

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2017년 2월 2일 (02.02.2017)



(10) 국제공개번호
WO 2017/018804 A1

- (51) 국제특허분류:
C07D 271/10 (2006.01) C07D 413/12 (2006.01)
C07D 413/10 (2006.01) A61K 31/4245 (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2016/008216
- (22) 국제출원일: 2016년 7월 27일 (27.07.2016)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보:
10-2015-0106007 2015년 7월 27일 (27.07.2015) KR
- (71) 출원인: 주식회사 종근당 (CHONG KUN DANG PHARMACEUTICAL CORP.) [KR/KR]; 03742 서울시 서대문구 충정로 8, Seoul (KR).
- (72) 발명자: 이재광 (LEE, Jaekwang); 16995 경기도 용인시 기흥구 동백죽전대로 315-20, Gyeonggi-do (KR). 고무성 (KO, Moo Sung); 16995 경기도 용인시 기흥구 동백죽전대로 315-20, Gyeonggi-do (KR). 한영휘 (HAN, Younghue); 16995 경기도 용인시 기흥구 동백죽전대로 315-20, Gyeonggi-do (KR). 김윤태 (KIM, Yuntae); 16995 경기도 용인시 기흥구 동백죽전대로 315-20, Gyeonggi-do (KR).
- (74) 대리인: 안소영 (AHN, So Young); 06632 서울시 서초구 서초대로 344, 4층, Seoul (KR).

(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

공개:

- 국제조사보고서와 함께 (조약 제 21 조(3))
- 청구범위 보정 기한 만료 전의 공개이며, 보정서를 접수하는 경우 그에 관하여 별도 공개함 (규칙 48.2(h))

(54) Title: 1,3,4-OXADIAZOLE AMIDE DERIVATIVE COMPOUND AS HISTONE DEACETYLASE 6 INHIBITOR, AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING SAME

(54) 발명의 명칭: 히스톤 탈아세틸화효소 6 억제제로서의 1,3,4-옥사디아자올 아마이드 유도체 화합물 및 이를 포함하는 약제학적 조성물

(57) Abstract: The present invention relates to: a novel compound having a histone deacetylase 6 (HDAC6) inhibitory activity; an optical isomer thereof or a pharmaceutically acceptable salt thereof; a use thereof for preparing a therapeutic pharmaceutical preparation; a pharmaceutical composition containing the same and a treatment method using the composition; and a preparation method therefor. According to the present invention, the novel compound and the optical isomer thereof or pharmaceutically acceptable salt thereof have histone deacetylase 6 (HDAC6) inhibitory activity and are effective in preventing or treating HDAC6-associated diseases including: infectious diseases; neoplasm; endocrine, nutritional and metabolic diseases; psychological and behavioral disorders; neurological disorders; eye and adnexa diseases; circulatory system diseases; respiratory system diseases; digestive system diseases; skin and subcutaneous tissue diseases; musculo-skeletal system and connective tissue diseases; or congenital malformations, deformations and chromosomal abnormalities.

(57) 요약서: 본 발명은 히스톤 탈아세틸화효소 6(Histone deacetylase 6, HDAC6) 억제 활성을 갖는 신규 화합물, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약제학적 허용가능한 염, 치료용 약제의 제조를 위한 이의 용도, 이를 함유하는 약제학적 조성물과 상기 조성물을 이용한 치료방법, 및 이의 제조방법에 관한 것이다. 본 발명에 따른 신규 화합물, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약제학적 허용가능한 염은 히스톤 탈아세틸화효소 6(Histone deacetylase 6, HDAC6) 억제 활성을 가지며, 감염성 질환, 신생물(neoplasm), 내분비, 영양 및 대사질환, 정신 및 행동 장애, 신경 질환, 눈 및 부속기 질환, 순환기 질환, 호흡기 질환, 소화기 질환, 피부 및 피하조직 질환, 근골격계 및 결합조직 질환 또는 선천 기형, 변형 및 염색체 이상을 포함하는 HDAC6 관련 질환의 예방 또는 치료에 효과적이다.

WO 2017/018804 A1

명세서

발명의 명칭: 히스톤 탈아세틸화효소 6 억제제로서의 1,3,4-옥사다리아졸 아마이드 유도체 화합물 및 이를 포함하는 약제학적 조성물

기술분야

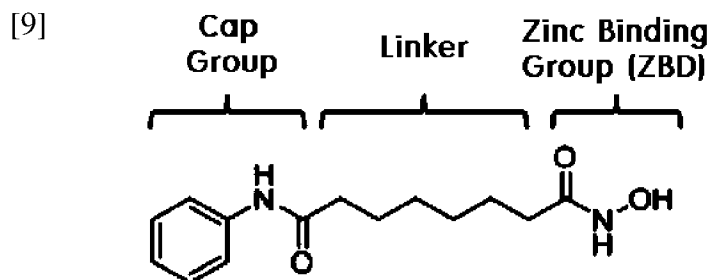
- [1] 본 발명은 히스톤 탈아세틸화효소 6(Histone deacetylase 6, HDAC6) 억제 활성을 갖는 1,3,4-옥사다리아졸 아마이드 유도체 화합물, 이의 광학 이성질체, 이의 약제학적으로 허용가능한 염; 치료용 약제의 제조를 위한 이들의 용도; 이들을 이용한 치료 방법; 이들을 함유하는 약제학적 조성물; 및 이들의 제조 방법에 관한 것이다.

배경기술

- [2] 세포에서 아세틸화(acetylation) 같은 전사 후 수정(post-translational modification)은 생물학적 과정의 중심에서 매우 중요한 조절 모듈이며, 다수의 효소에 의해 엄격히 제어된다. 히스톤(Histone)은 염색질을 구성하는 중심 단백질로써, 이들은 DNA가 감기는 축 역할을 하여 DNA의 응축(condensation)을 도와준다. 또한, 히스톤의 아세틸화(acetylation)와 탈아세틸화(deacetylation) 간의 균형은 유전자 발현의 매우 중요한 역할을 담당한다.
- [3] 히스톤 탈아세틸화효소(Histone deacetylases; HDACs)는 염색질을 구성하는 히스톤 단백질 라이신(lysine) 잔기의 아세틸(acetyl) 기를 제거하는 효소로써, 유전자 침묵(gene silencing)과 관련이 있으며 세포주기 정지, 혈관형성억제, 면역조절, 세포 사멸 등을 유도한다고 알려져 있다(Hassig et al., Curr. Opin. Chem. Biol. 1997, 1, 300-308). 또한, HDAC 효소 기능의 억제는 생체 내에서 암세포 생존 관련 인자들의 활성을 저하시키고 암세포 사멸관련 인자들을 활성화시킴으로써 암세포 스스로 사멸을 유도하는 것으로 보고되고 있다(Warrell et al, J. Natl. Cancer Inst. 1998, 90, 1621-1625).
- [4] 인간의 경우 18개의 HDAC가 알려져 있으며 효모(yeast) HDAC와의 상동성(homology)에 따라 4개의 그룹(class)으로 분류된다. 이때 보조인자를 zinc로 사용하는 11개의 HDAC들은 Class I(HDAC1, 2, 3, 8), Class II(IIa: HDAC4, 5, 7, 9; IIb: HDAC6, 10) 및 Class IV(HDAC11)의 3개 그룹으로 나눌 수 있다. 추가적으로 Class III(SIRT 1-7)의 7개의 HDAC들은 zinc 대신 NAD⁺를 보조인자로 사용한다(Bolden et al., Nat. Rev. Drug Discov. 2006, 5(9), 769-784).
- [5] 다양한 HDAC 억제제들이 전임상 또는 임상 개발 단계에 있지만, 현재까지 비선택적 HDAC 억제제만이 항암제로서 알려져 있으며, vorinostat(SAHA)와 romidepsin(FK228)은 피부 T-세포 림프종(cutaneous T-cell lymphoma) 치료제로, panobinostat(LBH-589)는 다발성 골수종(multiple myeloma) 치료제로 승인을 받았다. 그러나, 비선택적인 HDACs 억제제의 경우 일반적으로 고용량에서

무기력함(Fatigue)과 구토(Nausea) 등의 부작용을 가져오는 것으로 알려져 있다(Piekarz et al., *Pharmaceuticals* 2010, 3, 2751-2767). 이러한 부작용은 class I HDACs의 억제 때문이라고 보고되어져 있으며, 이러한 부작용 등으로 인해 비선택적인 HDACs 억제제는 항암제 이외의 분야에서 약물 개발에 제한을 받아왔다(Witt et al., *Cancer Letters* 277 (2009) 8.21).

- [6] 한편, 선택적 class II HDAC 억제의 경우 class I HDAC 억제에서 나타났던 독성은 보이지 않을 것이라는 보고가 있고 선택적인 HDAC 억제제를 개발할 경우 비선택적인 HDAC 억제에 의한 독성 등의 부작용을 해결할 수 있을 것인 바, 선택적 HDAC 억제제는 다양한 질환의 효과적인 치료제로 개발될 가능성이 있다(Matthias et al., *Mol. Cell. Biol.* 2008, 28, 1688-1701).
- [7] Class IIb HDAC 중의 하나인 HDAC6는 주로 세포질(cytoplasm)에 존재하며 튜불린 단백질을 포함하여 다수의 비-히스톤(non-Histone) 기질(HSP90, cortactin 등)의 탈아세틸화에 관여한다고 알려져 있다(Yao et al., *Mol. Cell* 2005, 18, 601-607). HDAC6는 2개의 촉매 도메인(catalytic domain)을 가지고 있고 C-말단(terminal)의 zinc 핑거 도메인(finger domain)은 유비퀴틴화된 단백질(ubiquitinated protein)과 결합을 할 수 있다. HDAC6는 다수의 비-히스톤 단백질을 기질로 가지고 있기 때문에 암(cancer), 염증성(inflammatory) 질환, 자가면역(autoimmune) 질환, 신경학적 질환(neurological diseases) 및 퇴행성신경(neurodegenerative disorders) 질환 등 다양한 질병에서 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다(Santo et al., *Blood* 2012 119: 2579-258; Vishwakarma et al., *International Immunopharmacology* 2013, 16, 72-78; Hu et al., *J. Neurol. Sci.* 2011, 304, 1-8).
- [8] 다양한 HDAC 억제제들의 공통적인 구조적 특징은 아래의 vorinostat의 구조와 같이 캡 그룹(Cap group), 링커 그룹(linker) 및 아연-결합 그룹(Zinc Binding Group, ZBG)으로 이루어져 있다. 많은 연구자들이 캡 그룹과 링커 그룹의 구조적 변형을 통해 효소에 대한 억제 활성 및 선택성에 대해서 연구를 수행하였다. 이 중에서 아연-결합 그룹은 효소 억제 활성 과 선택성에 있어서 더욱 중요한 역할을 수행한다고 알려져 있다(Wiest et al., *J. Org. Chem.* 2013 78: 5051-5065; Methot et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2008, 18, 973-978).



- [10] 상기 아연-결합 그룹의 대부분은 하이드록사믹산(hydroxamic acid) 또는 벤즈아마이드(benzamide)이며, 이중 하이드록사믹산 유도체는 강력한 HDAC

억제 효과를 나타내지만 낮은 생체이용률(bioavailability)과 심각한 오프-타겟 활성(off-target activity) 문제를 가지고 있다. 벤즈아마이드의 경우는 아닐린(aniline)을 포함하고 있기 때문에 생체 내에서 독성 대사체(toxic metabolites)를 생성할 수 있는 문제점이 있다(Woster et al., Med. Chem. Commun. 2015, online publication).

- [11] 이에 따라, 암(cancer), 염증성(inflammatory) 질환, 자가면역(autoimmune) 질환, 신경학적(neurological diseases) 질환 및 퇴행성 신경(neurodegenerative disorders) 질환 등의 치료를 위해 부작용이 있는 비선택적인 억제제와 달리 부작용이 없으면서 생체이용률이 개선된 아연-결합 그룹을 가지는 선택적인 HDAC6 억제제의 개발이 필요한 실정이다.

[12]

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [13] 본 발명의 목적은 선택적인 HDAC6 억제 활성을 갖는 1,3,4-옥사다리아졸 아마이드 유도체 화합물, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제공하는 것이다.
- [14] 본 발명의 다른 목적은 선택적인 HDAC6 억제 활성을 갖는 1,3,4-옥사다리아졸 아마이드 유도체 화합물, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약제학적 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물을 제공하는 것이다.
- [15] 본 발명의 또 다른 목적은 이들의 제조방법을 제공하는 것이다.
- [16] 본 발명의 또 다른 목적은 감염성 질환, 신생물(neoplasm), 내분비, 영양 및 대사질환, 정신 및 행동 장애, 신경 질환, 눈 및 부속기 질환, 순환기 질환, 호흡기 질환, 소화기 질환, 피부 및 피하조직 질환, 근골격계 및 결합조직 질환 또는 선천 기형, 변형 및 염색체 이상을 포함하는 HDAC6 활성과 관련된 질환의 예방 또는 치료를 위한 상기 화합물들을 포함하는 약제학적 조성물을 제공하는 것이다.
- [17] 본 발명의 또 다른 목적은 HDAC6 활성과 관련된 질환에 대한 예방 또는 치료용 약제의 제조를 위한 상기 화합물들의 용도를 제공하는 것이다.
- [18] 본 발명의 또 다른 목적은 상기 화합물들을 포함하는 약제학적 조성물의 치료학적으로 유효량의 투여를 포함하는 HDAC6 활성과 관련된 질환의 치료 방법을 제공하는 것이다.

[19]

과제 해결 수단

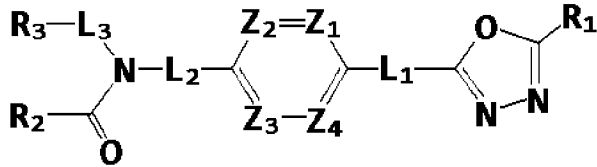
- [20] 본 발명자들은 히스톤 탈아세틸화효소 6(Histone deacetylase 6, HDAC6) 억제 활성을 갖는 1,3,4-옥사다리아졸 아마이드 유도체 화합물을 발견하고 이를 HDAC6 활성 관련 질환을 억제 또는 치료하는데 사용함으로써 본 발명을 완성하였다.

[21]

[22] 1,3,4-옥사다리아졸 아마이드 유도체 화합물

[23] 상기 목적에 따라 본 발명에서는, 하기 화학식 I 로 표시되는 1,3,4-옥사다리아졸 아마이드 유도체 화합물, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약제학적 허용가능한 염을 제공한다:

[24] [화학식 I]



[25] 상기 화학식 I 에서,

[26] L_1, L_2 또는 L_3 는 각각 독립적으로 $-(C_0-C_2\text{알킬})-$ 이고;

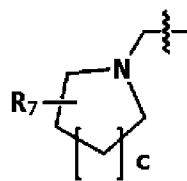
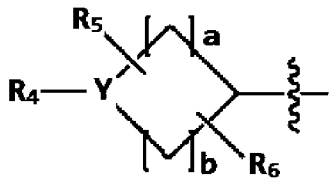
[27] Z_1 내지 Z_4 는 각각 독립적으로 N 또는 CR^Z 이고

[28] {여기서, Z_1 내지 Z_4 는 동시에 3개 이상이 N 일 수 없고,

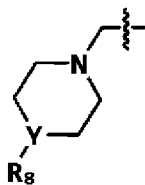
[29] R^Z 는 $-H$ 또는 $-X$ 임};

[30] R_1 은 $-CX_2H$ 또는 $-CX_3$ 이고;

[31] R_2 는 $-(C_1-C_4\text{알킬})$, $-(C_1-C_4\text{알킬})-O(C_1-C_4\text{알킬})$, $-(C_1-C_4\text{알킬})-C(=O)-O(C_1-C_4\text{알킬})$, $-(C_3-C_6\text{사이클로알킬})$, -아릴, -헤테로아릴 또는



또는



이고

[32] {여기서, $-(C_3-C_6\text{사이클로알킬})$, -아릴 또는 -헤테로아릴의 하나 이상의 H 는 $-X$, $-OH$, $-(C_1-C_4\text{알킬})$, $-O(C_1-C_4\text{알킬})$, $-C(=O)-(C_1-C_4\text{알킬})$, $-C(=O)-O(C_1-C_4\text{알킬})$ 또는 $-CF_3$ 로 치환될 수 있고,

[33] Y 는 $-N-$, $-O-$ 또는 $-S(=O)_2-$ 이고,

[34] Y 가 $-N-$ 인 경우, R_4 및 R_8 은 각각 독립적으로 $-H$, $-(C_1-C_4\text{알킬})$, $-C(=O)-(C_1-C_4$

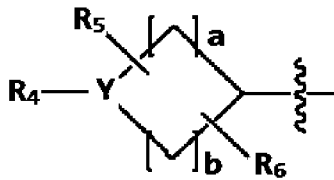
알킬), $-C(=O)-(C_3-C_6\text{사이클로알킬})$, $-C(=O)-O(C_1-C_4\text{알킬})$, $-C(=O)-CF_3$, $-S(=O)_2-(C_1-C_4\text{알킬})$, $-(C_2-C_6\text{헤테로사이클로알킬})$, 벤질 또는 아민 보호기이고, [이때, $-(C_2-C_6\text{헤테로사이클로알킬})$ 은 고리 내에 N, O 또는 S 원자를 포함할 수 있음],

[35] Y 가 $-O-$ 또는 $-S(=O)_2-$ 인 경우, R_4 및 R_8 은 아무 것도 아니며(null),

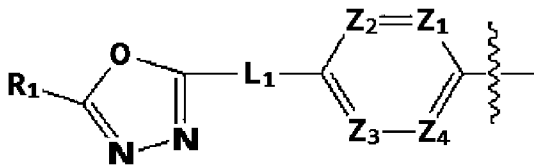
[36] R_5 내지 R_8 은 각각 독립적으로 $-H$, $-(C_1-C_4\text{알킬})$, $-OH$, $-CH_2OH$ 또는 $-C(=O)-NH_2$ 이고,

[37] a 내지 c 는 각각 독립적으로 1, 2 또는 3 의 정수임};

[38] R_3 는 $-H$, $-(C_1-C_4\text{알킬})$, $-(C_1-C_4\text{알킬})-O(C_1-C_4\text{알킬})$, $-(C_1-C_4\text{알킬})-C(=O)-O(C_1-C_4\text{알킬})$, $-(C_3-C_6\text{사이클로알킬})$, -아릴, -헤테로아릴,



또는



이고

[39] {여기서, $-(C_3-C_6\text{사이클로알킬})$, 아릴 또는 헤테로아릴의 하나 이상의 H 는 각각 독립적으로 $-X$, $-OH$, $-(C_1-C_4\text{알킬})$, $-O(C_1-C_4\text{알킬})$, $-C(=O)-(C_1-C_4\text{알킬})$, $-C(=O)-O(C_1-C_4\text{알킬})$ 또는 $-CF_3$ 로 치환될 수 있고,

[40] R_4 , R_5 , R_6 , Y, a, b, R_1 , L_1 , Z_1 , Z_2 , Z_3 및 Z_4 는 위에서 정의한 바와 같음}; 그리고

[41] X 는 F, Cl, Br 또는 I 이다.

[42]

[43] 또한, 본 발명의 바람직한 실시양태에 따르면, 상기 화학식 I로 표시되는 화합물은,

[44] 상기 화학식 I 에서,

[45] L_1 및 L_3 는 $-(C_0\text{알킬})-$ 이고;

[46] L_2 는 $-(C_1-C_2\text{알킬})-$ 이고;

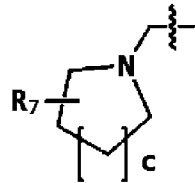
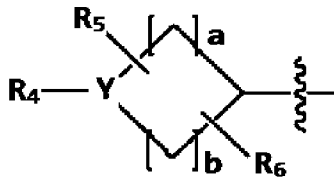
[47] Z_1 내지 Z_4 는 각각 독립적으로 N 또는 CR^Z 이고

[48] {여기서, Z_1 내지 Z_4 는 동시에 2개 이상이 N 일 수 없고,

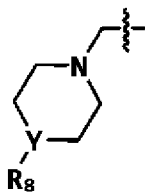
[49] R^Z 는 $-H$ 또는 $-X$ 임};

[50] R_1 은 $-CX_2H$ 또는 $-CX_3$ 이고;

[51] R_2 는 $-(C_1-C_4\text{알킬})$, $-(C_3-C_6\text{사이클로알킬})$, -아릴, -헤테로아릴,



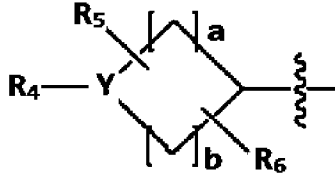
또는



이고

- [52] {여기서, $-(C_3-C_6)$ 사이클로알킬, -아릴 또는 -헤테로아릴의 하나 이상의 H는 -X, -OH, $-(C_1-C_4)$ 알킬, $-O(C_1-C_4)$ 알킬, $-C(=O)-(C_1-C_4)$ 알킬, $-C(=O)-O(C_1-C_4)$ 알킬 또는 $-CF_3$ 로 치환될 수 있고,
- [53] Y는 -N-, -O- 또는 $-S(=O)_2-$ 이고,
- [54] Y가 -N-인 경우, R_4 및 R_8 은 각각 독립적으로 -H, $-(C_1-C_4)$ 알킬, $-C(=O)-(C_1-C_4)$ 알킬, $-C(=O)-CF_3$, $-S(=O)_2-(C_1-C_4)$ 알킬, $-(C_2-C_6)$ 헤테로사이클로알킬, $-C(=O)-(C_3-C_6)$ 사이클로알킬, 벤질 또는 아민 보호기이고 [이때, $-(C_2-C_6)$ 헤테로사이클로알킬은 고리 내에 O 원자를 포함할 수 있음],
- [55] Y가 -O- 또는 $-S(=O)_2-$ 인 경우, R_4 및 R_8 은 아무 것도 아니며(null),
- [56] R_5 내지 R_8 은 각각 독립적으로 -H, $-(C_1-C_4)$ 알킬, -OH, $-CH_2OH$ 또는 $-C(=O)-NH_2$ 이고,
- [57] a 내지 c는 각각 독립적으로 1, 2 또는 3의 정수임};
- [58] R_3 는 -아릴 또는 -헤테로아릴 이고
- [59] {여기서, 아릴 또는 헤테로아릴의 하나 이상의 H는 각각 독립적으로 -X, -OH, $-(C_1-C_4)$ 알킬, $-O(C_1-C_4)$ 알킬, $-C(=O)-(C_1-C_4)$ 알킬, $-C(=O)-O(C_1-C_4)$ 알킬 또는 $-CF_3$ 로 치환될 수 있음}; 그리고
- [60] X는 F, Cl, Br 또는 I이다.
- [61]
- [62] 또한, 본 발명의 보다 바람직한 실시양태에 따르면, 상기 화학식 I로 표시되는 화합물은,
- [63] 상기 화학식 I에서,
- [64] L_1 및 L_3 는 $-(C_0)$ 알킬- 이고;

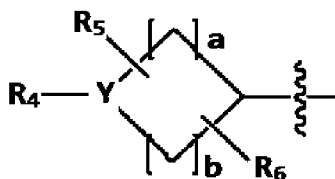
- [65] L_2 는 $-(C_1\text{알킬})-$ 이고;
 [66] Z_1 내지 Z_4 는 각각 독립적으로 N 또는 CR^Z 이고
 [67] {여기서, Z_1 내지 Z_4 는 동시에 2개 이상이 N 일 수 없고,
 [68] R^Z 는 $-H$ 또는 $-X$ 임};
 [69] R_1 은 $-CF_2H$ 또는 $-CF_3$ 이고;
 [70] R_2 는 $-(C_1-C_4\text{알킬})$, $-\text{피리디닐}$ 또는



이고

- [71] {여기서, $-\text{피리디닐}$ 의 하나 이상의 H 는 $-X$, $-OH$, $-(C_1-C_4\text{알킬})$, $-O(C_1-C_4\text{알킬})$, $-C(=O)-(C_1-C_4\text{알킬})$, $-C(=O)-O(C_1-C_4\text{알킬})$ 또는 $-CF_3$ 로 치환될 수 있고,
 [72] Y 는 $-N-$ 이고,
 [73] R_4 는 $-(C_1-C_4\text{알킬})$, $-C(=O)-(C_1-C_4\text{알킬})$ 또는 $-S(=O)_2-(C_1-C_4\text{알킬})$ 이고,
 [74] R_5 또는 R_6 는 각각 독립적으로 $-H$ 또는 $-(C_1-C_4\text{알킬})$ 이고,
 [75] a 및 b 는 각각 독립적으로 1 또는 2의 정수임};
 [76] R_3 는 $-\text{아릴}$ 이고
 [77] {여기서, $-\text{아릴}$ 의 하나 이상의 H 는 각각 독립적으로 $-X$ 로 치환될 수 있음};
 그리고
 [78] X 는 F , Cl , Br 또는 I 이다.

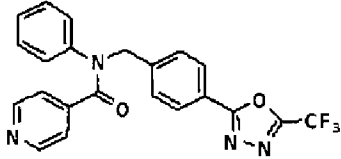
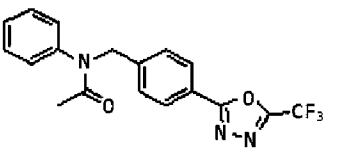
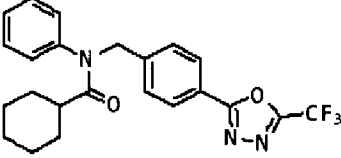
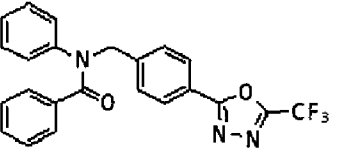
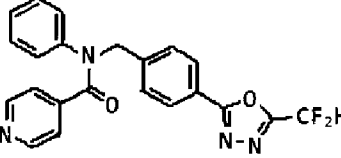
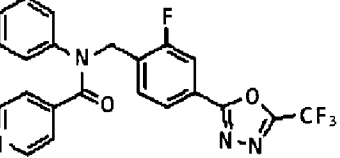
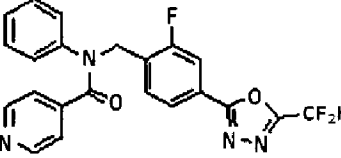
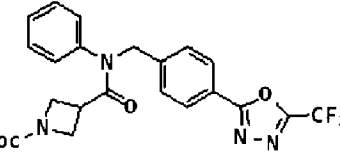
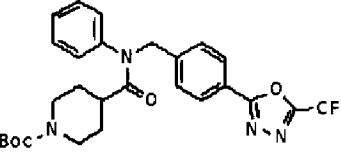
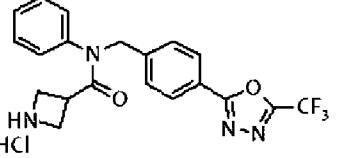
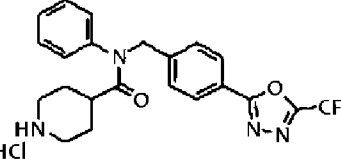
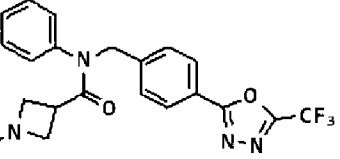
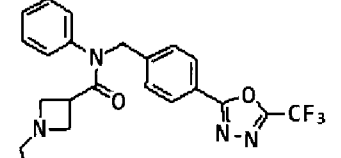
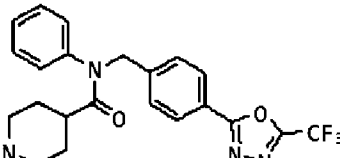
- [79]
 [80] 또한, 본 발명의 특히 바람직한 실시양태에 따르면, 상기 화학식 I로 표시되는 화합물은,
 [81] 상기 화학식 I에서,
 [82] L_1 및 L_3 는 $-(C_0\text{알킬})-$ 이고;
 [83] L_2 는 $-(C_1\text{알킬})-$ 이고;
 [84] Z_1 내지 Z_4 는 각각 독립적으로 N 또는 CR^Z 이고
 [85] {여기서, Z_1 내지 Z_4 는 동시에 2개 이상이 N 일 수 없고,
 [86] R^Z 는 $-H$ 또는 $-X$ 임};
 [87] R_1 은 $-CF_2H$ 또는 $-CF_3$ 이고;
 [88] R_2 는 $-\text{피리디닐}$ 또는



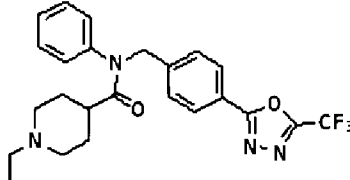
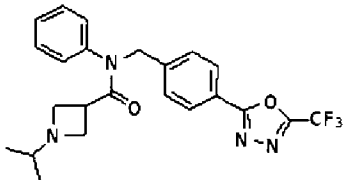
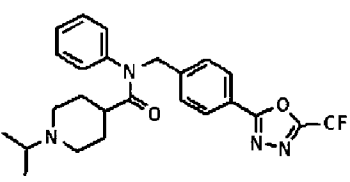
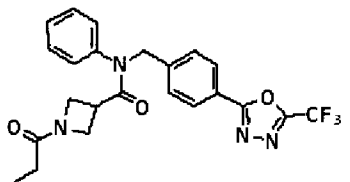
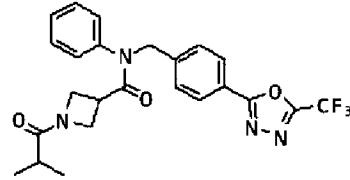
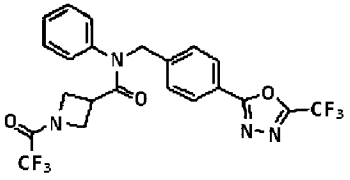
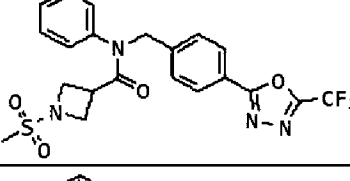
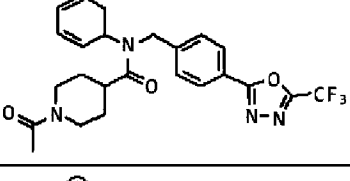
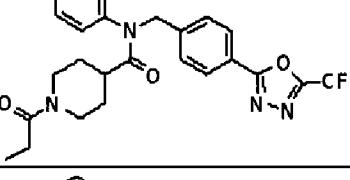
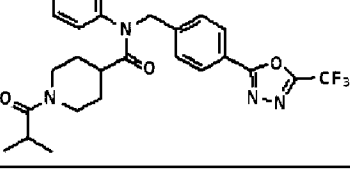
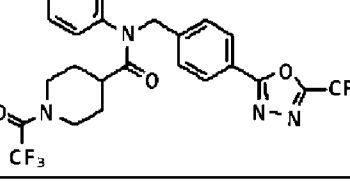
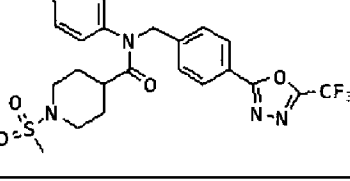
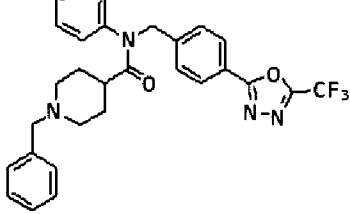
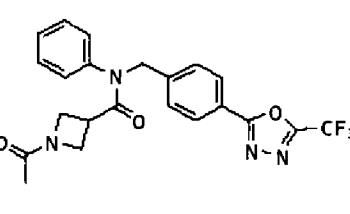
이고

- [89] {여기서, -피리디닐의 하나 이상의 H 는 -X, -OH, -(C₁-C₄알킬), -O(C₁-C₄알킬), -C(=O)-(C₁-C₄알킬), -C(=O)-O(C₁-C₄알킬) 또는 -CF₃ 로 치환될 수 있고,
- [90] Y 는 -N- 이고,
- [91] R₄ 는 -(C₁-C₄알킬), -C(=O)-(C₁-C₄알킬) 또는 -S(=O)₂-(C₁-C₄알킬) 이고,
- [92] R₅ 또는 R₆ 는 각각 독립적으로 -H 이고,
- [93] a 및 b 는 각각 독립적으로 1 또는 2 의 정수임};
- [94] R₃ 는 -아릴 이고
- [95] {여기서, 아릴의 하나 이상의 H 는 각각 독립적으로 -X 로 치환될 수 있음};
그리고
- [96] X 는 F, Cl, Br 또는 I 이다.
- [97]
- [98] 본 발명의 화학식 I 로 표시되는 구체적인 화합물은 다음 표 1과 같다:

[99] [표 1]

실시예	화합물	구조	실시예	화합물	구조
1	11022		2	11105	
3	11106		4	11107	
5	11108		6	11109	
7	11110		8	11134	
9	11135		10	11136	
11	11137		12	11138	
13	11139		14	11140	

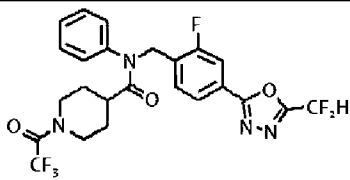
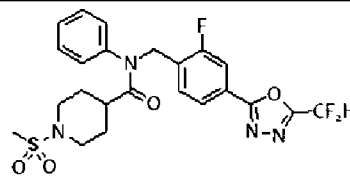
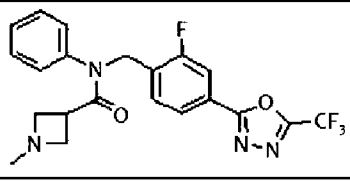
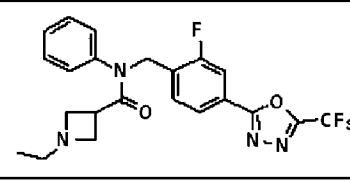
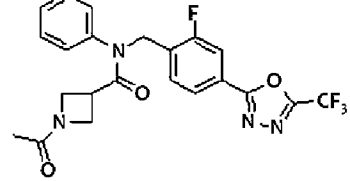
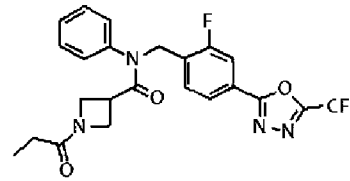
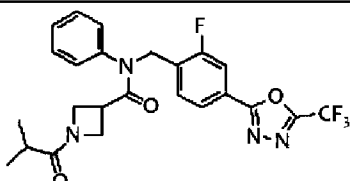
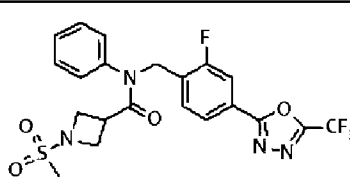
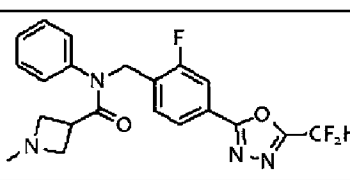
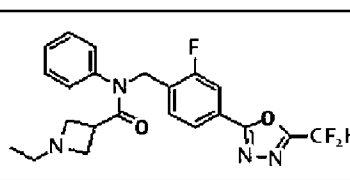
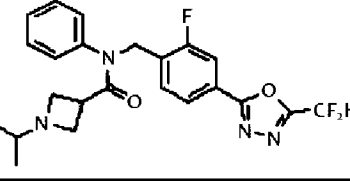
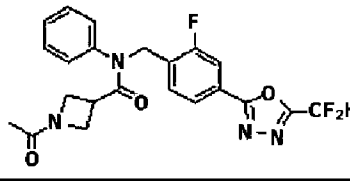
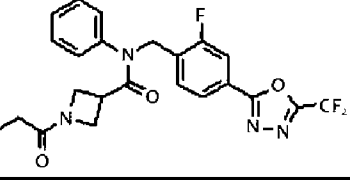
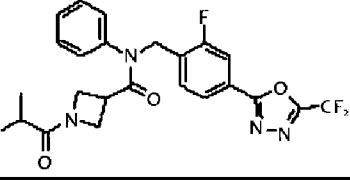
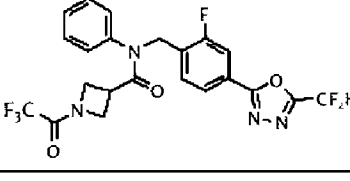
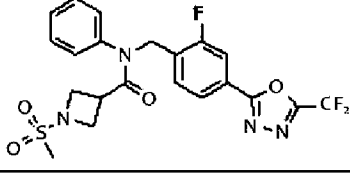
[100]

15	11141		16	11142	
17	11143		18	11157	
19	11158		20	11159	
21	11160		22	11161	
23	11162		24	11163	
25	11164		26	11165	
27	11166		28	11187	

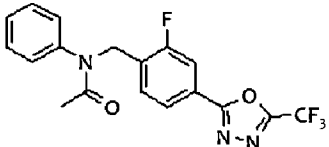
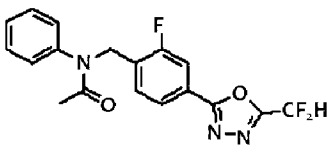
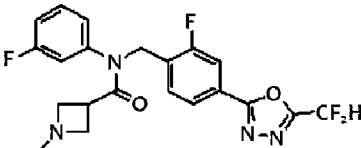
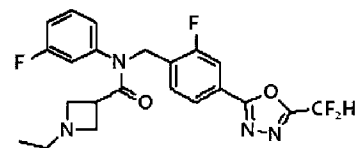
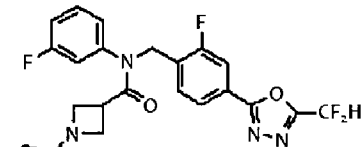
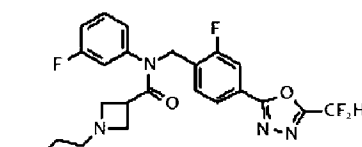
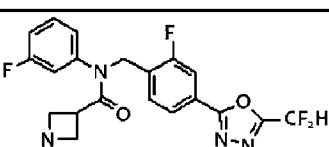
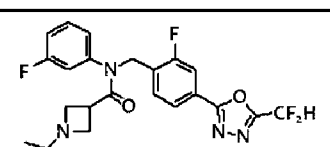
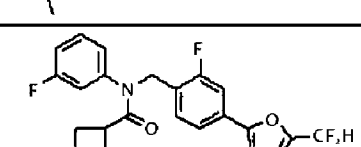
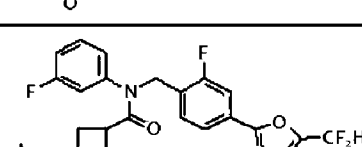
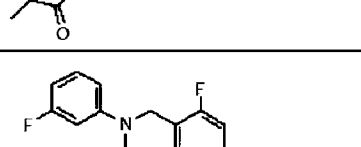
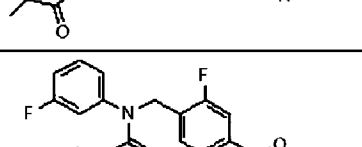
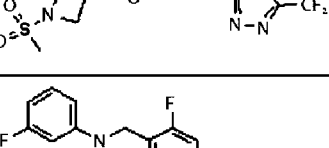
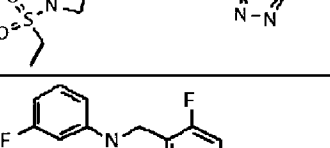
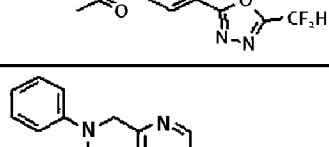
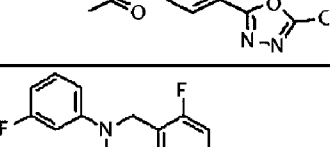
[101]

29	11188		30	11189	
31	11200		32	11201	
33	11202		34	11203	
35	11204		36	11205	
37	11206		38	11207	
39	11208		40	11209	
41	11210		42	11211	
43	11212		44	11213	

[102]

45	11214		46	11215	
47	11232		48	11233	
49	11234		50	11235	
51	11236		52	11237	
53	11238		54	11239	
55	11240		56	11241	
57	11242		58	11243	
59	11244		60	11245	

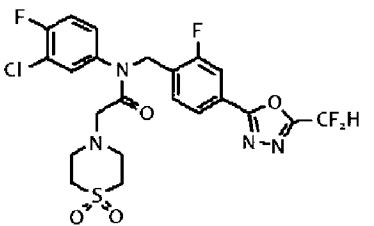
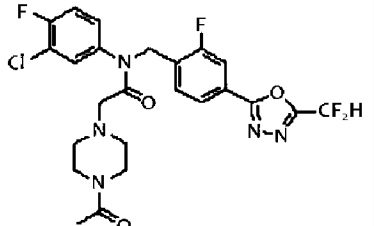
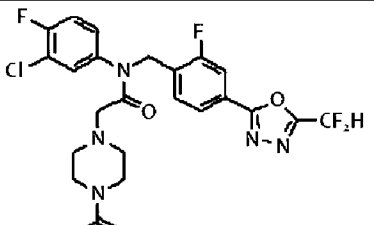
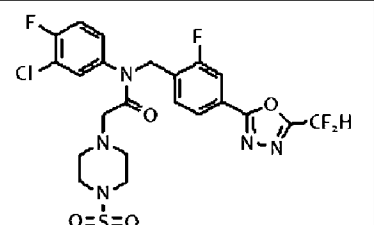
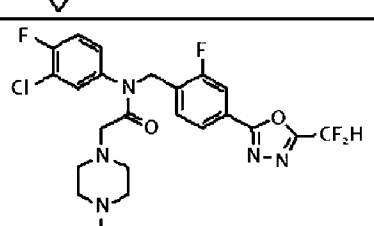
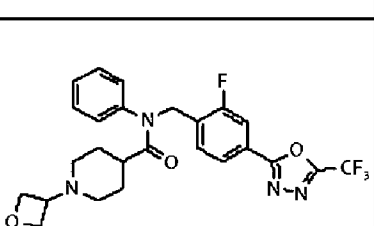
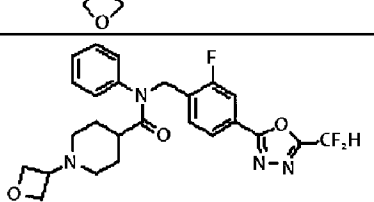
[103]

61	11246		62	11247	
63	11325		64	11326	
65	11327		66	11328	
67	11329		68	11330	
69	11331		70	11332	
71	11333		72	11334	
73	11339		74	11340	
75	11341		76	11356	

[104]

77	11357		78	11358	
79	11359		80	11360	
81	11376		82	11414	
83	11418		84	11419	
85	11534		86	11535	
87	11536		88	11537	
89	11538		90	11584	
91	11602		92	11603	

[105]

93	11610		94	11611	
95	11612		96	11613	
97	11614		98	11621	
99	11622				

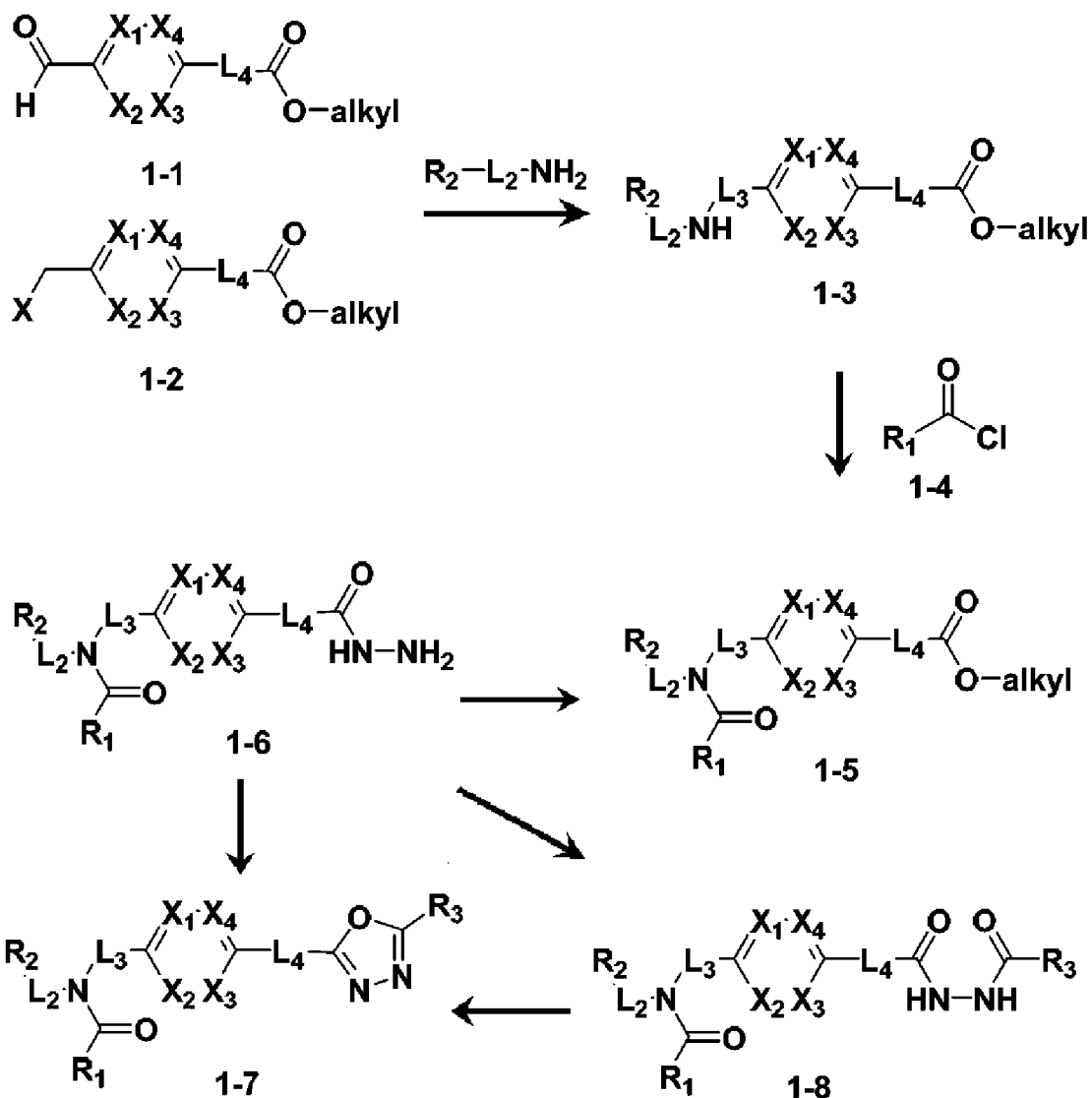
[106] 본 발명에 있어서, 상기 화학식 I 로 표시되는 화합물, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 화합물 11110, 11189, 11233, 11237, 11238, 11239, 11240, 11241, 11242, 11243, 11245, 11327, 11332, 11333, 11334, 11339, 11341, 11359, 11360, 11376, 11414, 11418 및 11419 으로 이루어진 군으로부터 선택된 것이 바람직하고, 화합물 11189, 11233, 11239, 11241, 11242, 11243, 11333, 11334, 11341, 11359, 11360, 11376, 11414, 11418 및 11419 으로 이루어진 군으로부터 선택된 것이 보다 바람직하다.

[107] 본 발명에서, 약제학적으로 허용가능한 염은 의약품계에서 통상적으로 사용되는 염을 의미하며, 예를 들어 칼슘, 포타슘, 소듐 및 마그네슘 등으로 제조된 무기이온염; 염산, 질산, 인산, 브롬산, 요오드산, 과염소산 및 황산 등으로 제조된 무기산염; 아세트산, 트리플루오로아세트산, 시트르산, 말레인산, 숙신산, 옥살산, 벤조산, 타르타르산, 푸마르산, 만데르산, 프로피온산, 젖산, 글리콜산, 글루콘산, 갈락투론산, 글루탐산, 글루타르산, 글루쿠론산, 아스파르트산, 아스코르브산, 카본산, 바닐릭산, 하이드로 아이오딕산 등으로 제조된 유기산염; 메탄설폰산, 에탄설폰산, 벤젠설폰산, p-톨루엔설폰산 및 나프탈렌설폰산 등으로 제조된 설폰산염; 글리신, 아르기닌, 라이신 등으로 제조된 아미노산염; 및 트리메틸아민, 트리에틸아민, 암모니아, 피리딘, 피콜린

등으로 제조된 아민염 등이 있으나, 열거된 이들 염에 의해 본 발명에서 의미하는 염의 종류가 한정되는 것은 아니다.

