신 2에 비하여 오렉신 1에 대하여 1.5 로그 단위 이상인 선택도를 나타냈다.

[1790]

하기 화합물은 전술한 분석법에서 오렉신-1에 대하여 어떠한 활성도 나타내지 않았다 (즉, 이들은 10 μM 초과 IC₅₀를 갖는다):

- [1791] (S)-5-메틸-N-(1-((1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)옥시)부탄-2-일)-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤즈아미드;
- [1792] (S)-N,5-디메틸-N-(1-((1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)옥시)부탄-2-일)-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤즈아미드;
- [1793] N-(2-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)-1-(옥세탄-3-일)에틸)-N,5-디메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤즈아미드;
- [1794] (S)-N-(1-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)부탄-2-일)-5-메틸-2-(4-메틸피페라진-1-일)벤즈아미드;
- [1795] (S)-N-(1-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)부탄-2-일)-5-메틸-2-모르폴리노벤즈아미드;
- [1796] (S)-N-(1-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)부탄-2-일)-N,5-디메틸-2-(4-메틸피페라진-1-일)벤즈아미드;
- [1797] (S)-N-(1-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)부탄-2-일)-N,2-디메틸-5-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리미딘-4-카복사미드;
- [1798] (S)-N-(2-(5-클로로-N-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤즈아미도)부틸)피콜린아미드;
- [1799] (S)-5-클로로-N-(1-(이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노)부탄-2-일)-N-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤즈아미드;
- [1800] (S)-에틸 6-((2-(5-클로로-N-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤즈아미도)부틸)아미노) 니코티네이트;
- [1801] (S)-6-(2-히드록시프로판-2-일)-N-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)-N-(1-((5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)부탄-2-일)피콜린아미드.
- [1802] 일 실시 양태에서, 본 발명은 상기 단락에 열거된 화합물들 중 하나로부터 선택되는 것이 아닌 본원에 정의된 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [1803] 하기 화합물은 전술한 분석법에서 4.9 μ M의 IC₅₀을 보유하였다: (S)-N-(1-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)부탄-2-일)-N-메틸-2-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드. 일 실시 양태에서, 본 발명은 이러한 특정 화합물이 배제된 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [1804] 참고 문헌:
1. De Lecea, L. (1998). The hypocretins: Hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95(1), 322-327. doi:10.1073/pnas.95.1.322
 2. Sakurai, T., Amemiya, A., Ishii, M., Matsuzaki, I., Chemelli, R. M., Tanaka, H., Williams, S. C., et al. (1998). Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell*, 92(4), 573-85. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9491897>
 3. Lee, J.-H., Bang, E., Chae, K.-J., Kim, J.-Y., Lee, D. W., & Lee, W. (1999). Solution
- [1805]