- [108] 본 발명에 있어서 바람직한 염은 염산염, 인산염, 황산염, 트라이플루오로아세트산염, 시트르산염, 브롬산염, 말레산염 또는 타르타르산염을 포함하며, 이러한 화합물의 바람직한 예로는 본원 명세서 화합물 11022, 11136 및 11137 이 있다.
- [109] 본 발명의 화학식 I 로 표시되는 화합물은 1 개 이상의 비대칭 탄소를 함유할 수 있으며, 이에 따라 라세미체, 라세믹 혼합물, 단일의 에난티오머, 부분입체이성체 혼합물 및 각각의 부분입체이성체로서 존재할 수 있다. 이러한 이성질체는 종래기술, 예를 들어 화학식 I 로 표시된 화합물은 관 크로마토그래피 또는 HPLC 등의 분할에 의해 분리가 가능하다. 또는, 화학식 I 로 표시되는 화합물 각각의 입체 이성질체는 공지된 배열의 광학적으로 순수한 출발 물질 및/또는 시약을 사용하여 입체 특이적으로 합성할 수 있다.
- [110]
- [111] **1,3,4-옥사다이하졸 아마이드 유도체 화합물의 제조방법**
- [112] 본 발명은 화학식 I 로 표시되는 1,3,4-옥사다이하졸 아마이드 유도체 화합물, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 제조방법을 제공한다.
- [113] 화학식 I 로 표시되는 1,3,4-옥사다이하졸 아마이드 유도체 화합물, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 바람직한 제조방법은 반응식 1 내지 반응식 5와 같으며, 당업자에게 자명한 수준으로 변형된 제조방법도 이에 포함된다.
- [114] [반응식 1]

[115]

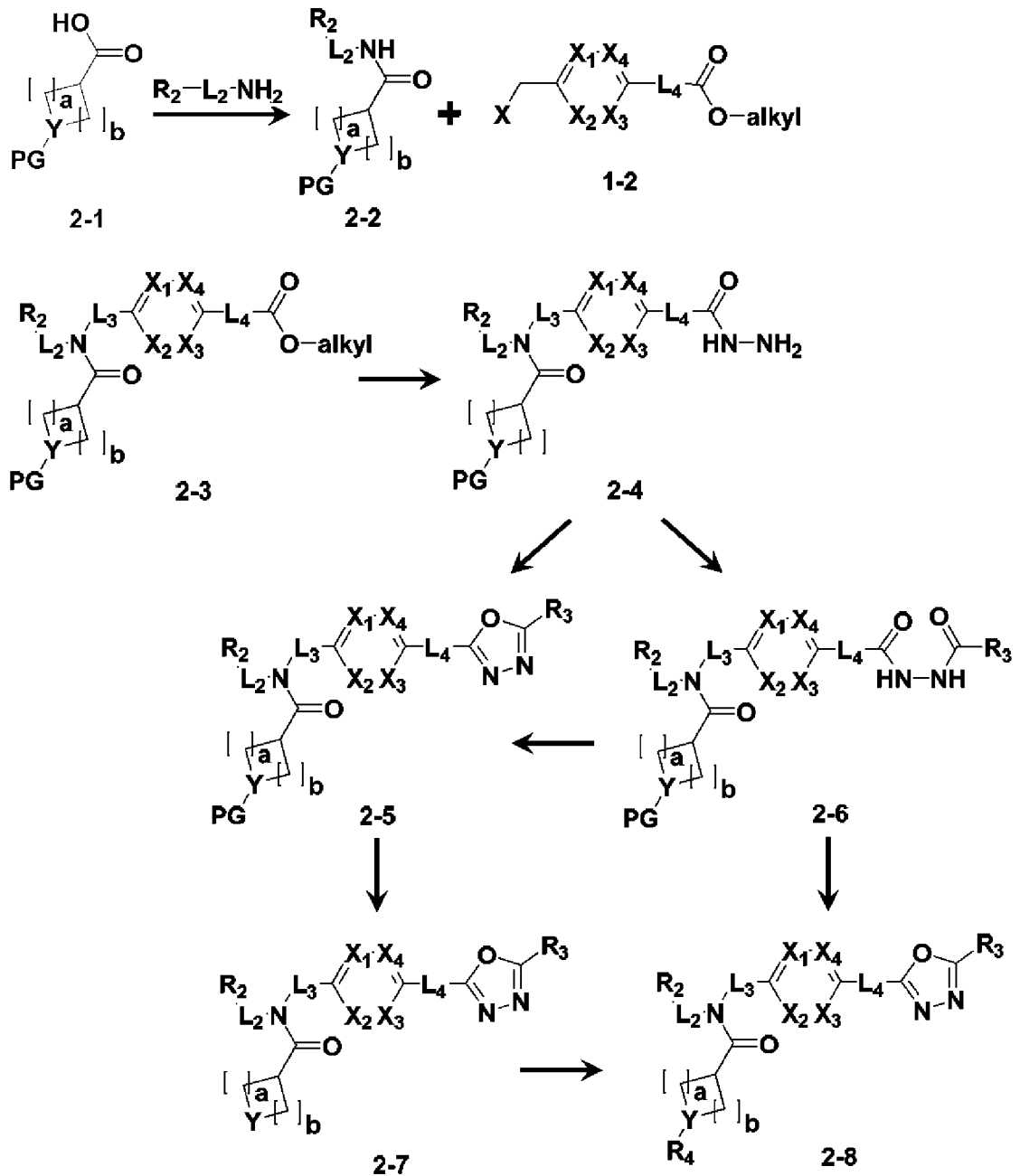


[116] 상기 [반응식 1]은 아마이드 구조를 갖는 화합물의 합성방법으로, 화학식 1-1을 아민 화합물과 환원적 아민화 반응하거나, 화학식 1-2를 아민 화합물과 치환 반응하여 화학식 1-3를 제조한다. 화학식 1-3를 화학식 1-4의 아실클로라이드와 반응하여 화학식 1-5를 제조하고, 하이드라진과 반응하여 화학식 1-6를 제조한다. 이후, 트라이플루오로아세트산 무수물 또는 다이플루오로아세트산 무수물과 반응하여 화학식 1-7을 제조한다. 이때, 화학식 1-8과 같이 옥사다리아졸 고리가 형성되지 않은 경우 1-메톡시-N-트라이에틸암모니오설폰일-메탄이미데이트(Burgess reagent)와 반응하여 화학식 1-8을 제조한다.

[117] 상기 반응식으로 제조되는 화합물은 11022, 11105, 11106, 11107, 11108, 11109, 11110, 11188, 11189, 11246, 11247, 11339, 11340, 11341, 11356, 11357, 11358, 11359, 11360, 11376 및 11584 이다.

[118] [반응식 2]

[119]



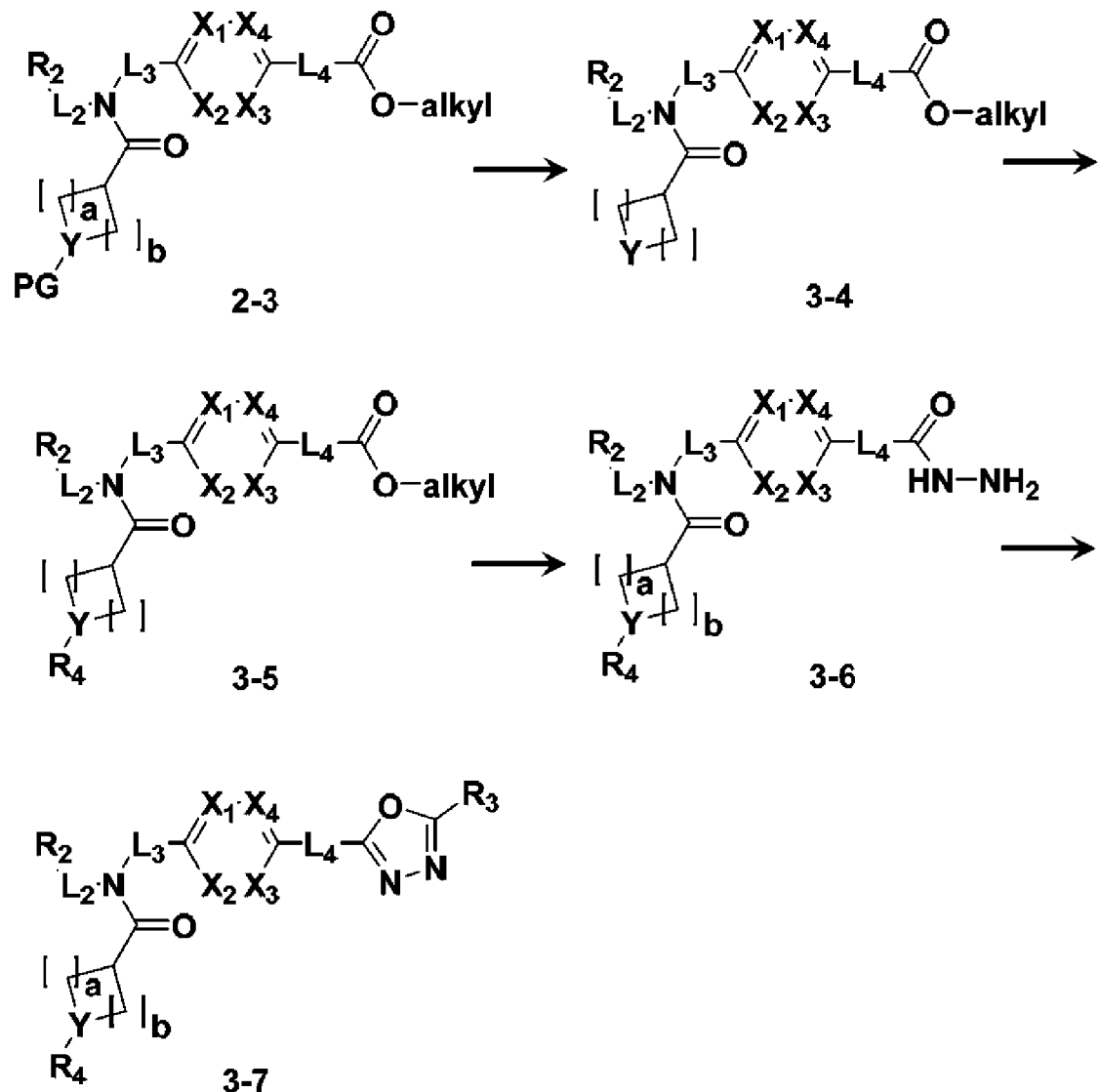
[120] 상기 [반응식 2]는 헤테로사이클로알킬 아마이드 구조를 갖는 화합물의 합성방법으로, 화학식 2-1을 아민 화합물과 반응하여 화학식 2-2를 제조하고, 이를 치환 반응하여 화학식 2-3를 제조한다. 화학식 2-3를 하이드라진과 반응하여 화학식 2-4를 제조한다. 이후, 트라이플루오로아세트산 무수물 또는 다이플루오로아세트산 무수물과 반응하여 화학식 2-5를 합성한다. 이때, 화합물 2-6과 같이 옥사다리아졸 고리가 형성되지 않은 경우 1-메톡시-N-트라이에틸암모니오설폰일-메탄이미데이트(Burgess reagent) 또는 메탄설폰일 클로라이드와 반응하여 화학식 2-5를 제조하고, 화학식 2-5의 보호기를 제거하여 화학식 2-7를 제조한다. 화합물 2-7과 알데히드, 아실클로라이드, 설폰일클로라이드, 아세트산 무수물, 옥세탄-3-온 등과

반응하여 화합물 2-8을 제조하였다.

- [121] 상기 반응식으로 제조되는 화합물은 11134, 11135, 11136, 11137, 11138, 11139, 11140, 11141, 11142, 11143, 11157, 11158, 11159, 11160, 11161, 11162, 11163, 11164, 11165, 11166, 11187, 11200, 11201, 11202, 11203, 11204, 11205, 11206, 11207, 11208, 11209, 11210, 11211, 11212, 11213, 11214, 11215, 11232, 11233, 11234, 11235, 11236, 11237, 11238, 11239, 11240, 11241, 11242, 11243, 11244, 11245, 11325, 11326, 11327, 11328, 11329, 11330, 11331, 11332, 11333, 11334, 11621 및 11622이다.

[122] [반응식 3]

[123]



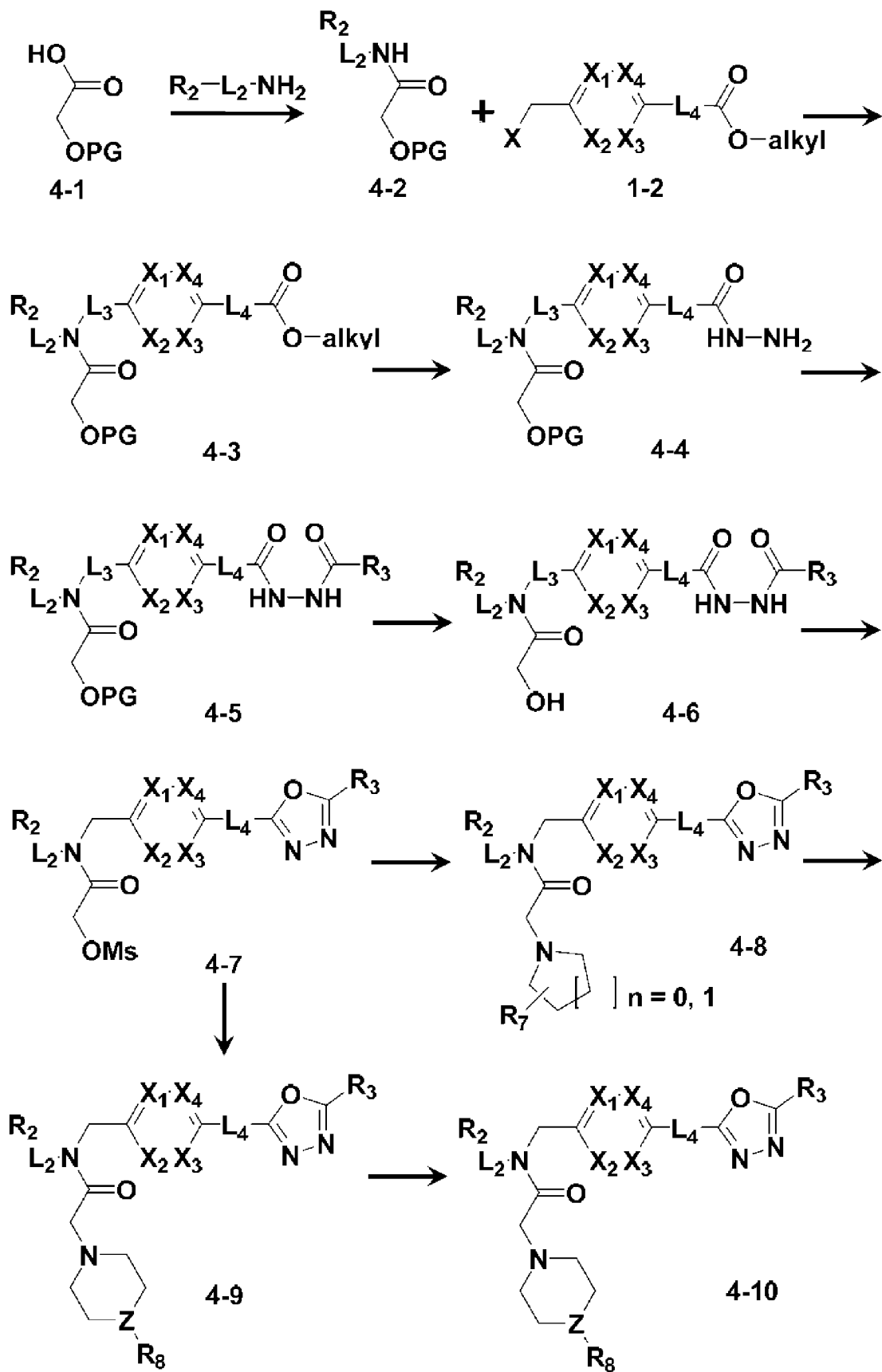
- [124] 상기 [반응식 3]는 헤테로사이클로알킬 아마이드 구조를 갖는 화합물의 합성방법으로, 화학식 2-3의 보호기를 제거하여 화학식 3-4를 제조하고, 이를 환원적 아민화 반응하여 화학식 3-5를 제조한다. 화학식 3-5를 하이드라진과 반응하여 화학식 3-6을 제조한다. 이후, 트라이플루오로아세트산 무수물 또는

다이플루오로아세트산 무수물과 반응하여 화학식 3-8을 제조하였다.

[125] 상기 반응식으로 제조되는 화합물은 **11414, 11418** 및 11419 이다.

[126] [반응식 4]

[127]



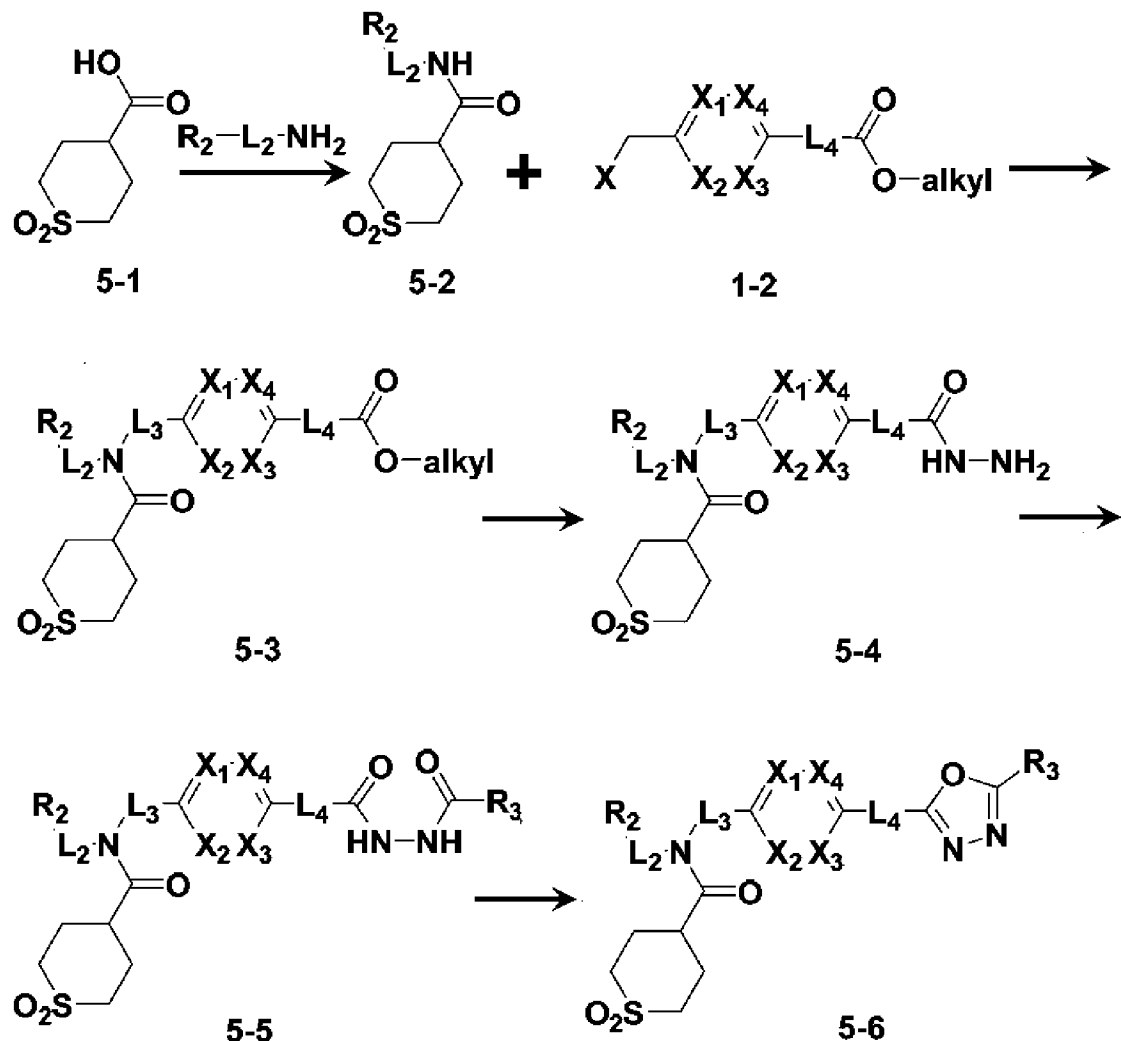
[128] 상기 [반응식 4]는 헤테로사이클로알킬 아마이드 구조를 갖는 화합물의

합성방법으로, 화학식 4-1을 아민 화합물과 반응하여 화학식 4-2를 제조하고, 이를 치환 반응하여 화학식 4-3를 제조한다. 화학식 4-3를 하이드라진과 반응하여 화학식 4-4를 제조한다. 이후, 다이플루오로아세트산 무수물과 반응하여 화학식 4-5를 합성한다. 화학식 4-5의 보호기를 제거하여 화학식 4-6을 제조하고, 메탄설폰닐 클로라이드와 반응하여 화학식 4-7을 제조한다. 화학식 4-7과 치환된 사이클로아민을 반응하여 화학식 4-8을 제조한다. 또한, 화학식 4-7과 몰포린, 싸이오몰포린 또는 피페라진 유도체와 반응하여 화학식 4-9를 제조한다. 이때 치환되지 않은 피페라진의 경우 설폰일클로라이드, 아세트산 무수물 또는 옥세탄-3-온 등과 반응하여 화합물 4-10을 제조하였다.

[129] 상기 반응식으로 제조되는 화합물은 11534, 11535, 11536, 11537, 11538, 11610, 11611, 11612, 11613 및 11614 이다.

[130] [반응식 5]

[131]



[132] 상기 [반응식 5]는 헤테로사이클로알킬 아마이드 구조를 갖는 화합물의 합성방법으로, 화학식 5-1을 아민 화합물과 반응하여 화학식 5-2를 제조하고, 이를 치환 반응하여 화학식 5-3를 제조한다. 화학식 5-3를 하이드라진과

반응하여 화학식 5-4를 제조한다. 이후, 트라이플루오로아세트산 무수물 또는 다이플루오로아세트산 무수물과 반응하여 화학식 5-5를 합성하고 메탄설폰닐 클로라이드와 반응하여 화학식 5-6를 제조하였다.

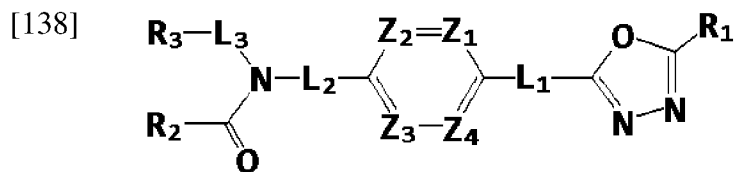
[133] 상기 반응식으로 제조되는 화합물은 **11602** 및 11603 이다.

[134]

[135] **1,3,4-옥사다리아졸 아마이드 유도체 화합물을 포함하는 조성물, 이의 용도 및 이를 이용한 치료방법**

[136] 본 발명은 하기 화학식 I 로 표시되는 화합물, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 히스톤 탈아세틸화 효소 6(Histone deacetylase 6) 활성 관련 질환의 예방 또는 치료용 약제학적 조성물을 제공한다.

[137] [화학식 I]



[139] 상기 화학식 I 은 위에서 정의한 바와 같다.

[140] 본 발명의 약제학적 조성물은 히스톤 탈아세틸화 효소 6를 선택적으로 억제함으로써 히스톤 탈아세틸화 효소 6 활성과 관련된 질환의 예방 또는 치료에 현저한 효과를 보인다.

[141] 히스톤 탈아세틸화 효소 6(Histone deacetylase 6) 활성과 관련되는 질환은 프리온병과 같은 감염성 질환; 양성종양(예, 골수 이형성 증후군) 또는 악성종양(예, 다발성골수종, 림포마, 백혈병, 폐암, 대장암, 결장암, 전립선암, 요로상피세포암, 유방암, 흑색종, 피부암, 간암, 뇌암, 위암, 난소암, 췌장암, 두경부암, 구강암 또는 신경아교종)과 같은 신생물(neoplasm); 윌슨병, 아밀로이드증 또는 당뇨병과 같은 내분비, 영양 및 대사질환; 우울증 또는 레트 증후군 등과 같은 정신 및 행동 장애; 중추신경 계통성 위축(예, 헌팅톤병, 척수성 근위축증(SMA), 척수소뇌성 실조증(SCA)), 신경퇴행성 질환(예, 알츠하이머병), 운동 장애(예, 파킨슨병), 신경병증(예, 유전성 신경병증(샤르코-마리-투스병), 산발성 신경병증, 염증성 신경병증, 약물 유발성 신경병증), 운동신경질환(예, 근위축성 측색 경화증(ALS)), 또는 중추신경계 탈수초질환(예, 다발성 경화증(MS)) 등과 같은 신경 질환; 포도막염과 같은 눈 및 부속기 질환; 심방세동 또는 뇌졸중 등과 같은 순환기 질환; 천식과 같은 호흡기 질환; 알코올성 간질환, 염증성 장질환, 크론병 또는 궤양성 장질환 등과 같은 소화기 질환; 건선과 같은 피부 및 피하조직 질환; 류마티스 관절염, 골관절염 또는 전신홍반성루푸스(SLE) 등과 같은 근골격계 및 결합조직 질환; 또는 상염색체우성 다낭성 신종과 같은 선천 기형, 변형 및 염색체 이상을 포함하며, 이외에도 히스톤 탈아세틸화 효소의 비정상적 기능과 관련된 증상 또는 질환을

포함한다.

- [142] 상기 약제학적으로 허용가능한 염은 앞서 본 발명의 화학식 I 로 표시되는 화합물의 약제학적으로 허용되는 염에서 설명한 바와 같다.
- [143] 본 발명의 약제학적 조성물은 투여를 위해서 상기 화학식 I 로 표시되는 화합물, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 외에 추가로 약제학적으로 허용가능한 담체를 1 종 이상 더 포함할 수 있다. 약제학적으로 허용 가능한 담체는 식염수, 멸균수, 링거액, 완충 식염수, 텍스트로즈 용액, 말토 텍스트린 용액, 글리세롤, 에탄올 및 이들 성분 중 1 성분 이상을 혼합하여 사용할 수 있으며, 필요에 따라 항산화제, 완충액, 정균제 등 다른 통상의 첨가제를 첨가할 수 있다. 또한 희석제, 분산제, 계면활성제, 결합제 및 윤활제를 부가적으로 첨가하여 수용액, 현탁액, 유탁액 등과 같은 주사용 제형, 환약, 캡슐, 과립 또는 정제로 제제화할 수 있다. 따라서, 본 발명의 조성물은 패치제, 액제, 환약, 캡슐, 과립, 정제, 좌제 등일 수 있다. 이들 제제는 당 분야에서 제제화에 사용되는 통상의 방법 또는 Remington's Pharmaceutical Science(최근판), Mack Publishing Company, Easton PA 에 개시되어 있는 방법으로 제조될 수 있으며 각 질환에 따라 또는 성분에 따라 다양한 제제로 제제화될 수 있다.
- [144] 본 발명의 조성물은 목적하는 방법에 따라 경구 투여하거나 비경구 투여(예를 들어, 정맥 내, 피하, 복강 내 또는 국소에 적용)할 수 있으며, 투여량은 환자의 체중, 연령, 성별, 건강상태, 식이, 투여시간, 투여방법, 배설을 및 질환의 중증도 등에 따라 그 범위가 다양하다. 본 발명의 화학식 I 로 표시되는 화합물의 일일 투여량은 약 1 내지 1000 mg/kg 이고, 바람직하게는 5 내지 100 mg/kg 이며, 하루 일회 내지 수회에 나누어 투여할 수 있다.
- [145] 본 발명의 상기 약제학적 조성물은 상기 화학식 I 로 표시되는 화합물, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 외에 동일 또는 유사한 약효를 나타내는 유효성분을 1 종 이상 더 포함할 수 있다.
- [146] 본 발명은 상기 화학식 I 로 표시되는 화합물, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 치료학적으로 유효한 양의 투여를 포함하는 히스톤 탈아세틸화 효소 6(Histone deacetylase 6) 활성 관련 질환을 예방 또는 치료하는 방법을 제공한다.
- [147] 본 발명에서 사용되는 “치료학적으로 유효한 양”이라는 용어는 히스톤 탈아세틸화 효소 6(Histone deacetylase 6) 활성 관련 질환의 예방 또는 치료에 유효한 상기 화학식 I 로 표시되는 화합물의 양을 나타낸다.
- [148] 또한, 본 발명은 상기 화학식 I 로 표시되는 화합물, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 인간을 포함하는 포유류에 투여하여 선택적으로 HDAC6 를 억제하는 방법을 제공한다.
- [149] 본 발명의 히스톤 탈아세틸화 효소 6(Histone deacetylase 6) 활성 관련 질환의 예방 또는 치료 방법은 상기 화학식 I 로 표시되는 화합물을 투여함으로써, 징후의 발현 전에 질병 그 자체를 다룰 뿐만 아니라, 이의 징후를 저해하거나

피하는 것을 또한 포함한다. 질환의 관리에 있어서, 특정 활성 성분의 예방적 또는 치료학적 용량은 질병 또는 상태의 본성(nature)과 심각도, 그리고 활성 성분이 투여되는 경로에 따라 다양할 것이다. 용량 및 용량의 빈도는 개별 환자의 연령, 체중 및 반응에 따라 다양할 것이다. 적합한 용량 용법은 이러한 인자를 당연히 고려하는 이 분야의 통상의 지식을 가진 자에 의해 쉽게 선택될 수 있다. 또한, 본 발명의 히스톤 탈아세틸화 효소 6(Histone deacetylase 6) 활성 관련 질환의 예방 또는 치료 방법은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물과 함께 질환 치료에 도움이 되는 추가적인 활성 제제의 치료학적으로 유효한 양의 투여를 더 포함할 수 있으며, 추가적인 활성제제는 상기 화학식 I의 화합물과 함께 시너지 효과 또는 보조적 효과를 나타낼 수 있다.

- [150] 본 발명은 또한 히스톤 탈아세틸화 효소 6(Histone deacetylase 6) 활성 관련 질환의 치료용 약제의 제조를 위한 상기 화학식 I로 표시되는 화합물, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 용도를 제공하고자 한다. 약제의 제조를 위한 상기 화학식 I로 표시되는 화합물은 허용되는 보조제, 희석제, 담체 등을 혼합할 수 있으며, 기타 활성제제와 함께 복합 제제로 제조되어 활성 성분들의 상승 작용을 가질 수 있다.
- [151] 본 발명의 용도, 조성물, 치료 방법에서 언급된 사항은 서로 모순되지 않는 한 동일하게 적용된다.

[152]

발명의 효과

- [153] 본 발명의 상기 화학식 I로 표시되는 화합물, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 선택적으로 HDAC6를 억제할 수 있어 히스톤 탈아세틸화 효소 6(Histone deacetylase) 활성 관련 질환에 대한 예방 또는 치료 효과가 현저히 우수하다.

[154]

발명의 실시를 위한 최선의 형태

- [155] 이하, 실시예 및 실험예를 통하여 본 발명을 더욱 상세히 설명한다. 단, 이들 실시예 등은 본 발명의 예시일 뿐, 본 발명의 범위가 이들만으로 한정되는 것은 아니다.

[156]

[157] 1,3,4-옥사다이하졸 아마이드 유도체 화합물의 제조

[158] 화학식 I 화합물의 구체적인 제조방법은 하기와 같다.

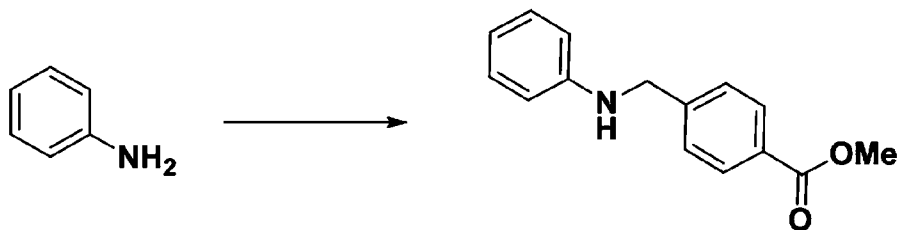
[159]

[160] 실시예 1: 화합물 11022의 합성,

N-페닐-N-(4-(5-(트라이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다이하졸-2-일)벤질)아이소니코틴아마이드

[161] [단계 1] 메틸 4-((페닐아미노)메틸)벤조에이트의 합성

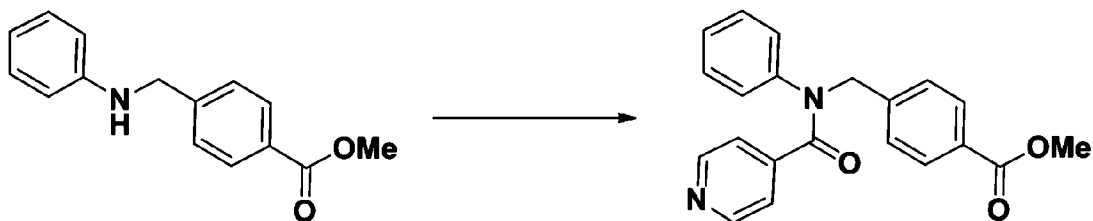
[162]



[163] 아닐린(1.961 mL, 21.475 mmol), 메틸 4-폼일벤조에이트(4.230 g, 25.770 mmol) 그리고 아세트산(0.614 mL, 10.738 mmol)을 염화메틸렌(50 mL)에 녹인 용액을 0 °C에서 10 분 동안 교반하고 소듐 트라이아세톡시보로하이드라이드(6.828 g, 32.213 mmol)을 첨가하여 실온에서 18 시간 동안 추가적으로 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO_2 , 12 g 카트리지; 에틸아세테이트/헥세인 = 0 % 에서 80 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(4.730 g, 91.3 %)을 무색 오일 형태로 얻었다.

[164] [단계 2] 메틸 4-((N-페닐아이소니코틴아미도)메틸)벤조에이트의 합성

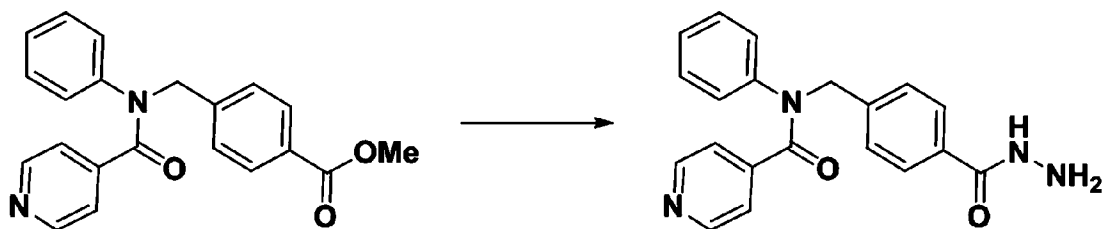
[165]



[166] 단계 1에서 제조된 메틸 4-((페닐아미노)메틸)벤조에이트(0.150 g, 0.622 mmol), 아이소니코틴오일 클로라이드 하이드로클로라이드(0.221 g, 1.243 mmol) 그리고 N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.194 mL, 1.243 mmol)을 실온에서 염화메틸렌(10 mL)에 녹인 용액을 같은 온도에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO_2 , 12 g 카트리지; 에틸아세테이트/헥세인 = 0 % 에서 50 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(0.179 g, 83.1 %)을 흰색 고체 형태로 얻었다.

[167] [단계 3] N-(4-(하이드라진카보닐)벤질)-N-페닐아이소니코틴아마이드의 합성

[168]

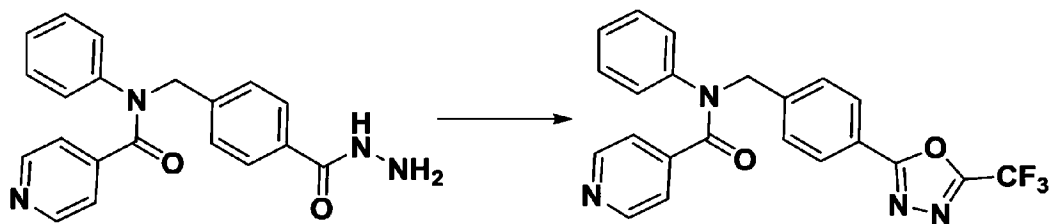


[169] 단계 2에서 제조된 메틸

4-((N-페닐아이소니코틴아미도)메틸)벤조에이트(0.179 g, 0.517 mmol)와 하이드라진 하이드레이트(0.488 mL, 10.335 mmol)를 에탄올(10 mL)에 섞고 마이크로파를 조사하여 120 °C에서 1 시간 동안 가열한 후, 온도를 실온으로 낮추어 반응을 종료하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO₂, 12 g 카트리지; 메탄올/염화메틸렌 = 0 %에서 15 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(0.134 g, 74.9 %)을 백색 고체 형태로 얻었다.

[170] [단계 4] 화합물 11022의 합성

[171]



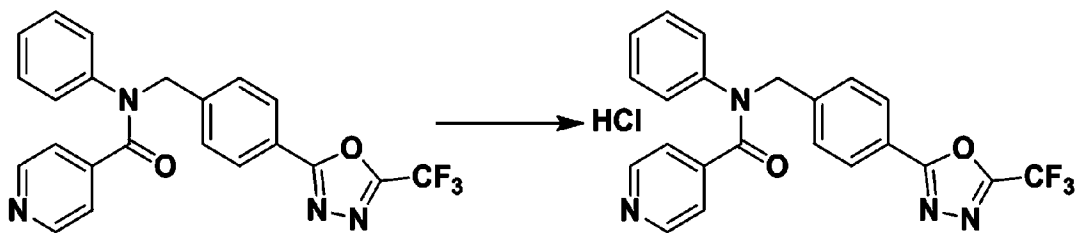
[172] 단계 3에서 제조된

N-(4-(하이드라진카보닐)벤질)-N-페닐아이소니코틴아마이드(0.105 g, 0.303 mmol), 트라이플루오로아세트산 무수물(0.051 mL, 0.364 mmol) 그리고 트라이에틸아민(0.084 mL, 0.606 mmol)을 실온에서 염화메틸렌(20 mL)에 녹인 용액을 같은 온도에서 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO₂, 12 g 카트리지; 메탄올/염화메틸렌 = 0 %에서 30 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(0.035 g, 26.1 %)을 백색 품형 고체 형태로 얻었다.

[173] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.48 (d, 2H, J = 5.8 Hz), 8.06 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.49 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.28 - 7.14 (m, 5H), 6.98 - 6.82 (m, 2H), 5.17 (d, 2H, J = 19.0 Hz); LRMS (ES) m/z 425.2 (M⁺+1).

[174] [단계 5] 화합물 11022 염산염의 합성

[175]



[176] 단계 4에서 제조된

N-페닐-N-(4-(5-(트라이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)벤질)아이소니코

틴아마이드(0.100 g, 0.236 mmol)를 실온에서 다이클로로메테인(10 mL)에 녹인 용액에 염산(1.00 M solution in ethyl acetate, 0.259 mL, 0.259 mmol)을 가하고 같은 온도에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 용매를 제거한 후, 농축물에 에틸아세테이트(2 mL)를 넣고 교반하여 석출된 고체를 여과하고 에틸아세테이트 용액으로 세척 및 건조하여 표제 화합물(0.108 g, 99.5 %)을 백색 고체 형태로 얻었다.

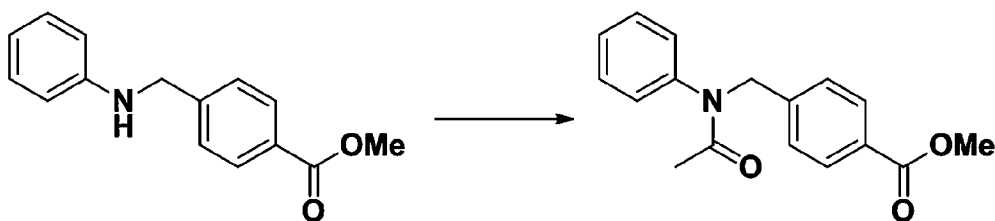
[177]

[178] 실시예 2: 화합물 11105의 합성,

N-페닐-N-(4-(5-(트라이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)벤질)아세트아마이드

[179] [단계 1] 메틸 4-((N-페닐아세트아미도)메틸)벤조에이트의 합성

[180]

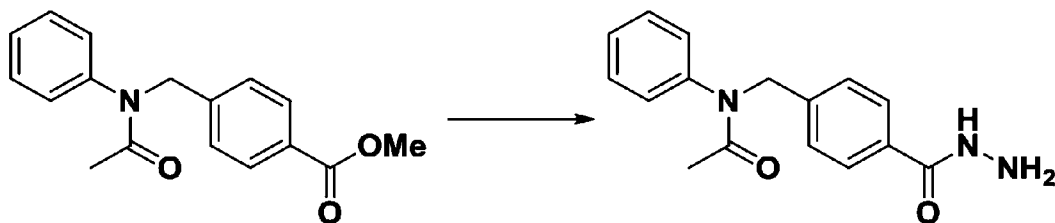


[181] 메틸 4-((페닐아미노)메틸)벤조에이트(0.200 g, 0.829 mmol)와

다이아이스프로필에틸아민(0.290 mL, 1.658 mmol)을 실온에서 염화메틸렌(10 mL)에 녹인 용액에 아세틸 클로라이드(0.088 mL, 1.243 mmol)를 가하고 같은 온도에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO_2 , 12 g 카트리지; 에틸아세테이트/헥세인 = 0 % 에서 80 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(0.220 g, 93.7 %)을 흰색 고체 형태로 얻었다.

[182] [단계 2] N-(4-(하이드라진카보닐)벤질)-N-페닐아세트아마이드의 합성

[183]



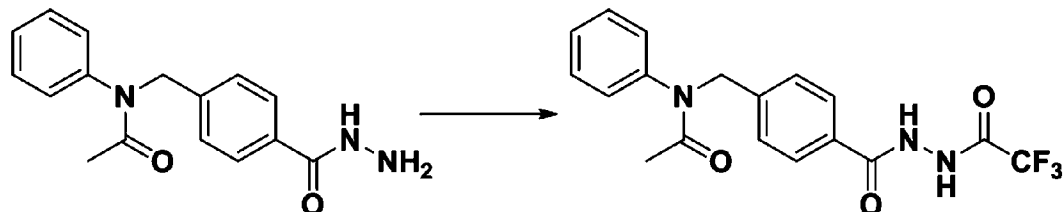
[184] 단계 1에서 제조된 메틸 4-((N-페닐아세트아미도)메틸)벤조에이트(0.220 g, 0.776 mmol)와 하이드라진 하이드레이트(0.733 mL, 15.530 mmol)를 에탄올(10 mL)에 섞고 마이크로파를 조사하여 120 °C에서 2 시간 동안 가열한 후, 온도를 실온으로 낮추어 반응을 종료하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다.

농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO_2 , 4 g 카트리지; 메탄올/염화메틸렌 = 0 %에서 15 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(0.145 g, 65.9 %)을 흰색 폼형 고체 형태로 얻었다.

[185] [단계 3]

N-페닐-N-(4-(2-(2,2,2-트라이플루오로아세틸)하이드라진-1-카보닐)벤질)아세트아마이드의 합성

[186]

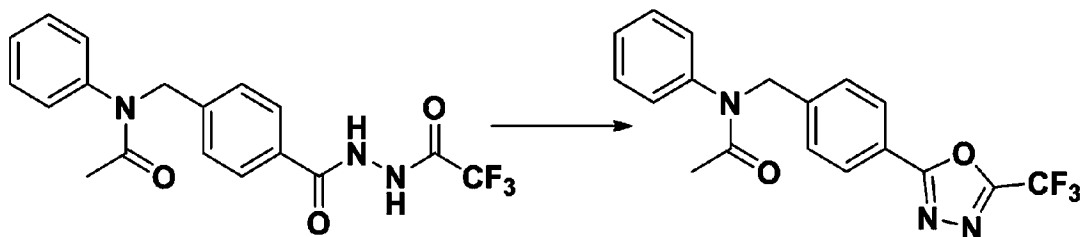


[187] 단계 2에서 제조된

N-(4-(하이드라진카보닐)벤질)-N-페닐아세트아마이드(0.145 g, 0.512 mmol)와 트라이에틸아민(0.142 mL, 1.024 mmol)을 실온에서 염화메틸렌(10 mL)에 녹인 용액에 트라이플루오로아세트산 무수물(0.087 mL, 0.614 mmol)을 가하고 같은 온도에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 표제 화합물을 추가적인 정제과정 없이 사용하였다(0.180 g, 92.7 %, 황색 폼형 고체).

[188] [단계 4] 화합물 11105의 합성

[189]



[190] 단계 3에서 제조된

N-페닐-N-(4-(2-(2,2,2-트라이플루오로아세틸)하이드라진-1-카보닐)벤질)아세트아마이드(0.180 g, 0.475 mmol)와 1-메톡시-N-트라이에틸암모니오설폰일-메탄이미테이트(Burgess reagent, 0.170 g, 0.712 mmol)를 테트라하이드로퓨란(10 mL)에 섞고 마이크로파를 조사하여 150 °C에서 30 분 동안 가열한 후, 온도를 실온으로 낮추어 반응을 종료하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO_2 , 4 g 카트리지; 메탄올/다이클로로메테인 = 0 %에서 50 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(0.088 g, 51.3 %)을 연황색 오일 형태로 얻었다.

[191] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.03 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.47 - 7.13 (m, 5H), 7.02

(dd, 2H, $J = 7.8, 1.5$ Hz), 4.98 (s, 2H), 1.93 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 362.3 ($M^+ + 1$).

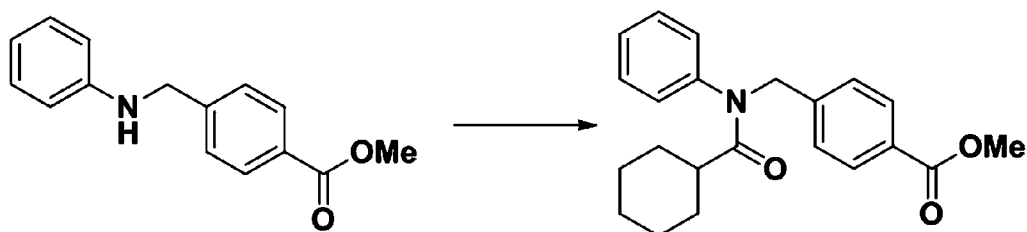
[192]

[193] 실시예 3: 화합물 11106의 합성,

N-페닐-N-(4-(5-(트라이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)벤질)사이클로헥세인카복사마이드

[194] [단계 1] 메틸 4-((N-페닐사이클로헥세인카복사아미도)메틸)벤조에이트의 합성

[195]

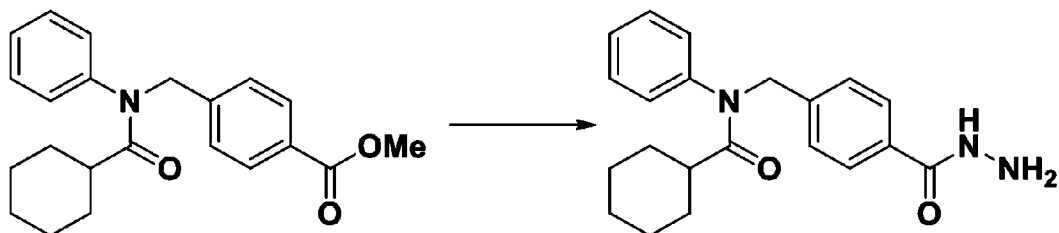


[196] 메틸 4-((페닐아미노)메틸)벤조에이트(0.200 g, 0.829 mmol)와 N,N-다이아이스프로필에틸아민(0.290 mL, 1.658 mmol)을 실온에서 염화메틸렌(10 mL)에 녹인 용액에 사이클로헥세인카보닐 클로라이드(0.166 mL, 1.243 mmol)를 가하고 같은 온도에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO_2 , 12 g 카트리지; 에틸아세테이트/헥세인 = 0 % 에서 50 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(0.285 g, 97.8 %)을 흰색 고체 형태로 얻었다.

[197] [단계 2]

N-(4-(하이드라진카보닐)벤질)-N-페닐사이클로헥세인카복사아마이드의 합성

[198]



[199] 단계 1에서 제조된 메틸

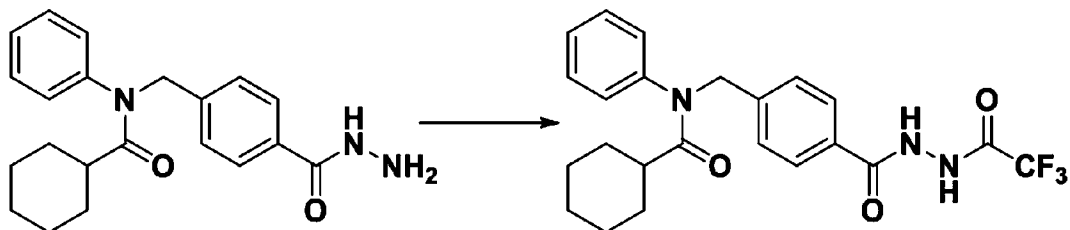
4-((N-페닐사이클로헥세인카복사아미도)메틸)벤조에이트(0.285 g, 0.811 mmol)와 하이드라진 하이드레이트(0.766 mL, 16.219 mmol)을 에탄올(10 mL)에 섞고 마이크로파를 조사하여 120 °C에서 2 시간 동안 가열한 후, 온도를 실온으로 낮추어 반응을 종료하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO_2 , 12 g 카트리지; 메탄올/염화메틸렌 = 0 % 에서 15 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(0.239 g, 83.9 %)을 흰색 품형 고체

형태로 얻었다.

[200] [단계 3]

N-페닐-N-(4-(2-(2,2,2-트라이플루오로아세틸)하이드라진-1-카보닐)벤질)사이클로헥세인카복스아마이드의 합성

[201]

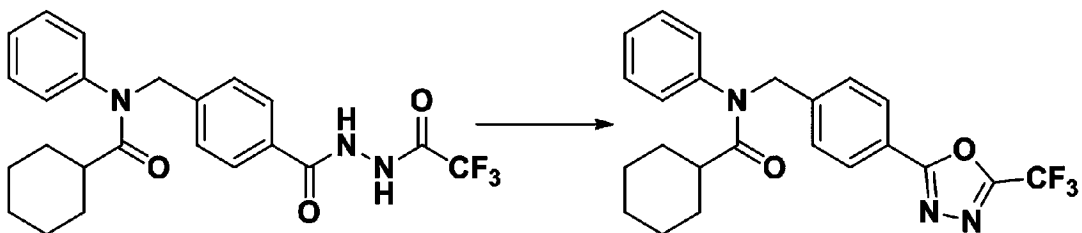


[202] 단계 2에서 제조된

N-(4-(하이드라진카보닐)벤질)-N-페닐사이클로헥세인카복스아마이드(0.239 g, 0.680 mmol)와 트라이에틸아민(0.189 mL, 1.360 mmol)을 실온에서 염화메틸렌(10 mL)에 녹인 용액에 트라이플루오로아세트산 무수물(0.115 mL, 0.816 mmol)을 가하고 같은 온도에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 표제 화합물을 추가적인 정제과정 없이 사용하였다(0.300 g, 98.6 %, 흰색 품형 고체).

[203] [단계 4] 화합물 11106의 합성

[204]



[205] 단계 3에서 제조된

N-페닐-N-(4-(2-(2,2,2-트라이플루오로아세틸)하이드라진-1-카보닐)벤질)사이클로헥세인카복스아마이드(0.300 g, 0.670 mmol)와 1-메톡시-N-트라이에틸암모니오설폰일-메탄이미데이트(Burgess reagent, 0.240 g, 1.006 mmol)를 테트라하이드로퓨란(10 mL)에 섞고 마이크로파를 조사하여 150 °C에서 30 분 동안 가열한 후, 온도를 실온으로 낮추어 반응을 종료하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO₂, 4 g 카트리지; 메탄올/다이클로로메테인 = 0 % 에서 50 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(0.096 g, 33.3 %)을 흰색 고체 형태로 얻었다.

[206] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.44 - 7.31 (m, 5H), 7.07

(ddd, 2H, $J = 60.8, 5.1, 4.6$ Hz), 4.94 (s, 2H), 2.18 (ddd, 1H, $J = 11.4, 7.3, 3.1$ Hz), 1.74 - 1.48 (m, 7H), 1.32 - 1.08 (m, 1H), 1.08 - 0.40 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 430.3 ($M^+ + 1$).

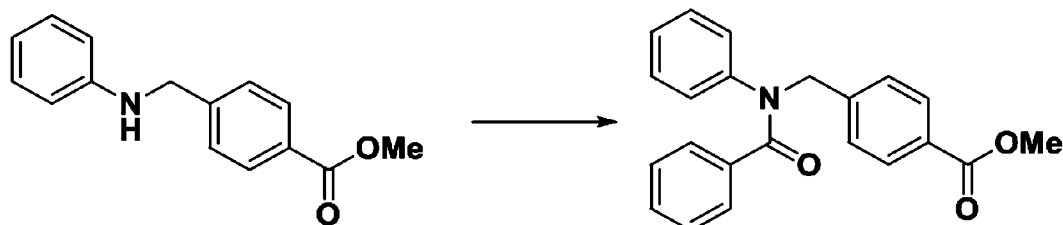
[207]

[208] 실시예 4: 화합물 11107의 합성,

N-페닐-N-(4-(5-(트라이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)벤질)벤즈아마이드

[209] [단계 1] 메틸 4-((N-페닐벤즈아미도)메틸)벤조에이트의 합성

[210]



[211] 메틸 4-((페닐아미노)메틸)벤조에이트(0.200 g, 0.829 mmol)와

N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.290 mL, 1.658 mmol)을 실온에서

염화메틸렌(10 mL)에 녹인 용액에 벤조일 클로라이드(0.175 g, 1.243 mmol)를

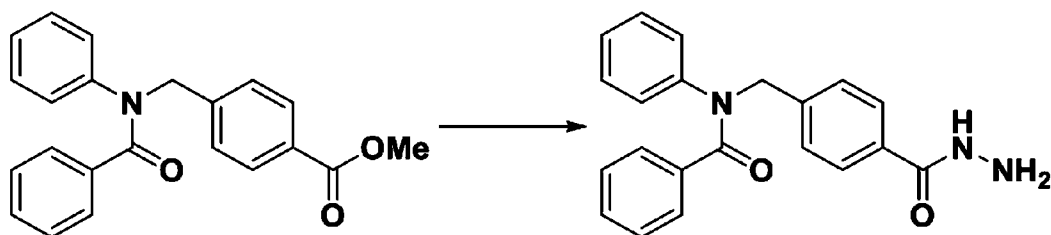
가하고 같은 온도에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고

에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다.

농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO_2 , 12 g 카트리지; 에틸아세테이트/헥세인 = 0 % 에서 50 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(0.264 g, 92.2 %)을 흰색 고체 형태로 얻었다.

[212] [단계 2] N-(4-(하이드라진카보닐)벤질)-N-페닐벤즈아마이드의 합성

[213]



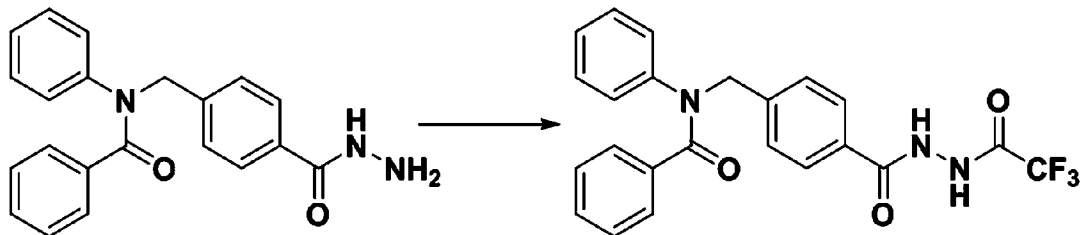
[214] 단계 1에서 제조된 메틸 4-((N-페닐벤즈아미도)메틸)벤조에이트(0.264 g, 0.764 mmol)와 하이드라진 하이드레이트(0.722 mL, 15.287 mmol)을 에탄올(10 mL)에 섞고 마이크로파를 조사하여 120 °C에서 2 시간 동안 가열한 후, 온도를 실온으로 낮추어 반응을 종료하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO_2 , 12 g 카트리지; 메탄올/염화메틸렌 = 0 % 에서 15 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(0.222 g, 84.1 %)을 흰색 품형 고체

형태로 얻었다.

[215] [단계 3]

N-페닐-N-(4-(2-(2,2,2-트라이플루오로아세틸)하이드라진-1-카보닐)벤질)벤즈아마이드의 합성

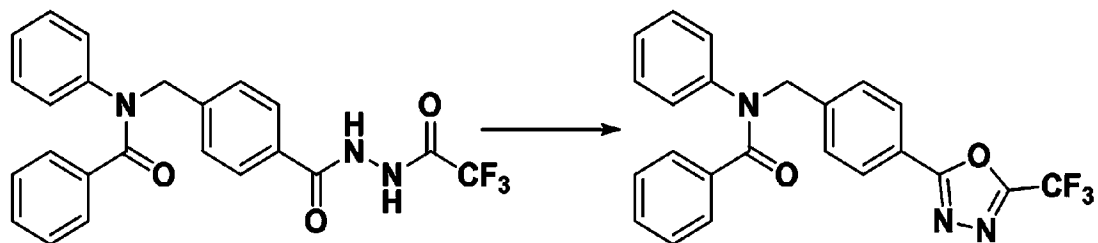
[216]



[217] 단계 2에서 제조된 N-(4-(하이드라진카보닐)벤질)-N-페닐벤즈아마이드(0.364 g, 1.054 mmol)와 트라이에틸아민(0.292 mL, 2.108 mmol)을 실온에서 염화메틸렌(10 mL)에 녹인 용액에 트라이플루오로아세트산 무수물(0.178 mL, 1.265 mmol)을 가하고 같은 온도에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 표제 화합물을 추가적인 정제과정 없이 사용하였다(0.450 g, 96.7 %, 백색 폼형 고체).

[218] [단계 4] 화합물 11107의 합성

[219]



[220] 단계 3에서 제조된

N-페닐-N-(4-(2-(2,2,2-트라이플루오로아세틸)하이드라진-1-카보닐)벤질)벤즈아마이드(0.450 g, 1.019 mmol)와

1-메톡시-N-트라이에틸암모니오설폰일-메탄이미테이트(Burgess reagent, 0.364 g, 1.529 mmol)를 테트라하이드로퓨란(10 mL)에 섞고 마이크로파를 조사하여 150 °C에서 30 분 동안 가열한 후, 온도를 실온으로 낮추어 반응을 종료하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO₂, 4 g 카트리지; 에틸아세테이트/헥세인 = 0 % 에서 50 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(0.250 g, 57.9 %)을 연황색 고체 형태로 얻었다.

[221] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.54 (t, 2H, J = 9.9 Hz), 7.38 - 7.31 (m, 2H), 7.26 - 7.06 (m, 6H), 6.95 (dd, 2H, J = 10.5, 9.1 Hz), 5.23 (s, 2H);

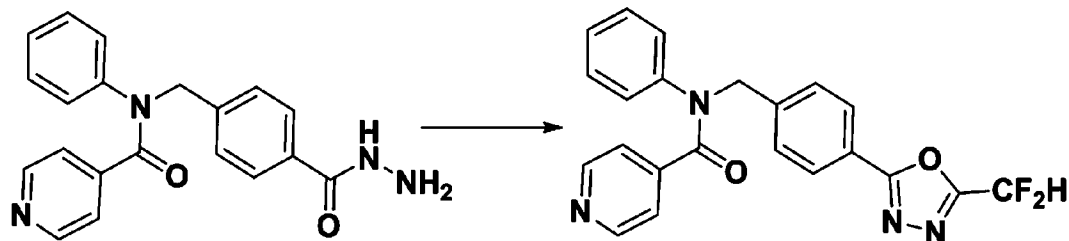
LRMS (ES) m/z 430.3 ($M^+ + 1$)

[222]

[223] 실시예 5: 화합물 11108의 합성,

N-(4-(5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)벤질)-N-페닐아이소니코틴아마이드

[224]



[225] 실시예 1의 단계 3에서 제조된

N-(4-(하이드라진카보닐)벤질)-N-페닐아이소니코틴아마이드(0.200 g, 0.577 mmol), 2,2-다이플루오로아세트산 무수물(0.075 mL, 0.693 mmol) 그리고 트라이에틸아민(0.160 mL, 1.155 mmol)을 실온에서 N,N-다이메틸폼아마이드(10 mL)에 녹인 용액을 80 °C에서 1 시간 동안 교반한 후, 온도를 실온으로 낮추어 반응을 종료하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO_2 , 4 g 카트리지; 에틸아세테이트/헥세인 = 0 % 에서 80 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(0.158 g, 67.3 %)을 백색 고체 형태로 얻었다.

[226] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.47 (d, 2H, $J = 4.5$ Hz), 8.06 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz), 7.47 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz), 7.19 (d, 5H, $J = 5.1$ Hz), 7.02 (d, 1H, $J = 15.5$ Hz), 6.90 (d, 3H, $J = 5.8$ Hz), 5.19 (s, 2H); LRMS (ES) m/z 407.3 ($M^+ + 1$).

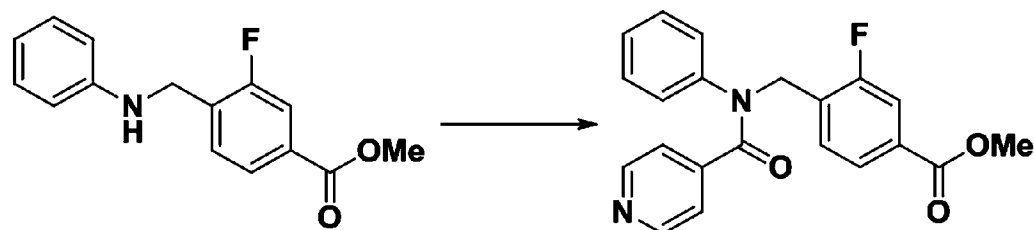
[227]

[228] 실시예 6: 화합물 11109의 합성,

N-(2-플루오로-4-(5-(트라이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)벤질)-N-페닐아이소니코틴아마이드

[229] [단계 1] 메틸 3-플루오로-4-((N-페닐아이소니코틴아미도)메틸)벤조에이트의 합성

[230]



[231] 메틸 3-플루오로-4-((페닐아미노)메틸)벤조에이트(0.640 g, 2.468 mmol)와

N-(2-플루오로-4-(하이드라진카보닐)벤질)-N-페닐아이소니코틴아마이드(0.100 g, 0.274 mmol)와 트라이에틸아민(0.076 mL, 0.549 mmol)을 실온에서 N,N-다이메틸포름아마이드(10 mL)에 녹인 용액에 트라이플루오로아세트산

무수물(0.046 mL, 0.329 mmol)을 첨가하고 80 °C에서 1 시간 동안 교반한 후, 온도를 실온으로 낮추어 반응을 종료하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO_2 , 12 g 카트리지; 메탄올/염화메틸렌 = 0 % 에서 15 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(0.060 g, 49.4 %)을 백색 고체 형태로 얻었다.

[238] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.49 (s, 2H), 7.89 (dd, 1H, J = 8.0, 1.4 Hz), 7.79 - 7.64 (m, 2H), 7.25 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 7.29 - 7.03 (m, 5H), 7.03 - 6.89 (m, 2H), 5.27 (s, 2H); LRMS (ES) m/z 443.2 ($\text{M}^+ + 1$).

[239]

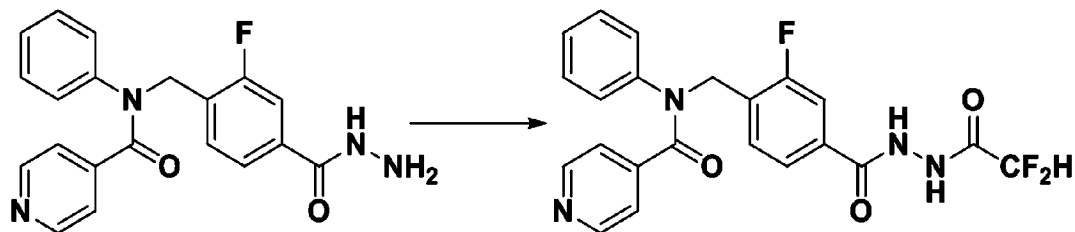
[240] 실시예 7: 화합물 11110의 합성,

N-(4-(5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)-2-플루오로벤질)-N-페닐 아이소니코틴아마이드

[241] [단계 1]

N-(4-(2-(2,2-다이플루오로아세틸)하이드라진-1-카보닐)-2-플루오로벤질)-N-페닐 아이소니코틴아마이드의 합성

[242]

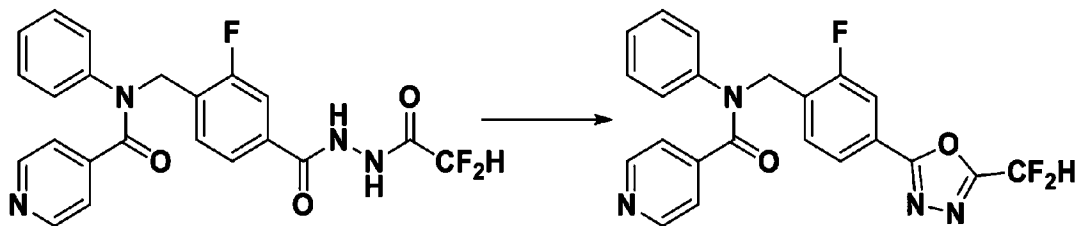


[243] 실시예 6의 단계 2에서 제조된

N-(2-플루오로-4-(하이드라진카보닐)벤질)-N-페닐아이소니코틴아마이드(0.100 g, 0.274 mmol)와 트라이에틸아민(0.076 mL, 0.549 mmol)을 실온에서 염화메틸렌(10 mL)에 녹인 용액에 2,2-다이플루오로아세트산 무수물(0.057 g, 0.329 mmol)을 가하고 같은 온도에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 표제 화합물을 추가적인 정제과정 없이 사용하였다(0.120 g, 98.8 %, 무색 오일).

[244] [단계 2] 화합물 11110의 합성

[245]



[246] 단계 1에서 제조된

N-(4-(2-(2,2-다이플루오로아세틸)하이드라진-1-카보닐)-2-플루오로벤질)-N-페닐아이소니코틴아마이드(0.120 g, 0.271 mmol)와

1-메톡시-N-트라이에틸암모니오설향일-메탄이미데이트(Burgess reagent, 0.097 g, 0.407 mmol)를 테트라하이드로퓨란(10 mL)에 섞고 마이크로파를 조사하여 150 °C에서 30 분 동안 가열한 후, 온도를 실온으로 낮추어 반응을 종료하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO₂, 4 g 카트리지; 에틸아세테이트/헥세인 = 0 % 에서 50 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(0.027 g, 23.5 %)을 연황색 고체 형태로 얻었다.

[247] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.49 (d, 2H, J = 5.5 Hz), 7.91 (dd, 1H, J = 8.0, 1.5 Hz), 7.90 - 7.57 (m, 2H), 7.29 - 7.07 (m, 5H), 6.95 (ddd, 3H, J = 64.6, 48.3, 41.3 Hz), 5.27 (d, 2H, J = 14.0 Hz); LRMS (ES) m/z 425.3 (M⁺+1).

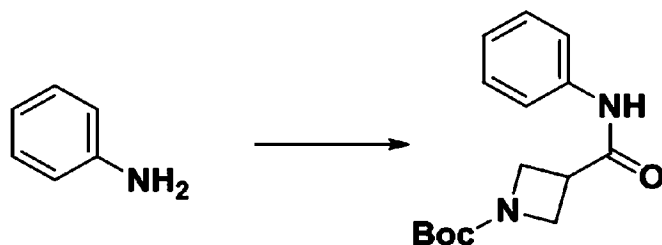
[248]

[249] 실시예 8: 화합물 11134의 합성, tert-부틸

3-(페닐(4-(5-(트라이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)벤질)카바모일)아제티딘-1-카복실레이트

[250] [단계 1] tert-부틸 3-(페닐카바모일)아제티딘-1-카복실레이트의 합성

[251]



[252] 아닐린(1.961 mL, 21.475 mmol),

1-(tert-부톡시카보닐)아제티딘-3-카복실산(4.321 g, 21.475 mmol),

1-에틸-3-(3-다이메틸아미노프로필)카보다이이미드(EDC)(6.175 g, 32.213 mmol),

1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-1-올(HOBt)(4.353 g, 32.213 mmol) 그리고

N,N-다이아이소프로필에틸아민(5.703 mL, 32.213 mmol)을 실온에서

염화메틸렌(150 mL)에 녹인 용액을 같은 온도에서 12 시간 동안 교반하였다.

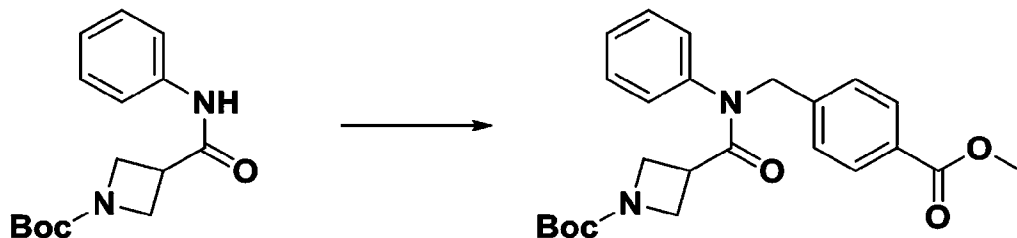
반응 혼합물에 포화 염화암모늄 수용액을 붓고 염화메틸렌으로 추출하였다.

유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO_2 , 120 g 카트리지; 에틸아세테이트/헥세인 = 5 % 에서 50 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(4.880 g, 82.2 %)을 백색 고체 형태로 얻었다.

[253] [단계 2] tert-부틸

3-((4-(메톡시카보닐)벤질)(페닐)카바모일)아제티딘-1-카복실레이트의 합성

[254]

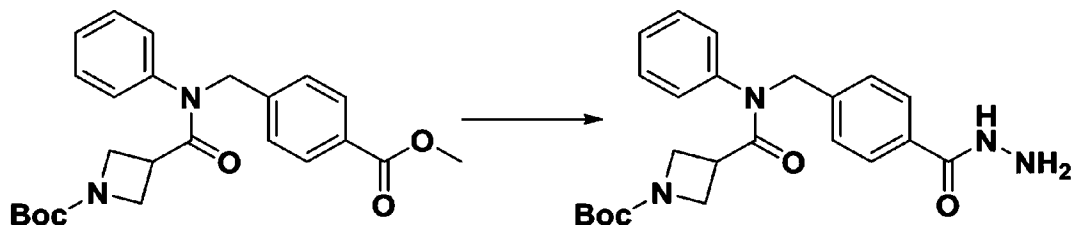


[255] 단계 1에서 제조된 tert-부틸 3-(페닐카바모일)아제티딘-1-카복실레이트(1.000 g, 3.619 mmol)를 테트라하이드로퓨란(70 mL)에 녹이고 온도를 0 °C로 유지하면서 소듐 하이드라이드(60.00 %, 0.289 g, 7.237 mmol)를 천천히 가하고 20 분 동안 교반한 후, 메틸 4-(브로모메틸)벤조에이트(0.829 g, 3.619 mmol)를 첨가하고 45 °C에서 12 시간 동안 추가적으로 교반하여 온도를 실온으로 낮춘 후, 0 °C에서 반응 혼합물에 물(10 mL)를 가하고 5 분 동안 교반하여 반응을 종료하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고 에틸아세테이트로 추출한 후, 플라스틱 필터로 여과하여 고체 잔여물과 수용액 층을 제거한 후 감압 하에서 농축하였다. 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO_2 , 120 g 카트리지; 에틸아세테이트/헥세인 = 5 % 에서 50 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(1.200 g, 78.1 %)을 무색 오일 형태로 얻었다.

[256] [단계 3] tert-부틸

3-((4-(하이드라진카보닐)벤질)(페닐)카바모일)아제티딘-1-카복실레이트의 합성

[257]



[258] 단계 2에서 제조된 tert-부틸

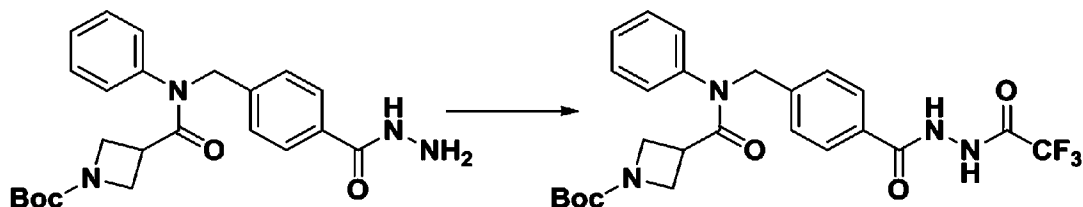
3-((4-(메톡시카보닐)벤질)(페닐)카바모일)아제티딘-1-카복실레이트(1.500 g, 3.534 mmol)와 하이드라진 모노하이드레이트(3.435 mL, 70.671 mmol)를 실온에서 에탄올(15 mL)에 섞은 혼합물을 마이크로파를 조사하여 120 °C에서 1 시간 동안 가열한 후, 온도를 실온으로 낮추어 반응을 종료하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 용매를 제거하여 얻어진 농축물에 물을 붓고

염화메틸렌으로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 표제 화합물을 추가적인 정제과정 없이 사용하였다(1.400 g, 93.3 %, 백색 고체).

[259] [단계 4] tert-부틸

3-(페닐(4-(2-(2,2,2-트라이플루오로아세틸)하이드라진-1-카보닐)벤질)카바모일)아제티딘-1-카복실레이트의 합성

[260]

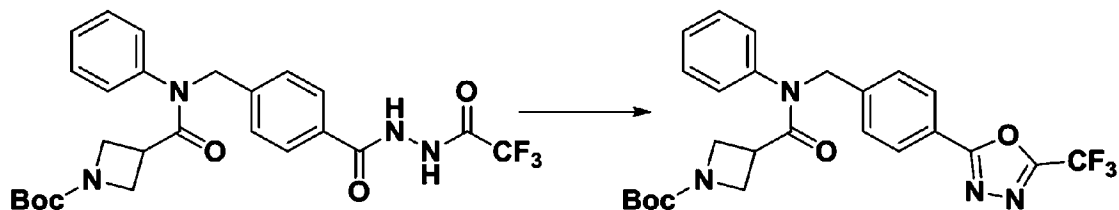


[261] 단계 3에서 제조된 tert-부틸

3-((4-(하이드라진카보닐)벤질)(페닐)카바모일)아제티딘-1-카복실레이트(1.800 g, 4.240 mmol)와 트라이에틸아민(0.710 mL, 5.088 mmol)을 실온에서 N,N-다이메틸폼아마이드(30 mL)에 녹인 용액에 트라이플루오로아세트산 무수물(0.649 mL, 4.664 mmol)을 첨가하고 90 °C에서 12 시간 동안 교반한 후, 온도를 실온으로 낮추어 반응을 종료하였다. 반응 혼합물에 포화 염화암모늄 수용액을 붓고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO₂, 40 g 카트리지; 에틸아세테이트/헥세인 = 5 % 에서 60 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(1.500 g, 68.0 %)을 백색 고체 형태로 얻었다.

[262] [단계 5] 화합물 11134의 합성

[263]



[264] 단계 4에서 제조된 tert-부틸

3-(페닐(4-(2-(2,2,2-트라이플루오로아세틸)하이드라진-1-카보닐)벤질)카바모일)아제티딘-1-카복실레이트(1.500 g, 2.882 mmol)와 1-메톡시-N-트라이에틸암모니오설폰일-메탄이미데이트(Burgess reagent, 1.030 g, 4.323 mmol)를 실온에서 테트라하이드로퓨란(15 mL)에 섞은 혼합물을 마이크로파를 조사하여 150 °C에서 30 분 동안 가열한 후, 온도를 실온으로 낮추어 반응을 종료하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다.

농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO_2 , 40 g 카트리지; 에틸아세테이트/헥세인 = 5 % 에서 30 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(1.200 g, 82.9 %)을 백색 고체 형태로 얻었다.

[265] ^1H NMR (700 MHz, CDCl_3) δ 8.02 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz), 7.44 - 7.31 (m, 5H), 6.97 - 6.86 (m, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.11 (dd, 2H, $J = 9.9, 4.1$ Hz), 3.65 (dd, 2H, $J = 11.2, 5.8$ Hz), 3.34 - 3.14 (m, 1H), 1.40 (s, 9H); LRMS (ES) m/z 403.4 ($\text{M}^+ - 100$).

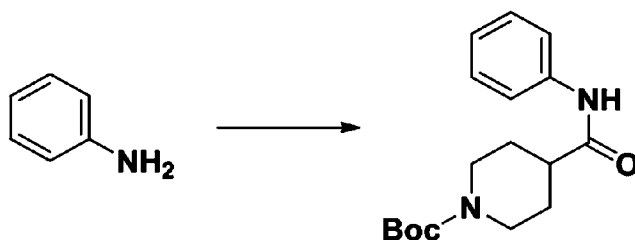
[266]

[267] 실시예 9: 화합물 11135의 합성, tert-부틸

4-(페닐(4-(5-(트라이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)벤질)카바모일)피페리딘-1-카복실레이트

[268] [단계 1] tert-부틸 4-(페닐카바모일)피페리딘-1-카복실레이트의 합성

[269]



[270] 아닐린(1.961 mL, 21.475 mmol),

1-(tert-부톡시카보닐)피페리딘-4-카복실산(4.924 g, 21.475 mmol),

1-에틸-3-(3-다이메틸아미노프로필)카보다이미드(EDC)(6.175 g, 32.213 mmol),

1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-1-올(HOBt)(4.353 g, 32.213 mmol) 그리고

N,N-다이아이소프로필에틸아민(5.703 mL, 32.213 mmol)을 실온에서

염화메틸렌(150 mL)에 녹인 용액을 같은 온도에서 12 시간 동안 교반하였다.

반응 혼합물에 포화 염화암모늄 수용액을 붓고 염화메틸렌으로 추출하였다.

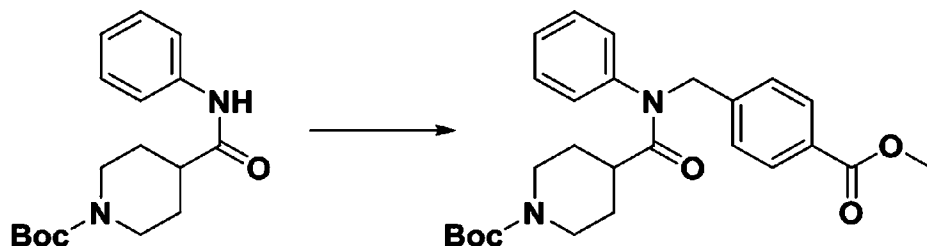
유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 농축물을 컬럼

크로마토그래피법(SiO_2 , 120 g 카트리지; 에틸아세테이트/헥세인 = 5 % 에서 50 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(5.040 g, 77.1 %)을 백색 고체 형태로 얻었다.

[271] [단계 2] tert-부틸

4-((4-(메톡시카보닐)벤질)(페닐)카바모일)피페리딘-1-카복실레이트의 합성

[272]



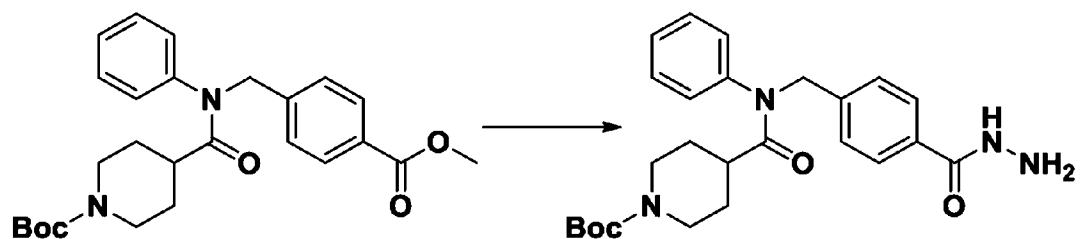
[273] 단계 1에서 제조된 tert-부틸 4-(페닐카바모일)피페리딘-1-카복실레이트 (1.000

g, 3.285 mmol)를 테트라하이드로퓨란(70 mL)에 녹이고 온도를 0 °C로 유지하면서 소듐 하이드라이드(60.00 %, 0.263 g, 6.571 mmol)를 천천히 가하고 20 분 동안 교반한 후, 메틸 4-(브로모메틸)벤조에이트(0.753 g, 3.285 mmol)를 첨가하고 45 °C에서 12 시간 동안 추가적으로 교반하여 온도를 실온으로 낮춘 후, 0 °C에서 반응 혼합물에 물(10 mL)을 가하고 5 분 동안 교반하여 반응을 종료하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고 에틸아세테이트로 추출한 후, 플라스틱 필터로 여과하여 고체 잔여물과 수용액 층을 제거한 후 감압 하에서 농축하였다. 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO₂, 120 g 카트리지; 에틸아세테이트/헥세인 = 5 % 에서 50 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(1.300 g, 87.4 %)을 무색 오일 형태로 얻었다.

[274] [단계 3] tert-뷰틸

4-((4-(하이드라진카보닐)벤질)(페닐)카바모일)피페리딘-1-카복실레이트의 합성

[275]



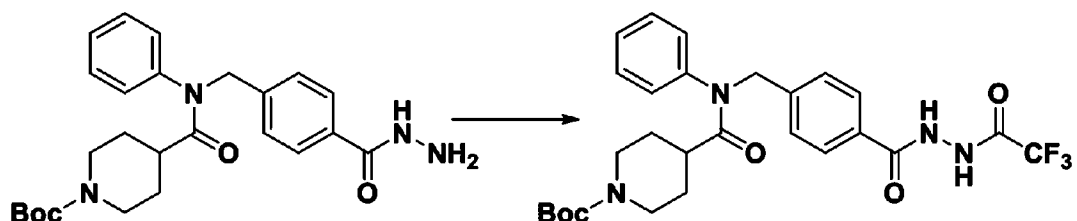
[276] 단계 2에서 제조된 tert-뷰틸

4-((4-(메톡시카보닐)벤질)(페닐)카바모일)피페리딘-1-카복실레이트(1.500 g, 3.315 mmol)와 하이드라진 모노하이드레이트(3.319 g, 66.291 mmol)를 실온에서 에탄올(15 mL)에 섞은 혼합물을 마이크로파를 조사하여 120 °C에서 1 시간 동안 가열한 후, 온도를 실온으로 낮추어 반응을 종료하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 용매를 제거하여 얻어진 농축물에 물을 붓고 염화메틸렌으로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 표제 화합물을 추가적인 정제과정 없이 사용하였다(1.400 g, 93.3 %, 백색 고체).

[277] [단계 4] tert-뷰틸

4-(페닐(4-(2-(2,2,2-트라이플루오로아세틸)하이드라진-1-카보닐)벤질)카바모일)피페리딘-1-카복실레이트의 합성

[278]



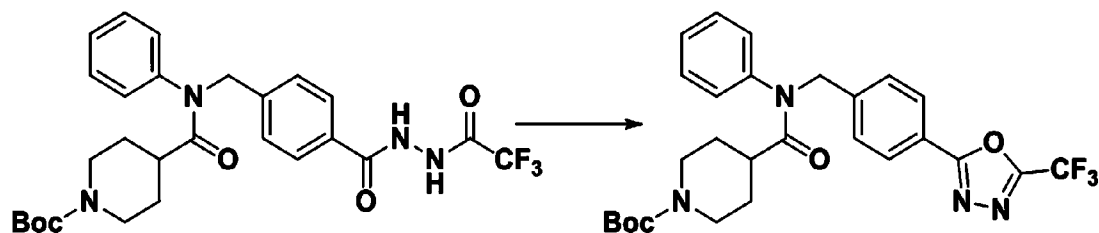
[279] 단계 3에서 제조된 tert-뷰틸

4-((4-(하이드라진카보닐)벤질)(페닐)카바모일)피페리딘-1-카복실레이트(1.800

g, 3.977 mmol)와 트라이에틸아민(0.666 mL, 4.773 mmol)을 실온에서 N,N-다이메틸폼아마이드(30 mL)에 녹인 용액에 트라이플루오로아세트산 무수물(0.609 mL, 4.375 mmol)을 첨가하고 90 °C에서 12 시간 동안 교반한 후, 온도를 실온으로 낮추어 반응을 종료하였다. 반응 혼합물에 포화 염화암모늄 수용액을 붓고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO₂, 40 g 카트리지; 에틸아세테이트/헥세인 = 5 % 에서 60 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(1.600 g, 73.3 %)을 백색 고체 형태로 얻었다.

[280] [단계 5] 화합물 11135의 합성

[281]



[282] 단계 4에서 제조된 tert-부틸

4-(페닐(4-(2-(2,2,2-트라이플루오로아세틸)하이드라진-1-카보닐)벤질)카바모일) 피페리딘-1-카복실레이트(1.600 g, 2.917 mmol)와

1-메톡시-N-트라이에틸암모니오설포닐-메탄이미데이트(Burgess reagent, 1.043 g, 4.375 mmol)를 실온에서 테트라하이드로퓨란(15 mL)에 섞은 혼합물을 마이크로파를 조사하여 150 °C에서 30 분 동안 가열한 후, 온도를 실온으로 낮추어 반응을 종료하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO₂, 40 g 카트리지; 에틸아세테이트/헥세인 = 5 % 에서 30 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(1.400 g, 90.5 %)을 백색 고체 형태로 얻었다.

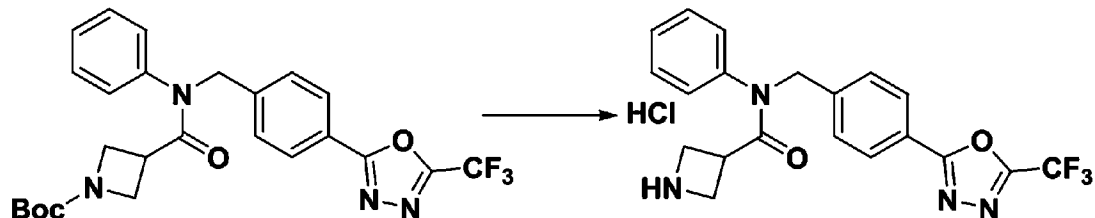
[283] ¹H NMR (700 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.43 - 7.32 (m, 5H), 7.00 (d, 2H, J = 7.1 Hz), 4.96 (d, 2H, J = 20.2 Hz), 4.15 - 3.93 (m, 2H), 2.45 (s, 2H), 2.34 (t, 1H, J = 11.3 Hz), 1.77 (qd, 2H, J = 12.8, 4.0 Hz), 1.60 (d, 2H, J = 12.7 Hz), 1.44 (s, 9H); LRMS (ES) m/z 531.4 (M⁺+1).

[284]

[285] 실시예 10: 화합물 11136의 합성,

N-페닐-N-(4-(5-(트라이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)벤질)아세트딘-3-카복스아마이드 하이드로클로라이드

[286]



[287] 실시예 8에서 제조된 *tert*-부틸

3-(페닐(4-(5-(트라이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)벤질)카바모일)아제티딘-1-카복실레이트(1.100 g, 2.189 mmol)를 다이클로로메테인(50 mL)에 녹이고 0 °C에서 염산(4.00 M solution in dioxane, 2.736 mL, 10.945 mmol)을 첨가하여 실온에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 용매를 제거한 후, 농축물에 다이에틸에터(50 mL)를 부어 현탁시키고 여과한 후 얻어진 고체를 다이에틸에터로 세척 및 건조하여 표제 화합물(0.920 g, 95.8 %)을 백색 고체 형태로 얻었다.

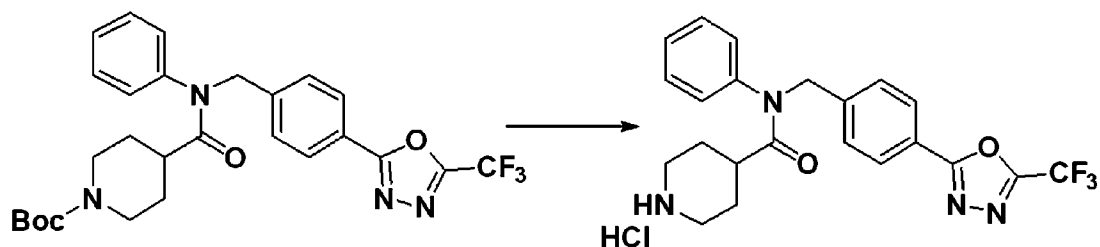
[288] ¹H NMR (700 MHz, CDCl₃ + MeOD) δ 7.96 (dd, 2H, *J* = 45.0, 36.1 Hz), 7.35 (ddd, 5H, *J* = 40.2, 37.9, 10.0 Hz), 6.99 (d, 2H, *J* = 77.6 Hz), 5.12 - 4.80 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.78 (d, 2H, *J* = 25.5 Hz), 3.30 (d, 1H, *J* = 120.8 Hz), 2.37 (s, 2H); LRMS (ES) *m/z* 403.0 (*M*⁺+1).

[289]

[290] 실시예 11: 화합물 11137의 합성,

N-페닐-*N*-(4-(5-(트라이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)벤질)피페리딘-4-카복스아마이드 하이드로클로라이드

[291]



[292] 실시예 9에서 제조된 *tert*-부틸

4-(페닐(4-(5-(트라이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)벤질)카바모일)피페리딘-1-카복실레이트(1.300 g, 2.450 mmol)를 다이클로로메테인(50 mL)에 녹이고 0 °C에서 염산(4.00 M solution in dioxane, 3.063 mL, 12.251 mmol)을 첨가하여 실온에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 용매를 제거한 후, 농축물에 다이에틸에터(50 mL)를 부어 현탁시키고 여과한 후 얻어진 고체를 다이에틸에터로 세척 및 건조하여 표제 화합물(1.080 g, 94.4 %)을 백색 고체 형태로 얻었다.

[293] ¹H NMR (700 MHz, CDCl₃ + MeOD) δ 7.91 (dd, 2H, *J* = 103.5, 50.3 Hz), 7.72 - 7.19 (m, 5H), 6.95 (s, 2H), 5.24 - 4.68 (m, 2H), 4.03 - 3.27 (m, 2H), 3.04 - 2.64 (m,

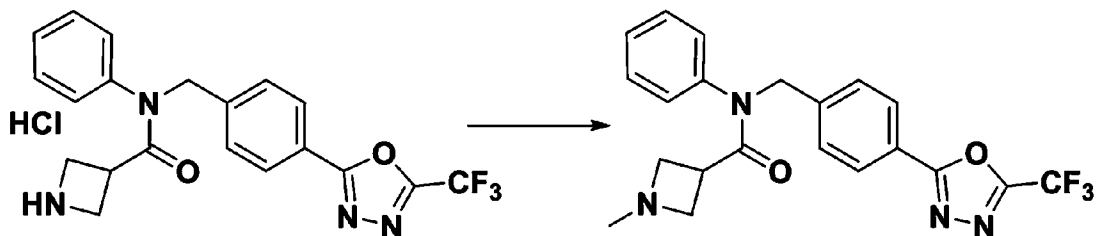
2H), 2.49 (s, 2H), 2.09 (s, 2H), 1.78 (d, 2H, $J = 93.2$ Hz); LRMS (ES) m/z 431.4 ($M^+ + 1$).

[294]

[295] 실시예 12: 화합물 11138의 합성,

1-메틸-N-페닐-N-(4-(5-(트라이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)벤질)아세트티딘-3-카복스아마이드

[296]



[297] 실시예 10에서 제조된

N-페닐-N-(4-(5-(트라이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)벤질)아세트티딘-3-카복스아마이드 하이드로클로라이드(0.100 g, 0.228 mmol)와

폼알데하이드(37.00 % solution in water, 0.025 mL, 0.342 mmol)를 실온에서 다이클로로메테인(10 mL)에 녹인 용액에 소듐

트리아세톡시보로하이드라이드(0.072 g, 0.342 mmol)를 가하고 같은 온도에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다.

농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO_2 , 4 g 카트리지; 메탄올/다이클로로메테인 = 0 % 에서 15 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(0.038 g, 40.0 %)을 백색 고체 형태로 얻었다.

[298] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.02 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz), 7.52 - 7.30 (m, 6H), 6.90 (dd, 2H, $J = 6.5, 2.8$ Hz), 4.92 (d, 2H, $J = 19.3$ Hz), 3.51 - 3.14 (m, 5H), 2.35 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 417.3 ($M^+ + 1$).

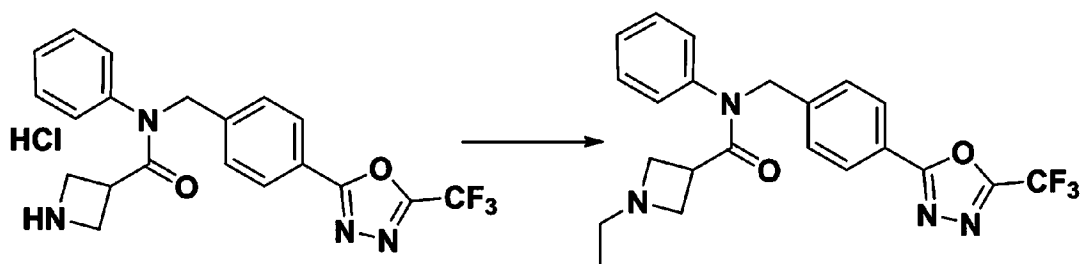
[299]

[300] 실시예 13: 화합물 11139의 합성,

1-에틸-N-페닐-N-(4-(5-(트라이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)벤질)아세트티딘-3-카복스아마이드

[301] [단계 1] 화합물 11139의 합성

[302]



[303] 실시예 10에서 제조된

N-페닐-N-(4-(5-(트라이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)벤질)아세트딘-3-카복스아마이드 하이드로클로라이드(0.100 g, 0.228 mmol)와 아세트알데하이드(0.019 mL, 0.342 mmol)를 실온에서 다이클로로메테인(10 mL)에 녹인 용액에 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(0.072 g, 0.342 mmol)를 가하고 같은 온도에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO_2 , 4 g 카트리지; 메탄올/다이클로로메테인 = 0 % 에서 15 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(0.042 g, 42.8 %)을 백색 고체 형태로 얻었다.

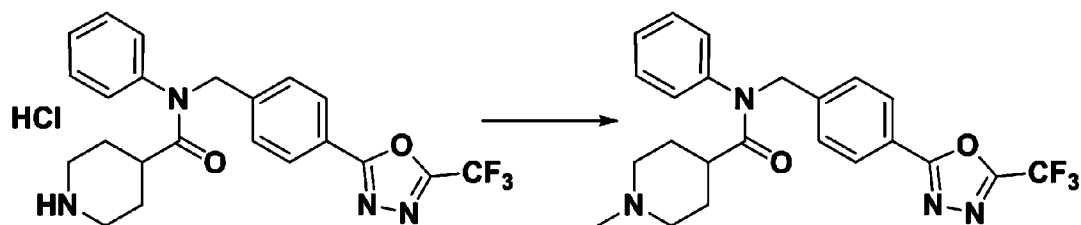
[304] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.07 - 7.97 (m, 2H), 7.34 (dt, 5H, J = 22.3, 14.0 Hz), 6.95 - 6.83 (m, 2H), 4.92 (d, 2H, J = 19.5 Hz), 3.55 - 3.08 (m, 5H), 2.58 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 0.96 (t, 3H, J = 7.2 Hz); LRMS (ES) m/z 431.3 ($\text{M}^+ + 1$).

[305]

[306] 실시예 14: 화합물 11140의 합성,

1-메틸-N-페닐-N-(4-(5-(트라이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)벤질)피페리딘-4-카복스아마이드

[307]



[308] 실시예 11에서 제조된

N-페닐-N-(4-(5-(트라이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)벤질)피페리딘-4-카복스아마이드 하이드로클로라이드(0.100 g, 0.214 mmol)와 폼알데하이드(37.00 % solution in water, 0.024 mL, 0.321 mmol)를 실온에서 다이클로로메테인(10 mL)에 녹인 용액에 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(0.068 g, 0.321 mmol)를 가하고 같은 온도에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO_2 , 4 g 카트리지; 메탄올/다이클로로메테인 = 0 % 에서 15 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(0.072 g, 75.6 %)을 백색 고체 형태로 얻었다.

[309] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.02 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.43 - 7.30 (m, 5H), 6.97 (dd, 2H, J = 6.4, 3.2 Hz), 4.94 (s, 2H), 2.78 (d, 2H, J = 113.6 Hz), 2.16 (dd, 4H, J =

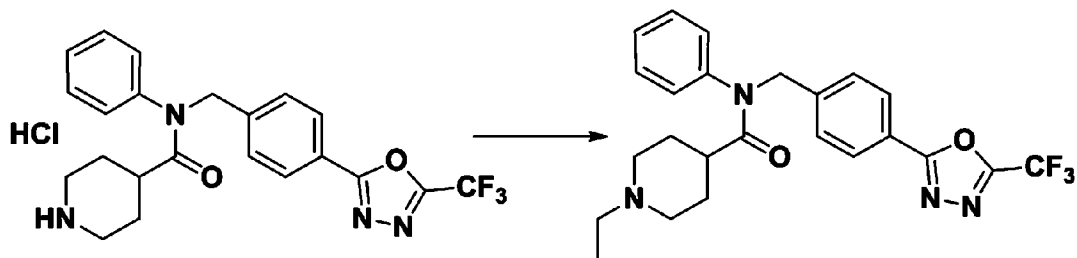
68.5, 23.5 Hz), 1.96 (dt, 3H, $J = 20.3, 13.8$ Hz), 1.73 (s, 2H); LRMS (ES) m/z 431.3 ($M^+ + 1$).

[310]

[311] 실시예 15: 화합물 11141의 합성,

1-에틸-N-페닐-N-(4-(5-(트라이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)벤질)피페리딘-4-카복스아마이드

[312]



[313] 실시예 11에서 제조된

N-페닐-N-(4-(5-(트라이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)벤질)피페리딘-4-카복스아마이드 하이드로클로라이드(0.100 g, 0.214 mmol)와 아세트알데하이드(0.018 mL, 0.321 mmol)를 실온에서 다이클로로메테인(10 mL)에 녹인 용액에 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(0.068 g, 0.321 mmol)를 가하고 같은 온도에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO_2 , 4 g 카트리지; 메탄올/다이클로로메테인 = 0 % 에서 15 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(0.065 g, 66.2 %)을 무색 오일 형태로 얻었다.