- structure of a new hypothalamic neuropeptide, human hypocretin-2/orexin-B. *European Journal of Biochemistry*, 266(3), 831–839. doi:10.1046/j.1432-1327.1999.00911.x
4. Peyron, C., Tighe, D. K., Van den Pol, A. N., De Lecea, L., Heller, H. C., Sutcliffe, J. G., & Kilduff, T. S. (1998). Neurons Containing Hypocretin (Orexin) Project to Multiple Neuronal Systems. *J. Neurosci.*, 18(23), 9996–10015. Retrieved from <http://www.jneurosci.org/content/18/23/9996.long>
5. Van den Pol, A. N., Gao, X.-B., Obrietan, K., Kilduff, T. S., & Belousov, A. B. (1998). Presynaptic and Postsynaptic Actions and Modulation of Neuroendocrine Neurons by a New Hypothalamic Peptide, Hypocretin/Orexin. *J. Neurosci.*, 18(19), 7962–7971. Retrieved from <http://www.jneurosci.org/content/18/19/7962.long>
6. Boss, C., Brisbare-Roch, C., & Jenck, F. (2009). Biomedical application of orexin/hypocretin receptor ligands in neuroscience. *Journal of Medicinal Chemistry*, 52(4), 891–903. doi:10.1021/jm801296d
7. Brisbare-Roch, C., Dingemans, J., Koberstein, R., Hoeber, P., Aissaoui, H., Flores, S., Mueller, C., et al. (2007). Promotion of sleep by targeting the orexin system in rats, dogs and humans. *Nature Medicine*, 13(2), 150–5. doi:10.1038/nm1544
8. Urbańska, A., Sokołowska, P., Woldan-Tambor, A., Biegańska, K., Brix, B., Jöhren, O., Namiecińska, M., et al. (2012). Orexins/hypocretins acting at Gi protein-coupled OX 2 receptors inhibit cyclic AMP synthesis in the primary neuronal cultures. *Journal of Molecular Neuroscience : MN*, 46(1), 10–7. doi:10.1007/s12031-011-9526-2
9. Matsuki, T., & Sakurai, T. (2008). Orexins and orexin receptors: from molecules to integrative physiology. *Results and Problems in Cell Differentiation*, 46, 27–55. doi:10.1007/400_2007_047
10. Chemelli, R. M., Willie, J. T., Sinton, C. M., Elmquist, J. K., Scammell, T., Lee, C., Richardson, J. A., et al. (1999). Narcolepsy in orexin Knockout MiceMolecular Genetics of Sleep Regulation. *Cell*, 98(4), 437–451. doi:10.1016/S0092-8674(00)81973-X
11. Mieda, M. (2002). Sleep, feeding, and neuropeptides: roles of orexins and orexin receptors. *Current Opinion in Neurobiology*, 12(3), 339–345. doi:10.1016/S0959-4388(02)00331-8
12. Lin, L., Faraco, J., Li, R., Kadotani, H., Rogers, W., Lin, X., Qiu, X., et al. (1999). The Sleep Disorder Canine Narcolepsy Is Caused by a Mutation in the Hypocretin (Orexin) Receptor 2 Gene. *Cell*, 98(3), 365–376. doi:10.1016/S0092-8674(00)81965-0
13. Nishino, S., Ripley, B., Overeem, S., Nevsimalova, S., Lammers, G. J., Vankova, J., Okun, M., et al. (2001). Low cerebrospinal fluid hypocretin (Orexin) and altered

[1806]

- energy homeostasis in human narcolepsy. *Annals of Neurology*, 50(3), 381–8. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11558795>
14. Peyron, C., Faraco, J., Rogers, W., Ripley, B., Overeem, S., Charnay, Y., Nevsimalova, S., et al. (2000). A mutation in a case of early onset narcolepsy and a generalized absence of hypocretin peptides in human narcoleptic brains. *Nature Medicine*, 6(9), 991–7. doi:10.1038/79690
15. Gatfield, J., Brisbare-Roch, C., Jenck, F., & Boss, C. (2010). Orexin receptor antagonists: a new concept in CNS disorders? *ChemMedChem*, 5(8), 1197–214. doi:10.1002/cmdc.201000132
16. Herring, W. J., Snyder, E., Budd, K., Hutzelmann, J., Snively, D., Liu, K., Lines, C., et al. (2012). Orexin receptor antagonism for treatment of insomnia: a randomized clinical trial of suvorexant. *Neurology*, 79(23), 2265–74. doi:10.1212/WNL.0b013e31827688ee
17. Willie, J. T., Chemelli, R. M., Sinton, C. M., Tokita, S., Williams, S. C., Kisanuki, Y. Y., Marcus, J. N., et al. (2003). Distinct Narcolepsy Syndromes in Orexin Receptor-2 and Orexin Null Mice. *Neuron*, 38(5), 715–730. doi:10.1016/S0896-6273(03)00330-1
18. Hoeber, P., Dorffner, G., Beneš, H., Penzel, T., Danker-Hopfe, H., Barbanoj, M. J., Pillar, G., et al. (2012). Orexin receptor antagonism, a new sleep-enabling paradigm: a proof-of-concept clinical trial. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 91(6), 975–85. doi:10.1038/clpt.2011.370
19. Bernardis, L. L., & Bellinger, L. L. (1993). The lateral hypothalamic area revisited: Neuroanatomy, body weight regulation, neuroendocrinology and metabolism. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 17(2), 141–193. doi:10.1016/S0149-7634(05)80149-6
20. Haynes, A. C., Jackson, B., Overend, P., Buckingham, R. E., Wilson, S., Tadayyon, M., & Arch, J. R. (1999). Effects of single and chronic intracerebroventricular administration of the orexins on feeding in the rat. *Peptides*, 20(9), 1099–1105. doi:10.1016/S0196-9781(99)00105-9
21. Yamada, H., Okumura, T., Motomura, W., Kobayashi, Y., & Kohgo, Y. (2000). Inhibition of food intake by central injection of anti-orexin antibody in fasted rats. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 267(2), 527–31. doi:10.1006/bbrc.1999.1998
22. Rodgers, R. J., Halford, J. C. G., Nunes de Souza, R. L., Canto de Souza, A. L., Piper, D. C., Arch, J. R. S., Upton, N., et al. (2001). SB-334867, a selective orexin-1 receptor antagonist, enhances behavioural satiety and blocks the hyperphagic effect of orexin-A in rats. *European Journal of Neuroscience*, 13(7), 1444–1452. doi:10.1046/j.0953-816x.2001.01518.x