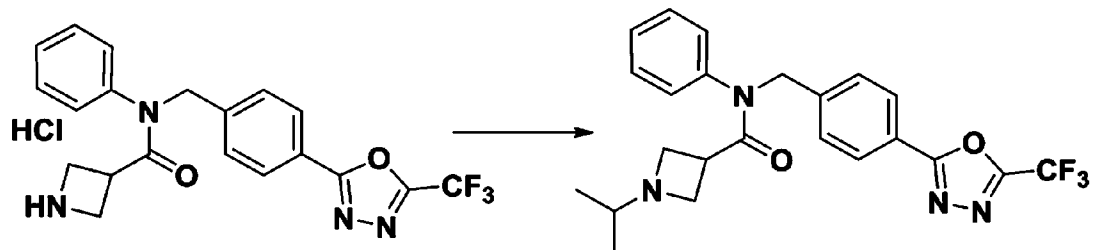
[314] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.02 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz), 7.43 - 7.31 (m, 5H), 6.97 (dd, 2H, $J = 6.6, 2.9$ Hz), 4.94 (s, 2H), 3.04 (s, 2H), 2.40 (d, 3H, $J = 75.4$ Hz), 2.02 - 1.66 (m, 6H), 1.15 (dd, 3H, $J = 32.3, 25.8$ Hz); LRMS (ES) m/z 459.34 ($M^+ + 1$)

[315]

[316] 실시예 16: 화합물 11142의 합성,

1-아이소프로필-N-페닐-N-(4-(5-(트라이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)벤질)아제티딘-3-카복스아마이드

[317]



[318] 실시예 10에서 제조된

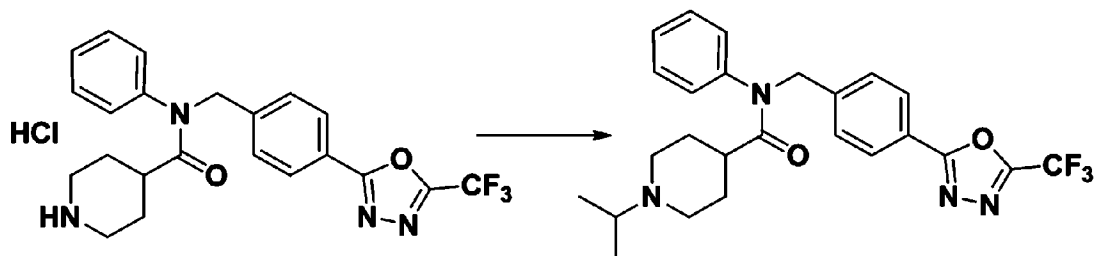
N-페닐-N-(4-(5-(트라이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)벤질)아제티딘-3-카복스아마이드 하이드로클로라이드(0.100 g, 0.228 mmol)와 아세톤(0.025 mL, 0.342 mmol)을 실온에서 다이클로로메테인(10 mL)에 녹인 용액에 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(0.072 g, 0.342 mmol)를 가하고 같은 온도에서 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO_2 , 4 g 카트리지; 에틸아세테이트/헥세인 = 0 % 에서 80 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(0.056 g, 55.3 %)을 백색 고체 형태로 얻었다.

[319] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.02 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz), 7.42 - 7.28 (m, 5H), 6.91 (dd, 2H, $J = 6.4, 3.1$ Hz), 4.94 (s, 2H), 3.31 (d, 5H, $J = 21.1$ Hz), 2.50 (s, 1H), 0.94 (d, 6H, $J = 6.1$ Hz); LRMS (ES) m/z 445.3 ($\text{M}^+ + 1$).

[320]

[321] 실시예 17: 화합물 11143의 합성,
1-아이소프로필-N-페닐-N-(4-(5-(트라이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)벤질)피페리딘-4-카복스아마이드

[322]



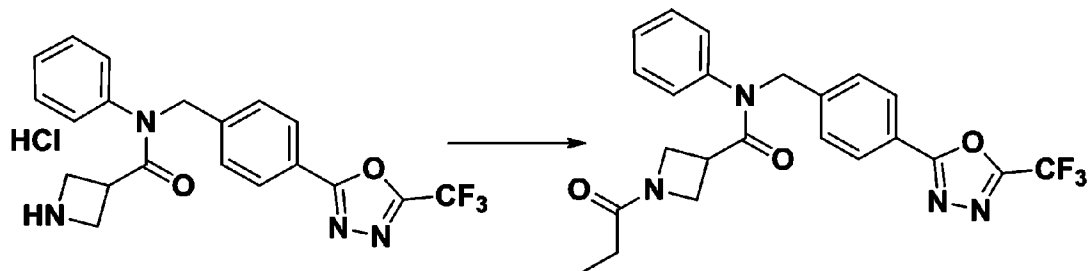
[323] 실시예 11에서 제조된
N-페닐-N-(4-(5-(트라이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)벤질)피페리딘-4-카복스아마이드 하이드로클로라이드(0.100 g, 0.214 mmol)와 아세톤(0.024 mL, 0.321 mmol)를 실온에서 다이클로로메테인(10 mL)에 녹인 용액에 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(0.068 g, 0.321 mmol)를 가하고 같은 온도에서 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO_2 , 12 g 카트리지; 에틸아세테이트/헥세인 = 0 % 에서 80 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(0.021 g, 20.8 %)을 백색 고체 형태로 얻었다.

[324] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.03 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz), 7.36 (dd, 5H, $J = 7.4, 4.2$ Hz), 6.95 (dd, 2H, $J = 6.5, 3.1$ Hz), 4.92 (s, 2H), 3.37 (d, 3H, $J = 63.0$ Hz), 2.75 (d, 3H, $J = 67.4$ Hz), 2.22 (s, 1H), 1.96 (s, 2H, $J = 30.4$ Hz), 1.25 (s, 6H, $J = 169.3$ Hz); LRMS (ES) m/z 473.3 ($\text{M}^+ + 1$).

[325]

- [326] 실시예 18: 화합물 11157의 합성,
N-페닐-1-프로피오닐-N-(4-(5-(트라이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)벤질)아제티딘-3-카복스아마이드

[327]



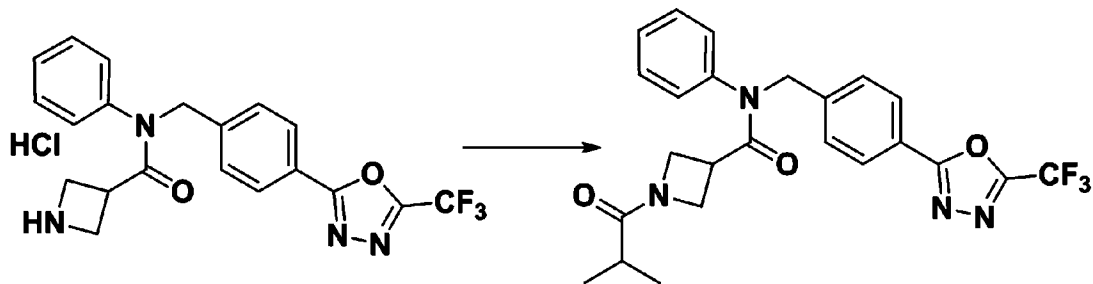
- [328] 실시예 10에서 제조된
N-페닐-N-(4-(5-(트라이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)벤질)아제티딘-3-카복스아마이드 하이드로클로라이드(0.080 g, 0.182 mmol)와
N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.063 mL, 0.365 mmol)를 실온에서
다이클로로메테인(10 mL)에 녹인 용액에 프로피오닐 클로라이드(0.018 mL, 0.201 mmol)를 가하고 같은 온도에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO_2 , 4 g 카트리지; 에틸아세테이트/헥세인 = 0 % 에서 80 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(0.008 g, 9.6 %)을 무색 오일 형태로 얻었다.

- [329] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.03 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz), 7.45 - 7.29 (m, 6H), 6.92 (dd, 2H, $J = 6.5, 2.8$ Hz), 4.98 (s, 2H), 4.37 - 4.08 (m, 2H), 3.79 (d, 2H, $J = 6.7$ Hz), 3.30 (ddd, 1H, $J = 15.1, 8.8, 6.4$ Hz), 2.15 - 1.94 (m, 3H), 1.25 (s, 1H, $J = 20.0$ Hz), 1.09 (t, 3H, $J = 7.5$ Hz); LRMS (ES) m/z 459.3 ($\text{M}^+ + 1$).

[330]

- [331] 실시예 19: 화합물 11158의 합성,
1-아이소부틸-N-페닐-N-(4-(5-(트라이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)벤질)아제티딘-3-카복스아마이드

[332]



- [333] 실시예 10에서 제조된
N-페닐-N-(4-(5-(트라이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)벤질)아제티딘-3-

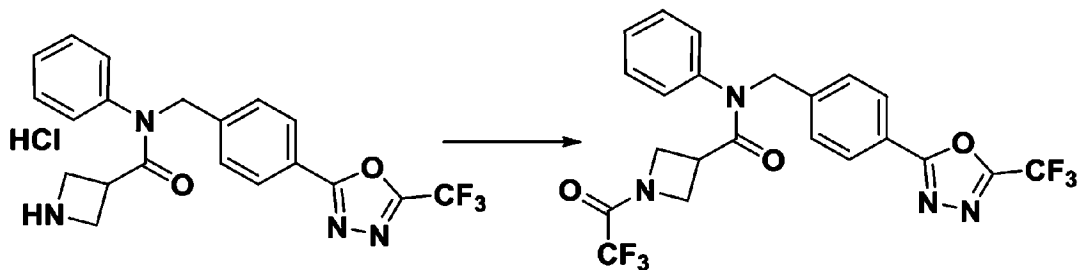
-카복스아마이드 하이드로클로라이드(0.080 g, 0.182 mmol)와 N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.063 mL, 0.365 mmol)를 실온에서 다이클로로메테인(10 mL)에 녹인 용액에 아이소부틸릴 클로라이드(0.021 mL, 0.201 mmol)를 가하고 같은 온도에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO_2 , 4 g 카트리지; 에틸아세테이트/헥세인 = 0 % 에서 80 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(0.025 g, 29.0 %)을 무색 오일 형태로 얻었다.

[334] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.03 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz), 7.45 - 7.28 (m, 5H), 6.92 (dd, 2H, $J = 6.3, 3.2$ Hz), 5.04 - 4.87 (m, 2H), 4.53 - 4.16 (m, 1H), 3.95 - 3.59 (m, 2H), 3.36 3.20 (m, 1H), 2.39 (td, 2H, $J = 13.6, 6.8$ Hz), 1.07 (dd, 6H, $J = 16.3, 6.8$ Hz); LRMS (ES) m/z 473.3 ($\text{M}^+ + 1$).

[335]

[336] 실시예 20: 화합물 11159의 합성,
N-페닐-1-(2,2,2-트라이플루오로아세틸)-N-(4-(5-(트라이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다이아졸-2-일)벤질)아제티딘-3-카복스아마이드

[337]



[338] 실시예 10에서 제조된 N-페닐-N-(4-(5-(트라이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다이아졸-2-일)벤질)아제티딘-3-카복스아마이드 하이드로클로라이드(0.080 g, 0.182 mmol)와 N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.063 mL, 0.365 mmol)을 실온에서 다이클로로메테인(10 mL)에 녹인 용액에 2,2,2-트라이플루오로아세트산 무수물(0.028 mL, 0.201 mmol)을 가하고 같은 온도에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO_2 , 4 g 카트리지; 에틸아세테이트/헥세인 = 0 % 에서 50 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(0.013 g, 14.3 %)을 무색 오일 형태로 얻었다.

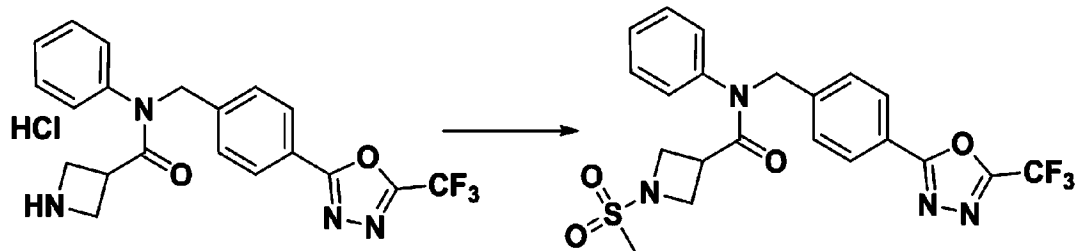
[339] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.04 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz), 7.44 - 7.31 (m, 5H), 6.96 - 6.83 (m, 2H), 4.97 (t, 2H, $J = 8.2$ Hz), 4.72 - 4.62 (m, 1H), 4.14 (dt, 2H, $J = 14.4, 8.2$ Hz), 3.89 - 3.76 (m, 1H), 3.50 - 3.36 (m, 1H); LRMS (ES) m/z 499.3 ($\text{M}^+ + 1$).

[340]

[341] 실시예 21: 화합물 11160의 합성,

1-(메틸설폰일)-N-페닐-N-(4-(5-(트라이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)벤질)아제티딘-3-카복스아마이드

[342]



[343] 실시예 10에서 제조된

N-페닐-N-(4-(5-(트라이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)벤질)아제티딘-3-카복스아마이드 하이드로클로라이드(0.080 g, 0.182 mmol)와 N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.064 mL, 0.365 mmol)을 실온에서 다이클로로메테인(10 mL)에 녹인 용액에 메테인설폰일 클로라이드(0.016 mL, 0.201 mmol)를 가하고 같은 온도에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO₂, 4 g 카트리지; 에틸아세테이트/헥세인 = 0 % 에서 80 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(0.018 g, 20.6 %)을 백색 고체 형태로 얻었다.

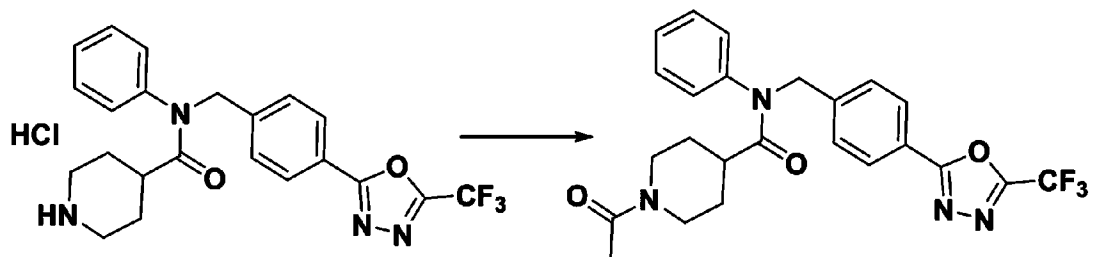
[344] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.08 - 7.98 (m, 2H), 7.43 - 7.31 (m, 5H), 6.91 (ddd, 2H, *J* = 5.5, 4.6, 2.9 Hz), 4.96 (s, 2H), 4.12 (dd, 2H, *J* = 15.2, 7.3 Hz), 3.72 - 3.62 (m, 2H), 3.38 - 3.26 (m, 1H), 2.89 (d, 3H, *J* = 4.0 Hz); LRMS (ES) *m/z* 481.2 (M⁺+1).

[345]

[346] 실시예 22: 화합물 11161의 합성,

1-아세틸-N-페닐-N-(4-(5-(트라이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)벤질)피페리딘-4-카복스아마이드

[347]



[348] 실시예 11에서 제조된

N-페닐-N-(4-(5-(트라이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)벤질)피페리딘-4-카복스아마이드 하이드로클로라이드(0.080 g, 0.171 mmol)와

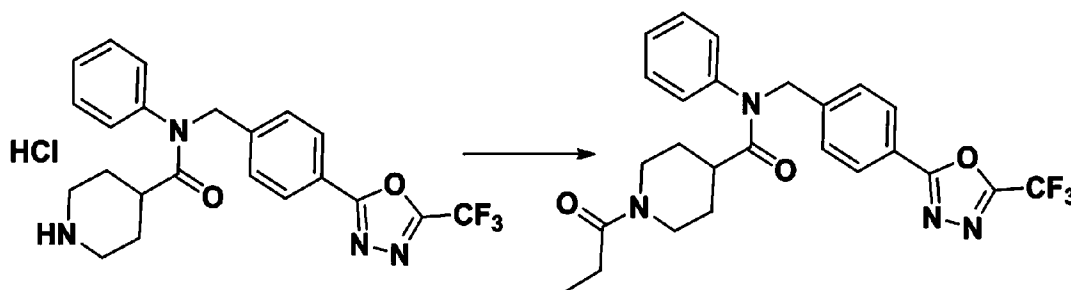
N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.059 mL, 0.343 mmol)을 실온에서 다이클로로메테인(10 mL)에 녹인 용액에 아세틸 클로라이드(0.013 mL, 0.188 mmol)를 가하고 같은 온도에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO_2 , 4 g 카트리지; 에틸아세테이트/헥세인 = 0 % 에서 80 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(0.052 g, 64.2 %)을 백색 고체 형태로 얻었다.

[349] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.02 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz), 7.37 (dd, 5H, $J = 5.4, 3.0$ Hz), 6.99 (dd, 2H, $J = 6.6, 2.9$ Hz), 4.94 (s, 2H), 4.51 (s, 1H), 3.77 (s, 1H), 2.80 (s, 1H), 2.38 (ddd, 2H, $J = 30.5, 20.3, 9.3$ Hz), 2.04 (s, 3H, $J = 9.5, 4.9$ Hz), 1.88 - 1.53 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 473.3 ($\text{M}^+ + 1$).

[350]

[351] 실시예 23: 화합물 11162의 합성,
N-페닐-1-프로피오닐-N-(4-(5-(트라이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)벤질)피페리딘-4-카복스아마이드

[352]



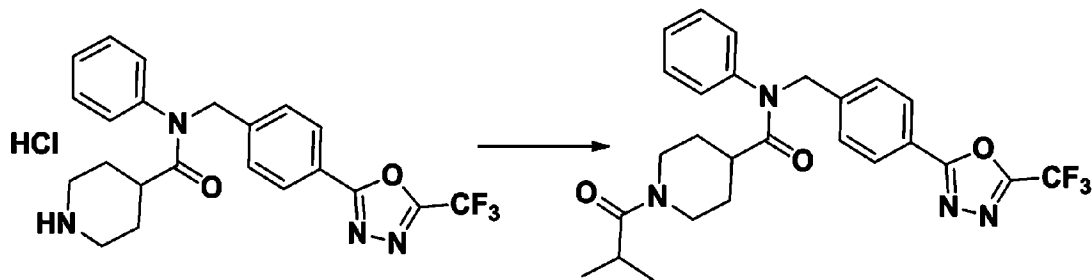
[353] 실시예 11에서 제조된
N-페닐-N-(4-(5-(트라이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)벤질)피페리딘-4-카복스아마이드 하이드로클로라이드(0.080 g, 0.171 mmol)와
N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.059 mL, 0.343 mmol)를 실온에서 다이클로로메테인(10 mL)에 녹인 용액에 프로피오닐 클로라이드(0.016 mL, 0.188 mmol)를 가하고 같은 온도에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO_2 , 4 g 카트리지; 에틸아세테이트/헥세인 = 0 % 에서 80 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(0.061 g, 73.2 %)을 백색 고체 형태로 얻었다.

[354] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.02 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 7.37 (dd, 5H, $J = 5.0, 3.0$ Hz), 6.99 (dd, 2H, $J = 6.2, 2.6$ Hz), 4.94 (s, 2H), 4.51 (s, 1H), 3.85 (s, 1H), 2.36 (ddd, 4H, $J = 21.9, 14.8, 9.1$ Hz), 1.90 - 1.52 (m, 5H), 1.12 (t, 3H, $J = 7.5$ Hz); LRMS (ES) m/z 487.4 ($\text{M}^+ + 1$).

[355]

[356] 실시예 24: 화합물 11163의 합성,
1-아이소부티릴-N-페닐-N-(4-(5-(트라이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)벤질)피페리딘-4-카복스아마이드

[357]



[358]

실시예 11에서 제조된
N-페닐-N-(4-(5-(트라이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)벤질)피페리딘-4-카복스아마이드 하이드로클로라이드(0.080 g, 0.171 mmol)와
N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.059 mL, 0.343 mmol)을 실온에서
다이클로로메테인(10 mL)에 녹인 용액에 아이소부티릴 클로라이드(0.020 mL, 0.188 mmol)를 가하고 같은 온도에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO_2 , 4 g 카트리지; 에틸아세테이트/헥세인 = 0 % 에서 80 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(0.064 g, 74.6 %)을 무색 오일 형태로 얻었다.

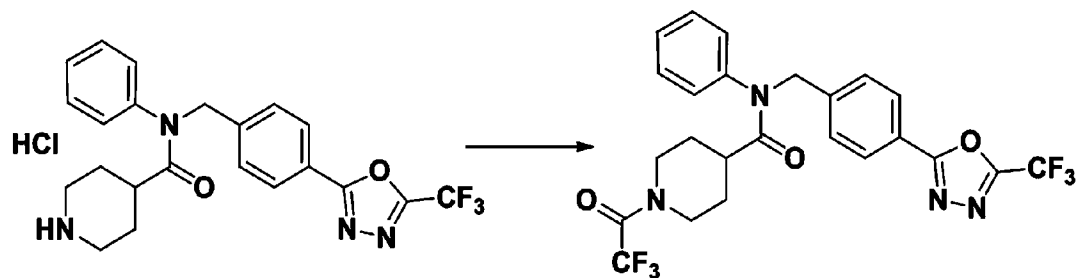
[359]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.02 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz), 7.37 (dd, 5H, $J = 5.3, 3.1$ Hz), 6.99 (dd, 2H, $J = 6.2, 3.2$ Hz), 4.94 (s, 2H), 2.74 (dt, 2H, $J = 13.4, 6.7$ Hz), 2.48 - 2.26 (m, 2H), 1.90 - 1.49 (m, 6H), 1.10 (t, 6H, $J = 11.3$ Hz); LRMS (ES) m/z 501.3 ($\text{M}^+ + 1$).

[360]

[361] 실시예 25: 화합물 11164의 합성,
N-페닐-1-(2,2,2-트라이플루오로아세틸)-N-(4-(5-(트라이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)벤질)피페리딘-4-카복스아마이드

[362]



[363]

실시예 11에서 제조된

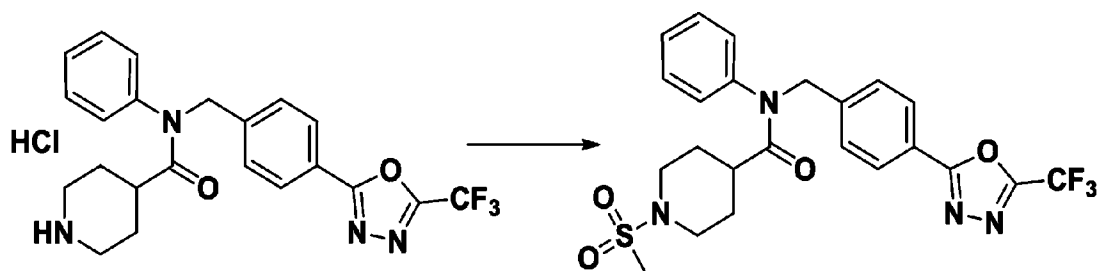
N-페닐-N-(4-(5-(트라이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)벤질)피페리딘-4-카복스아마이드 하이드로클로라이드(0.080 g, 0.171 mmol)와 N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.059 mL, 0.343 mmol)을 실온에서 다이클로로메테인(10 mL)에 녹인 용액에 2,2,2-트라이플루오로아세트산 무수물(0.027 mL, 0.188 mmol)을 가하고 같은 온도에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO_2 , 4 g 카트리지; 에틸아세테이트/헥세인 = 0 % 에서 50 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(0.061 g, 67.6 %)을 무색 오일 형태로 얻었다.

[364] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.03 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz), 7.38 (t, 5H, $J = 7.1$ Hz), 7.05 - 6.87 (m, 2H), 4.94 (q, 2H, $J = 14.5$ Hz), 4.42 (d, 1H, $J = 13.2$ Hz), 3.97 (d, 1H, $J = 14.3$ Hz), 2.93 (t, 1H, $J = 13.1$ Hz), 2.62 (t, 1H, $J = 12.0$ Hz), 2.50 (dd, 1H, $J = 12.5$, 8.5 Hz), 1.89 (dd, 2H, $J = 24.8$, 13.1 Hz), 1.72 (d, 2H, $J = 14.0$ Hz); LRMS (ES) m/z 527.3 ($\text{M}^+ + 1$).

[365]

[366] 실시예 26: 화합물 11165의 합성,
1-(메틸설폰일)-N-페닐-N-(4-(5-(트라이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)벤질)피페리딘-4-카복스아마이드

[367]



[368] 실시예 11에서 제조된 N-페닐-N-(4-(5-(트라이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)벤질)피페리딘-4-카복스아마이드 하이드로클로라이드(0.080 g, 0.171 mmol)와 N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.060 mL, 0.343 mmol)을 실온에서 다이클로로메테인(10 mL)에 녹인 용액에 메테인설폰일 클로라이드(0.015 mL, 0.188 mmol)를 가하고 같은 온도에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO_2 , 4 g 카트리지; 에틸아세테이트/헥세인 = 0 % 에서 80 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(0.070 g, 80.3 %)을 백색 고체 형태로 얻었다.

[369] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.02 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz), 7.37 (dd, 5H, $J = 5.3$, 2.8

Hz), 6.98 (dd, 2H, $J = 6.3, 2.7$ Hz), 4.94 (s, 2H), 3.80 - 3.62 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.51 (dd, 2H, $J = 16.4, 7.1$ Hz), 2.38 2.22 (m, 1H), 2.02 1.84 (m, 2H), 1.78 1.66 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 509.2 ($M^+ + 1$).

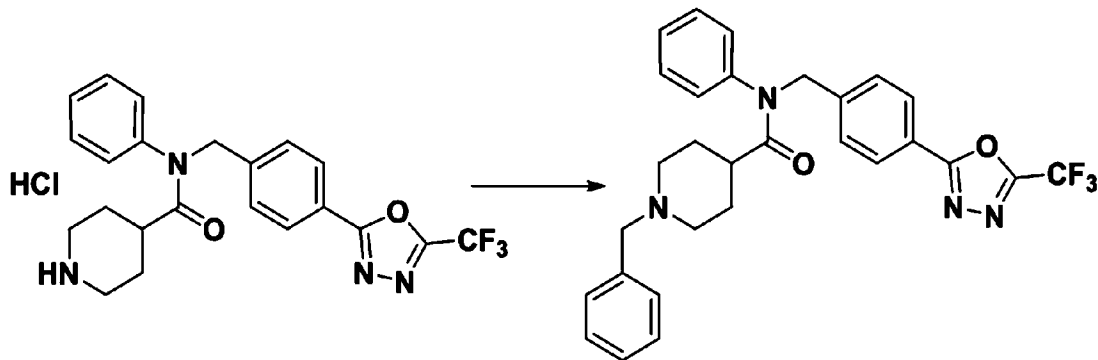
[370]

[371] 실시예 27: 화합물 11166의 합성,

1-벤질-N-페닐-N-(4-(5-(트라이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)벤질)피페리딘-4-카복스아마이드

[372] [단계 1] 화합물 11166의 합성

[373]



[374] 실시예 11에서 제조된

N-페닐-N-(4-(5-(트라이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)벤질)피페리딘-4-카복스아마이드 하이드로클로라이드(0.080 g, 0.171 mmol)와 N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.059 mL, 0.343 mmol)을 실온에서 다이클로로메테인(10 mL)에 녹인 용액에 (브로모메틸)벤젠(0.024 mL, 0.206 mmol)를 가하고 같은 온도에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO_2 , 4 g 카트리지; 에틸아세테이트/헥세인 = 0 % 에서 80 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(0.060 g, 67.3 %)을 백색 고체 형태로 얻었다.

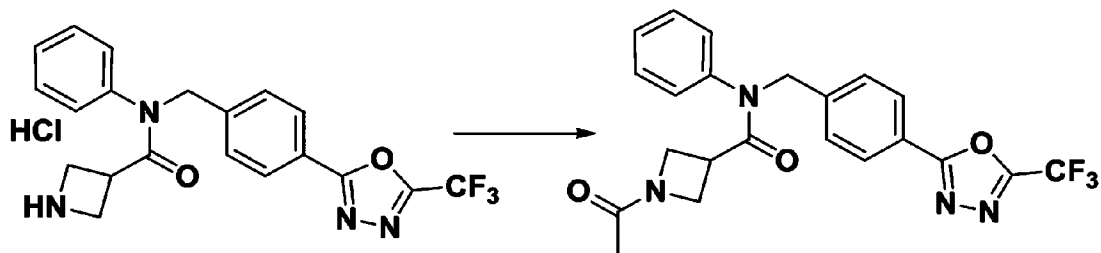
[375] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.01 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 7.44 - 7.24 (m, 10H), 7.02 - 6.84 (m, 2H), 4.94 (s, 2H), 3.41 (s, 2H), 2.83 (s, 2H), 2.17 (s, 1H), 1.93 (d, 2H, $J = 10.8$ Hz), 1.64 (d, 5H, $J = 36.5$ Hz); LRMS (ES) m/z 521.4 ($M^+ + 1$).

[376]

[377] 실시예 28: 화합물 11187의 합성,

N1-아세틸-N-페닐-N-(4-(5-(트라이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)벤질)아제티딘-3-카복스아마이드

[378]



[379] 실시예 10에서 제조된

N-페닐-N-(4-(5-(트라이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)벤질)아세트딘-3-카복스아마이드 하이드로클로라이드(0.080 g, 0.182 mmol)와 N,N-다이아이스프로필에틸아민(0.063 mL, 0.365 mmol)을 실온에서 다이클로로메테인(10 mL)에 녹인 용액에 아세틸 클로라이드(0.014 mL, 0.201 mmol)를 가하고 같은 온도에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 농축물을 크로마토그래피법(SiO₂ plate, 20 x 20 x 1 mm; 100%-에틸아세테이트 수용액/헥세인 = 100 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(0.020 g, 24.7 %)을 무색 오일 형태로 얻었다.

[380] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.44 - 7.28 (m, 5H), 6.91 (dd, 2H, J = 6.5, 2.4 Hz), 4.97 (s, 2H), 4.44 (s, 1H), 3.92 (dd, 3H, J = 107.3, 55.1 Hz), 3.29 (ddd, 1H, J = 15.2, 8.8, 6.3 Hz), 1.81 (d, 3H, J = 6.8 Hz); LRMS (ES) m/z 445.3 (M⁺+1).

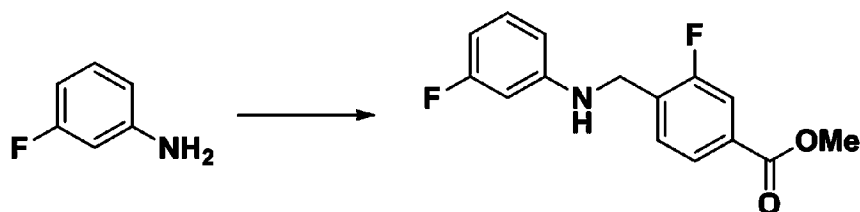
[381]

[382] 실시예 29: 화합물 11188의 합성,

N-(2-플루오로-4-(5-(트라이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)벤질)-N-(3-플루오로페닐)아이소니코틴아마이드

[383] [단계 1] 메틸 3-플루오로-4-((3-플루오로페닐)아미노)메틸)벤조에이트의 합성

[384]



[385] 3-플루오로아닐린(0.200 g, 1.800 mmol), 메틸

4-(브로모메틸)-3-플루오로벤조에이트(0.445 g, 1.800 mmol) 그리고

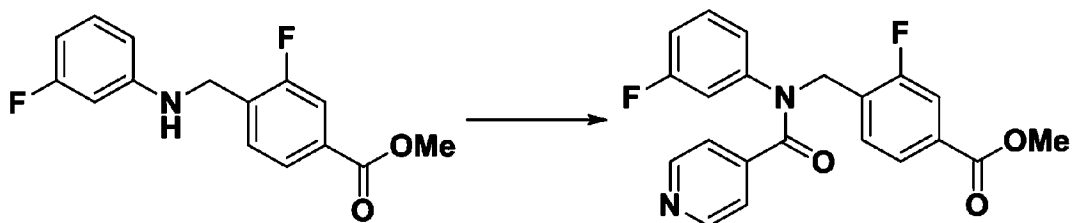
탄산칼륨(0.497 g, 3.600 mmol)을 실온에서 아세트나이트릴(15 mL)에 녹인 용액을 같은 온도에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다.

농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO_2 , 12 g 카트리지; 에틸아세테이트/헥세인 = 0 % 에서 50 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(0.324 g, 64.9 %)을 무색 오일 형태로 얻었다.

[386] [단계 2] 메틸

3-플루오로-4-((N-(3-플루오로페닐)아이소니코틴아미도)메틸)벤조에이트의 합성

[387]



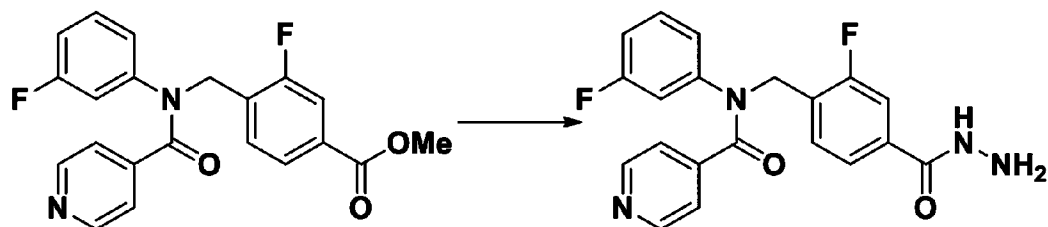
[388] 단계 1에서 제조된 메틸

3-플루오로-4-(((3-플루오로페닐)아미노)메틸)벤조에이트(0.320 g, 1.154 mmol), 아이소니코틴오일 클로라이드 하이드로클로라이드(0.247 g, 1.385 mmol) 그리고 N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.398 mL, 2.308 mmol)을 실온에서 다이클로로메테인(10 mL)에 녹인 용액을 같은 온도에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO_2 , 12 g 카트리지; 에틸아세테이트/헥세인 = 0 % 에서 100 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(0.300 g, 68.0 %)을 황색 품형 고체 형태로 얻었다.

[389] [단계 3]

N-(2-플루오로-4-(하이드라진카보닐)벤질)-N-(3-플루오로페닐)아이소니코틴아마이드의 합성

[390]



[391] 단계 2에서 제조된 메틸

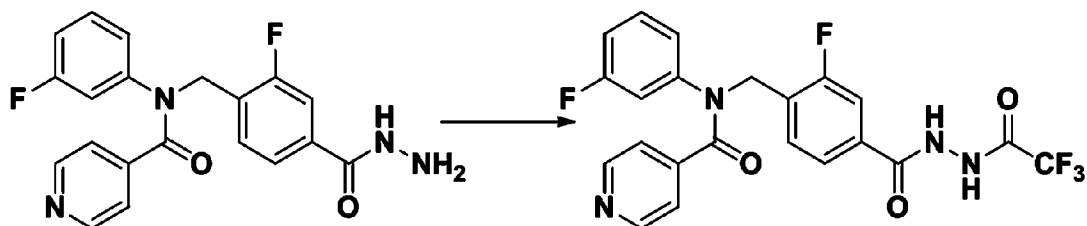
3-플루오로-4-((N-(3-플루오로페닐)아이소니코틴아미도)메틸)벤조에이트(0.300 g, 0.785 mmol)와 하이드라진 하이드레이트(0.786 g, 15.692 mmol)를 실온에서 에탄올(20 mL)에 섞은 혼합물을 18 시간 동안 가열환류한 후 실온으로 낮추고, 반응 혼합물에 물을 붓고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 표제 화합물을 추가적인 정제과정 없이

사용하였다(0.250 g, 83.3 %, 황색 품형 고체).

[392] [단계 4]

N-(2-플루오로-4-(2-(2,2,2-트라이플루오로아세틸)하이드라진-1-카보닐)벤질)-N-(3-플루오로페닐)아이소니코틴아마이드의 합성

[393]

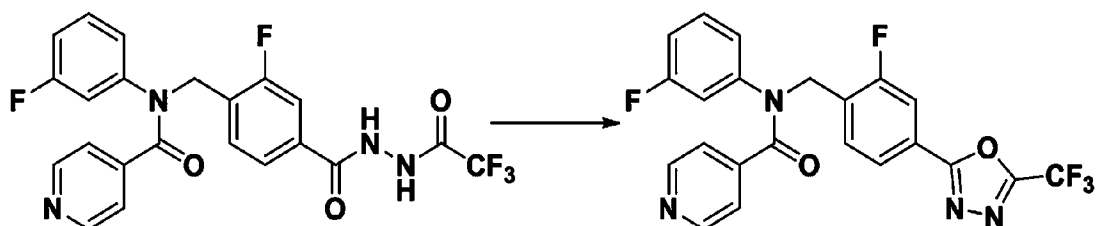


[394] 단계 3에서 제조된

N-(2-플루오로-4-(하이드라진카보닐)벤질)-N-(3-플루오로페닐)아이소니코틴아마이드(0.125 g, 0.327 mmol)와 트라이에틸아민(0.091 mL, 0.654 mmol)을 실온에서 다이클로로메테인(10 mL)에 녹인 용액에 트라이플루오로아세트산 무수물(0.055 mL, 0.392 mmol)을 가하고 같은 온도에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 표제 화합물을 추가적인 정제과정 없이 사용하였다(0.145 g, 92.7 %, 황색 품형 고체).

[395] [단계 5] 화합물 11188의 합성

[396]



[397] 단계 4에서 제조된

N-(2-플루오로-4-(2-(2,2,2-트라이플루오로아세틸)하이드라진-1-카보닐)벤질)-N-(3-플루오로페닐)아이소니코틴아마이드(0.160 g, 0.334 mmol)와 1-메톡시-N-트라이에틸암모니오설포닐-메탄이미데이트(Burgess reagent, 0.120 g, 0.502 mmol)를 테트라하이드로퓨란(10 mL)에 섞고 마이크로파를 조사하여 150 °C에서 30 분 동안 가열한 후, 온도를 실온으로 낮추어 반응을 종료하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO₂, 12 g 카트리지; 에틸아세테이트/헥세인 = 0 % 에서 80 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(0.058 g, 37.7 %)을 백색 고체 형태로 얻었다.

[398] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.53 (s, 2H), 7.91 (dd, 1H, *J* = 8.0, 1.5 Hz), 7.83 -

7.57 (m, 2H), 7.37 - 7.27 (m, 2H), 7.17 (dd, 1H, $J = 8.1, 6.3$ Hz), 6.94 (td, 1H, $J = 8.1, 2.3$ Hz), 6.78 - 6.62 (m, 2H), 5.23 (d, 2H, $J = 20.2$ Hz); LRMS (ES) m/z 461.3 ($M^{+}+1$).

[399]

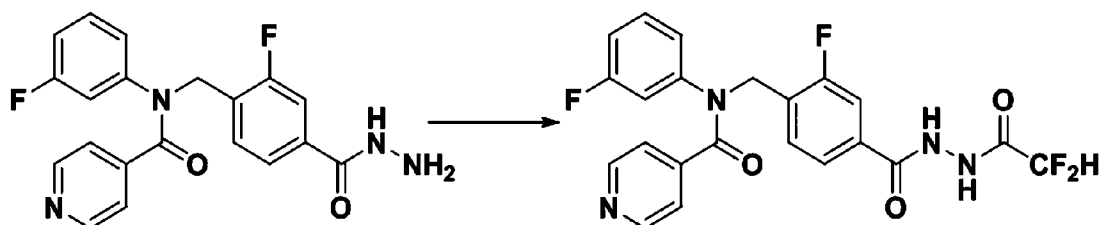
[400] 실시예 30: 화합물 11189의 합성,

N-(4-(5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)-2-플루오로벤질)-N-(3-플루오로페닐)아이소니코틴아마이드

[401] [단계 1]

N-(4-(2-(2,2-다이플루오로아세틸)하이드라진-1-카보닐)-2-플루오로벤질)-N-(3-플루오로페닐)아이소니코틴아마이드의 합성

[402]

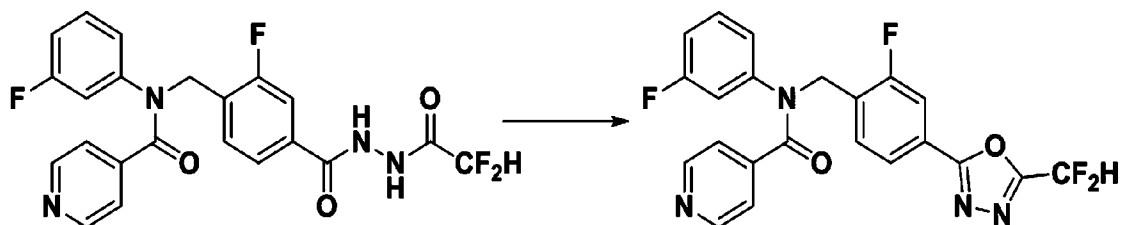


[403] 실시예 29의 단계 3에서 제조된

N-(2-플루오로-4-(하이드라진카보닐)벤질)-N-(3-플루오로페닐)아이소니코틴아마이드(0.125 g, 0.327 mmol)와 트라이에틸아민(0.091 mL, 0.654 mmol)을 실온에서 다이클로로메테인(10 mL)에 녹인 용액에 2,2-다이플루오로아세트산 무수물(0.043 mL, 0.392 mmol)을 가하고 같은 온도에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 표제 화합물을 추가적인 정제과정 없이 사용하였다(0.135 g, 89.7 %, 황색 품형 고체).

[404] [단계 2] 화합물 11189의 합성

[405]



[406] 단계 1에서 제조된

N-(4-(2-(2,2-다이플루오로아세틸)하이드라진-1-카보닐)-2-플루오로벤질)-N-(3-플루오로페닐)아이소니코틴아마이드(0.160 g, 0.348 mmol)와 1-메톡시-N-트라이에틸암모니오설폰일-메탄이미데이트(Burgess reagent, 0.124 g, 0.521 mmol)를 테트라하이드로퓨란(10 mL)에 섞고 마이크로파를 조사하여 150 °C에서 30 분 동안 가열한 후, 온도를 실온으로 낮추어 반응을 종료하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후

여과하여 감압 하에서 농축하였다. 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO_2 , 12 g 카트리지; 에틸아세테이트/헥세인 = 0 % 에서 80 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(0.089 g, 57.9 %)을 백색 고체 형태로 얻었다.

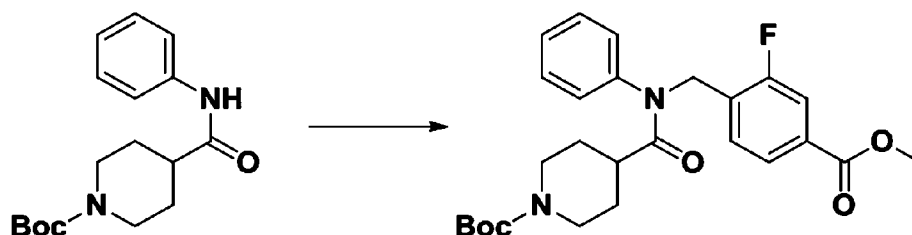
[407] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.54 (d, 2H, $J = 4.8$ Hz), 7.91 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.77 (d, 1H, $J = 9.9$ Hz), 7.68 (t, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.32 (d, 2H, $J = 2.9$ Hz), 7.17 (dd, 1H, $J = 14.7, 7.3$ Hz), 7.05 - 6.83 (m, 2H), 6.83 6.61 (m, 2H), 5.33 5.12 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 442.9 ($\text{M}^+ + 1$).

[408]

[409] 실시예 31: 화합물 11200의 합성,
N-(2-플루오로-4-(5-(트라이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)벤질)-1-메틸-4-N-페닐피페리딘-4-카복스아마이드

[410] [단계 1] tert-부틸
4-((2-플루오로-4-(메톡시카보닐)벤질)(페닐)카바모일)피페리딘-1-카복실레이트의 합성

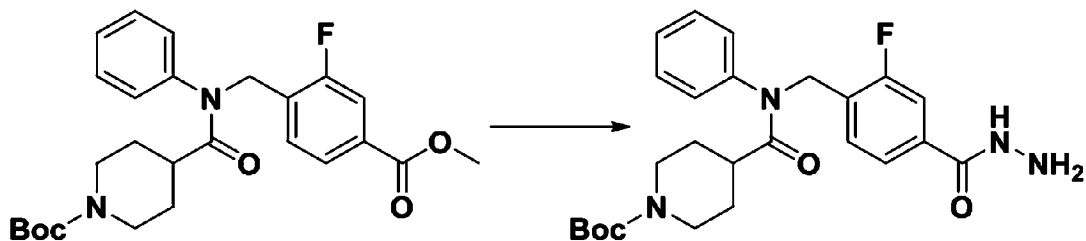
[411]



[412] 실시예 9의 단계 1에서 제조된 tert-부틸
4-(페닐카바모일)피페리딘-1-카복실레이트(2.000 g, 6.571 mmol)를 테트라하이드로퓨란(80 mL)에 녹이고 온도를 0°C 로 유지하면서 소듐 하이드라이드(60.00 %, 0.526 g, 13.141 mmol)를 천천히 가하고 20 분 동안 교반한 후, 메틸 4-(브로모메틸)-3-플루오로벤조에이트(1.948 g, 7.885 mmol)를 첨가하고 50°C 에서 12 시간 동안 추가적으로 교반하여 온도를 실온으로 낮춘 후, 0°C 에서 반응 혼합물에 물(20 mL)을 가하고 5 분 동안 교반하여 반응을 종료하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO_2 , 80 g 카트리지; 에틸아세테이트/헥세인 = 5 % 에서 50 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(2.600 g, 84.1 %)을 무색 오일 형태로 얻었다.

[413] [단계 2] tert-부틸
4-((2-플루오로-4-(하이드라진카보닐)벤질)(페닐)카바모일)피페리딘-1-카복실레이트의 합성

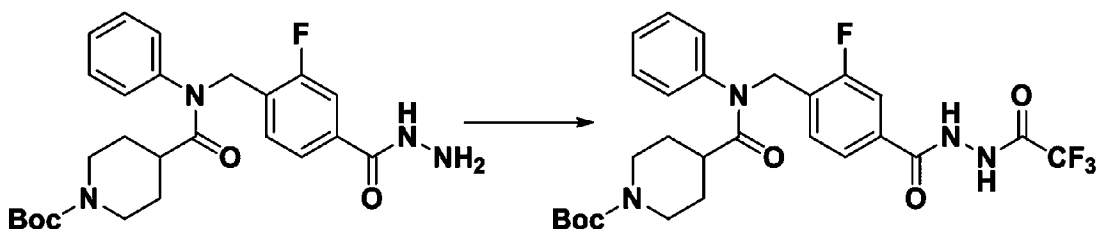
[414]



- [415] 단계 1에서 제조된 tert-부틸 4-((2-플루오로-4-(메톡시카보닐)벤질)(페닐)카바모일)피페리딘-1-카복실레이트 (2.500 g, 5.313 mmol)와 하이드라진 모노하이드레이트(5.154 mL, 106.261 mmol)를 실온에서 에탄올(100 mL)에 섞은 혼합물을 12 시간 동안 가열환류한 후 실온으로 낮추고, 반응 혼합물을 감압 하에서 용매를 제거하여 얻어진 농축물에 물을 붓고 다이클로로메테인으로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 표제 화합물을 추가적인 정제과정 없이 사용하였다(2.400 g, 96.0 %, 백색 고체).

- [416] [단계 3] tert-부틸 4-((2-플루오로-4-(2-(2,2,2-트라이플루오로아세틸)하이드라진-1-카보닐)벤질)(페닐)카바모일)피페리딘-1-카복실레이트의 합성

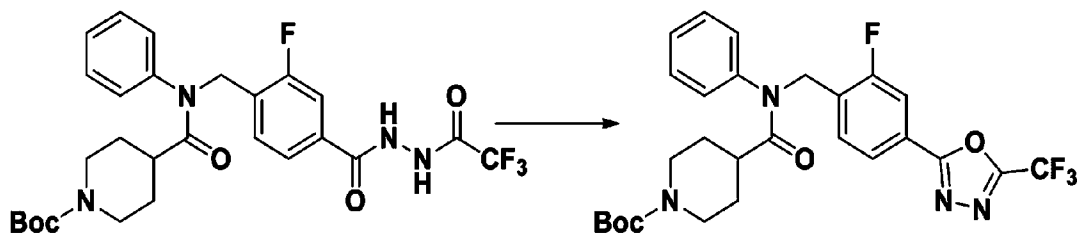
[417]



- [418] 단계 2에서 제조된 tert-부틸 4-((2-플루오로-4-(하이드라진카보닐)벤질)(페닐)카바모일)피페리딘-1-카복실레이트(1.200 g, 2.550 mmol)와 트라이에틸아민(0.427 mL, 3.060 mmol)을 실온에서 다이클로로메테인(50 mL)에 녹인 용액에 트라이플루오로아세트산 무수물(0.390 mL, 2.805 mmol)을 가하고 같은 온도에서 4 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 포화 염화암모늄 수용액을 붓고 다이클로로메테인으로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 표제 화합물을 추가적인 정제과정 없이 사용하였다(1.400 g, 96.9 %, 무색 오일).

- [419] [단계 4] tert-부틸 4-((2-플루오로-4-(5-(트라이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)벤질)(페닐)카바모일)피페리딘-1-카복실레이트의 합성

[420]



[421] 단계 3에서 제조된 tert-부틸

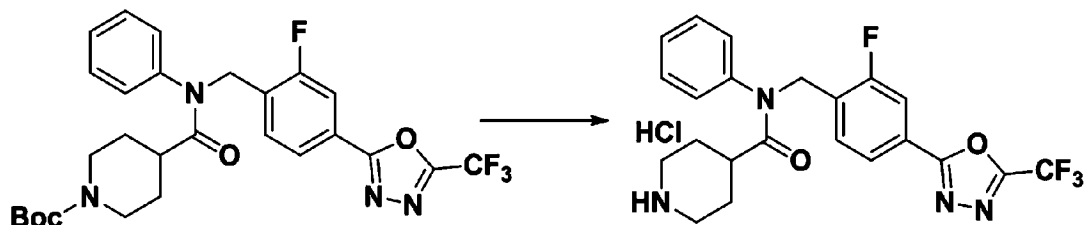
4-((2-플루오로-4-(2-(2,2,2-트라이플루오로아세틸)하이드라진-1-카보닐)벤질)(페닐)카바모일)피페리딘-1-카복실레이트(1.400 g, 2.471 mmol)와

1-메톡시-N-트라이에틸암모니오설포닐-메탄이미데이트(Burgess reagent, 0.883 g, 3.707 mmol)를 실온에서 테트라하이드로푸란(100 mL)에 섞은 혼합물을 12 시간 동안 가열환류한 후 실온으로 낮추고, 반응 혼합물을 감압 하에서 용매를 제거한 후, 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO_2 , 80 g 카트리지; 에틸아세테이트/헥세인 = 10 % 에서 30 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(0.740 g, 54.6 %)을 백색 고체 형태로 얻었다.