[1807]

23. Piccoli, L., Vittoria, M., Di, M., Cifani, C., Costantini, V. J. A., Massagrande, M., Montanari, D., et al. (2012). Role of Orexin-1 Receptor Mechanisms on Compulsive Food Consumption in a Model of Binge Eating in Female Rats. *Neuropsychopharmacology*, 37(9), 1999–2011. doi:10.1038/npp.2012.48
24. López, M., Seoane, L., García, M. C., Lago, F., Casanueva, F. F., Señarís, R., & Diéguez, C. (2000). Leptin regulation of prepro-orexin and orexin receptor mRNA levels in the hypothalamus. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 269(1), 41–5. doi:10.1006/bbrc.2000.2245
25. Pizza, F., Magnani, M., Indrio, C., & Plazzi, G. (2013). The Hypocretin System and Psychiatric Disorders. *Current Psychiatry Reports*, 16(2), 433. doi:10.1007/s11920-013-0433-9
26. Von der Goltz, C., Koopmann, A., Dinter, C., Richter, A., Grosshans, M., Fink, T., ... Kiefer, F. (2011). Involvement of orexin in the regulation of stress, depression and reward in alcohol dependence. *Hormones and Behavior*, 60(5), 644–50. doi:10.1016/j.yhbeh.2011.08.017
27. Johnson, P. L., Truitt, W., Fitz, S. D., Minick, P. E., Dietrich, A., Sanghani, S., ... Shekhar, A. (2009). A key role for orexin in panic anxiety. *Nature Medicine*, 16(1), 111–115. doi:10.1038/nm.2075
28. Harris, G. C., Wimmer, M., & Aston-Jones, G. (2005). A role for lateral hypothalamic orexin neurons in reward seeking. *Nature*, 437(7058), 556–9. doi:10.1038/nature04071
29. Boutrel, B., Kenny, P. J., Specio, S. E., Martin-Fardon, R., Markou, A., Koob, G. F., & de Lecea, L. (2005). Role for hypocretin in mediating stress-induced reinstatement of cocaine-seeking behavior. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(52), 19168–73. doi:10.1073/pnas.0507480102
30. Lawrence, A. J., Cowen, M. S., Yang, H.-J., Chen, F., & Oldfield, B. (2006). The orexin system regulates alcohol-seeking in rats. *British Journal of Pharmacology*, 148(6), 752–9. doi:10.1038/sj.bjp.0706789
31. Harris, G. C., & Aston-Jones, G. (2006). Arousal and reward: a dichotomy in orexin function. *Trends in Neurosciences*, 29(10), 571–7. doi:10.1016/j.tins.2006.08.002
32. Harris, G. C., Wimmer, M., & Aston-Jones, G. (2005). A role for lateral hypothalamic orexin neurons in reward seeking. *Nature*, 437(7058), 556–9. doi:10.1038/nature04071
33. Hollander, J.A., Lu, Q., Cameron, M.D., Kamenecka, T.M. & Kenny P.J. (2008). Insular hypocretin transmission regulates nicotine reward. *PNAS*, 105(49), 19480-19485.
34. LeSage, M.G., Perry, J.L., Kotz, C.M., Shelley, D. & Corrigall, W.A. (2010). Nicotine self-administration in the rat: effects of hypocretin antagonists and changes in hypocretin mRNA. *Psychopharmacology*, 209, 203-212.
35. Plaza-Zabala, A., Martín-García, E., de Lecea, L., Maldonado, R. & Berrendero, F. Hypocretins regulate the anxiogenic-like effects of nicotine and induce reinstatement of nicotine-seeking behaviour. (2010). *J Neurosci.*, 30(6), 2300-2310.
36. Plaza-Zabala, A., Martín-García, E., de Lecea, L., Maldonado, R. & Berrendero, F. A role for Hypocretin/Orexin Receptor-1 in Cue-Induced Reinstatement of Nicotine-seeking behaviour. (2013). *Neuropsychopharmacology*, 38, 1724-1736.

[1808]

[1809]