[422] [단계 5]

N-(2-플루오로-4-(5-(트라이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)벤질)-N-페닐피페리딘-4-카복스아마이드 하이드로클로라이드의 합성

[423]

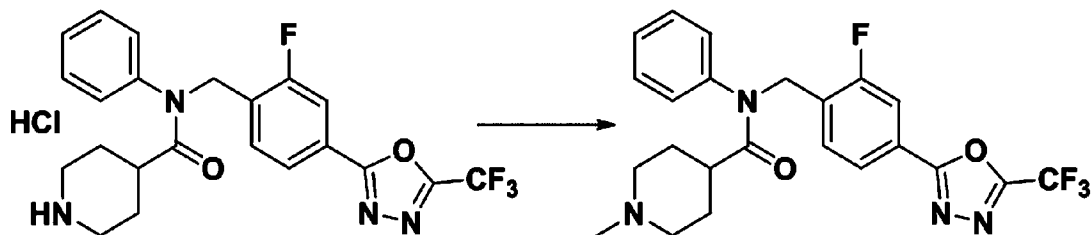


[424] 단계 4에서 제조된 tert-부틸

4-((2-플루오로-4-(5-(트라이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)벤질)(페닐)카바모일)피페리딘-1-카복실레이트(0.740 g, 1.349 mmol)를 실온에서 다이클로로메테인(50 mL)에 녹인 용액에 염산(4.00 M solution in dioxane, 1.686 mL, 6.745 mmol)을 첨가하고 같은 온도에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 용매를 제거한 후, 농축물에 디에틸에터(50 mL)를 부어 현탁시키고 여과한 후 얻어진 고체를 디에틸에터로 세척 및 건조하여 표제 화합물(0.610 g, 93.3 %)을 백색 고체 형태로 얻었다.

[425] [단계 6] 화합물 11200의 합성

[426]



[427] 단계 5에서 제조된

N-(2-플루오로-4-(5-(트라이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)벤질)-N-페닐피페리딘-4-카복스아마이드 하이드로클로라이드(0.050 g, 0.103 mmol), 폼알데하이드(37.00 % solution in water, 0.012 mL, 0.155 mmol) 그리고 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(0.033 g, 0.155 mmol)를 실온에서 다이클로로메테인(4 mL)에 녹인 용액을 같은 온도에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 용매를 제거한 후, 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO_2 , 4 g 카트리지; 메탄올/다이클로로메테인 = 0 % 에서 15 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(0.020 g, 41.9 %)을 백색 고체 형태로 얻었다.

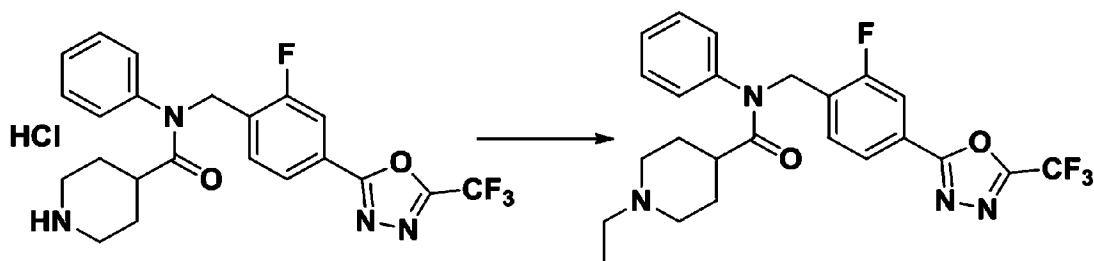
[428] ^1H NMR (700 MHz, CDCl_3) δ 7.86 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.72 (d, 1H, $J = 9.4$ Hz), 7.56 (t, 1H, $J = 7.0$ Hz), 7.36 (d, 3H, $J = 12.4$ Hz), 7.03 (t, 2H, $J = 13.6$ Hz), 5.01 (d, 2H, $J = 22.8$ Hz), 3.32 - 3.03 (m, 2H), 2.53 - 2.38 (m, 4H), 2.03 (dd, 4H, $J = 43.3, 40.1$ Hz), 1.86 (d, 2H, $J = 48.6$ Hz); LRMS (ES) m/z 463.3 ($\text{M}^+ + 1$).

[429]

[430] 실시예 32: 화합물 11201의 합성,

1-에틸-N-(2-플루오로-4-(5-(트라이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)벤질)-N-페닐피페리딘-4-카복스아마이드

[431]



[432] 실시예 31의 단계 5에서 제조된

N-(2-플루오로-4-(5-(트라이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)벤질)-N-페닐피페리딘-4-카복스아마이드 하이드로클로라이드(0.050 g, 0.103 mmol), 아세트알데하이드(0.009 mL, 0.155 mmol) 그리고 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(0.033 g, 0.155 mmol)를 실온에서 다이클로로메테인(4 mL)에 녹인 용액을 같은 온도에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 용매를 제거한 후, 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO_2 , 4 g 카트리지; 메탄올/다이클로로메테인 = 0 % 에서 15 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(0.025 g, 50.9 %)을 백색 고체 형태로 얻었다.

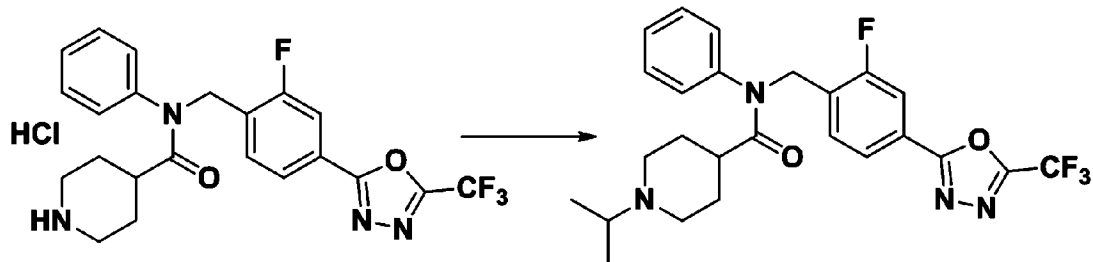
[433] ^1H NMR (700 MHz, CDCl_3) δ 7.85 (d, 1H, $J = 6.8$ Hz), 7.71 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 7.53 (s, 1H), 7.36 (s, 3H), 7.01 (d, 2H, $J = 26.5$ Hz), 5.11 - 4.94 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.77 (s, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.05 - 2.00 (m, 3H, $J = 57.5$ Hz), 1.22 (d, 3H, $J = 5.3$ Hz); LRMS (ES) m/z 477.3 ($\text{M}^+ + 1$).

[434]

[435] 실시예 33: 화합물 11202의 합성,

N-(2-플루오로-4-(5-(트라이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)벤질)-1-아이소프로필-N-페닐피페리딘-4-카복스아마이드

[436]



[437] 실시예 31의 단계 5에서 제조된

N-(2-플루오로-4-(5-(트라이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)벤질)-N-페닐피페리딘-4-카복스아마이드 하이드로클로라이드(0.050 g, 0.103 mmol),

아세톤(0.011 mL, 0.155 mmol) 그리고 소듐

트라이아세톡시보로하이드라이드(0.033 g, 0.155 mmol)를 실온에서

다이클로로메테인(4 mL)에 녹인 용액을 같은 온도에서 12 시간 동안

교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 용매를 제거한 후, 농축물을 컬럼

크로마토그래피법(SiO_2 , 4 g 카트리지; 메탄올/다이클로로메테인 = 0 % 에서 15 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(0.020 g, 39.5 %)을 백색 고체 형태로 얻었다.

[438] ^1H NMR (700 MHz, CDCl_3) δ 7.86 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 7.73 (d, 1H, $J = 9.5$ Hz),

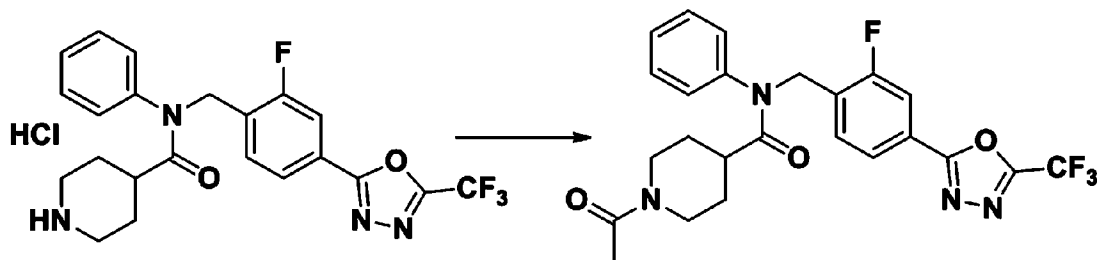
7.55 - 7.48 (m, 1H), 7.40 - 7.33 (m, 3H), 7.05 - 6.98 (m, 2H), 5.02 (s, 2H), 3.40 (t, 3H, $J = 58.2$ Hz), 2.78 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz), 2.60 (s, 1H), 2.11 (d, 2H, $J = 36.1$ Hz), 2.00 (d, 4H, $J = 9.5$ Hz), 1.30 (d, 4H, $J = 5.9$ Hz); LRMS (ES) m/z 491.0 ($\text{M}^+ + 1$).

[439]

[440] 실시예 34: 화합물 11203의 합성,

1-아세틸-N-(2-플루오로-4-(5-(트라이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)벤질)-N-페닐피페리딘-4-카복스아마이드

[441]



[442] 실시예 31의 단계 5에서 제조된

N-(2-플루오로-4-(5-(트라이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)벤질)-N-페닐피페리딘-4-카복스아마이드 하이드로클로라이드(0.050 g, 0.103 mmol)와

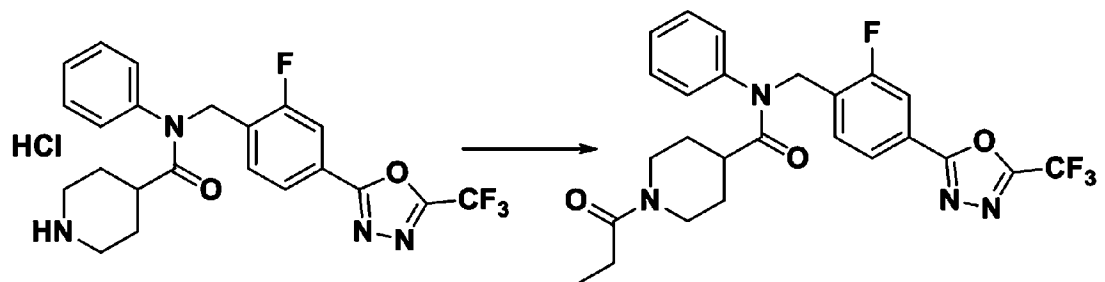
N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.036 mL, 0.206 mmol)를 실온에서 다이클로로메테인(4 mL)에 녹인 용액에 아세트 클로라이드(0.008 mL, 0.113 mmol)를 가하고 같은 온도에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 용매를 제거한 후, 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO_2 , 4 g 카트리지; 에틸아세테이트/헥세인 = 5 % 에서 70 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(0.032 g, 63.3 %)을 무색 오일 형태로 얻었다.

[443] ^1H NMR (700 MHz, CDCl_3) δ 7.87 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 7.72 (d, 1H, $J = 9.4$ Hz), 7.62 - 7.55 (m, 1H), 7.39 (s, 3H), 7.12 - 7.02 (m, 2H), 5.04 (s, 2H), 4.53 (s, 1H), 3.79 (s, 1H), 2.84 (s, 1H), 2.51 - 2.42 (m, 1H), 2.34 (s, 1H), 2.06 (t, 4H, $J = 4.7$ Hz), 1.78 (d, 3H, $J = 69.3$ Hz); LRMS (ES) m/z 491.1 ($\text{M}^+ + 1$).

[444]

[445] 실시예 35: 화합물 11204의 합성,
N-(2-플루오로-4-(5-(트라이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)벤질)-N-페닐피페리딘-4-카복스아마이드

[446]



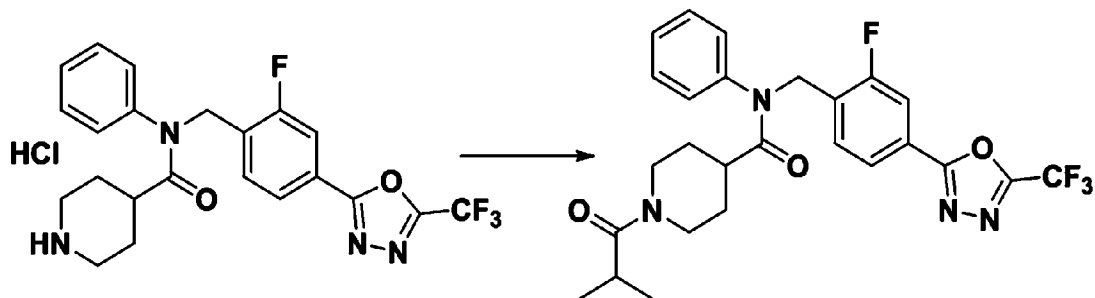
[447] 실시예 31의 단계 5에서 제조된 N-(2-플루오로-4-(5-(트라이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)벤질)-N-페닐피페리딘-4-카복스아마이드 하이드로클로라이드(0.050 g, 0.103 mmol)와 N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.036 mL, 0.206 mmol)을 실온에서 다이클로로메테인(4 mL)에 녹인 용액에 프로피오닐 클로라이드(0.010 mL, 0.113 mmol)를 가하고 같은 온도에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 용매를 제거한 후, 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO_2 , 4 g 카트리지; 에틸아세테이트/헥세인 = 5 % 에서 70 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(0.030 g, 57.7 %)을 무색 오일 형태로 얻었다.

[448] ^1H NMR (700 MHz, CDCl_3) δ 7.87 (t, 1H, $J = 6.2$ Hz), 7.74 - 7.70 (m, 1H), 7.58 (d, 1H, $J = 6.7$ Hz), 7.39 (d, 3H, $J = 4.5$ Hz), 7.06 (s, 2H), 5.04 (s, 3H), 4.54 (s, 1H), 3.83 (s, 1H), 2.78 (s, 1H), 2.31 (s, 4H), 1.77 (s, 2H, $J = 67.0$ Hz), 1.19 1.02 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 505.3 ($\text{M}^+ + 1$).

[449]

[450] 실시예 36: 화합물 11205의 합성,
N-(2-플루오로-4-(5-(트라이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)벤질)-1-아이소부티릴-N-페닐피페리딘-4-카복스아마이드

[451]



[452] 실시예 31의 단계 5에서 제조된

N-(2-플루오로-4-(5-(트라이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)벤질)-N-페닐피페리딘-4-카복스아마이드 하이드로클로라이드(0.050 g, 0.103 mmol)와 N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.036 mL, 0.206 mmol)를 실온에서 다이클로로메테인(4 mL)에 녹인 용액에 아이소부틸릴 클로라이드(0.012 mL, 0.113 mmol)를 가하고 같은 온도에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 용매를 제거한 후, 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO_2 , 4 g 카트리지; 에틸아세테이트/헥세인 = 5 % 에서 70 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(0.030 g, 56.1 %)을 무색 오일 형태로 얻었다.

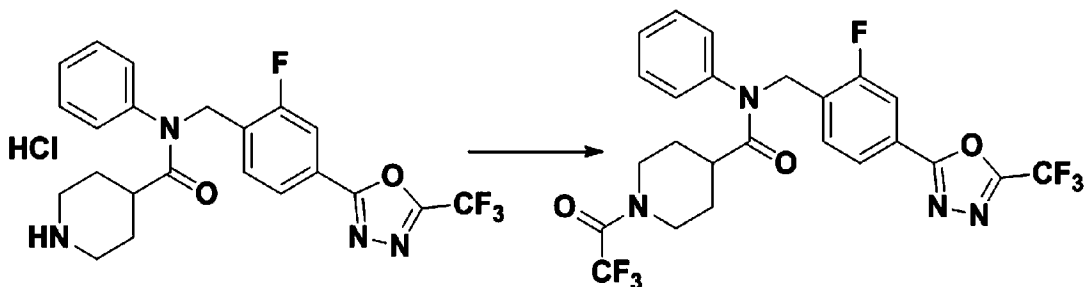
[453] ^1H NMR (700 MHz, CDCl_3) δ 7.87 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.71 (t, 1H, $J = 11.3$ Hz), 7.58 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.42 - 7.37 (m, 3H), 7.07 (d, 2H, $J = 7.7$ Hz), 5.00 (d, 2H, $J = 39.7$ Hz), 4.56 (s, 1H), 4.04 3.80 (m, 1H), 2.94 - 2.66 (m, 2H), 2.53 - 2.41 (m, 1H), 2.31 (dt, 1H, $J = 45.9, 23.1$ Hz), 1.76 (dd, 2H, $J = 36.0, 30.1$ Hz), 1.10 (d, 8H, $J = 6.8$ Hz); LRMS (ES) m/z 519.5 ($\text{M}^+ + 1$).

[454]

[455] 실시예 37: 화합물 11206의 합성,

N-(2-플루오로-4-(5-(트라이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)벤질)-N-페닐-1-(2,2,2-트라이플루오로아세틸)피페리딘-4-카복스아마이드

[456]



[457] 실시예 31의 단계 5에서 제조된

N-(2-플루오로-4-(5-(트라이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)벤질)-N-페닐피페리딘-4-카복스아마이드 하이드로클로라이드(0.050 g, 0.103 mmol)와 N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.036 mL, 0.206 mmol)을 실온에서 다이클로로메테인(4 mL)에 녹인 용액에 트라이플루오로아세트산 무수물(0.016 mL, 0.113 mmol)을 가하고 같은 온도에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응

혼합물을 감압 하에서 용매를 제거한 후, 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO_2 , 4 g 카트리지; 에틸아세테이트/헥세인 = 5 % 에서 70 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(0.030 g, 53.4 %)을 무색 오일 형태로 얻었다.

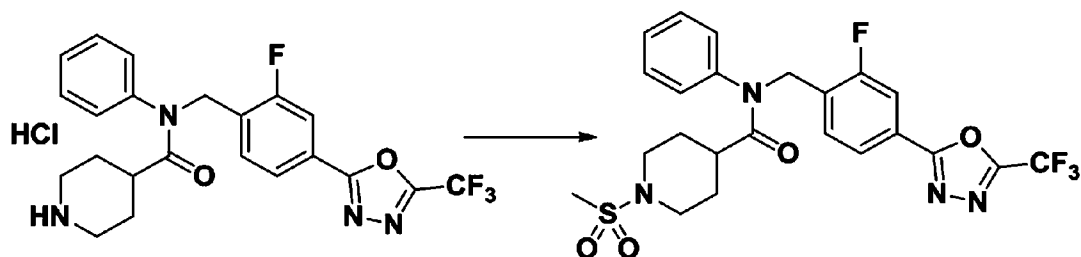
[458] ^1H NMR (700 MHz, CDCl_3) δ 7.87 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.73 (d, 1H, $J = 9.6$ Hz), 7.57 (t, 1H, $J = 7.4$ Hz), 7.41 (d, 3H, $J = 5.4$ Hz), 7.07 (d, 2H, $J = 6.9$ Hz), 5.10 - 4.98 (m, 2H), 4.43 (d, 1H, $J = 13.4$ Hz), 3.98 (d, 1H, $J = 13.8$ Hz), 2.96 (t, 1H, $J = 12.8$ Hz), 2.74 - 2.58 (m, 1H), 2.54 (t, 1H, $J = 10.5$ Hz), 1.96 - 1.81 (m, 2H), 1.75 (d, 2H, $J = 13.0$ Hz); LRMS (ES) m/z 545.4 ($\text{M}^+ + 1$).

[459]

[460] 실시예 38: 화합물 11207의 합성,

N-(2-플루오로-4-(5-(트라이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)벤질)-1-(메틸설포닐)-N-페닐피페리딘-4-카복사아마이드

[461]



[462] 실시예 31의 단계 5에서 제조된

N-(2-플루오로-4-(5-(트라이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)벤질)-N-페닐피페리딘-4-카복사아마이드 하이드로클로라이드(0.050 g, 0.103 mmol)와 N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.036 mL, 0.206 mmol)을 실온에서 다이클로로메테인(4 mL)에 녹인 용액에 메테인설포닐 클로라이드(0.009 mL, 0.113 mmol)를 가하고 같은 온도에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 용매를 제거한 후, 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO_2 , 4 g 카트리지; 에틸아세테이트/헥세인 = 5 % 에서 70 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(0.030 g, 55.3 %)을 백색 고체 형태로 얻었다.

[463] ^1H NMR (700 MHz, CDCl_3) δ 7.87 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.73 (d, 1H, $J = 9.4$ Hz), 7.58 (t, 1H, $J = 6.4$ Hz), 7.39 (s, 3H), 7.06 (d, 2H, $J = 5.7$ Hz), 5.04 (s, 2H), 3.74 (d, 2H, $J = 10.1$ Hz), 2.74 (d, 3H, $J = 2.1$ Hz), 2.54 (t, 2H, $J = 11.7$ Hz), 2.36 (dd, 1H, $J = 10.1, 7.7$ Hz), 1.95 (dd, 2H, $J = 23.6, 11.6$ Hz), 1.75 (d, 2H, $J = 13.2$ Hz); LRMS (ES) m/z 527.3 ($\text{M}^+ + 1$).

[464]

[465] 실시예 39: 화합물 11208의 합성,

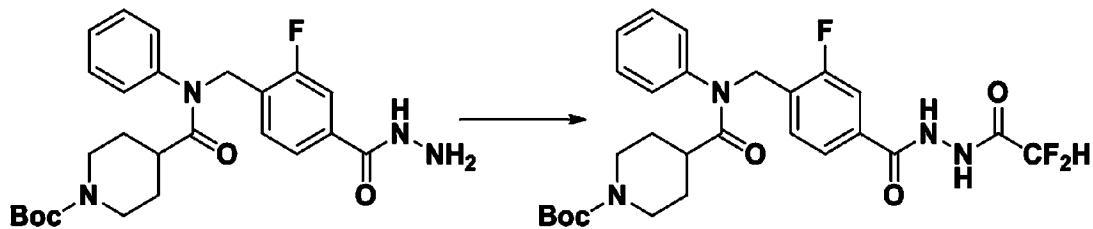
N-(4-(5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)-2-플루오로벤질)-1-메틸-N-페닐피페리딘-4-카복사아마이드

[466] [단계 1] tert-뷰틸

4-((4-(2-(2,2-다이플루오로아세틸)하이드라진-1-카보닐)-2-플루오로벤질)(페닐)

카바모일)피페리딘-1-카복실레이트의 합성

[467]



[468]

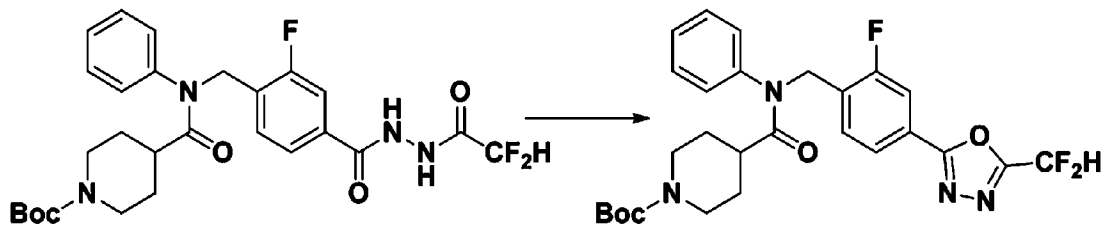
실시에 31의 단계 2에서 제조된 tert-부틸 4-((2-플루오로-4-(하이드라진카보닐)벤질)(페닐)카바모일)피페리딘-1-카복실레이트(1.200 g, 2.550 mmol)와 트라이에틸아민(0.427 mL, 3.060 mmol)을 실온에서 다이클로로메테인(50 mL)에 녹인 용액에 다이플루오로아세트산 무수물(0.349 mL, 2.805 mmol)을 가하고 같은 온도에서 4 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 포화 염화암모늄 수용액을 붓고 다이클로로메테인으로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 표제 화합물을 추가적인 정제과정 없이 사용하였다(1.350 g, 96.5 %, 무색 오일).

[469]

[단계 2] tert-부틸

4-((4-(5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)-2-플루오로벤질)(페닐)카바모일)피페리딘-1-카복실레이트의 합성

[470]



[471]

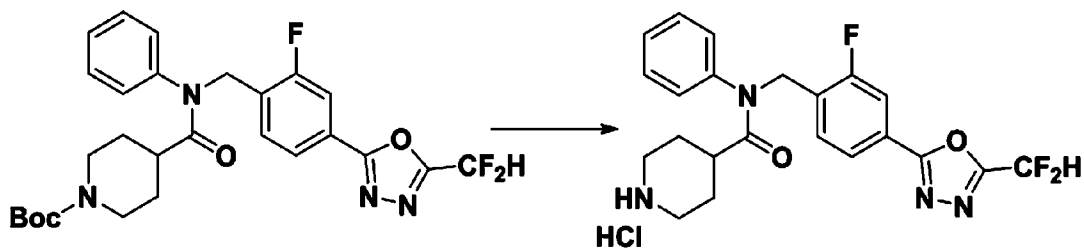
단계 1에서 제조된 tert-부틸 4-((4-(2-(2,2-다이플루오로아세틸)하이드라진-1-카보닐)-2-플루오로벤질)(페닐)카바모일)피페리딘-1-카복실레이트(1.350 g, 2.461 mmol)와 1-메톡시-N-트라이에틸암모니오설폰일-메탄이미테이트(Burgess reagent, 0.880 g, 3.691 mmol)를 실온에서 테트라하이드로푸란(100 mL)에 섞은 혼합물을 12 시간 동안 가열환류한 후 실온으로 낮추고, 반응 혼합물을 감압 하에서 용매를 제거한 후, 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO_2 , 80 g 카트리지; 에틸아세테이트/헥세인 = 10 % 에서 30 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(0.800 g, 61.3 %)을 백색 고체 형태로 얻었다.

[472]

[단계 3]

N-(4-(5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)-2-플루오로벤질)-N-페닐 피페리딘-4-카복스아마이드 하이드로클로라이드의 합성

[473]

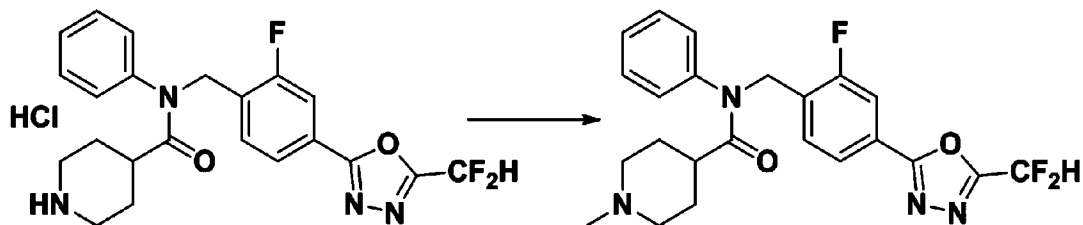


[474] 단계 2에서 제조된 tert-부틸

4-((4-(5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)-2-플루오로벤질)(페닐)카바모일)피페리딘-1-카복실레이트(0.800 g, 1.508 mmol)를 실온에서 다이클로로메테인(50 mL)에 녹인 용액에 염산(4.00 M solution in dioxane, 1.885 mL, 7.539 mmol)을 첨가하고 같은 온도에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 용매를 제거한 후, 농축물에 다이에틸에터(50 mL)를 부어 현탁시키고 여과한 후 얻어진 고체를 다이에틸에터로 세척 및 건조하여 표제 화합물(0.660 g, 93.7 %)을 백색 고체 형태로 얻었다.

[475] [단계 4] 화합물 11208의 합성

[476]



[477] 단계 3에서 제조된

N-(4-(5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)-2-플루오로벤질)-N-페닐 피페리딘-4-카복스아마이드 하이드로클로라이드(0.050 g, 0.107 mmol), 폼알데하이드(37.00 % solution in water, 0.012 mL, 0.161 mmol) 그리고 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(0.034 g, 0.161 mmol)를 실온에서 다이클로로메테인(4 mL)에 녹인 용액을 같은 온도에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 용매를 제거한 후, 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO_2 , 4 g 카트리지; 메탄올/다이클로로메테인 = 0 % 에서 15 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(0.022 g, 46.2 %)을 백색 고체 형태로 얻었다.

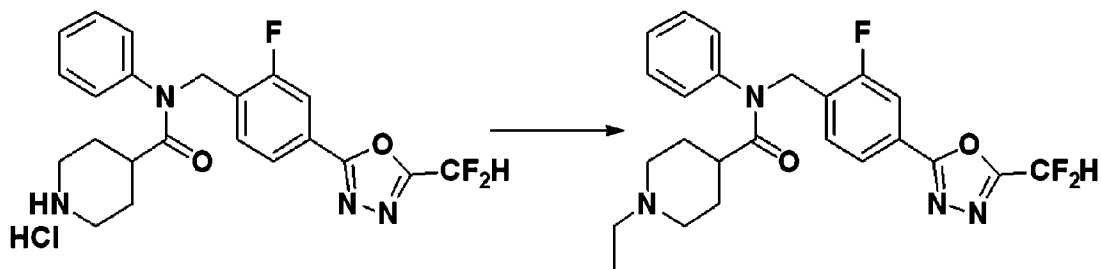
[478] ^1H NMR (700 MHz, CDCl_3) δ 7.86 (t, 1H, $J = 13.4$ Hz), 7.72 (d, 1H, $J = 9.7$ Hz), 7.55 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.41 - 7.33 (m, 3H), 7.09 - 7.02 (m, 2H), 6.92 (t, 1H, $J = 51.7$ Hz), 5.07 - 4.94 (m, 2H), 3.16 - 3.02 (m, 2H), 2.38 (s, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.97 (d, 3H, $J = 9.6$ Hz), 1.81 (d, 3H, $J = 9.7$ Hz); LRMS (ES) m/z 445.3 ($\text{M}^+ + 1$).

[479]

[480] 실시예 40: 화합물 11209의 합성,

N-(4-(5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)-2-플루오로벤질)-1-에틸-N-페닐피페리딘-4-카복스아마이드

[481]



[482]

실시예 39의 단계 3에서 제조된

N-(4-(5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)-2-플루오로벤질)-N-페닐피페리딘-4-카복스아마이드 하이드로클로라이드(0.050 g, 0.107 mmol), 아세트알데하이드(0.009 mL, 0.161 mmol) 그리고 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(0.034 g, 0.161 mmol)를 실온에서 다이클로로메테인(4 mL)에 녹인 용액을 같은 온도에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 용매를 제거한 후, 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO_2 , 4 g 카트리지; 메탄올/다이클로로메테인 = 0 % 에서 15 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(0.025 g, 50.9 %)을 백색 고체 형태로 얻었다.

[483]

^1H NMR (700 MHz, CDCl_3) δ 7.86 (d, 1H, $J = 6.0$ Hz), 7.73 (d, 1H, $J = 6.7$ Hz), 7.52 (s, 1H), 7.37 (s, 3H), 7.03 (s, 2H), 6.88 (d, 1H, $J = 51.6$ Hz), 5.02 (s, 2H), 3.48 (d, 2H, $J = 5.4$ Hz), 3.25 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.50 (s, 2H), 1.25 (s, 4H); LRMS (ES) m/z 459.2 ($\text{M}^+ + 1$).

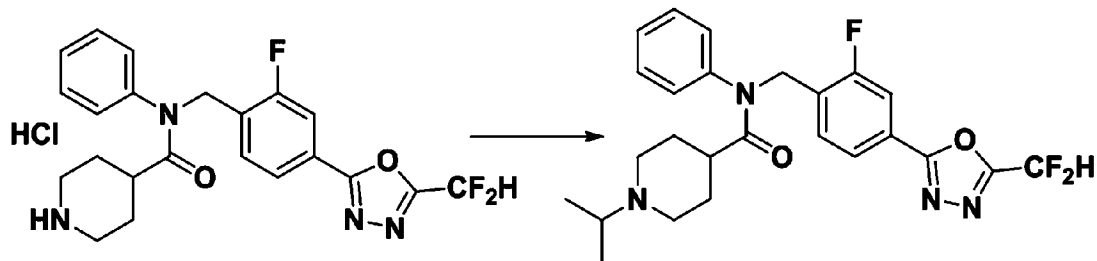
[484]

[485]

실시예 41: 화합물 11210의 합성,

N-(4-(5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)-2-플루오로벤질)-1-아이소프로필-N-페닐피페리딘-4-카복스아마이드

[486]



[487]

실시예 39의 단계 3에서 제조된

N-(4-(5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)-2-플루오로벤질)-N-페닐피페리딘-4-카복스아마이드 하이드로클로라이드(0.050 g, 0.107 mmol), 아세톤(0.012 mL, 0.161 mmol) 그리고 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(0.034 g, 0.161 mmol)를 실온에서

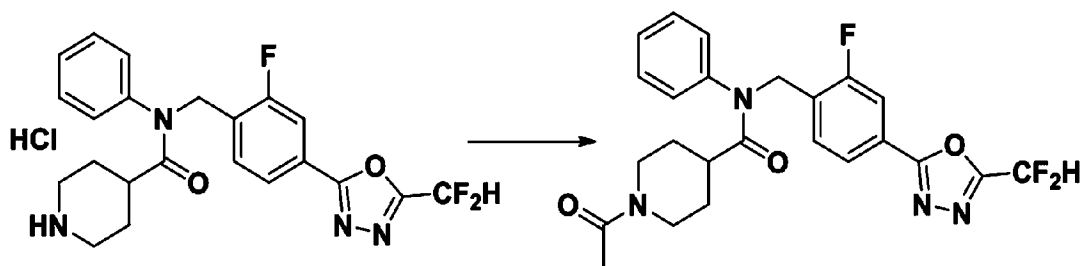
다이클로로메테인(4 mL)에 녹인 용액을 같은 온도에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 용매를 제거한 후, 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO_2 , 4 g 카트리지; 메탄올/다이클로로메테인 = 0 % 에서 15 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(0.020 g, 39.5 %)을 백색 고체 형태로 얻었다.

[488] ^1H NMR (700 MHz, CDCl_3) δ 7.85 (t, 1H, $J = 17.4$ Hz), 7.75 (d, 1H, $J = 9.5$ Hz), 7.46 (d, 1H, $J = 25.1$ Hz), 7.38 (d, 3H, $J = 2.9$ Hz), 7.01 (d, 2H, $J = 2.6$ Hz), 6.97 - 6.81 (m, 1H), 5.08 - 4.98 (m, 2H), 3.59 (s, 1H), 3.38 (d, 1H, $J = 17.5$ Hz), 2.87 (d, 2H, $J = 199.2$ Hz), 2.30 (d, 3H, $J = 82.5$ Hz), 1.95 (d, 3H, $J = 47.9$ Hz), 1.40 (s, 6H); LRMS (ES) m/z 473.1 ($\text{M}^+ + 1$).

[489]

[490] 실시예 42: 화합물 11211의 합성,
1-아세틸-N-(4-(5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)-2-플루오로벤질)-N-페닐피페리딘-4-카복스아마이드

[491]



[492] 실시예 39의 단계 3에서 제조된
N-(4-(5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)-2-플루오로벤질)-N-페닐피페리딘-4-카복스아마이드 하이드로클로라이드(0.050 g, 0.107 mmol)와
N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.037 mL, 0.214 mmol)을 실온에서
다이클로로메테인(4 mL)에 녹인 용액에 아세틸 클로라이드(0.008 mL, 0.118 mmol)를 가하고 같은 온도에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 용매를 제거한 후, 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO_2 , 4 g 카트리지; 에틸아세테이트/헥세인 = 5 % 에서 70 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(0.030 g, 59.3 %)을 무색 오일 형태로 얻었다.

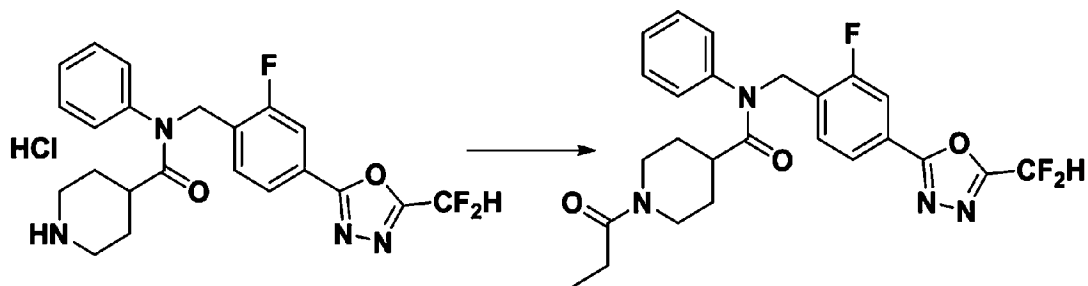
[493] ^1H NMR (700 MHz, CDCl_3) δ 7.87 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.72 (d, 1H, $J = 9.5$ Hz), 7.56 (t, 1H, $J = 7.2$ Hz), 7.39 (s, 3H), 7.06 (d, 2H, $J = 6.1$ Hz), 6.92 (t, 1H, $J = 51.6$ Hz), 5.03 (t, 2H, $J = 11.0$ Hz), 4.54 (d, 1H, $J = 11.3$ Hz), 3.75 (t, 1H, $J = 41.8$ Hz), 2.83 (d, 1H, $J = 11.1$ Hz), 2.41 (ddd, 3H, $J = 79.6, 32.3, 14.8$ Hz), 1.85 (d, 2H, $J = 10.1$ Hz), 1.79 1.62 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 473.4 ($\text{M}^+ + 1$).

[494]

[495] 실시예 43: 화합물 11212의 합성,
N-(4-(5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)-2-플루오로벤질)-N-페닐-1

-프로피오닐피페리딘-4-카복스아마이드

[496]



[497] 실시예 39의 단계 3에서 제조된

N-(4-(5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)-2-플루오로벤질)-N-페닐피페리딘-4-카복스아마이드 하이드로클로라이드(0.050 g, 0.107 mmol)와 N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.037 mL, 0.214 mmol)을 실온에서 다이클로로메테인(4 mL)에 녹인 용액에 프로피오닐 클로라이드(0.010 mL, 0.118 mmol)를 가하고 같은 온도에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 용매를 제거한 후, 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO_2 , 4 g 카트리지; 에틸아세테이트/헥세인 = 5 % 에서 70 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(0.030 g, 57.6 %)을 무색 오일 형태로 얻었다.

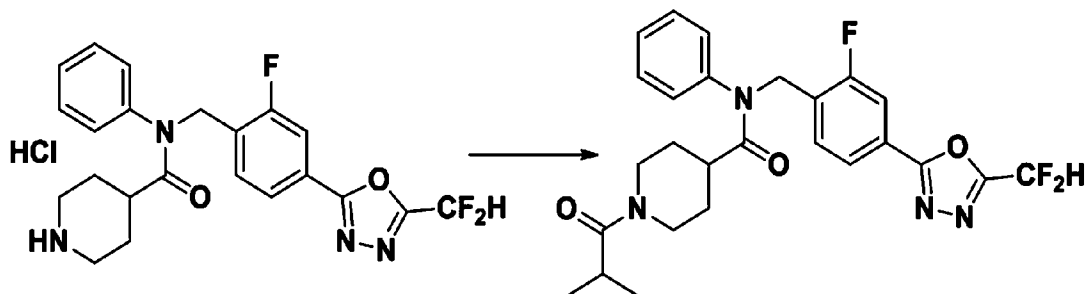
[498] ^1H NMR (700 MHz, CDCl_3) δ 7.87 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.72 (d, 1H, $J = 9.5$ Hz), 7.56 (t, 1H, $J = 7.1$ Hz), 7.39 (d, 3H, $J = 5.5$ Hz), 7.05 (t, 2H, $J = 13.9$ Hz), 6.92 (t, 1H, $J = 51.7$ Hz), 5.02 (d, 3H, $J = 27.7$ Hz), 4.55 (s, 1H), 3.92 3.68 (m, 1H), 2.96 2.66 (m, 2H), 2.45 (t, 2H, $J = 10.5$ Hz), 1.78 (d, 4H, $J = 56.0$ Hz), 1.13 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz); LRMS (ES) m/z 487.2 ($\text{M}^+ + 1$).

[499]

[500] 실시예 44: 화합물 11213의 합성,

N-(4-(5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)-2-플루오로벤질)-1-아이소뷰티릴-N-페닐피페리딘-4-카복스아마이드

[501]



[502] 실시예 39의 단계 3에서 제조된

N-(4-(5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)-2-플루오로벤질)-N-페닐피페리딘-4-카복스아마이드 하이드로클로라이드(0.050 g, 0.107 mmol)와 N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.037 mL, 0.214 mmol)를 실온에서

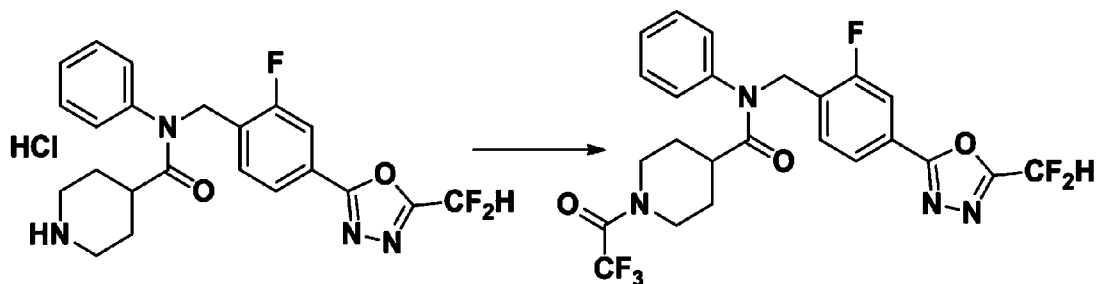
다이클로로메테인(4 mL)에 녹인 용액에 아이소부틸 클로라이드(0.012 mL, 0.118 mmol)를 가하고 같은 온도에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 용매를 제거한 후, 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO_2 , 4 g 카트리지; 에틸아세테이트/헥세인 = 5 % 에서 70 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(0.030 g, 56.0 %)을 무색 오일 형태로 얻었다.

[503] ^1H NMR (700 MHz, CDCl_3) δ 7.90 - 7.82 (m, 1H), 7.72 (t, 1H, J = 10.3 Hz), 7.56 (d, 1H, J = 6.6 Hz), 7.39 (d, 3H, J = 4.7 Hz), 7.06 (d, 2H, J = 3.0 Hz), 6.99 - 6.82 (m, 1H), 5.01 (d, 3H, J = 32.5 Hz), 4.56 (s, 1H), 3.91 (s, 1H), 2.76 (dd, 3H, J = 23.9, 18.5 Hz), 2.46 (d, 2H, J = 6.7 Hz), 2.31 (s, 1H), 1.82 (s, 1H), 1.29 - 1.20 (m, 2H), 1.13 - 1.09 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 501.3 ($\text{M}^+ + 1$).

[504]

[505] 실시예 45: 화합물 11214의 합성,
N-(4-(5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)-2-플루오로벤질)-N-페닐-1-(2,2,2-트라이플루오로아세틸)피페리딘-4-카복스아마이드

[506]



[507] 실시예 39의 단계 3에서 제조된

N-(4-(5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)-2-플루오로벤질)-N-페닐 피페리딘-4-카복스아마이드 하이드로클로라이드(0.050 g, 0.107 mmol)와 N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.037 mL, 0.214 mmol)를 실온에서 다이클로로메테인(4 mL)에 녹인 용액에 트라이플루오로아세트산 무수물(0.017 mL, 0.118 mmol)을 가하고 같은 온도에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 용매를 제거한 후, 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO_2 , 4 g 카트리지; 에틸아세테이트/헥세인 = 5 % 에서 70 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(0.030 g, 53.2 %)을 무색 오일 형태로 얻었다.

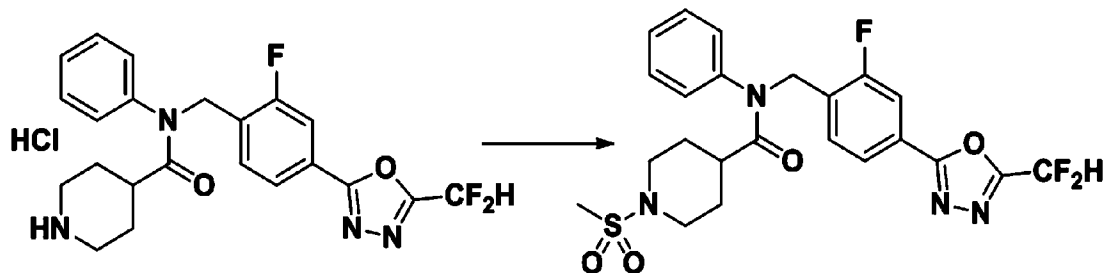
[508] ^1H NMR (700 MHz, CDCl_3) δ 7.88 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.72 (t, 1H, J = 20.1 Hz), 7.55 (dd, 1H, J = 20.6, 13.1 Hz), 7.42 (dd, 3H, J = 16.5, 7.5 Hz), 7.07 (d, 2H, J = 7.6 Hz), 7.01 - 6.85 (m, 1H), 5.04 (q, 2H, J = 14.8 Hz), 4.43 (d, 1H, J = 13.5 Hz), 3.97 (t, 1H, J = 24.0 Hz), 2.96 (t, 1H, J = 12.7 Hz), 2.65 (t, 1H, J = 12.3 Hz), 2.54 (dt, 1H, J = 16.1, 7.8 Hz), 1.97 - 1.83 (m, 2H), 1.75 (d, 2H, J = 13.3 Hz); LRMS (ES) m/z 527.3 ($\text{M}^+ + 1$).

[509]

[510] 실시예 46: 화합물 11215의 합성,

N-(4-(5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)-2-플루오로벤질)-1-(메틸설포닐)-N-페닐피페리딘-4-카복스아마이드

[511]



[512] 실시예 39의 단계 3에서 제조된

N-(4-(5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)-2-플루오로벤질)-N-페닐피페리딘-4-카복스아마이드 하이드로클로라이드(0.050 g, 0.107 mmol)와 N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.037 mL, 0.214 mmol)를 실온에서 다이클로로메테인(4 mL)에 녹인 용액에 메테인설포닐 클로라이드(0.009 mL, 0.118 mmol)를 가하고 같은 온도에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 용매를 제거한 후, 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO₂, 4 g 카트리지; 에틸아세테이트/헥세인 = 5 % 에서 70 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(0.030 g, 55.1 %)을 백색 고체 형태로 얻었다.

[513] ¹H NMR (700 MHz, CDCl₃) δ 7.88 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 7.73 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 7.56 (t, 1H, J = 6.1 Hz), 7.39 (s, 3H), 7.06 (s, 2H), 6.93 (td, 1H, J = 51.6, 2.2 Hz), 5.03 (d, 2H, J = 14.7 Hz), 3.75 (d, 2H, J = 9.6 Hz), 2.74 (d, 3H, J = 2.3 Hz), 2.55 (t, 2H, J = 11.7 Hz), 2.36 (dd, 1H, J = 10.0, 7.3 Hz), 1.95 (dd, 2H, J = 23.5, 11.5 Hz), 1.75 (d, 2H, J = 13.3 Hz); LRMS (ES) m/z 509.3 (M⁺+1).

[514]

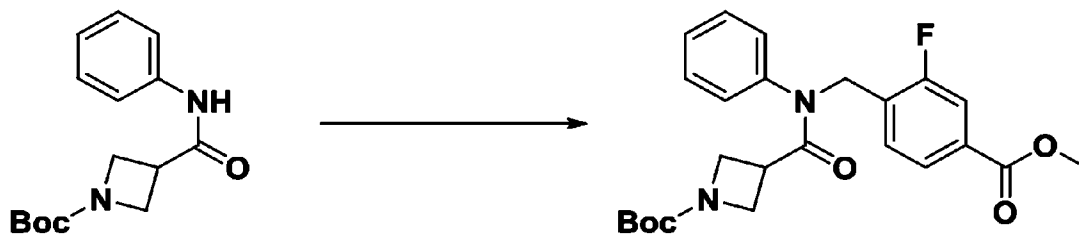
[515] 실시예 47: 화합물 11232의 합성,

N-(2-플루오로-4-(5-(트라이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)벤질)-1-메틸-N-페닐아제티딘-3-카복스아마이드

[516] [단계 1] tert-뷰틸

3-((2-플루오로-4-(메톡시카보닐)벤질)(페닐)카바모일)아제티딘-1-카복실레이트의 합성

[517]



[518] 실시예 8의 단계 1에서 제조된 tert-뷰틸

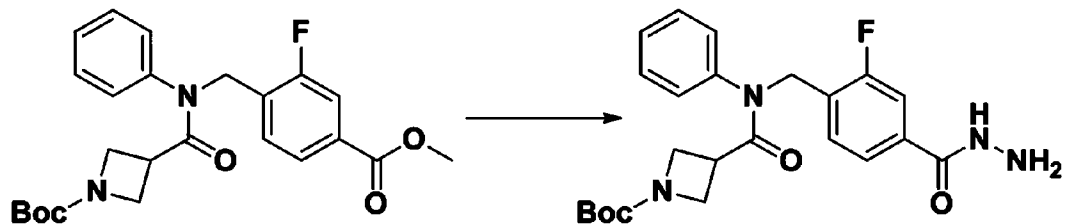
3-(페닐카바모일)아제티딘-1-카복실레이트(2.000 g, 7.237 mmol)를

테트라하이드로퓨란(80 mL)에 녹이고 온도를 0 °C로 유지하면서 소듐 하이드라이드(60.00 %, 0.579 g, 14.475 mmol)를 천천히 가하고 20 분 동안 교반한 후, 메틸 4-(브로모메틸)-3-플루오로벤조에이트(2.146 g, 8.685 mmol)를 첨가하고 50 °C에서 12 시간 동안 추가적으로 교반하여 온도를 실온으로 낮춘 후, 0 °C에서 반응 혼합물에 물(20 mL)을 가하고 5 분 동안 교반하여 반응을 종료하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO₂, 80 g 카트리지; 에틸아세테이트/헥세인 = 5 % 에서 50 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(2.800 g, 87.4 %)을 무색 오일 형태로 얻었다.

[519] [단계 2] tert-뷰틸

3-((2-플루오로-4-(하이드라진카보닐)벤질)(페닐)카바모일)아제티딘-1-카복실레이트의 합성

[520]



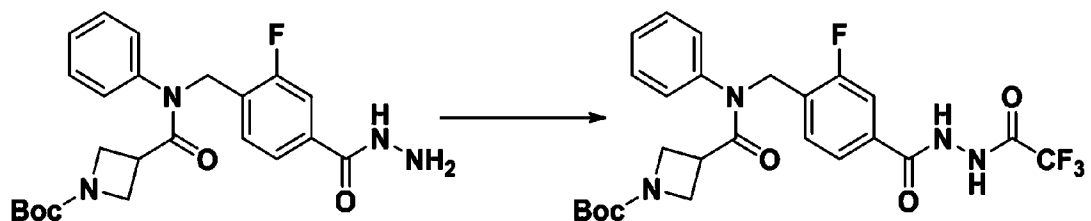
[521] 단계 1에서 제조된 tert-뷰틸

3-((2-플루오로-4-(메톡시카보닐)벤질)(페닐)카바모일)아제티딘-1-카복실레이트(2.500 g, 5.650 mmol)와 하이드라진 모노하이드레이트(5.481 mL, 112.997 mmol)를 실온에서 에탄올(100 mL)에 섞은 혼합물을 12 시간 동안 가열환류한 후 실온으로 낮추고, 반응 혼합물을 감압 하에서 용매를 제거하여 얻어진 농축물에 물을 붓고 다이클로로메테인으로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 표제 화합물을 추가적인 정제과정 없이 사용하였다(2.400 g, 96.0 %, 백색 고체).

[522] [단계 3] tert-뷰틸

3-((2-플루오로-4-(2-(2,2,2-트라이플루오로아세틸)하이드라진-1-카보닐)벤질)(페닐)카바모일)아제티딘-1-카복실레이트의 합성

[523]



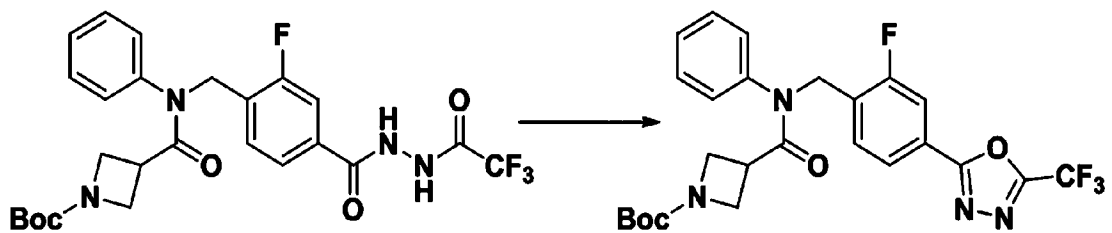
[524] 단계 2에서 제조된 tert-뷰틸

3-((2-플루오로-4-(하이드라진카보닐)벤질)(페닐)카바모일)아제티딘-1-카복실레이트(1.200 g, 2.712 mmol)와 트라이에틸아민(0.454 mL, 3.254 mmol)를 실온에서 다이클로로메테인(50 mL)에 녹인 용액에 트라이플루오로아세트산 무수물(0.415 mL, 2.983 mmol)을 가하고 같은 온도에서 4 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 포화 염화 암모늄 수용액을 붓고 다이클로로메테인으로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 표제 화합물을 추가적인 정제과정 없이 사용하였다(1.400 g, 95.9 %, 무색 오일).

[525] [단계 4] tert-뷰틸

3-((2-플루오로-4-(5-(트라이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)벤질)(페닐)카바모일)아제티딘-1-카복실레이트의 합성

[526]



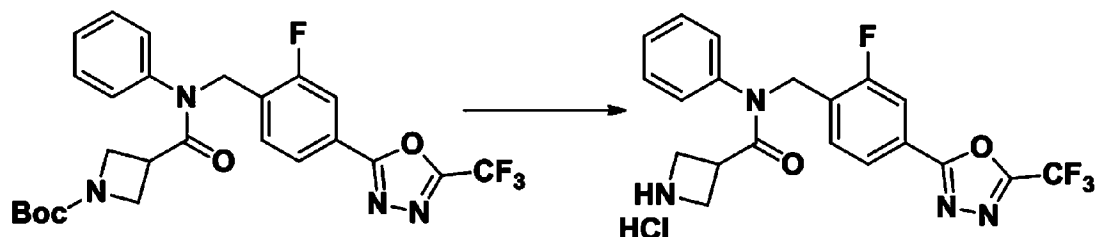
[527] 단계 3에서 제조된 tert-뷰틸

3-((2-플루오로-4-(2-(2,2,2-트라이플루오로아세틸)하이드라진-1-카보닐)벤질)(페닐)카바모일)아제티딘-1-카복실레이트(1.400 g, 2.600 mmol)와 1-메톡시-N-트라이에틸암모니오설폰일-메탄이미데이트(Burgess reagent, 0.929 g, 3.900 mmol)를 실온에서 테트라하이드로퓨란(100 mL)에 섞은 혼합물을 12 시간 동안 가열환류한 후 실온으로 낮추고, 반응 혼합물을 감압 하에서 용매를 제거한 후, 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO_2 , 80 g 카트리지; 에틸아세테이트/헥세인 = 10 % 에서 30 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(0.800 g, 59.1 %)을 백색 고체 형태로 얻었다.

[528] [단계 5]

N-(2-플루오로-4-(5-(트라이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)벤질)-N-페닐아제티딘-3-카복스아마이드 하이드로클로라이드의 합성

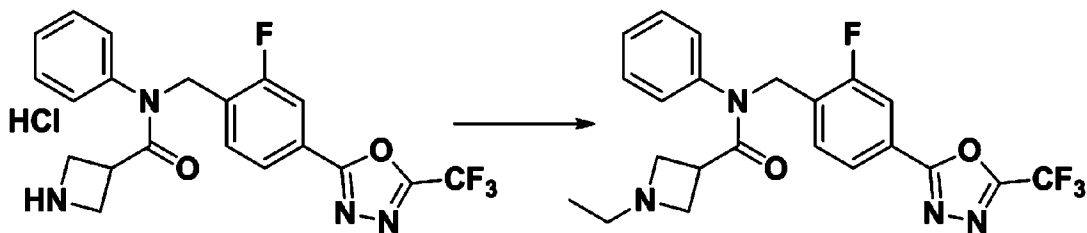
[529]



[530] 단계 4에서 제조된 tert-뷰틸

3-((2-플루오로-4-(5-(트라이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)벤질)(페닐)카바모일)아제티딘-1-카복실레이트(0.800 g, 1.537 mmol)를 실온에서

[532]



[538] 실시예 47의 단계 5에서 제조된

N-(2-플루오로-4-(5-(트라이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)벤질)-N-페닐아제티딘-3-카복스아마이드 하이드로클로라이드(0.050 g, 0.109 mmol)와 아세트알데하이드(0.009 mL, 0.164 mmol)를 실온에서 (10 mL)에 녹인 용액에 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(0.035 g, 0.164 mmol)를 가하고 같은 온도에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO_2 , 4 g 카트리지; 메탄올/다이클로로메테인 = 0 % 에서 20 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(0.015 g, 30.6 %)을 갈색 고체 형태로 얻었다.

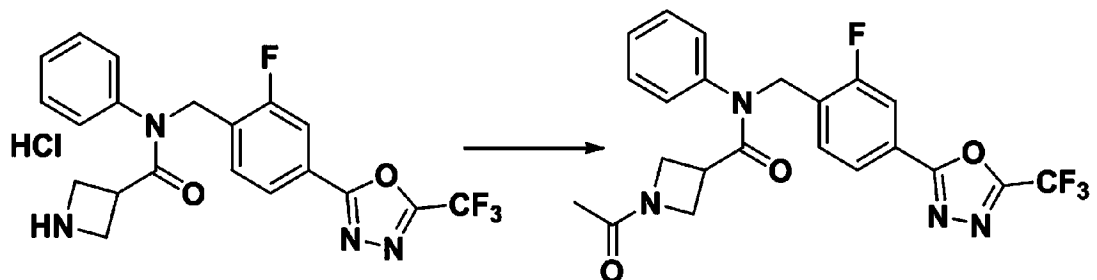
[539] ^1H NMR (CDCl_3 , 700 MHz) δ 7.88 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz), 7.72 (t, 1H, $J = 15.3$ Hz), 7.58 (t, 1H, $J = 6.9$ Hz), 7.40 (d, 3H, $J = 39.7$ Hz), 6.96 (t, 2H, $J = 20.0$ Hz), 5.11 4.95 (m, 2H), 3.40 (d, 5H, $J = 67.9$ Hz), 2.62 (d, 2H, $J = 4.5$ Hz), 0.95 (d, 3H, $J = 71.5$ Hz); LRMS (ES) m/z 449.3 ($\text{M}^+ + 1$).

[540]

[541] 실시예 49: 화합물 11234의 합성,

1-아세틸-N-(2-플루오로-4-(5-(트라이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)벤질)-N-페닐아제티딘-3-카복스아마이드

[542]



[543] 실시예 47의 단계 5에서 제조된

N-(2-플루오로-4-(5-(트라이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)벤질)-N-페닐아제티딘-3-카복스아마이드 하이드로클로라이드(0.050 g, 0.109 mmol)와 N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.038 mL, 0.219 mmol)을 실온에서 다이클로로메테인(10 mL)에 녹인 용액에 아세틸 클로라이드(0.009 mL, 0.120 mmol)를 가하고 같은 온도에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO_2 , 4 g 카트리지; 다이클로로메테인/메탄올 = 0 % 에서 20 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(0.027 g, 53.3 %)을 황색 고체 형태로 얻었다.

[544] ^1H NMR (CDCl_3 , 700 MHz) δ 7.94 - 7.83 (m, 1H), 7.75 (t, 1H, $J = 9.4$ Hz), 7.62 -

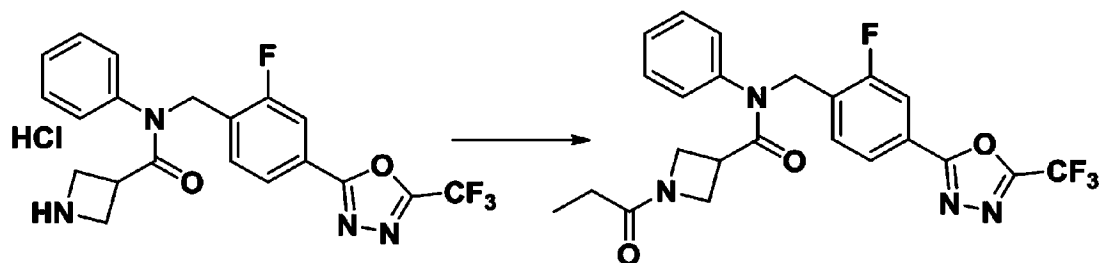
7.54 (m, 1H), 7.39 (s, 3H), 6.99 (d, 2H, $J = 5.4$ Hz), 5.08 (s, 2H), 4.47 (t, 1H, $J = 7.0$ Hz), 4.08 - 4.01 (m, 1H), 3.94 (t, 1H, $J = 8.4$ Hz), 3.70 (t, 1H, $J = 9.5$ Hz), 3.38 - 3.27 (m, 1H), 1.84 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 463.3 ($M^+ + 1$).

[545]

[546] 실시예 50: 화합물 11235의 합성,

N-(2-플루오로-4-(5-(트라이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)벤질)-N-페닐-1-프로피오닐아제티딘-3-카복스아마이드

[547]



[548] 실시예 47의 단계 5에서 제조된

N-(2-플루오로-4-(5-(트라이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)벤질)-N-페닐아제티딘-3-카복스아마이드 하이드로클로라이드(0.050 g, 0.109 mmol)와 N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.038 mL, 0.219 mmol)을 실온에서 (10 mL)에 녹인 용액에 프로피오닐 클로라이드(0.011 mL, 0.120 mmol)를 가하고 같은 온도에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO_2 , 4 g 카트리지; 메탄올/다이클로로메테인 = 0 % 에서 20 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(0.012 g, 23.0 %)을 백색 고체 형태로 얻었다.

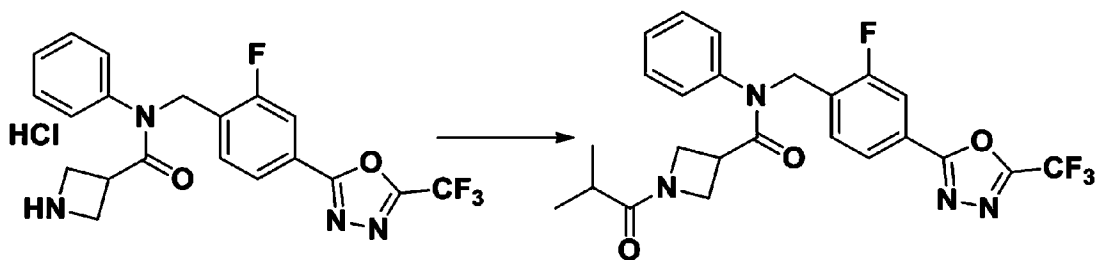
[549] ^1H NMR (CDCl_3 , 700 MHz) δ 7.87 (dd, 1H, $J = 23.0, 10.1$ Hz), 7.75 (d, 1H, $J = 9.5$ Hz), 7.61 (dt, 1H, $J = 15.0, 7.6$ Hz), 7.44 - 7.34 (m, 3H), 7.00 (d, 2H, $J = 5.7$ Hz), 5.13 - 5.02 (m, 2H), 4.41 (d, 1H, $J = 76.8$ Hz), 3.92 (dd, 2H, $J = 97.6, 59.0$ Hz), 3.69 (dd, 1H, $J = 59.2, 21.2$ Hz), 3.40 - 3.28 (m, 1H), 2.11 (d, 2H, $J = 51.5$ Hz), 1.13 - 1.05 (m, 3H); LRMS (ES) m/z 477.2 ($M^+ + 1$).

[550]

[551] 실시예 51: 화합물 11236의 합성,

N-(2-플루오로-4-(5-(트라이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)벤질)-1-아이소부티릴-N-페닐아제티딘-3-카복스아마이드

[552]



[553] 실시예 47의 단계 5에서 제조된

N-(2-플루오로-4-(5-(트라이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)벤질)-N-페닐아제티딘-3-카복사마이드 하이드로클로라이드(0.050 g, 0.109 mmol)와 N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.038 mL, 0.219 mmol)을 실온에서 다이클로로메테인(10 mL)에 녹인 용액에 아이소부틸릴 클로라이드(0.013 mL, 0.120 mmol)를 가하고 같은 온도에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO_2 , 4 g 카트리지; 메탄올/다이클로로메테인 = 0 % 에서 20 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(0.036 g, 67.1 %)을 백색 고체 형태로 얻었다.

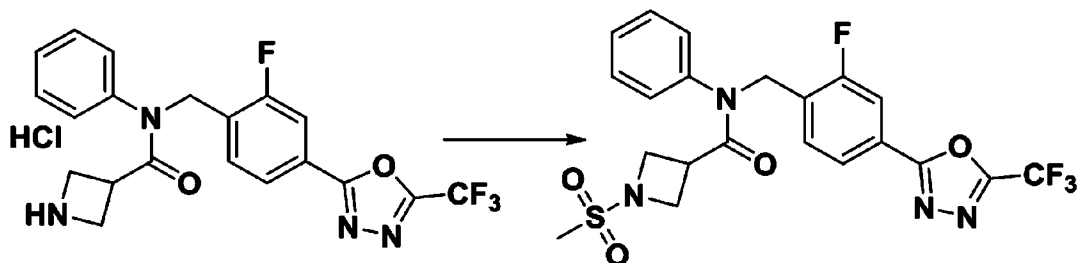
[554] ^1H NMR (CDCl_3 , 700 MHz) δ 7.87 (t, 1H, $J = 10.4$ Hz), 7.74 (d, 1H, $J = 9.6$ Hz), 7.61 (dt, 1H, $J = 29.5, 7.6$ Hz), 7.45 - 7.33 (m, 3H), 6.98 (dd, 2H, $J = 28.1, 7.6$ Hz), 5.15 - 4.97 (m, 2H), 4.38 (dd, 1H, $J = 60.8, 56.4$ Hz), 4.14 - 3.57 (m, 3H), 3.39 - 3.28 (m, 1H), 2.45 - 2.32 (m, 1H), 1.07 (s, 6H); LRMS (ES) m/z 491.3 ($\text{M}^+ + 1$).

[555]

[556] 실시예 52: 화합물 11237의 합성,

N-(2-플루오로-4-(5-(트라이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)벤질)-1-(메틸설포닐)-N-페닐아제티딘-3-카복사마이드

[557]



[558] 실시예 47의 단계 5에서 제조된

N-(2-플루오로-4-(5-(트라이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)벤질)-N-페닐아제티딘-3-카복사마이드 하이드로클로라이드(0.050 g, 0.109 mmol)와 N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.038 mL, 0.219 mmol)을 실온에서 다이클로로메테인(10 mL)에 녹인 용액에 메테인설포닐 클로라이드(0.009 mL, 0.120 mmol)를 가하고 같은 온도에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에

물을 붓고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO_2 , 4 g 카트리지; 메탄올/다이클로로메테인 = 0 % 에서 20 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(0.026 g, 47.7 %)을 백색 고체 형태로 얻었다.

[559] ^1H NMR (CDCl_3 , 700 MHz) δ 7.89 (t, 1H, $J = 9.1$ Hz), 7.75 (d, 1H, $J = 9.4$ Hz), 7.57 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.40 (d, 3H, $J = 1.5$ Hz), 6.98 (d, 2H, $J = 3.7$ Hz), 5.08 (s, 2H), 4.13 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz), 3.70 (t, 2H, $J = 8.3$ Hz), 3.36 (p, 1H, $J = 7.9$ Hz), 2.91 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 499.2 ($\text{M}^+ + 1$).

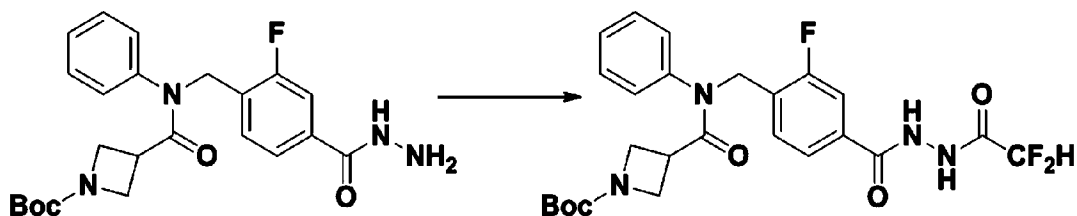
[560]

[561] 실시예 53: 화합물 11238의 합성,
N-(4-(5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)-2-플루오로벤질)-1-메틸-N-페닐아제티딘-3-카복스아마이드

[562] [단계 1] tert-부틸

3-((4-(2-(2,2-다이플루오로아세틸)하이드라진-1-카보닐)-2-플루오로벤질)(페닐)카바모일)아제티딘-1-카복실레이트의 합성

[563]



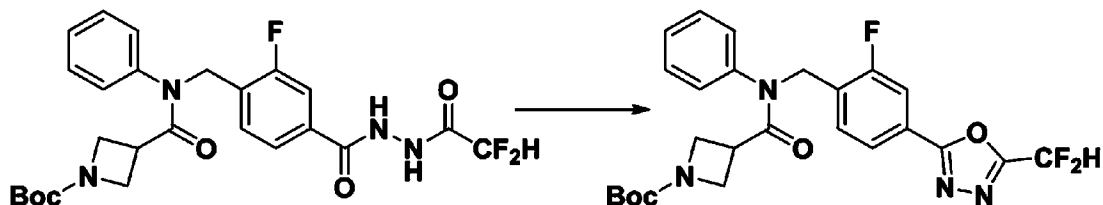
[564] 실시예 47의 단계 2에서 제조된 tert-부틸

3-((2-플루오로-4-(하이드라진카보닐)벤질)(페닐)카바모일)아제티딘-1-카복실레이트(1.200 g, 2.712 mmol)와 트라이에틸아민(0.454 mL, 3.254 mmol)을 실온에서 다이클로로메테인(50 mL)에 녹인 용액에 다이플루오로아세트산 무수물(0.371 mL, 2.983 mmol)을 가하고 같은 온도에서 4 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 포화 염화 암모늄 수용액을 붓고 다이클로로메테인으로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 표제 화합물을 추가적인 정제과정 없이 사용하였다(1.400 g, 99.2 %, 무색 오일).

[565] [단계 2] tert-부틸

3-((4-(5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)-2-플루오로벤질)(페닐)카바모일)아제티딘-1-카복실레이트의 합성

[566]

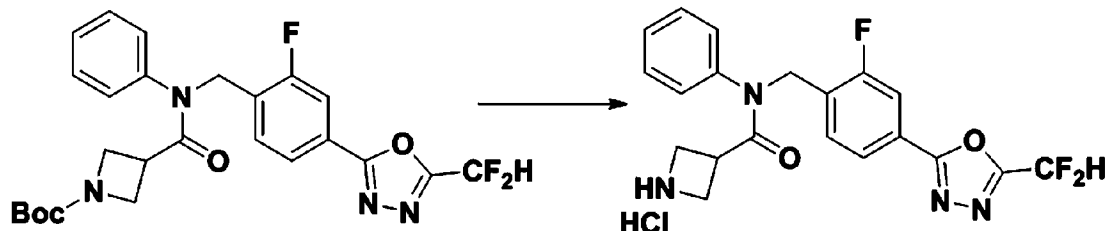


- [567] 단계 1에서 제조된 tert-부틸 3-((4-(2-(2,2-다이플루오로아세틸)하이드라진-1-카보닐)-2-플루오로벤질)(페닐)카바모일)아제티딘-1-카복실레이트(1.400 g, 2.690 mmol)와 1-메톡시-N-트라이에틸암모니오설폰일-메탄이미데이트(Burgess reagent, 0.961 g, 4.035 mmol)를 실온에서 테트라하이드로퓨란(100 mL)에 섞은 혼합물을 12 시간 동안 가열환류한 후 실온으로 낮추고, 반응 혼합물을 감압 하에서 용매를 제거한 후, 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO_2 , 80 g 카트리지; 에틸아세테이트/헥세인 = 10 % 에서 30 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(0.700 g, 51.8 %)을 백색 고체 형태로 얻었다.

[568] [단계 3]

N-(4-(5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)-2-플루오로벤질)-N-페닐아제티딘-3-카복스아마이드 하이드로클로라이드의 합성

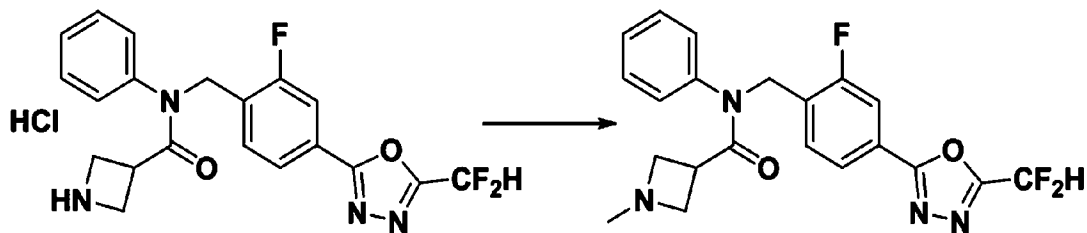
[569]



- [570] 단계 2에서 제조된 tert-부틸 3-((4-(5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)-2-플루오로벤질)(페닐)카바모일)아제티딘-1-카복실레이트(0.700 g, 1.393 mmol)를 실온에서 다이클로로메테인(50 mL)에 녹인 용액에 염산(4.00 M solution in dioxane, 1.741 mL, 6.965 mmol)을 첨가하고 같은 온도에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 용매를 제거한 후, 농축물에 다이에틸에터(50 mL)를 부어 현탁시키고 여과한 후 얻어진 고체를 다이에틸에터로 세척 및 건조하여 표제 화합물(0.600 g, 98.1 %)을 백색 고체 형태로 얻었다.

[571] [단계 4] 화합물 11238의 합성

[572]



[573] 단계 3에서 제조된

N-(4-(5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)-2-플루오로벤질)-N-페닐아제티딘-3-카복스아마이드 하이드로클로라이드(0.050 g, 0.114 mmol)와 폼알데하이드(37.00 % solution in water, 0.013 mL, 0.171 mmol)를 실온에서 다이클로로메테인(10 mL)에 녹인 용액에 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(0.036 g, 0.171 mmol)를 가하고 같은 온도에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO_2 , 4 g 카트리지; 메탄올/다이클로로메테인 = 0 % 에서 20 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(0.010 g, 21.1 %)을 백색 고체 형태로 얻었다.

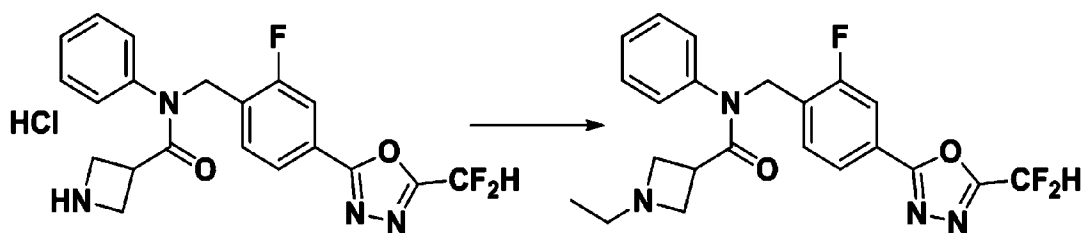
[574] ^1H NMR (CDCl_3 , 700 MHz) δ 7.88 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.73 (d, 1H, $J = 9.6$ Hz), 7.61 - 7.53 (m, 1H), 7.35 (t, 3H, $J = 9.7$ Hz), 7.15 (d, 1H, $J = 6.8$ Hz), 6.97 (dd, 2H, $J = 29.0, 22.5$ Hz), 5.11 - 4.97 (m, 2H), 3.24 (dd, 4H, $J = 67.4, 30.6$ Hz), 2.32 (s, 3H), 2.00 1.68 (m, 1H); LRMS (ES) m/z 417.3 ($\text{M}^+ + 1$).

[575]

[576] 실시예 54: 화합물 11239의 합성,

N-(4-(5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)-2-플루오로벤질)-1-에틸-N-페닐아제티딘-3-카복스아마이드

[577]



[578] 실시예 53의 단계 3에서 제조된

N-(4-(5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)-2-플루오로벤질)-N-페닐아제티딘-3-카복스아마이드 하이드로클로라이드(0.050 g, 0.114 mmol)와 아세트알데하이드(0.010 mL, 0.171 mmol)를 실온에서 다이클로로메테인(10 mL)에 녹인 용액에 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(0.036 g, 0.171 mmol)를 가하고 같은 온도에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO_2 , 4 g 카트리지; 메탄올/다이클로로메테인 = 0 % 에서 20 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(0.017 g, 34.7 %)을 황색 고체 형태로 얻었다.

[579] ^1H NMR (CDCl_3 , 700 MHz) δ 7.91 - 7.83 (m, 1H), 7.74 (d, 1H, $J = 9.7$ Hz), 7.57 -

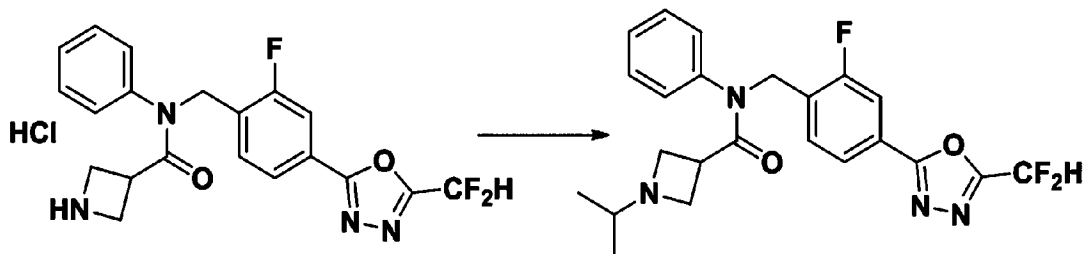
7.49 (m, 1H), 7.44 7.34 (m, 3H), 7.02 - 6.83 (m, 3H), 5.10 - 4.99 (m, 2H), 3.71 - 3.59 (m, 2H), 3.52 (dd, 2H, $J = 19.3, 11.2$ Hz), 3.49 - 3.37 (m, 1H), 2.84 - 2.72 (m, 2H), 1.13 - 1.00 (m, 3H); LRMS (ES) m/z 431.3 ($M^+ + 1$).

[580]

[581] 실시예 55: 화합물 11240의 합성,

N-(4-(5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)-2-플루오로벤질)-1-아이소프로필-N-페닐아제티딘-3-카복스아마이드

[582]



[583] 실시예 53의 단계 3에서 제조된

N-(4-(5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)-2-플루오로벤질)-N-페닐아제티딘-3-카복스아마이드 하이드로클로라이드(0.050 g, 0.114 mmol)와 아세톤(0.013 mL, 0.171 mmol)를 실온에서 다이클로로메테인(10 mL)에 녹인 용액에 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(0.036 g, 0.171 mmol)를 가하고 같은 온도에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO_2 , 4 g 카트리지; 메탄올/다이클로로메테인 = 0 % 에서 20 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(0.025 g, 49.4 %)을 황색 고체 형태로 얻었다.

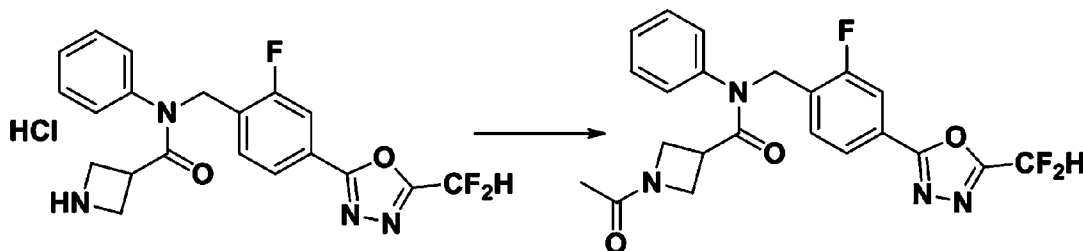
[584] ^1H NMR (CDCl_3 , 700 MHz) δ 7.92 - 7.82 (m, 1H), 7.73 (t, 1H, $J = 8.8$ Hz), 7.54 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.38 (d, 3H, $J = 5.3$ Hz), 7.04 - 6.82 (m, 3H), 5.03 (d, 2H, $J = 21.2$ Hz), 3.63 - 3.34 (m, 5H), 2.80 - 2.67 (m, 1H), 1.03 (t, 6H, $J = 7.8$ Hz); LRMS (ES) m/z 445.3 ($M^+ + 1$).

[585]

[586] 실시예 56: 화합물 11241의 합성,

1-아세틸-N-(4-(5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)-2-플루오로벤질)-N-페닐아제티딘-3-카복스아마이드

[587]



[588] 실시예 53의 단계 3에서 제조된

N-(4-(5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)-2-플루오로벤질)-N-페닐아제티딘-3-카복스아마이드 하이드로클로라이드(0.050 g, 0.114 mmol)와 N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.039 mL, 0.228 mmol)를 실온에서 다이클로로메테인(10 mL)에 녹인 용액에 아세틸 클로라이드(0.009 mL, 0.125 mmol)를 가하고 같은 온도에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO_2 , 4 g 카트리지; 메탄올/다이클로로메테인 = 0 % 에서 20 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(0.014 g, 27.6 %)을 황색 고체 형태로 얻었다.

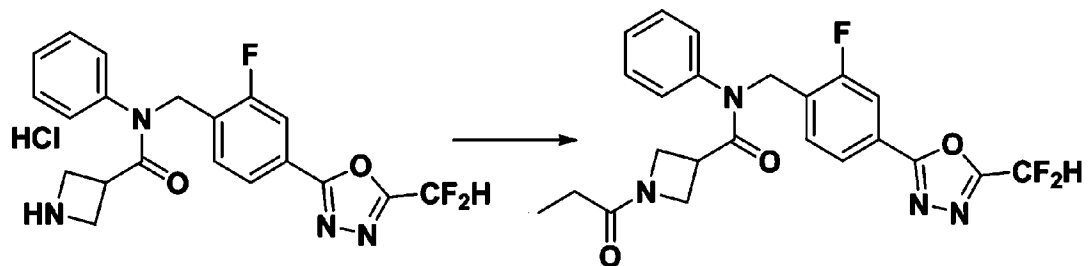
[589] ^1H NMR (CDCl_3 , 700 MHz) δ 7.88 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 7.73 (t, 1H, $J = 12.4$ Hz), 7.58 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.39 (d, 3H, $J = 5.2$ Hz), 7.01 - 6.82 (m, 3H), 5.10 - 5.05 (m, 2H), 4.48 (t, 1H, $J = 7.1$ Hz), 4.09 - 4.01 (m, 1H), 3.94 (t, 1H, $J = 8.3$ Hz), 3.70 (t, 1H, $J = 9.3$ Hz), 3.36 - 3.27 (m, 1H), 1.50 1.43 (m, 3H); LRMS (ES) m/z 445.3 ($\text{M}^+ + 1$).

[590]

[591] 실시예 57: 화합물 11242의 합성,

N-(4-(5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)-2-플루오로벤질)-N-페닐-1-프로피오닐아제티딘-3-카복스아마이드

[592]



[593] 실시예 53의 단계 3에서 제조된

N-(4-(5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)-2-플루오로벤질)-N-페닐아제티딘-3-카복스아마이드 하이드로클로라이드(0.050 g, 0.114 mmol)와 N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.039 mL, 0.228 mmol)를 실온에서 다이클로로메테인(10 mL)에 녹인 용액에 프로피오닐 클로라이드(0.011 mL, 0.125 mmol)를 가하고 같은 온도에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO_2 , 4 g 카트리지; 메탄올/다이클로로메테인 = 0 % 에서 20 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(0.017 g, 32.5 %)을 황색 고체 형태로 얻었다.

[594] ^1H NMR (CDCl_3 , 700 MHz) δ 7.88 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 7.74 (d, 1H, $J = 9.7$ Hz),

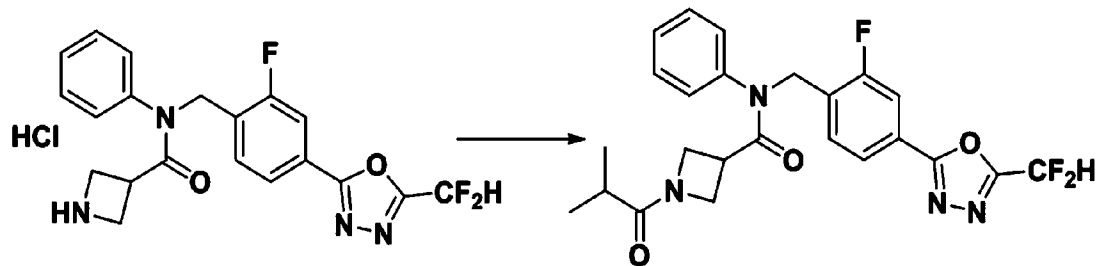
7.57 (dd, 1H, $J = 19.2, 11.7$ Hz), 7.40 (dd, 3H, $J = 16.9, 7.9$ Hz), 7.03 - 6.83 (m, 3H), 5.08 (s, 2H), 4.56 - 4.32 (m, 1H), 4.03 (ddd, 4H, $J = 153.6, 33.8, 26.6$ Hz), 3.36 - 3.28 (m, 1H), 2.89 - 2.80 (m, 1H), 2.07 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz), 1.10 (t, 3H, $J = 7.6$ Hz); LRMS (ES) m/z 459.3 ($M^{+}+1$).

[595]

[596] 실시예 58: 화합물 11243의 합성,

N-(4-(5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)-2-플루오로벤질)-1-아이소뷰티릴-N-페닐아제티딘-3-카복스아마이드

[597]



[598] 실시예 53의 단계 3에서 제조된

N-(4-(5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)-2-플루오로벤질)-N-페닐아제티딘-3-카복스아마이드 하이드로클로라이드(0.050 g, 0.114 mmol)와 N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.039 mL, 0.228 mmol)을 실온에서 다이클로로메테인(10 mL)에 녹인 용액에 아이소뷰티릴 클로라이드(0.013 mL, 0.125 mmol)를 가하고 같은 온도에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO_2 , 4 g 카트리지; 메탄올/다이클로로메테인 = 0 % 에서 20 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(0.023 g, 42.7 %)을 백색 고체 형태로 얻었다.

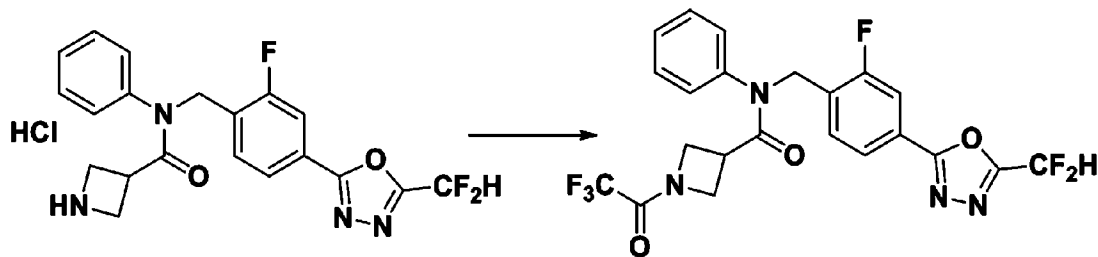
[599] ^1H NMR (CDCl_3 , 700 MHz) δ 7.88 (dd, 1H, $J = 8.0, 1.2$ Hz), 7.74 (dd, 1H, $J = 9.7, 1.1$ Hz), 7.61 - 7.54 (m, 1H), 7.39 (dt, 3H, $J = 11.8, 4.2$ Hz), 7.02 - 6.83 (m, 3H), 5.14 - 4.97 (m, 2H), 4.50 (s, 1H), 4.00 (d, 2H, $J = 56.0$ Hz), 3.74 - 3.61 (m, 1H), 3.38 - 3.24 (m, 1H), 2.43 - 2.34 (m, 1H), 1.07 (d, 6H, $J = 25.4$ Hz); LRMS (ES) m/z 473.3 ($M^{+}+1$).

[600]

[601] 실시예 59: 화합물 11244의 합성,

N-(4-(5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)-2-플루오로벤질)-N-페닐-1-(2,2,2-트라이플루오로아세틸)아제티딘-3-카복스아마이드

[602]



[603] 실시예 53의 단계 3에서 제조된

N-(4-(5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)-2-플루오로벤질)-N-페닐아제티딘-3-카복스아마이드 하이드로클로라이드(0.050 g, 0.114 mmol)와 N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.039 mL, 0.228 mmol)을 실온에서 다이클로로메테인(10 mL)에 녹인 용액에 2,2,2-트라이플루오로아세트산 무수물(0.018 mL, 0.125 mmol)을 가하고 같은 온도에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 농축물을 크로마토그래피법(SiO_2 plate, 20 x 20 x 1 mm; 메탄올/다이클로로메테인 = 10 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(0.005 g, 8.8 %)을 백색 고체 형태로 얻었다.

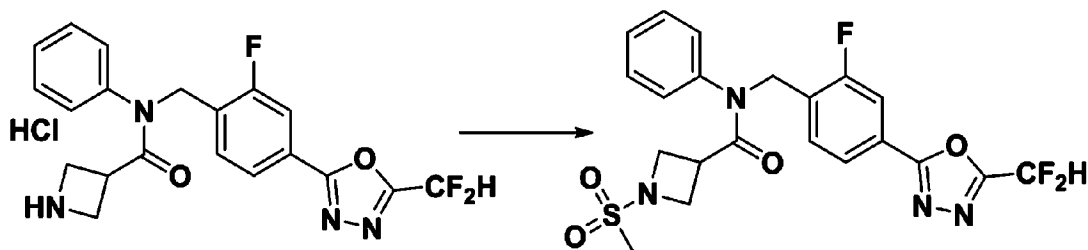
[604] ^1H NMR (CDCl_3 , 700 MHz) δ 7.89 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 7.76 (d, 1H, $J = 9.6$ Hz), 7.57 (dd, 1H, $J = 15.6, 8.0$ Hz), 7.42 (d, 3H, $J = 3.2$ Hz), 7.02 6.83 (m, 3H), 5.13 - 5.07 (m, 2H), 4.74 - 4.67 (m, 1H), 4.30 - 4.24 (m, 1H), 4.19 (t, 1H, $J = 9.1$ Hz), 3.87 (t, 1H, $J = 9.8$ Hz), 3.47 (dt, 1H, $J = 22.3, 7.9$ Hz); LRMS (ES) m/z 499.1 ($\text{M}^+ + 1$).

[605]

[606] 실시예 60: 화합물 11245의 합성,

N-(4-(5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)-2-플루오로벤질)-1-(메틸설포닐)-N-페닐아제티딘-3-카복스아마이드

[607]



[608] 실시예 53의 단계 3에서 제조된

N-(4-(5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)-2-플루오로벤질)-N-페닐아제티딘-3-카복스아마이드 하이드로클로라이드(0.050 g, 0.114 mmol)와 N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.040 mL, 0.228 mmol)을 실온에서 다이클로로메테인(10 mL)에 녹인 용액에 메테인설포닐 클로라이드(0.010 mL, 0.125 mmol)를 가하고 같은 온도에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에

물을 붓고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO_2 , 4 g 카트리지; 메탄올/다이클로로메테인 = 0 % 에서 20 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(0.013 g, 23.7 %)을 백색 고체 형태로 얻었다.

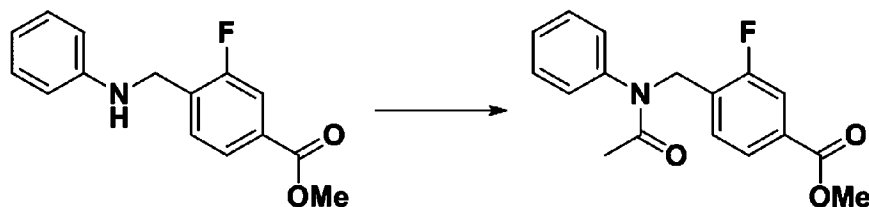
[609] ^1H NMR (CDCl_3 , 700 MHz) δ 7.88 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 7.75 (d, 1H, $J = 9.6$ Hz), 7.55 (dd, 1H, $J = 18.1, 10.7$ Hz), 7.40 (d, 3H, $J = 1.6$ Hz), 7.02 - 6.84 (m, 3H), 5.07 (d, 2H, $J = 14.4$ Hz), 4.14 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz), 3.71 (t, 2H, $J = 8.3$ Hz), 3.39 3.32 (m, 1H), 2.91 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 481.2 ($\text{M}^+ + 1$).

[610]

[611] 실시예 61: 화합물 11246의 합성,
N-(2-플루오로-4-(5-(트라이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)벤질)-N-페닐아세트아마이드

[612] [단계 1] 메틸 3-플루오로-4-((N-페닐아세트아미도)메틸)벤조에이트의 합성

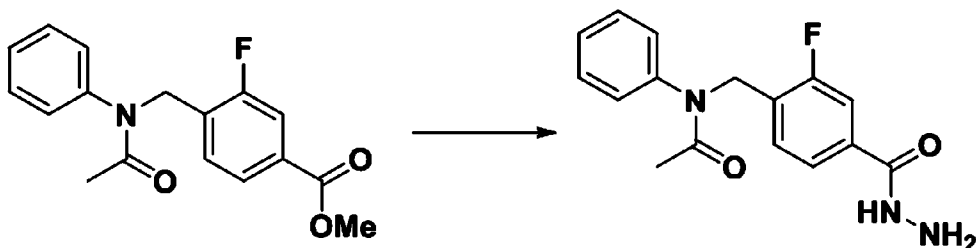
[613]



[614] 메틸 3-플루오로-4-((페닐아미노)메틸)벤조에이트(0.150 g, 0.579 mmol)와 N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.199 mL, 1.157 mmol)을 실온에서 다이클로로메테인(10 mL)에 녹인 용액에 아세틸 클로라이드(0.045 mL, 0.636 mmol)를 가하고 같은 온도에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO_2 , 4 g 카트리지; 에틸아세테이트/헥세인 = 0 % 에서 80 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(0.158 g, 90.6 %)을 무색 오일 형태로 얻었다.

[615] [단계 2] N-(2-플루오로-4-(하이드라진카보닐)벤질)-N-페닐아세트아마이드의 합성

[616]



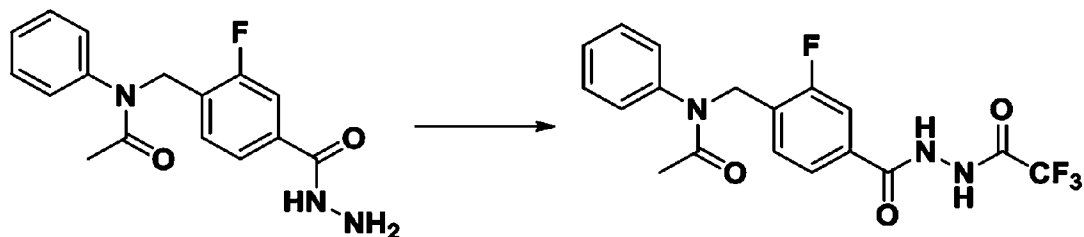
[617] 단계 1에서 제조된 메틸

3-플루오로-4-((N-페닐아세트아미도)메틸)벤조에이트(0.158 g, 0.524 mmol)와 산화 질소(0.495 mL, 10.487 mmol)를 실온에서 에탄올(10 mL)에 섞은 혼합물을 5 시간 동안 가열환류한 후 실온으로 낮추고, 반응 혼합물에 물을 붓고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 표제 화합물을 추가적인 정제과정 없이 사용하였다(0.150 g, 94.9 %, 무색 오일)

[618] [단계 3]

N-(2-플루오로-4-(2-(2,2,2-트라이플루오로아세틸)하이드라진-1-카보닐)벤질)-N-페닐아세트아마이드의 합성

[619]

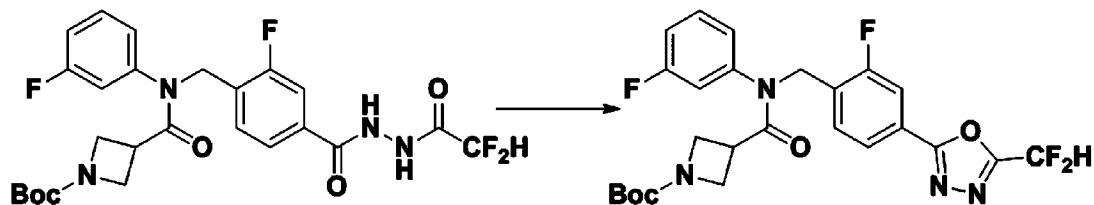


[620] 단계 2에서 제조된

N-(2-플루오로-4-(하이드라진카보닐)벤질)-N-페닐아세트아마이드(0.075 g, 0.249 mmol)와 트라이에틸아민(0.069 mL, 0.498 mmol)을 실온에서 다이클로로메테인(10 mL)에 녹인 용액에 트라이플루오로아세트산 무수물(0.042 mL, 0.299 mmol)을 가하고 같은 온도에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 표제 화합물을 추가적인 정제과정 없이 사용하였다(0.090 g, 91.0 %, 무색 오일).

[621] [단계 4] 화합물 11246의 합성

[622]



[623] 단계 3에서 제조된

N-(2-플루오로-4-(2-(2,2,2-트라이플루오로아세틸)하이드라진-1-카보닐)벤질)-N-페닐아세트아마이드(0.090 g, 0.227 mmol)와 1-메톡시-N-트라이에틸암모니오설폰일-메탄이미데이트(Burgess reagent, 0.081 g, 0.340 mmol)를 다이클로로메테인(10 mL)에 섞고 마이크로파를 조사하여 150 °C에서 30 분 동안 가열한 후, 온도를 실온으로 낮추어 반응을 종료하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨

수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO_2 , 4 g 카트리지; 에틸아세테이트/헥세인 = 0 % 에서 80 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(0.004 g, 4.7 %)을 무색 오일 형태로 얻었다.

[624] ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.84 (dd, 1H, $J = 8.0, 1.6$ Hz), 7.68 (dd, 1H $J = 9.7, 1.4$ Hz), 7.60 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.36 - 7.28 (m, 3H), 7.05 (dd, 2H, $J = 7.9, 1.4$ Hz), 5.03 (s, 2H), 1.91 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 380.2 ($\text{M}^+ + 1$).

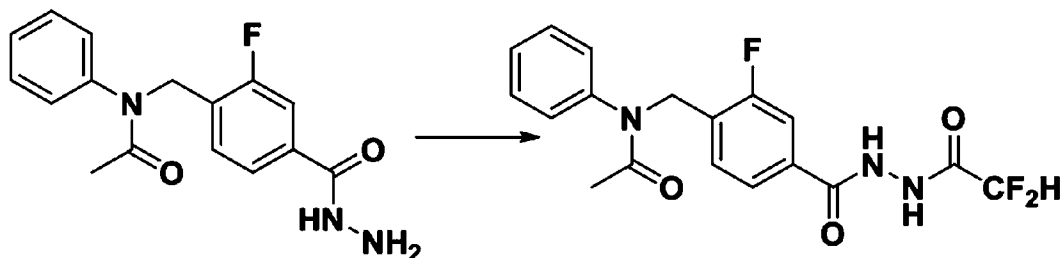
[625]

[626] 실시예 62: 화합물 11247의 합성,
N-(4-(5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)-2-플루오로벤질)-N-페닐 아세트아마이드

[627] [단계 1]

N-(4-(2-(2,2-다이플루오로아세틸)하이드라진-1-카보닐)-2-플루오로벤질)-N-페닐 아세트아마이드의 합성

[628]

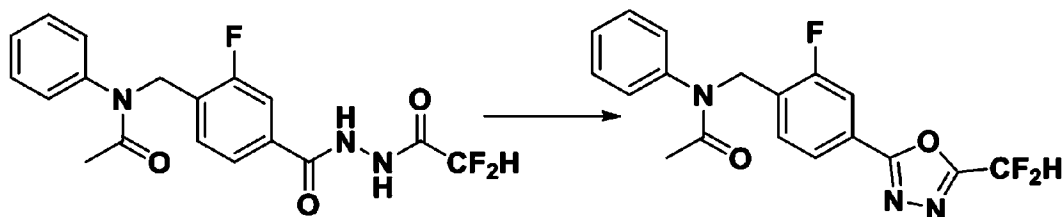


[629] 실시예 61의 단계 2에서 제조된

N-(2-플루오로-4-(하이드라진카보닐)벤질)-N-페닐아세트아마이드(0.075 g, 0.249 mmol)와 트라이에틸아민(0.069 mL, 0.498 mmol)을 실온에서 다이클로로메테인(10 mL)에 녹인 용액에 2,2-다이플루오로아세트산 무수물(0.032 mL, 0.299 mmol)을 가하고 같은 온도에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 표제 화합물을 추가적인 정제과정 없이 사용하였다(0.093 g, 98.5 %, 무색 오일).

[630] [단계 2] 화합물 11247의 합성

[631]



[632] 단계 1에서 제조된

N-(4-(2-(2,2-다이플루오로아세틸)하이드라진-1-카보닐)-2-플루오로벤질)-N-페닐아세트아마이드(0.093 g, 0.245 mmol)와

1-메톡시-N-트라이에틸암모니오설펜일-메탄이미데이트(Burgess reagent, 0.088 g, 0.368 mmol)를 다이클로로메테인(10 mL)에 섞고 마이크로파를 조사하여 150 °C에서 30 분 동안 가열한 후, 온도를 실온으로 낮추어 반응을 종료하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO_2 , 4 g 카트리지; 에틸아세테이트/헥세인 = 0 % 에서 80 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(0.005 g, 5.6 %)을 무색 오일 형태로 얻었다.

[633] ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.84 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 9.8, 1.5 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.37 - 7.30 (m, 3H), 7.06 - 7.03 (m, 2H), 6.90 (t, J = 48.6 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 1.93 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 362.2 ($\text{M}^+ + 1$).

[634]

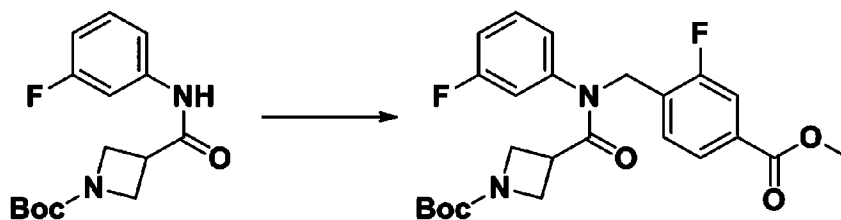
[635] 실시예 63: 화합물 11325의 합성,

N-(4-(5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)-2-플루오로벤질)-N-(3-플루오로페닐)-1-메틸아제티딘-3-카복스아마이드

[636] [단계 1] tert-부틸

3-((2-플루오로-4-(메톡시카보닐)벤질)(3-플루오로페닐)카바모일)아제티딘-1-카복실레이트의 합성

[637]

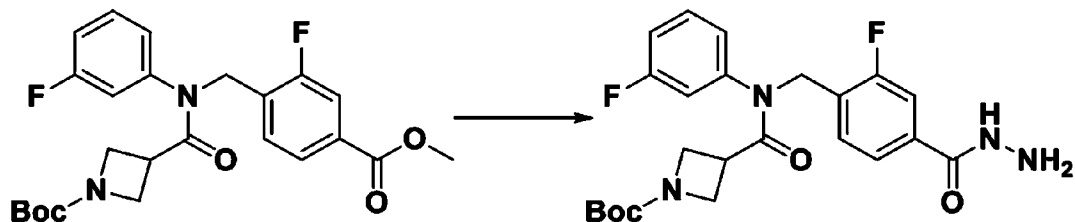


[638] tert-부틸 3-((3-플루오로페닐)카바모일)아제티딘-1-카복실레이트(0.550 g, 1.869 mmol)를 테트라하이드로퓨란(80 mL)에 녹이고 온도를 0 °C로 유지하면서 소듐 하이드라이드(60.00 %, 0.149 g, 3.737 mmol)를 천천히 가하고 20 분 동안 교반한 후, 메틸 4-(브로모메틸)-3-플루오로벤조에이트(0.508 g, 2.056 mmol)를 첨가하고 50 °C에서 12 시간 동안 추가적으로 교반하여 온도를 실온으로 낮춘 후, 0 °C에서 반응 혼합물에 물(20 mL)을 가하고 5 분 동안 교반하여 반응을 종료하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO_2 , 80 g 카트리지; 에틸아세테이트/헥세인 = 5 % 에서 50 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(0.700 g, 81.4 %)을 백색 고체 형태로 얻었다.

[639] [단계 2] tert-부틸

3-((2-플루오로-4-(하이드라진카보닐)벤질)(3-플루오로페닐)카바모일)아제티딘-1-카복실레이트의 합성

[640]



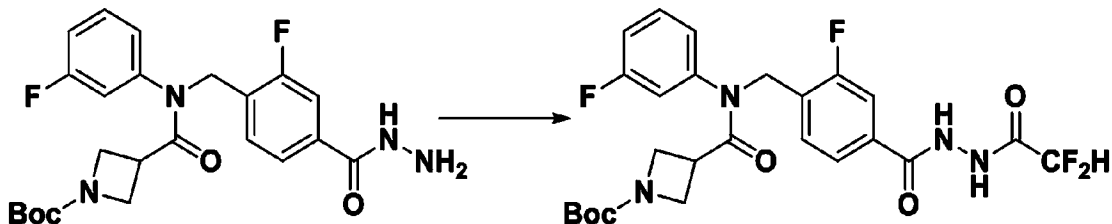
[641]

단계 1에서 제조된 tert-부틸 3-((2-플루오로-4-(메톡시카보닐)벤질)(3-플루오로페닐)카바모일)아제티딘-1-카복실레이트(0.700 g, 1.520 mmol)와 하이드라진 모노하이드레이트(1.475 mL, 30.403 mmol)를 실온에서 에탄올(50 mL)에 섞은 혼합물을 12 시간 동안 가열환류한 후 실온으로 낮추고, 반응 혼합물을 감압 하에서 용매를 제거하여 얻어진 농축물에 물을 붓고 다이클로로메테인으로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 표제 화합물을 추가적인 정제과정 없이 사용하였다(0.600 g, 85.7 %, 백색 고체).

[642]

[단계 3] tert-부틸 3-((4-(2-(2,2-다이플루오로아세틸)하이드라진-1-카보닐)-2-플루오로벤질)(3-플루오로페닐)카바모일)아제티딘-1-카복실레이트의 합성

[643]



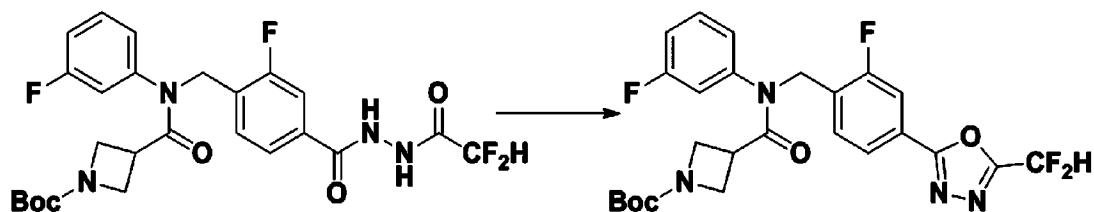
[644]

단계 2에서 제조된 tert-부틸 3-((2-플루오로-4-(하이드라진카보닐)벤질)(3-플루오로페닐)카바모일)아제티딘-1-카복실레이트(0.600 g, 1.303 mmol)와 트라이에틸아민(0.218 mL, 1.564 mmol)을 실온에서 다이클로로메테인(50 mL)에 녹인 용액에 다이플루오로아세트산 무수물(0.178 mL, 1.433 mmol)을 가하고 같은 온도에서 4 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 포화 염화암모늄 수용액을 붓고 다이클로로메테인으로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 표제 화합물을 추가적인 정제과정 없이 사용하였다(0.600 g, 85.5 %, 무색 오일).

[645]

[단계 4] tert-부틸 3-((4-(5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)-2-플루오로벤질)(3-플루오로페닐)카바모일)아제티딘-1-카복실레이트의 합성

[646]



[647]

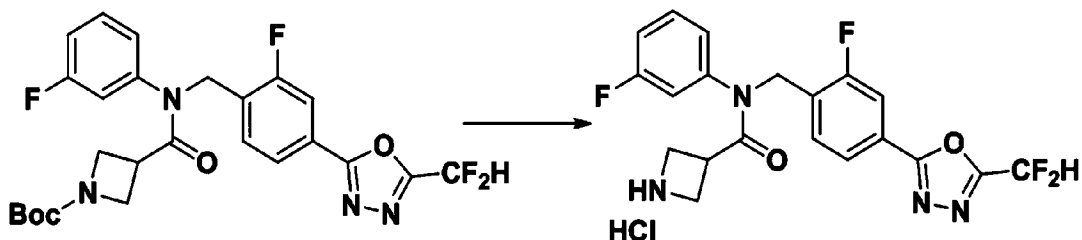
단계 3에서 제조된 *tert*-부틸 3-((4-(2-(2,2-다이플루오로아세틸)하이드라진-1-카보닐)-2-플루오로벤질)(3-플루오로페닐)카바모일)아제티딘-1-카복실레이트(0.600 g, 1.114 mmol)와 1-메톡시-N-트라이에틸암모니오설포닐-메탄이미데이트(Burgess reagent, 0.398 g, 1.671 mmol)를 실온에서 테트라하이드로퓨란(15 mL)에 섞은 혼합물을 마이크로파를 조사하여 150 °C에서 30 분 동안 가열한 후, 온도를 실온으로 낮추어 반응을 종료하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO₂, 40 g 카트리지; 에틸아세테이트/헥세인 = 5 %에서 30 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(0.500 g, 86.2 %)을 백색 고체 형태로 얻었다.

[648]

[단계 5]

N-(4-(5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)-2-플루오로벤질)-N-(3-플루오로페닐)아제티딘-3-카복스아마이드 하이드로클로라이드의 합성

[649]



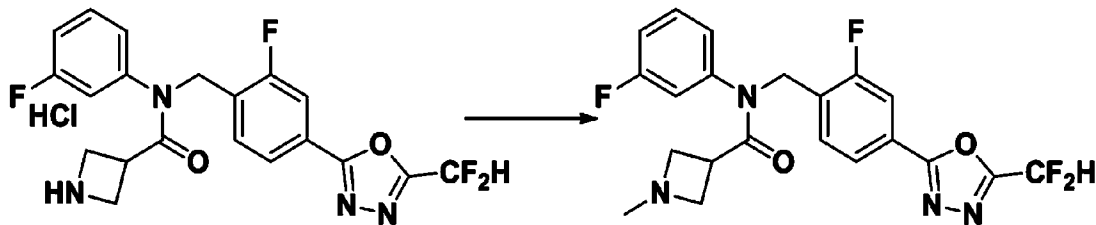
[650]

단계 4에서 제조된 *tert*-부틸 3-((4-(5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)-2-플루오로벤질)(3-플루오로페닐)카바모일)아제티딘-1-카복실레이트(0.500 g, 0.961 mmol)를 실온에서 다이클로로메테인(50 mL)에 녹인 용액에 염산(4.00 M solution in dioxane, 1.201 mL, 4.803 mmol)을 첨가하고 같은 온도에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 용매를 제거한 후, 농축물에 다이에틸에터(50 mL)를 부어 현탁시키고 여과한 후 얻어진 고체를 다이에틸에터로 세척 및 건조하여 표제 화합물(0.430 g, 98.0 %)을 백색 고체 형태로 얻었다.

[651]

[단계 6] 화합물 11325의 합성

[652]



[653] 단계 5에서 제조된

N-(4-(5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)-2-플루오로벤질)-N-(3-플루오로페닐)아제티딘-3-카복스아마이드 하이드로클로라이드(0.050 g, 0.109 mmol)와 폼알데하이드(37.00 % solution in water, 0.012 mL, 0.164 mmol)를 실온에서 다이클로로메테인(10 mL)에 녹인 용액에 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(0.035 g, 0.164 mmol)를 가하고 같은 온도에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고 다이클로로메테인으로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO_2 , 4 g 카트리지; 메탄올/다이클로로메테인 = 0 % 에서 20 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(0.007 g, 14.7 %)을 무색 오일 형태로 얻었다.

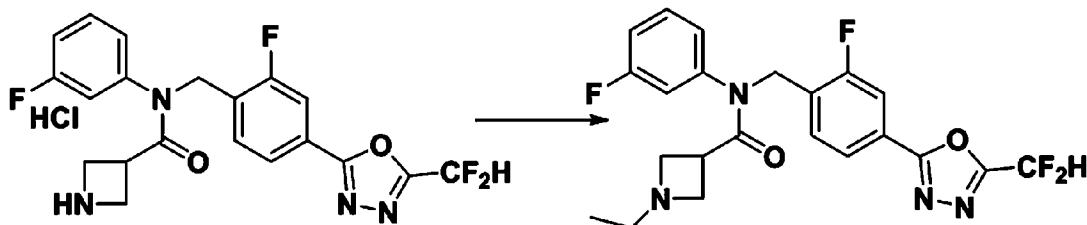
[654] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.87 (dd, 1H, $J = 8.0, 1.6$ Hz), 7.74 (dd, 1H, $J = 9.8, 1.5$ Hz), 7.53 (t, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.34 (td, 1H, $J = 8.2, 6.4$ Hz), 7.09 (td, 1H, $J = 8.3, 2.3$ Hz), 6.93 (dd, 1H, $J = 68.9, 34.4$ Hz), 6.76 - 6.66 (m, 2H), 4.99 (d, 2H, $J = 19.7$ Hz), 3.60 (dd, 2H, $J = 18.8, 10.8$ Hz), 3.46 (t, 2H, $J = 8.0$ Hz), 3.35 (dt, 1H, $J = 16.2, 8.1$ Hz), 2.44 (d, 3H, $J = 13.4$ Hz); LRMS (ES) m/z 435.2 ($\text{M}^+ + 1$).

[655]

[656] 실시예 64: 화합물 11326의 합성,

N-(4-(5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)-2-플루오로벤질)-1-에틸-N-(3-플루오로페닐)아제티딘-3-카복스아마이드

[657]



[658] 실시예 63의 단계 5에서 제조된

N-(4-(5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)-2-플루오로벤질)-N-(3-플루오로페닐)아제티딘-3-카복스아마이드 하이드로클로라이드(0.050 g, 0.109 mmol)와 아세트알데하이드(0.009 mL, 0.164 mmol)를 실온에서 다이클로로메테인(10 mL)에 녹인 용액에 소듐

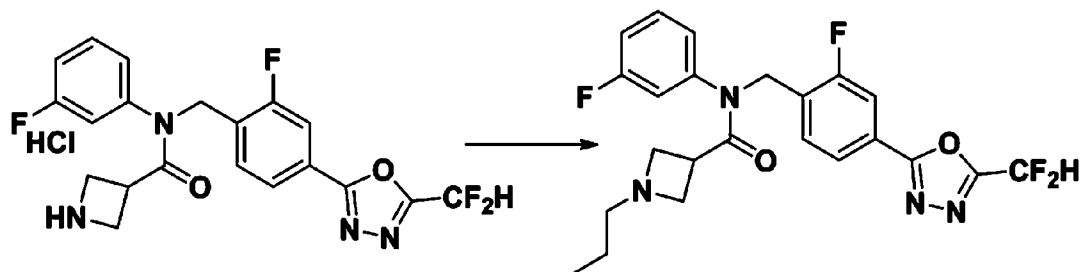
트라이아세톡시보로하이드라이드(0.035 g, 0.164 mmol)를 가하고 같은 온도에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고 다이클로로메테인으로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO_2 , 4 g 카트리지; 메탄올/다이클로로메테인 = 0 % 에서 20 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(0.007 g, 14.3 %)을 황색 오일 형태로 얻었다.

[659] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.87 (dd, 1H, J = 8.0, 1.5 Hz), 7.73 (dd, 1H, J = 9.8, 1.5 Hz), 7.54 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.33 (td, 1H, J = 8.1, 6.4 Hz), 7.08 (td, 1H, J = 8.3, 1.9 Hz), 6.93 (dd, 1H, J = 69.2, 34.1 Hz), 6.78 - 6.69 (m, 2H), 4.99 (d, 2H, J = 19.8 Hz), 3.50 - 3.18 (m, 5H), 2.59 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 0.96 (t, 3H, J = 7.2 Hz); LRMS (ES) m/z 449.3 ($\text{M}^+ + 1$).

[660]

[661] 실시예 65: 화합물 11327의 합성,
N-(4-(5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)-2-플루오로벤질)-N-(3-플루오로페닐)-1-프로필아제티딘-3-카복스아마이드

[662]



[663] 실시예 63의 단계 5에서 제조된
N-(4-(5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)-2-플루오로벤질)-N-(3-플루오로페닐)아제티딘-3-카복스아마이드 하이드로클로라이드(0.050 g, 0.109 mmol)와 프로피오알데하이드(0.010 g, 0.164 mmol)를 실온에서 다이클로로메테인(10 mL)에 녹인 용액에 소듐 트라이아세톡시보로하이드라이드(0.035 g, 0.164 mmol)를 가하고 같은 온도에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고 다이클로로메테인으로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO_2 , 4 g 카트리지; 메탄올/다이클로로메테인 = 0 % 에서 20 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(0.017 g, 33.6 %)을 무색 오일 형태로 얻었다.

[664] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.86 (dd, 1H, J = 8.0, 1.5 Hz), 7.72 (dd, 1H, J = 9.8, 1.5 Hz), 7.51 (dd, 1H, J = 15.7, 8.0 Hz), 7.32 (tt, 1H, J = 11.9, 5.9 Hz), 7.07 (td, 1H, J = 8.1, 2.1 Hz), 6.90 (dd, 1H, J = 58.6, 44.7 Hz), 6.77 - 6.68 (m, 2H), 4.99 (d, 2H, J =

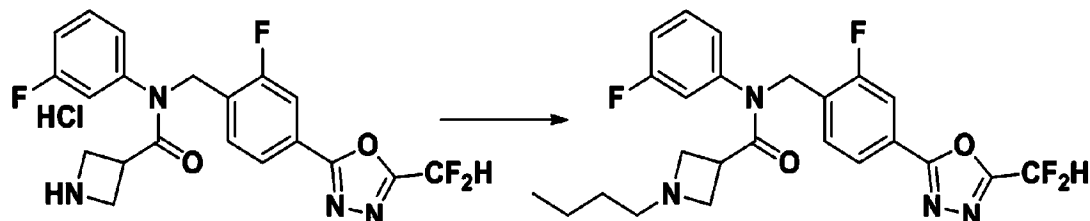
16.3 Hz), 3.61 - 3.47 (m, 2H), 3.47 3.31 (m, 3H), 2.57 (dd, 2H, $J = 18.4, 10.5$ Hz), 1.39 (dq, 2H, $J = 14.9, 7.4$ Hz), 0.90 0.81 (m, 3H); LRMS (ES) m/z 463.2 ($M^+ + 1$).

[665]

[666] 실시예 66: 화합물 11328의 합성,

1-부틸-N-(4-(5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)-2-플루오로벤질)-N-(3-플루오로페닐)아제티딘-3-카복스아마이드

[667]



[668] 실시예 63의 단계 5에서 제조된

N-(4-(5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)-2-플루오로벤질)-N-(3-플루오로페닐)아제티딘-3-카복스아마이드 하이드로클로라이드(0.050 g, 0.109 mmol)와 부티르알데하이드(0.012 g, 0.164 mmol)를 실온에서

다이클로로메테인(10 mL)에 녹인 용액에 소듐

트라이아세톡시보로하이드라이드(0.035 g, 0.164 mmol)를 가하고 같은 온도에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고 다이클로로메테인으로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다.

농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO_2 , 4 g 카트리지; 메탄올/다이클로로메테인 = 0 % 에서 20 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(0.020 g, 38.4 %)을 무색 오일 형태로 얻었다.

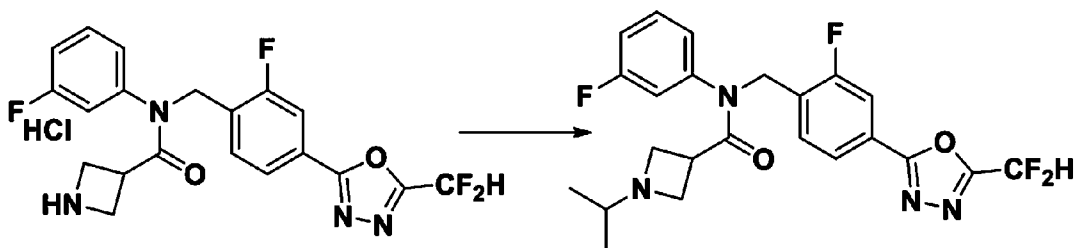
[669] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.86 (dd, 1H, $J = 8.0, 1.5$ Hz), 7.73 (dd, 1H, $J = 9.8, 1.5$ Hz), 7.51 (t, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.34 (dt, 1H, $J = 14.2, 6.5$ Hz), 7.13 - 7.05 (m, 1H), 6.90 (dd, 1H, $J = 58.6, 44.7$ Hz), 6.77 - 6.64 (m, 2H), 4.99 (d, 2H, $J = 13.6$ Hz), 3.71 - 3.56 (m, 2H), 3.56 - 3.38 (m, 3H), 2.67 (dd, 2H, $J = 19.4, 11.4$ Hz), 1.42 - 1.21 (m, 4H), 0.92 - 0.79 (m, 3H); LRMS (ES) m/z 477.3 ($M^+ + 1$).

[670]

[671] 실시예 67: 화합물 11329의 합성,

N-(4-(5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)-2-플루오로벤질)-N-(3-플루오로페닐)-1-아이소프로필아제티딘-3-카복스아마이드

[672]



N-(4-(5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사디아아졸-2-일)-2-플루오로벤질)-N-(3-플루오로페닐)아제티딘-3-카복사아마이드 하이드로클로라이드(0.050 g, 0.109 mmol)와 아세톤(0.012 mL, 0.164 mmol)을 실온에서 다이클로로메테인(10 mL)에 녹인 용액에 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(0.035 g, 0.164 mmol)를 가하고 같은 온도에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고 다이클로로메테인으로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO_2 , 4 g 카트리지; 메탄올/다이클로로메테인 = 0 % 에서 20 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(0.010 g, 19.8 %)을 백색 고체 형태로 얻었다.

[675]

1-아세틸-N-(4-(5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다이하졸-2-일)-2-플루오로벤질)-N-(3-플루오로페닐)아제티딘-3-카복시아마이드

[illegible]

N-(4-(5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-2-플루오로벤질)-N-(3-플루오로페닐)아세티딘-3-카복스아마이드 하이드로클로라이드(0.050 g, 0.109 mmol)와 N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.038 mL, 0.219 mmol)을 실온에서 다이클로로메테인(10 mL)에 녹인 용액에 아세틸 클로라이드(0.009 mL, 0.120

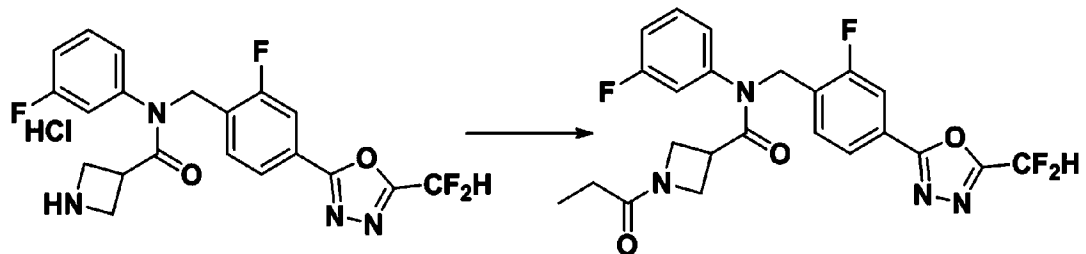
mmol)를 가하고 같은 온도에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO_2 , 4 g 카트리지; 에틸아세테이트/헥세인 = 0 % 에서 90 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(0.016 g, 31.6 %)을 무색 오일 형태로 얻었다.

[679] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.87 (dd, 1H, J = 8.0, 1.6 Hz), 7.74 (dd, 1H, J = 9.8, 1.6 Hz), 7.60 - 7.51 (m, 1H), 7.40 - 7.30 (m, 1H), 7.09 (td, 1H, J = 8.2, 2.4 Hz), 7.06 - 6.78 (m, 1H), 6.74 (dt, 2H, J = 7.9, 6.8 Hz), 5.02 (d, 2H, J = 19.1 Hz), 4.45 (s, 1H), 3.99 (d, 2H, J = 33.8 Hz), 3.79 - 3.68 (m, 1H), 3.31 (tt, 1H, J = 8.8, 6.3 Hz), 1.82 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 463.2 ($\text{M}^+ + 1$).

[680]

[681] 실시예 69: 화합물 11331의 합성,
N-(4-(5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)-2-플루오로벤질)-N-(3-플루오로페닐)-1-프로피오닐아제티딘-3-카복스아마이드

[682]



[683] 실시예 63의 단계 5에서 제조된
N-(4-(5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)-2-플루오로벤질)-N-(3-플루오로페닐)아제티딘-3-카복스아마이드 하이드로클로라이드(0.050 g, 0.109 mmol)와 N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.038 mL, 0.219 mmol)을 실온에서 다이클로로메테인(10 mL)에 녹인 용액에 프로피오닐 클로라이드(0.011 mL, 0.120 mmol)를 가하고 같은 온도에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고 다이클로로메테인으로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO_2 , 4 g 카트리지; 에틸아세테이트/헥세인 = 0 % 에서 90 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(0.018 g, 34.5 %)을 백색 고체 형태로 얻었다.

[684] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.87 (dd, 1H, J = 8.0, 1.5 Hz), 7.73 (dd, 1H, J = 9.8, 1.4 Hz), 7.54 (dd, 1H, J = 16.0, 8.3 Hz), 7.35 (dd, 1H, J = 14.4, 8.1 Hz), 7.13 - 7.05 (m, 1H), 7.05 - 6.77 (m, 1H), 6.74 (dd, 2H, J = 7.5, 5.3 Hz), 5.07 - 4.99 (m, 2H), 4.35 (dd, 1H, J = 24.2, 19.7 Hz), 4.14 - 3.79 (m, 2H), 3.79 - 3.65 (m, 1H), 3.32 (tt, 1H, J = 8.9, 6.4 Hz), 2.11 - 1.94 (m, 2H), 1.08 (dd, 3H, J = 10.0, 5.1 Hz); LRMS (ES) m/z

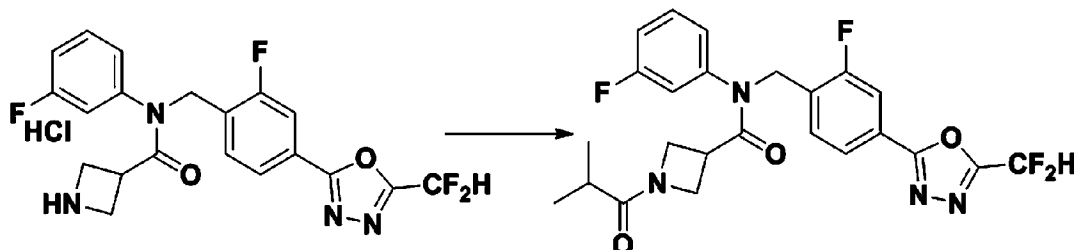
477.3 ($M^+ + 1$).

[685]

[686] 실시예 70: 화합물 11332의 합성,

N-(4-(5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)-2-플루오로벤질)-N-(3-플루오로페닐)-1-아이소부티릴아제티딘-3-카복스아마이드

[687]



[688] 실시예 63의 단계 5에서 제조된

N-(4-(5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)-2-플루오로벤질)-N-(3-플루오로페닐)아제티딘-3-카복스아마이드 하이드로클로라이드(0.050 g, 0.109 mmol)와 N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.038 mL, 0.219 mmol)를 실온에서 다이클로로메테인(10 mL)에 녹인 용액에 아이소부티릴 클로라이드(0.013 mL, 0.120 mmol)를 가하고 같은 온도에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고 다이클로로메테인으로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO_2 , 4 g 카트리지; 에틸아세테이트/헥세인 = 0 % 에서 90 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(0.021 g, 39.1 %)을 무색 오일 형태로 얻었다.

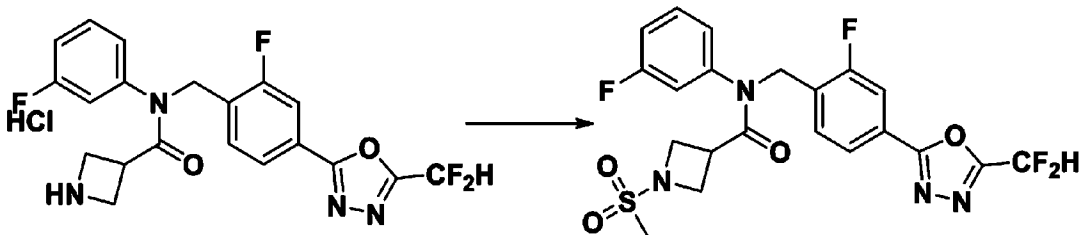
[689] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.87 (dd, 1H, $J = 8.0, 1.4$ Hz), 7.72 (dt, 1H, $J = 15.7, 7.8$ Hz), 7.54 (dd, 1H, $J = 15.6, 8.0$ Hz), 7.36 (dd, 1H, $J = 8.3, 6.3$ Hz), 7.15 - 7.05 (m, 1H), 7.05 - 6.78 (m, 1H), 6.78 - 6.68 (m, 2H), 5.02 (d, 2H, $J = 19.0$ Hz), 4.47 (s, 1H), 4.07 - 3.62 (m, 3H), 3.38 - 3.25 (m, 1H), 2.48 - 2.30 (m, 1H), 1.11 - 0.95 (m, 6H); LRMS (ES) m/z 491.2 ($M^+ + 1$).

[690]

[691] 실시예 71: 화합물 11333의 합성,

N-(4-(5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)-2-플루오로벤질)-N-(3-플루오로페닐)-1-(메틸설폰일)아제티딘-3-카복스아마이드

[692]



[693] 실시예 63의 단계 5에서 제조된

N-(4-(5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)-2-플루오로벤질)-N-(3-플루오로페닐)아제티딘-3-카복스아마이드 하이드로클로라이드(0.050 g, 0.109 mmol)와 N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.038 mL, 0.219 mmol)를 실온에서 다이클로로메테인(10 mL)에 녹인 용액에 메테인설폰일 클로라이드(0.009 mL, 0.120 mmol)를 가하고 같은 온도에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고 다이클로로메테인으로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO_2 , 4 g 카트리지; 에틸아세테이트/헥세인 = 0 % 에서 90 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(0.012 g, 22.0 %)을 흰색 고체 형태로 얻었다.

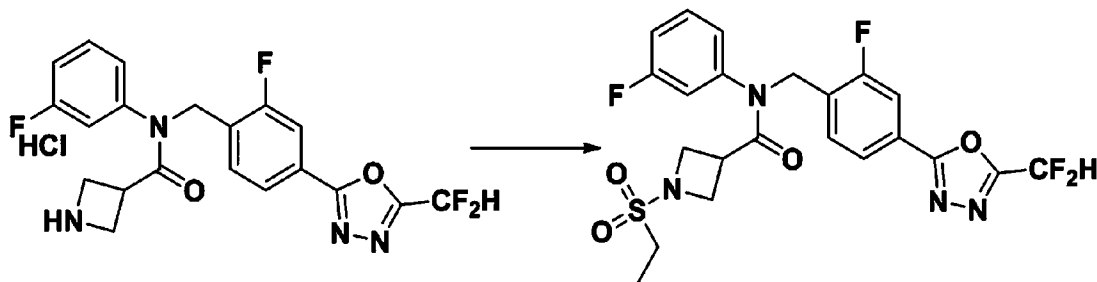
[694] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.87 (dd, 1H, $J = 8.0, 1.5$ Hz), 7.74 (dd, 1H, $J = 9.8, 1.4$ Hz), 7.52 (dd, 1H, $J = 15.1, 7.5$ Hz), 7.36 (dd, 1H, $J = 11.1, 5.0$ Hz), 7.14 - 7.07 (m, 1H), 7.05 - 6.78 (m, 1H), 6.78 - 6.69 (m, 2H), 5.08 - 4.98 (m, 2H), 4.16 - 4.07 (m, 2H), 3.77 - 3.68 (m, 2H), 3.41 - 3.28 (m, 1H), 2.89 (d, 3H, $J = 5.3$ Hz); LRMS (ES) m/z 499.2 ($\text{M}^+ + 1$).

[695]

[696] 실시예 72: 화합물 11334의 합성,

N-(4-(5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)-2-플루오로벤질)-1-(에틸설폰일)-N-(3-플루오로페닐)아제티딘-3-카복스아마이드

[697]



[698] 실시예 63의 단계 5에서 제조된

N-(4-(5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)-2-플루오로벤질)-N-(3-플루오로페닐)아제티딘-3-카복스아마이드 하이드로클로라이드(0.050 g, 0.109 mmol)와 N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.038 mL, 0.219 mmol)를 실온에서 다이클로로메테인(10 mL)에 녹인 용액에 에테인설폰일 클로라이드(0.015 g, 0.120 mmol)를 가하고 같은 온도에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고 다이클로로메테인으로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO_2 , 4 g 카트리지; 에틸아세테이트/헥세인 = 0 % 에서 90 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(0.020 g, 35.7 %)을 무색 오일 형태로 얻었다.

[699] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.87 (dd, 1H, $J = 8.0, 1.6$ Hz), 7.79 - 7.70 (m, 1H),

7.56 (dd, 1H, $J = 15.7, 8.1$ Hz), 7.35 (td, 1H, $J = 8.1, 6.4$ Hz), 7.10 (td, 1H, $J = 8.1, 2.1$ Hz), 7.07 - 6.78 (m, 1H), 6.78 - 6.70 (m, 2H), 5.10 - 4.98 (m, 2H), 4.22 - 4.10 (m, 2H), 3.74 - 3.61 (m, 2H), 3.41 - 3.30 (m, 1H), 3.00 - 2.90 (m, 2H), 1.34 (q, 3H, $J = 7.4$ Hz); LRMS (ES) m/z 513.2 ($M^{+}+1$).

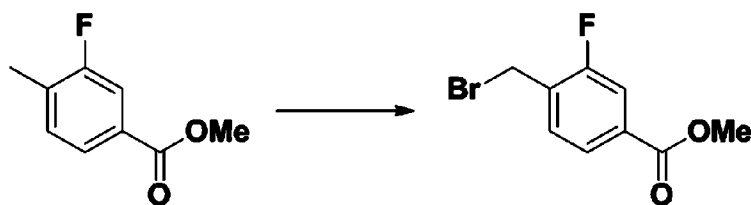
[700]

[701] 실시예 73: 화합물 11339의 합성,

N-(4-(5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)-2-플루오로벤질)-N-(3-플루오로페닐)아세트아마이드

[702] [단계 1] 메틸 4-(브로모메틸)-3-플루오로벤조에이트의 합성

[703]



[704] 메틸 3-플루오로-4-메틸벤조에이트(8.500 g, 50.544 mmol),

1-브로모피롤리딘-2,5-온(NBS, 9.446 g, 53.071 mmol) 그리고

아조비스아이소뷰티로나이트릴(AIBN, 0.415 g, 2.527 mmol)을 실온에서

다이클로로메테인(150 mL)에 섞은 혼합물을 18 시간 동안 가열환류한 후

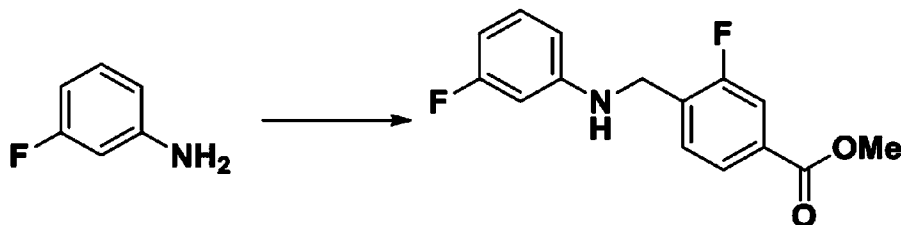
실온으로 낮추고, 반응 혼합물에 물을 붓고 에틸아세테이트로 추출하였다.

유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 농축물을 컬럼

크로마토그래피법(SiO_2 , 40 g 카트리지; 에틸아세테이트/헥세인 = 0 % 에서 50 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(7.600 g, 60.9 %)을 백색 고체 형태로 얻었다.

[705] [단계 2] 메틸 3-플루오로-4-(((3-플루오로페닐)아미노)메틸)벤조에이트의 합성

[706]



[707] 3-플루오로아닐린(1.000 g, 8.999 mmol), 단계 1에서 제조된 메틸

4-(브로모메틸)-3-플루오로벤조에이트(2.446 g, 9.899 mmol) 그리고

N,N-다이아이소프로필에틸아민(3.102 mL, 17.999 mmol)을 실온에서

아세트나이트릴(50 mL)에 녹인 용액을 같은 온도에서 18 시간 동안 교반하였다.

반응 혼합물에 물을 붓고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화

염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후

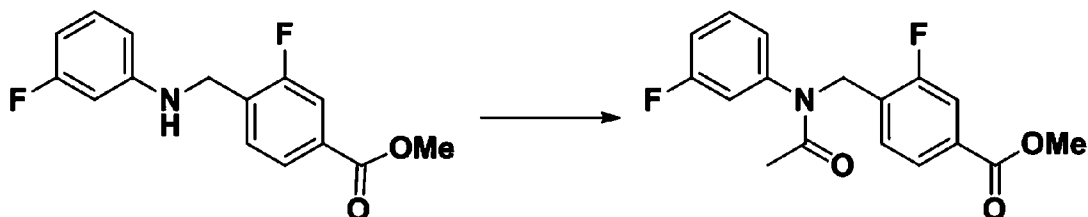
여과하여 감압 하에서 농축하였다. 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO_2 , 24 g

카트리지; 에틸아세테이트/헥세인 = 0 % 에서 80 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(2.170 g, 87.0 %)을 무색 오일 형태로 얻었다.

[708] [단계 3] 메틸

3-플루오로-4-((N-(3-플루오로페닐)아세트아미도)메틸)벤조에이트의 합성

[709]



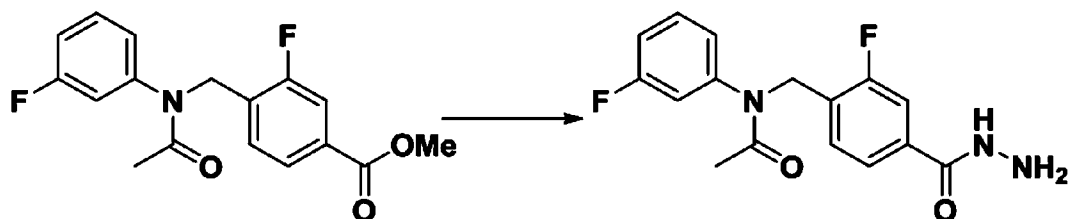
[710] 단계 2에서 제조된 메틸

3-플루오로-4-(((3-플루오로페닐)아미노)메틸)벤조에이트(0.200 g, 0.721 mmol)와 N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.251 mL, 1.443 mmol)을 실온에서 다이클로로메테인(10 mL)에 녹인 용액에 아세틸 클로라이드(0.061 mL, 0.866 mmol)를 가하고 같은 온도에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO₂, 12 g 카트리지; 에틸아세테이트/헥세인 = 0 % 에서 80 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(0.210 g, 91.2 %)을 황색 오일 형태로 얻었다.

[711] [단계 4]

N-(2-플루오로-4-(하이드라진카보닐)벤질)-N-(3-플루오로페닐)아세트아마이드의 합성

[712]

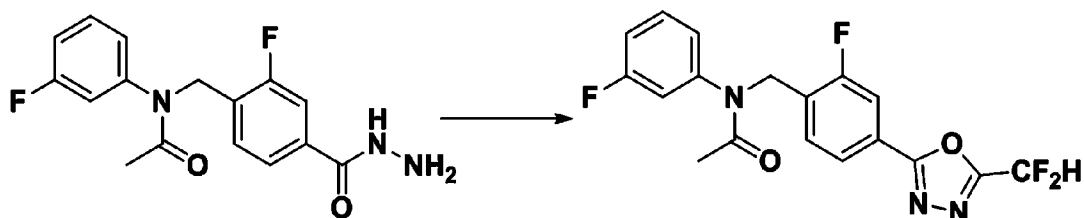


[713] 단계 3에서 제조된 메틸

3-플루오로-4-((N-(3-플루오로페닐)아세트아미도)메틸)벤조에이트(0.210 g, 0.658 mmol)와 하이드라진 하이드레이트(0.658 g, 13.153 mmol)를 실온에서 에탄올(10 mL)에 섞은 혼합물을 18 시간 동안 가열환류한 후 실온으로 낮추고, 반응 혼합물에 물을 붓고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 표제 화합물을 추가적인 정제과정 없이 사용하였다(0.187 g, 89.0 %, 백색 품형 고체).

[714] [단계 5] 화합물 11339의 합성

[715]



[716] 단계 4에서 제조된

N-(2-플루오로-4-(하이드라진카보닐)벤질)-N-(3-플루오로페닐)아세트아마이드(0.090 g, 0.282 mmol)와 트라이에틸아민(0.079 mL, 0.564 mmol)을 실온에서 다이클로로메테인(10 mL)에 녹인 용액에 2,2-다이플루오로아세트산 무수물(0.037 mL, 0.338 mmol)을 가하고 같은 온도에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO_2 , 4 g 카트리지; 에틸아세테이트/헥세인 = 0 % 에서 80 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(0.071 g, 66.4 %)을 무색 오일 형태로 얻었다.

[717] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.85 (dt, 1H, J = 13.6, 6.8 Hz), 7.75 - 7.66 (m, 1H), 7.63 - 7.52 (m, 1H), 7.32 (tt, 1H, J = 12.0, 6.0 Hz), 7.10 - 7.01 (m, 1H), 6.94 - 6.75 (m, 3H), 5.02 (s, 2H), 1.95 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 380.2 ($\text{M}^+ + 1$).

[718]

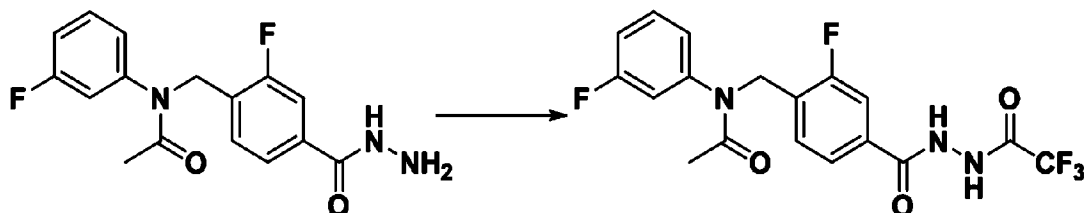
[719] 실시예 74: 화합물 11340의 합성,

N-(2-플루오로-4-(5-(트라이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)벤질)-N-(3-플루오로페닐)아세트아마이드

[720] [단계 1]

N-(2-플루오로-4-(2-(2,2,2-트라이플루오로아세틸)하이드라진-1-카보닐)벤질)-N-(3-플루오로페닐)아세트아마이드의 합성

[721]



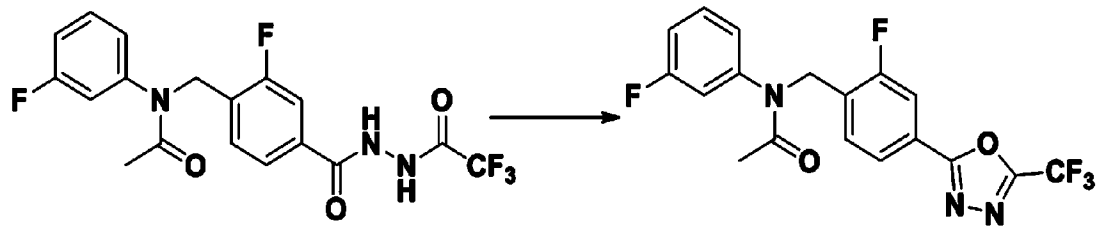
[722] 실시예 73의 단계 4에서 제조된

N-(2-플루오로-4-(하이드라진카보닐)벤질)-N-(3-플루오로페닐)아세트아마이드(0.090 g, 0.282 mmol)와 트라이에틸아민(0.079 mL, 0.564 mmol)을 실온에서 다이클로로메테인(10 mL)에 녹인 용액에 트라이플루오로아세트산 무수물(0.048 mL, 0.338 mmol)을 가하고 같은 온도에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압

하에서 농축하였다. 표제 화합물을 추가적인 정제과정 없이 사용하였다(0.112 g, 95.7 %, 황색 오일).

[723] [단계 2] 화합물 11340의 합성

[724]



[725] 단계 1에서 제조된

N-(2-플루오로-4-(2-(2,2,2-트라이플루오로아세틸)하이드라진-1-카보닐)벤질)-N-(3-플루오로페닐)아세트아마이드(0.120 g, 0.289 mmol)와

1-메톡시-N-트라이에틸암모니오설폰일-메탄이미테이트(Burgess reagent, 0.103 g, 0.433 mmol)를 테트라하이드로퓨란(10 mL)에 섞고 마이크로파를 조사하여 실온에서 1 시간 동안 가열한 후, 온도를 실온으로 낮추어 반응을 종료하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO_2 , 12 g 카트리지; 에틸아세테이트/헥세인 = 0 % 에서 80 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(0.029 g, 25.3 %)을 무색 오일 형태로 얻었다.

[726] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.87 (dd, 1H, $J = 8.0, 1.4$ Hz), 7.73 (d, 1H, $J = 9.7$ Hz), 7.61 (t, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.34 (td, 1H, $J = 8.1, 6.5$ Hz), 7.05 (td, 1H, $J = 8.3, 2.1$ Hz), 6.84 (dd, 2H, $J = 22.0, 8.5$ Hz), 5.03 (s, 2H), 1.95 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 398.1 ($\text{M}^+ + 1$).

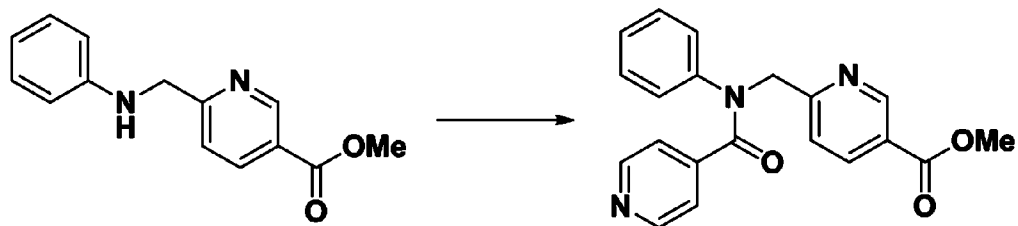
[727]

[728] 실시예 75: 화합물 11341의 합성,

N-((5-(5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다이아졸-2-일)피리딘-2-일)메틸)-N-페닐 아이소니코틴아마이드

[729] [단계 1] 메틸 6-((N-페닐아이소니코틴아미도)메틸)니코티네이트의 합성

[730]



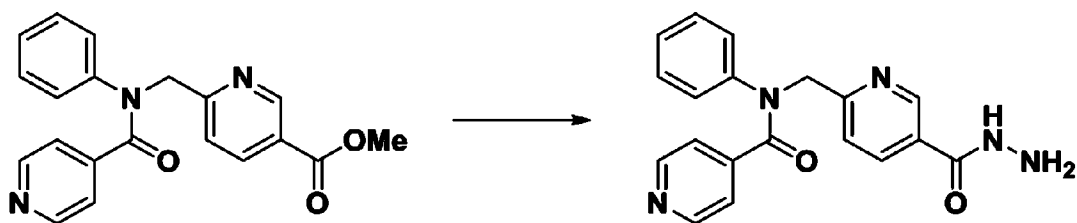
[731] 메틸 6-((페닐아미노)메틸)니코티네이트(0.050 g, 0.206 mmol)와 트라이에틸아민(0.058 mL, 0.413 mmol)을 실온에서 다이클로로메테인(10 mL)에 녹인 용액에 아이소니코틴오일 클로라이드 하이드로클로라이드(0.044 g, 0.248

mmol)를 가하고 같은 온도에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO_2 , 4 g 카트리지; 에틸아세테이트/헥세인 = 0 % 에서 80 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(0.071 g, 99.0 %)을 무색 오일 형태로 얻었다.

[732] [단계 2]

N-((5-(하이드라진카보닐)피리딘-2-일)메틸)-N-페닐아이소니코틴아마이드의 합성

[733]

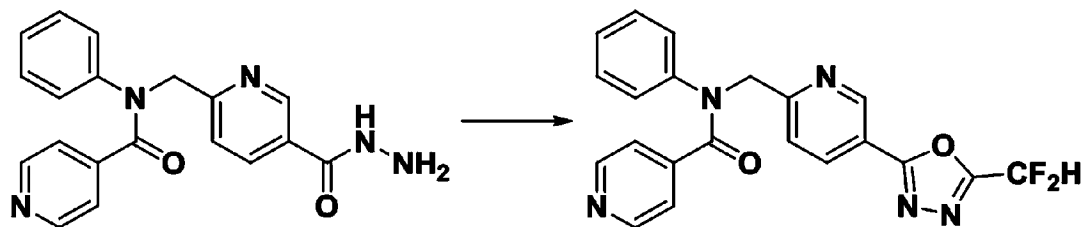


[734] 단계 1에서 제조된 메틸

6-((N-페닐아이소니코틴아미도)메틸)니코티네이트(0.071 g, 0.204 mmol)와 하이드라진 하이드레이트(0.199 mL, 4.088 mmol)를 90 °C에서 에탄올(10 mL)에 녹인 용액을 같은 온도에서 1 시간 동안 교반한 후, 온도를 실온으로 낮추어 반응을 종료하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 표제 화합물을 추가적인 정제과정 없이 사용하였다(0.070 g, 98.6 %, 무색 오일).

[735] [단계 3] 화합물 11341의 합성

[736]



[737] 단계 2에서 제조된

N-((5-(하이드라진카보닐)피리딘-2-일)메틸)-N-페닐아이소니코틴아마이드(0.070 g, 0.202 mmol)와 트라이에틸아민(0.056 mL, 0.403 mmol)을 실온에서 다이클로로메테인(10 mL)에 녹인 용액에 2,2-다이플루오로아세트산 무수물(0.028 mL, 0.262 mmol)을 가하고 같은 온도에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO_2 , 12 g

카트리지; 에틸아세테이트/헥세인 = 0 % 에서 100 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(0.045 g, 54.8 %)을 무색 오일 형태로 얻었다.

[738] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.29 (d, 1H, $J = 1.7$ Hz), 8.47 (d, 2H, $J = 5.3$ Hz), 8.38 (dd, 1H, $J = 8.2, 2.2$ Hz), 7.63 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 7.25 - 7.16 (m, 5H), 7.16 - 7.09 (m, 2H), 7.09 - 6.79 (m, 1H), 5.28 (d, 2H, $J = 21.7$ Hz); LRMS (ES) m/z 408.3 ($\text{M}^+ + 1$).

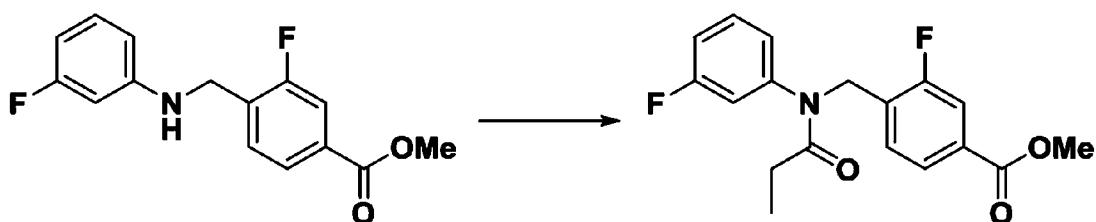
[739]

[740] 실시예 76: 화합물 11356의 합성,
N-(4-(5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)-2-플루오로벤질)-N-(3-플루오로페닐)프로피오아마이드

[741] [단계 1] 메틸

3-플루오로-4-((N-(3-플루오로페닐)프로피오아미도)메틸)벤조에이트의 합성

[742]



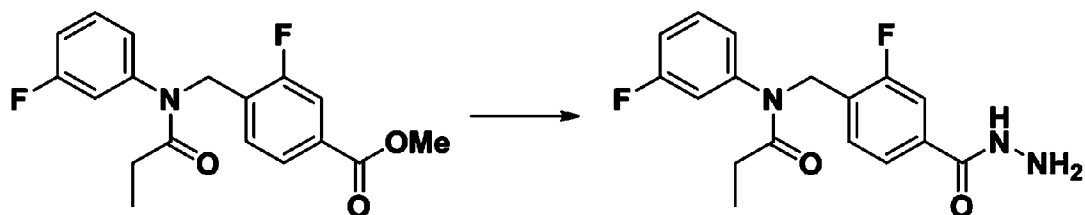
[743] 실시예 73의 단계 2에서 제조된 메틸

3-플루오로-4-(((3-플루오로페닐)아미노)메틸)벤조에이트(0.100 g, 0.361 mmol)와 N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.126 mL, 0.721 mmol)을 실온에서 다이클로로메테인(10 mL)에 녹인 용액에 프로피오닐 클로라이드(0.041 mL, 0.469 mmol)를 가하고 같은 온도에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO_2 , 4 g 카트리지; 에틸아세테이트/헥세인 = 0 % 에서 50 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(0.100 g, 83.2 %)을 무색 오일 형태로 얻었다.

[744] [단계 2]

N-(2-플루오로-4-(하이드라진카보닐)벤질)-N-(3-플루오로페닐)프로피오아마이드의 합성

[745]



[746] 단계 1에서 제조된 메틸

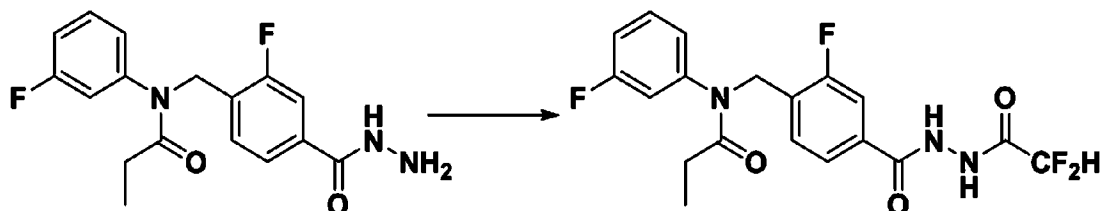
3-플루오로-4-((N-(3-플루오로페닐)프로피오아미도)메틸)벤조에이트(0.100 g,

0.300 mmol)와 하이드라진 모노하이드레이트(0.292 mL, 6.000 mmol)를 실온에서 에탄올(6 mL)에 섞은 혼합물을 18 시간 동안 가열환류한 후 실온으로 낮추고, 반응 혼합물을 감압 하에서 용매를 제거한 후, 표제 화합물을 추가적인 정제과정 없이 사용하였다(0.098 g, 98.0 %, 무색 오일).

[747] [단계 3]

N-(4-(2-(2,2-다이플루오로아세틸)하이드라진-1-카보닐)-2-플루오로벤질)-N-(3-플루오로페닐)프로피오아마이드의 합성

[748]

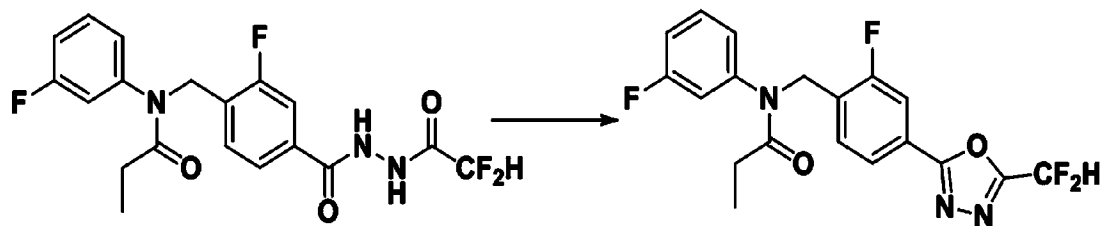


[749] 단계 2에서 제조된

N-(2-플루오로-4-(하이드라진카보닐)벤질)-N-(3-플루오로페닐)프로피오아마이드(0.098 g, 0.294 mmol)와 트라이에틸아민(0.082 mL, 0.588 mmol)을 실온에서 다이클로로메테인(10 mL)에 녹인 용액에 2,2-다이플루오로아세트산 무수물(0.038 mL, 0.353 mmol)을 가하고 같은 온도에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 표제 화합물을 추가적인 정제과정 없이 사용하였다(0.120 g, 99.2 %, 무색 오일).

[750] [단계 4] 화합물 11356의 합성

[751]



[752] 단계 3에서 제조된

N-(4-(2-(2,2-다이플루오로아세틸)하이드라진-1-카보닐)-2-플루오로벤질)-N-(3-플루오로페닐)프로피오아마이드(0.120 g, 0.292 mmol)와 1-메톡시-N-트라이에틸암모니오설폰일-메탄이미테이트(Burgess reagent, 0.104 g, 0.438 mmol)를 테트라하드로퓨란(10 mL)에 섞고 마이크로파를 조사하여 150 °C에서 1 시간 동안 가열한 후, 온도를 실온으로 낮추어 반응을 종료하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO₂, 4 g

카트리지; 에틸아세테이트/헥세인 = 0 % 에서 50 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(0.018 g, 15.7 %)을 무색 오일 형태로 얻었다.

[753] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.29 (d, 1H, $J = 1.7$ Hz), 8.47 (d, 2H, $J = 5.3$ Hz), 8.38 (dd, 1H, $J = 8.2, 2.2$ Hz), 7.63 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 7.25 - 7.16 (m, 5H), 7.16 - 7.09 (m, 2H), 7.09 - 6.79 (m, 1H), 5.28 (d, 2H, $J = 21.7$ Hz); LRMS (ES) m/z 408.3 ($\text{M}^+ + 1$).

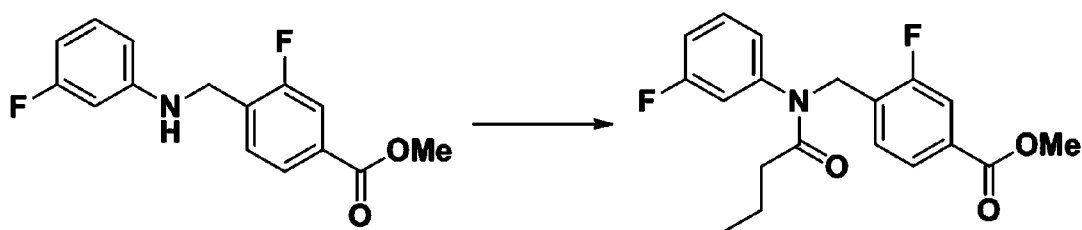
[754]

[755] 실시예 77: 화합물 11357의 합성,
N-(4-(5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)-2-플루오로벤질)-N-(3-플루오로페닐)부티르아마이드

[756] [단계 1] 메틸

3-플루오로-4-((N-(3-플루오로페닐)부티르아미도)메틸)벤조에이트의 합성

[757]



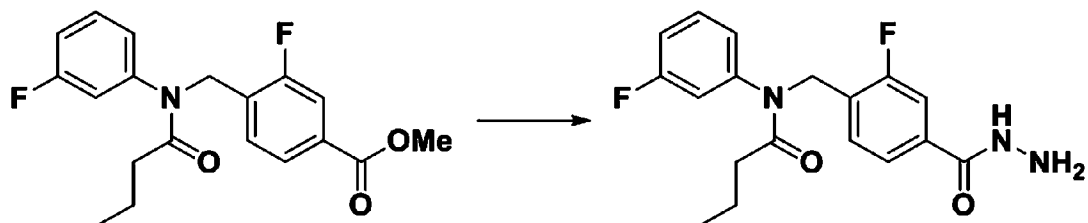
[758] 실시예 73의 단계 2에서 제조된 메틸

3-플루오로-4-(((3-플루오로페닐)아미노)메틸)벤조에이트(0.100 g, 0.361 mmol)와 N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.126 mL, 0.721 mmol)을 실온에서 다이클로로메테인(10 mL)에 녹인 용액에 부티릴 클로라이드(0.049 mL, 0.469 mmol)를 가하고 같은 온도에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO_2 , 4 g 카트리지; 에틸아세테이트/헥세인 = 0 % 에서 50 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(0.103 g, 82.2 %)을 무색 오일 형태로 얻었다.

[759] [단계 2]

N-(2-플루오로-4-(하이드라진카보닐)벤질)-N-(3-플루오로페닐)부티르아마이드의 합성

[760]



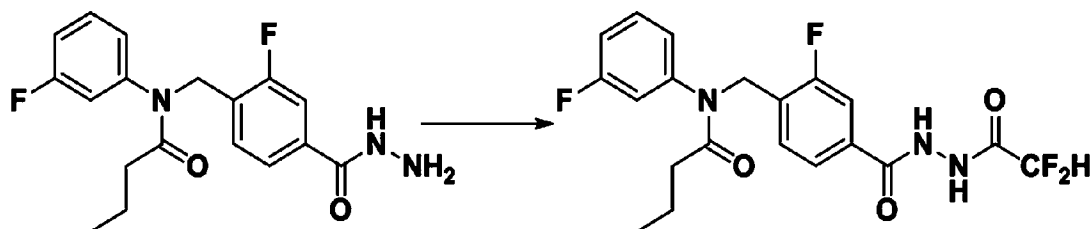
[761] 단계 1에서 제조된 메틸

3-플루오로-4-((N-(3-플루오로페닐)뷰티르아미도)메틸)벤조에이트(0.103 g, 0.297 mmol)와 하이드라진 모노하이드레이트(0.288 mL, 5.930 mmol)를 실온에서 에탄올(6 mL)에 섞은 혼합물을 18 시간 동안 가열환류한 후 실온으로 낮추고, 반응 혼합물을 감압 하에서 용매를 제거한 후, 표제 화합물을 추가적인 정제과정 없이 사용하였다(0.100 g, 97.1 %, 무색 오일).

[762] [단계 3]

N-(4-(2-(2,2-다이플루오로아세틸)하이드라진-1-카보닐)-2-플루오로벤질)-N-(3-플루오로페닐)뷰티르아마이드의 합성

[763]

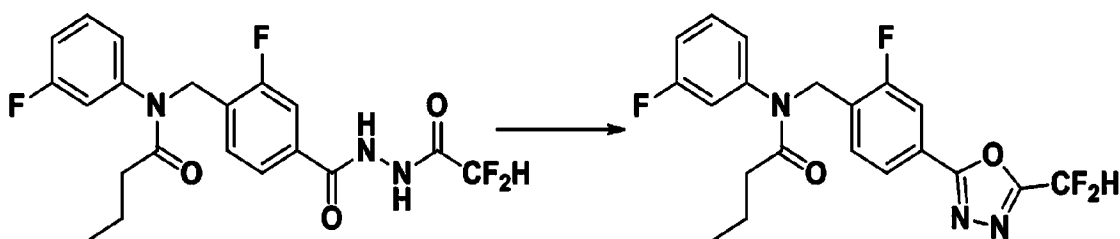


[764] 단계 2에서 제조된

N-(2-플루오로-4-(하이드라진카보닐)벤질)-N-(3-플루오로페닐)뷰티르아마이드(0.100 g, 0.288 mmol)와 트라이에틸아민(0.080 mL, 0.576 mmol)을 실온에서 다이클로로메테인(10 mL)에 녹인 용액에 2,2-다이플루오로아세트산 무수물(0.038 mL, 0.345 mmol)을 가하고 같은 온도에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 표제 화합물을 추가적인 정제과정 없이 사용하였다(0.120 g, 98.0 %, 무색 오일).

[765] [단계 4] 화합물 11357의 합성

[766]



[767] 단계 3에서 제조된

N-(4-(2-(2,2-다이플루오로아세틸)하이드라진-1-카보닐)-2-플루오로벤질)-N-(3-플루오로페닐)뷰티르아마이드(0.120 g, 0.282 mmol)와 1-메톡시-N-트라이에틸암모니오설포닐-메탄이미데이트(Burgess reagent, 0.101 g, 0.423 mmol)를 테트라하이드로퓨란(10 mL)에 섞고 마이크로파를 조사하여 150 °C에서 1 시간 동안 가열한 후, 온도를 실온으로 낮추어 반응을 종료하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후

여과하여 감압 하에서 농축하였다. 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO_2 , 4 g 카트리지; 에틸아세테이트/헥세인 = 0 % 에서 50 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(0.012 g, 10.4 %)을 무색 오일 형태로 얻었다.

[768] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.87 (dd, 1H, J = 8.1, 1.7 Hz), 7.72 (dd, 1H, J = 9.8, 1.7 Hz), 7.59 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.33 (td, 1H, J = 8.1, 6.3 Hz), 7.11 - 7.01 (m, 1H), 6.93 - 6.75 (m, 3H), 5.02 (s, 2H), 2.10 (t, 2H, J = 7.4 Hz), 1.64 (h, 2H, J = 7.4 Hz), 0.86 (t, 3H, J = 7.4 Hz); LRMS (ES) m/z 408.2(M^+ +1).

[769]

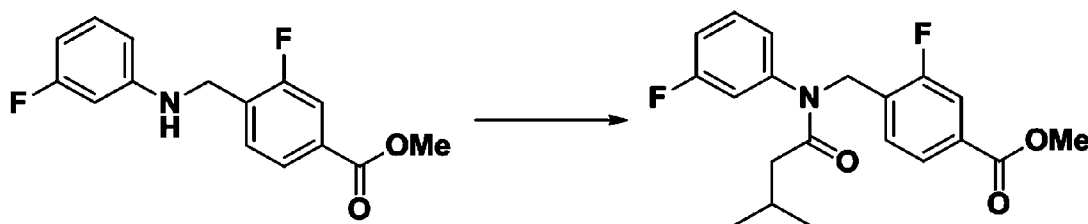
[770] 실시예 78: 화합물 11358의 합성,

N-(4-(5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)-2-플루오로벤질)-N-(3-플루오로페닐)-3-메틸뷰탄아마이드

[771] [단계 1] 메틸

3-플루오로-4-((N-(3-플루오로페닐)-3-메틸뷰탄아미도)메틸)벤조에이트의 합성

[772]



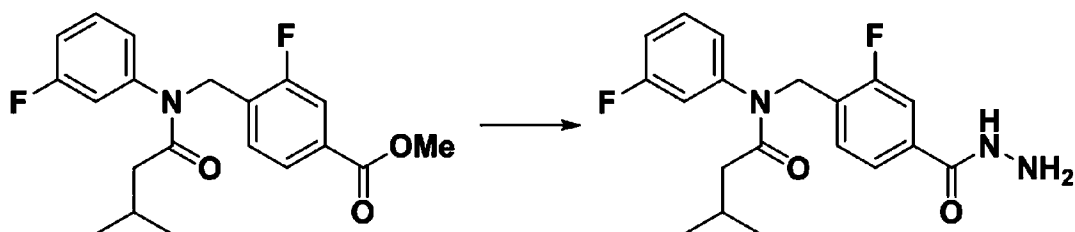
[773] 실시예 73의 단계 2에서 제조된 메틸

3-플루오로-4-(((3-플루오로페닐)아미노)메틸)벤조에이트(0.100 g, 0.361 mmol)와 N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.126 mL, 0.721 mmol)을 실온에서 다이클로로메테인(10 mL)에 녹인 용액에 3-메틸뷰탄오일 클로라이드(0.057 mL, 0.469 mmol)를 가하고 같은 온도에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO_2 , 4 g 카트리지; 에틸아세테이트/헥세인 = 0 % 에서 50 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(0.115 g, 88.2 %)을 무색 오일 형태로 얻었다.

[774] [단계 2]

N-(2-플루오로-4-(하이드라진카보닐)벤질)-N-(3-플루오로페닐)-3-메틸뷰탄아마이드의 합성

[775]



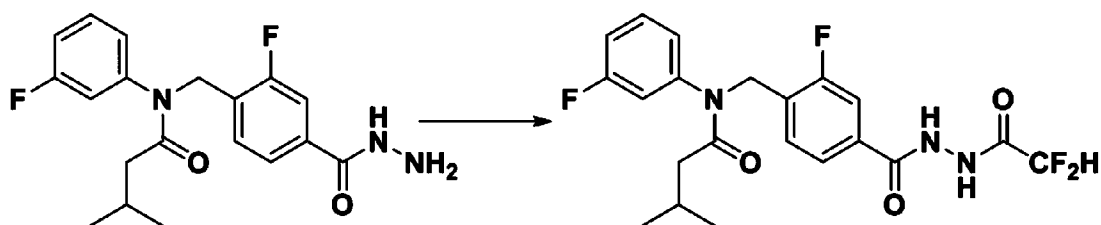
[776] 단계 1에서 제조된 메틸

3-플루오로-4-((N-(3-플루오로페닐)-3-메틸뷰타아미도)메틸)벤조에이트(0.115 g, 0.318 mmol)와 하이드라진 모노하이드레이트(0.309 mL, 6.364 mmol)를 실온에서 에탄올(6 mL)에 섞은 혼합물을 18 시간 동안 가열환류한 후 실온으로 낮추고, 반응 혼합물을 감압 하에서 용매를 제거한 후, 표제 화합물을 추가적인 정제과정 없이 사용하였다(0.105 g, 91.3 %, 무색 오일).

[777] [단계 3]

N-(4-(2-(2,2-다이플루오로아세틸)하이드라진-1-카보닐)-2-플루오로벤질)-N-(3-플루오로페닐)-3-메틸뷰탄아마이드의 합성

[778]

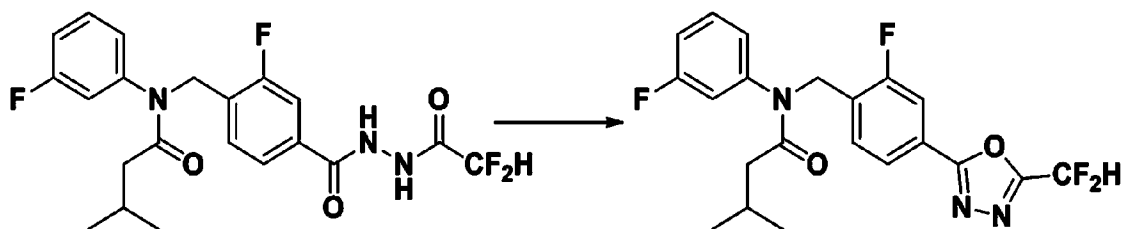


[779] 단계 2에서 제조된

N-(2-플루오로-4-(하이드라진카보닐)벤질)-N-(3-플루오로페닐)-3-메틸뷰탄아마이드(0.105 g, 0.291 mmol)와 트라이에틸아민(0.081 mL, 0.581 mmol)을 실온에서 다이클로로메테인(10 mL)에 녹인 용액에 2,2-다이플루오로아세트산 무수물(0.038 mL, 0.349 mmol)을 가하고 같은 온도에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 표제 화합물을 추가적인 정제과정 없이 사용하였다(0.122 g, 95.6 %, 무색 오일).

[780] [단계 4] 화합물 11358의 합성

[781]



[782] 단계 3에서 제조된

N-(4-(2-(2,2-다이플루오로아세틸)하이드라진-1-카보닐)-2-플루오로벤질)-N-(3-플루오로페닐)-3-메틸뷰탄아마이드(0.140 g, 0.319 mmol)와 1-메톡시-N-트라이에틸암모니오설폰일-메탄이미데이트(Burgess reagent, 0.114 g, 0.478 mmol)를 테트라하이드로퓨란(10 mL)에 섞고 마이크로파를 조사하여 150 °C에서 1 시간 동안 가열한 후, 온도를 실온으로 낮추어 반응을 종료하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화

염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO_2 , 4 g 카트리지; 에틸아세테이트/헥세인 = 0 % 에서 50 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(0.011 g, 8.2 %)을 무색 오일 형태로 얻었다.

[783] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.87 (dd, 1H, J = 8.0, 1.7 Hz), 7.72 (dd, 1H, J = 9.8, 1.7 Hz), 7.60 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.33 (td, 1H, J = 8.1, 6.3 Hz), 7.10 - 7.02 (m, 1H), 6.93 - 6.74 (m, 3H), 5.03 (s, 2H), 2.18 (dq, 1H, J = 13.5, 6.7 Hz), 2.01 (d, 2H, J = 7.0 Hz), 0.87 (d, 6H, J = 6.6 Hz); LRMS (ES) m/z 422.3 (M^+ +1).

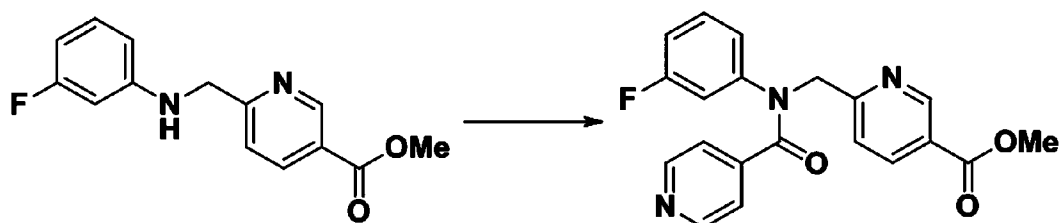
[784]

[785] 실시예 79: 화합물 11359의 합성,
N-(3-플루오로페닐)-N-((5-(5-(트라이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다이하졸-2-일)피리딘-2-일)메틸)아이소니코틴아마이드

[786] [단계 1] 메틸

6-((N-(3-플루오로페닐)아이소니코틴아미도)메틸)니코티네이트의 합성

[787]

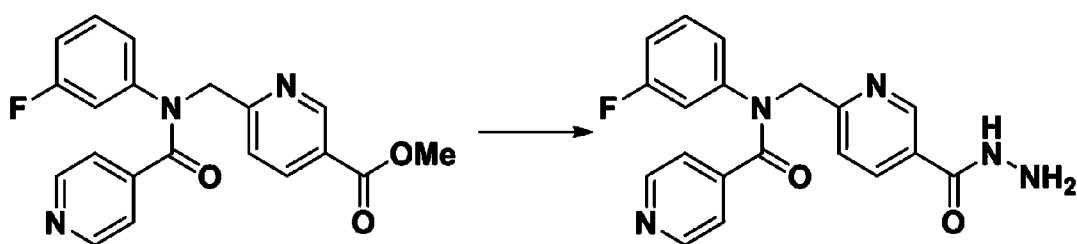


[788] 메틸 6-((3-플루오로페닐)아미노)메틸)니코티네이트(0.200 g, 0.768 mmol)와 N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.268 mL, 1.537 mmol)을 실온에서 다이클로로메테인(10 mL)에 녹인 용액에 아이소니코틴오일 클로라이드 하이드로클로라이드(0.178 g, 0.999 mmol)를 가하고 같은 온도에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO_2 , 12 g 카트리지; 에틸아세테이트/헥세인 = 0 % 에서 100 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(0.277 g, 98.7 %)을 무색 오일 형태로 얻었다.

[789] [단계 2]

N-(3-플루오로페닐)-N-((5-(하이드라진카보닐)피리딘-2-일)메틸)아이소니코틴아마이드의 합성

[790]



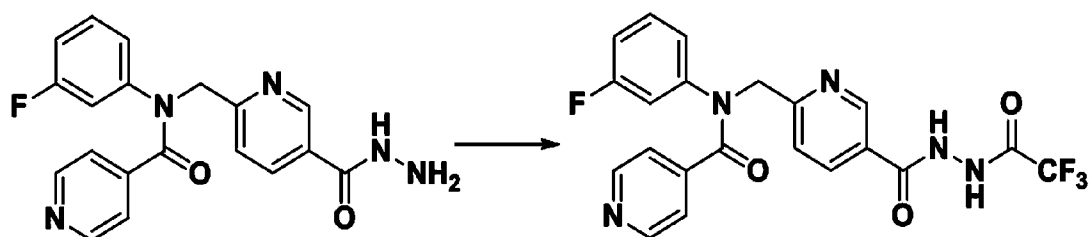
[791] 단계 1에서 제조된 메틸

6-((N-(3-플루오로페닐)아이소니코틴아미도)메틸)니코티네이트(0.277 g, 0.758 mmol)와 하이드라진 모노하이드레이트(0.737 mL, 15.163 mmol)를 에탄올(10 mL)에 섞고 마이크로파를 조사하여 120 °C에서 1 시간 동안 가열한 후, 온도를 실온으로 낮추어 반응을 종료하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 표제 화합물을 추가적인 정제과정 없이 사용하였다(0.220 g, 79.4 %, 흰색 폼형 고체).

[792] [단계 3]

N-(3-플루오로페닐)-N-((5-(2-(2,2,2-트라이플루오로아세틸)하이드라진-1-카보닐)피리딘-2-일)메틸)아이소니코틴아마이드의 합성

[793]

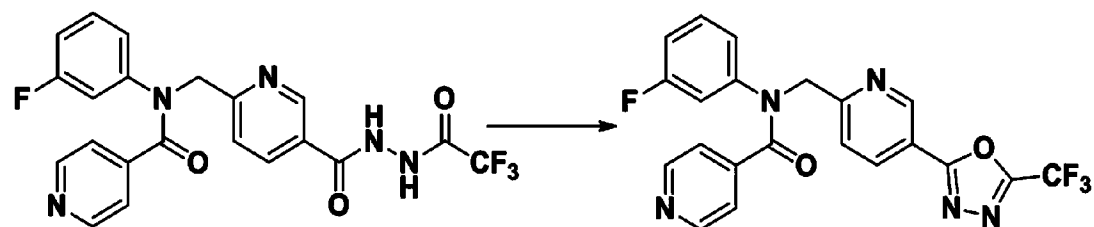


[794] 단계 2에서 제조된

N-(3-플루오로페닐)-N-((5-(하이드라진카보닐)피리딘-2-일)메틸)아이소니코틴아마이드(0.100 g, 0.274 mmol)와 트라이에틸아민(0.076 mL, 0.547 mmol)을 실온에서 다이클로로메테인(10 mL)에 녹인 용액에 트라이플루오로아세트산 무수물(0.050 mL, 0.356 mmol)을 가하고 같은 온도에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 용매를 제거한 후, 표제 화합물을 추가적인 정제과정 없이 사용하였다(0.121 g, 95.8 %, 무색 오일).

[795] [단계 4] 화합물 11359의 합성

[796]



[797] 단계 3에서 제조된

N-(3-플루오로페닐)-N-((5-(2-(2,2,2-트라이플루오로아세틸)하이드라진-1-카보닐)피리딘-2-일)메틸)아이소니코틴아마이드(0.130 g, 0.282 mmol)와 1-메톡시-N-트라이에틸암모니오설폰일-메탄이미데이트(Burgess reagent, 0.101 g, 0.423 mmol)를 테트라하이드로퓨란(10 mL)에 섞고 마이크로파를 조사하여 150 °C에서 30 분 동안 가열한 후, 온도를 실온으로 낮추어 반응을 종료하였다.

반응 혼합물에 물을 붓고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO_2 , 4 g 카트리지; 에틸아세테이트/헥세인 = 0 % 에서 100 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(0.024 g, 19.2 %)을 황색 오일 형태로 얻었다.

[798] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.37 - 9.26 (m, 1H), 8.61 - 8.48 (m, 2H), 8.40 (dd, 1H, $J = 8.2, 2.2$ Hz), 7.63 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 7.32 - 7.27 (m, 2H), 7.18 (td, 1H, $J = 8.2, 6.2$ Hz), 7.02 (dt, 1H, $J = 9.4, 2.3$ Hz), 6.96 - 6.87 (m, 2H), 5.28 (s, 2H); LRMS (ES) m/z 444.3 ($\text{M}^+ + 1$).

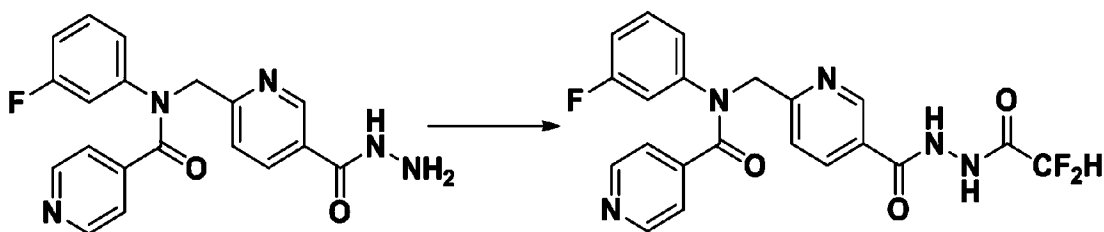
[799]

[800] 실시예 80: 화합물 11360의 합성,
N-((5-(5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)피리딘-2-일)메틸)-N-(3-플루오로페닐)아이소니코틴아마이드

[801] [단계 1]

N-((5-(2-(2,2-다이플루오로아세틸)하이드라진-1-카보닐)피리딘-2-일)메틸)-N-(3-플루오로페닐)아이소니코틴아마이드의 합성

[802]

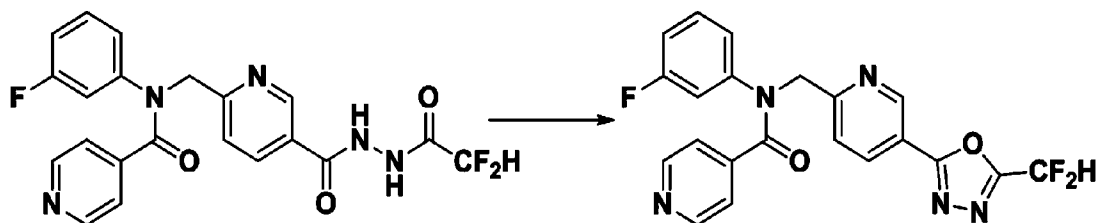


[803] 실시예 79의 단계 2에서 제조된

N-(3-플루오로페닐)-N-((5-(하이드라진카보닐)피리딘-2-일)메틸)아이소니코틴아마이드(0.120 g, 0.328 mmol)와 트라이에틸아민(0.092 mL, 0.657 mmol)을 실온에서 다이클로로메테인(10 mL)에 녹인 용액에 2,2-다이플루오로아세트산 무수물(0.046 mL, 0.427 mmol)을 가하고 같은 온도에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 용매를 제거한 후, 표제 화합물을 추가적인 정제과정 없이 사용하였다(0.140 g, 96.1 %, 무색 오일).

[804] [단계 2] 화합물 11360의 합성

[805]



[806] 단계 1에서 제조된

N-((5-(2-(2,2-다이플루오로아세틸)하이드라진-1-카보닐)피리딘-2-일)메틸)-N-(3-

플루오로페닐)아이소니코틴아마이드(0.140 g, 0.316 mmol)와 1-메톡시-N-트라이에틸암모니오설폰일-메탄이미테이트(Burgess reagent, 0.113 g, 0.474 mmol)를 테트라하이드로퓨란(10 mL)에 섞고 마이크로파를 조사하여 150 °C에서 1 시간 동안 가열한 후, 온도를 실온으로 낮추어 반응을 종료하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO₂, 12 g 카트리지; 에틸아세테이트/헥세인 = 0 % 에서 100 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(0.021 g, 15.6 %)을 갈색 오일 형태로 얻었다.

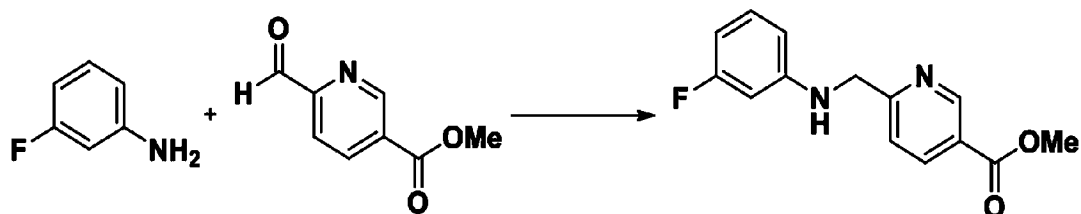
[807] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.35 - 9.24 (m, 1H), 8.57 - 8.48 (m, 2H), 8.40 (dd, 1H, *J* = 8.2, 2.2 Hz), 7.62 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz), 7.24 (d, 2H, *J* = 1.5 Hz), 7.18 (td, 1H, *J* = 8.2, 6.3 Hz), 7.08 - 6.98 (m, 1H), 6.95 - 6.80 (m, 3H), 5.27 (s, 2H); LRMS (ES) *m/z* 426.3 (M⁺+1).

[808]

[809] 실시예 81: 화합물 11376의 합성,
N-((5-(5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다이아졸-2-일)피리딘-2-일)메틸)-N-(3-플루오로페닐)니코틴아마이드

[810] [단계 1] 메틸 6-(((3-플루오로페닐)아미노)메틸)니코티네이트의 합성

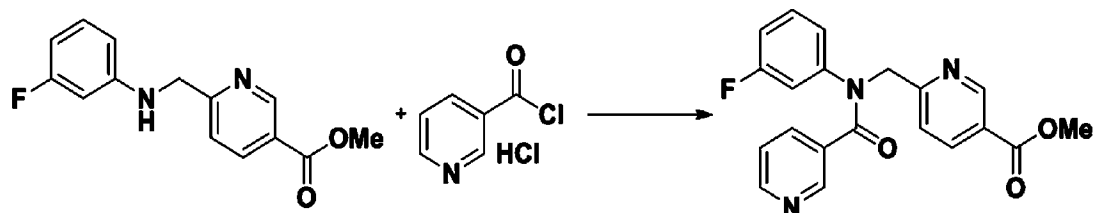
[811]



[812] 3-플루오로아닐린(1.500 g, 13.499 mmol)과 메틸 6-폼일니코티네이트(2.452 g, 14.849 mmol)를 실온에서 다이클로로메테인(10 mL)에 녹인 용액에 소듐 트라이아세톡시보로하이드라이드(4.291 g, 20.248 mmol)를 가하고 같은 온도에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO₂, 40 g 카트리지; 에틸아세테이트/헥세인 = 0 % 에서 80 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(2.830 g, 80.5 %)을 황색 고체 형태로 얻었다.

[813] [단계 2] 메틸 6-((N-(3-플루오로페닐)니코틴아미도)메틸)니코티네이트의 합성

[814]

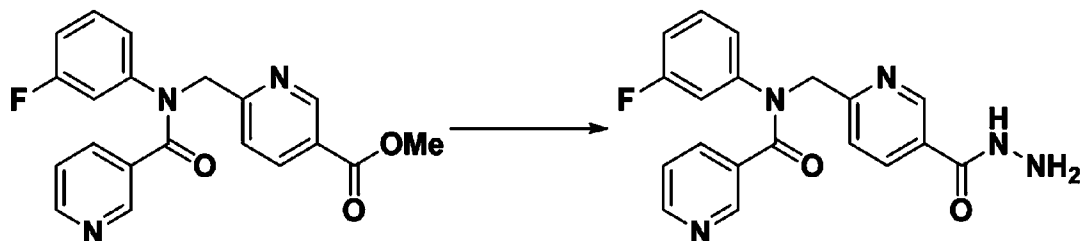


- [815] 단계 1에서 제조된 메틸 6-(((3-플루오로페닐)아미노)메틸)니코티네이트(0.100 g, 0.384 mmol)와 트라이에틸아민(0.107 mL, 0.768 mmol)을 실온에서 다이클로로메테인(10 mL)에 녹인 용액에 니코틴오일 클로라이드 하이드로클로라이드(0.103 g, 0.576 mmol)를 가하고 같은 온도에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO_2 , 12 g 카트리지; 에틸아세테이트/헥세인 = 0 % 에서 80 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(0.111 g, 79.1 %)를 황색 오일 형태로 얻었다.

[816] [단계 3]

N-(3-플루오로페닐)-N-((5-(하이드라진카보닐)피리딘-2-일)메틸)니코틴아마이드의 합성

[817]



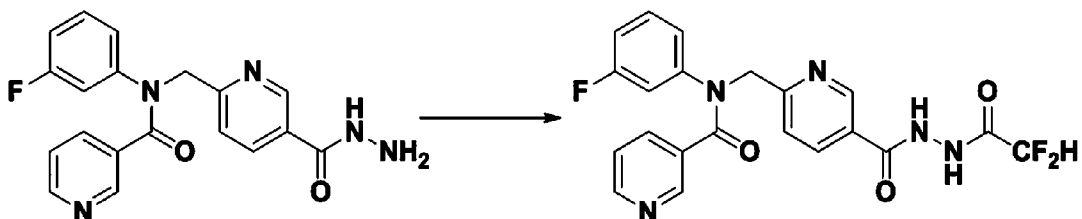
[818] 단계 2에서 제조된 메틸

6-((N-(3-플루오로페닐)니코틴아미도)메틸)니코티네이트(0.111 g, 0.304 mmol)와 하이드라진 모노하이드레이트(0.295 mL, 6.076 mmol)를 실온에서 에탄올(10 mL)에 섞은 혼합물을 18 시간 동안 가열환류한 후 실온으로 낮추고, 반응 혼합물을 감압 하에서 용매를 제거한 후, 표제 화합물을 추가적인 정제과정 없이 사용하였다 (0.108 g, 97.3 %, 황색 오일).

[819] [단계 4]

N-((5-(2-(2,2-다이플루오로아세틸)하이드라진-1-카보닐)피리딘-2-일)메틸)-N-(3-플루오로페닐)니코틴아마이드의 합성

[820]

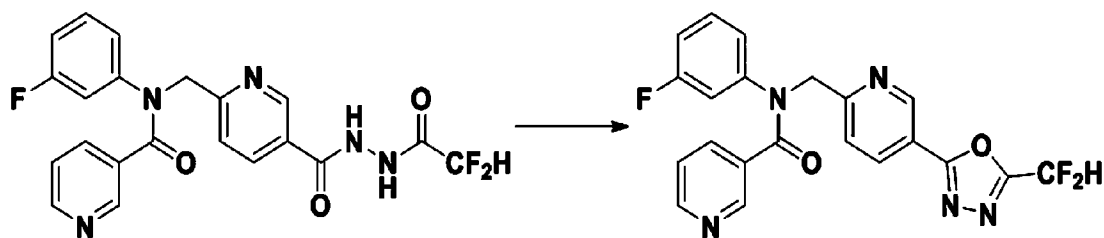


[821] 단계 3에서 제조된

N-(3-플루오로페닐)-N-((5-(하이드라진카보닐)피리딘-2-일)메틸)니코틴아마이드 (0.111 g, 0.304 mmol)와 트라이에틸아민(0.085 mL, 0.608 mmol)을 실온에서 테트라하이드로퓨란(10 mL)에 녹인 용액에 2,2-다이플루오로아세트산 무수물(0.050 mL, 0.456 mmol)을 첨가하고 80 °C에서 18 시간 동안 교반한 후, 온도를 실온으로 낮추어 반응을 종료하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 표제 화합물을 추가적인 정제과정 없이 사용하였다 (0.133 g, 98.7 %, 무색 오일).

[822] [단계 5] 화합물 11376의 합성

[823]



[824] 단계 4에서 제조된

N-((5-(2-(2,2-다이플루오로아세틸)하이드라진-1-카보닐)피리딘-2-일)메틸)-N-(3-플루오로페닐)니코틴아마이드(0.140 g, 0.316 mmol)와 1-메톡시-N-트라이에틸암모니오설펜일-메탄이미데이트(Burgess reagent, 0.226 g, 0.947 mmol)를 테트라하이드로퓨란(10 mL)에 섞고 마이크로파를 조사하여 150 °C에서 1 시간 동안 가열한 후, 온도를 실온으로 낮추어 반응을 종료하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO₂, 4 g 카트리지; 에틸아세테이트/헥세인 = 0 % 에서 80 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(0.018 g, 13.4 %)를 갈색 오일 형태로 얻었다.

[825] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.35 - 9.24 (m, 2H), 8.81 (d, 1H, *J* = 5.1 Hz), 8.64 - 8.51 (m, 2H), 8.41 (ddd, 1H, *J* = 8.3, 3.6, 2.3 Hz), 7.81 - 7.62 (m, 2H), 7.26 - 7.15 (m, 2H), 6.88 - 6.42 (m, 2H), 5.32 (d, 2H, *J* = 2.8 Hz); LRMS (ES) *m/z* 426.4 (M⁺+1).

[826]

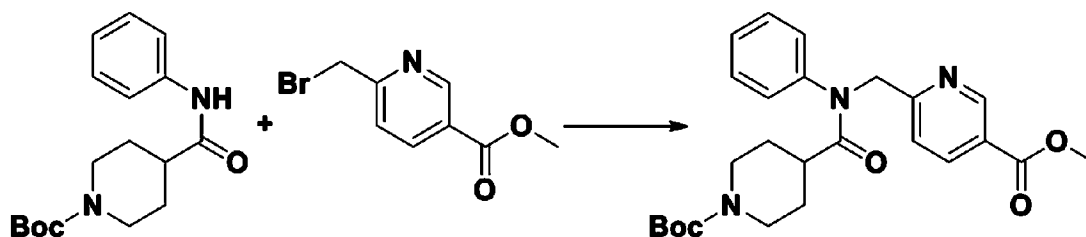
[827] 실시예 82: 화합물 11414의 합성,

N-((5-(5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다이아졸-2-일)피리딘-2-일)메틸)-1-메틸-N-페닐피페리딘-4-카복스아마이드

[828] [단계 1] 메틸

6-((1-(tert-부톡시카보닐)-N-페닐피페리딘-4-카복스아미도)메틸)니코티네이트의 합성

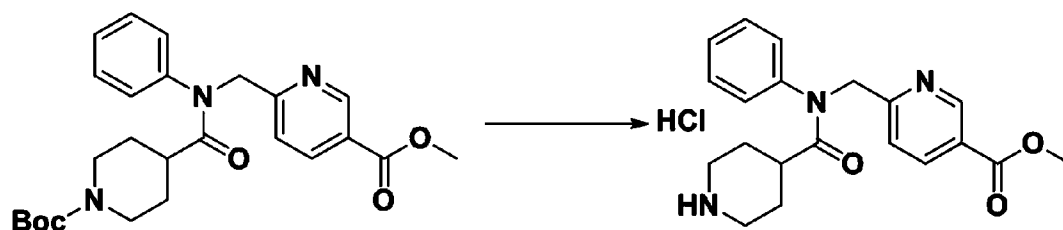
[829]



- [830] tert-부틸 4-(페닐카바모일)피페리딘-1-카복실레이트(0.400 g, 1.314 mmol)를 테트라하이드로퓨란(30 mL)에 녹이고 온도를 0 °C로 유지하면서 소듐 하이드라이드(60.00 %, 0.079 g, 1.971 mmol)를 천천히 가하고 20 분 동안 교반하였다. 메틸 6-(브로모메틸)니코티네이트(0.333 g, 1.446 mmol)를 첨가하고 실온에서 12 시간 동안 추가적으로 교반한 후, 0 °C에서 반응 혼합물에 물(2 mL)을 가하고 5 분 동안 교반하여 반응을 종료하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고 다이클로로메테인으로 추출한 후, 플라스틱 필터로 여과하여 고체 잔여물과 수용액 층을 제거한 후 감압 하에서 농축하였다. 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO₂, 40 g 카트리지; 에틸아세테이트/헥세인 = 5 % 에서 40 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(0.390 g, 65.4 %)를 폼형 고체 형태로 얻었다.

- [831] [단계 2] 메틸 6-((N-페닐피페리딘-4-카복스아미도)메틸)니코티네이트 하이드로클로라이드의 합성

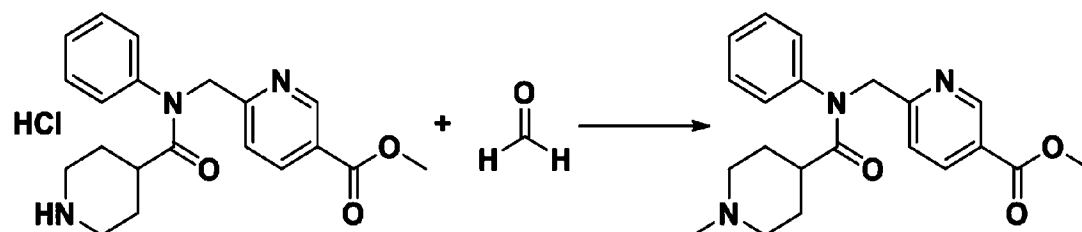
[832]



- [833] 단계 1에서 제조된 메틸 6-((1-(tert-부톡시카보닐)-N-페닐피페리딘-4-카복스아미도)메틸)니코티네이트(0.390 g, 0.860 mmol)를 다이클로로메테인(30 mL)에 녹이고 0 °C에서 염산(4.00 M solution in dioxane, 2.150 mL, 8.599 mmol)을 첨가하여 실온에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 용매를 제거한 후, 표제 화합물을 추가적인 정제과정 없이 사용하였다 (0.330 g, 98.4 %, 백색 고체).

- [834] [단계 3] 메틸 6-((1-메틸-N-페닐피페리딘-4-카복스아미도)메틸)니코티네이트의 합성

[835]



[836] 단계 2에서 제조된 메틸

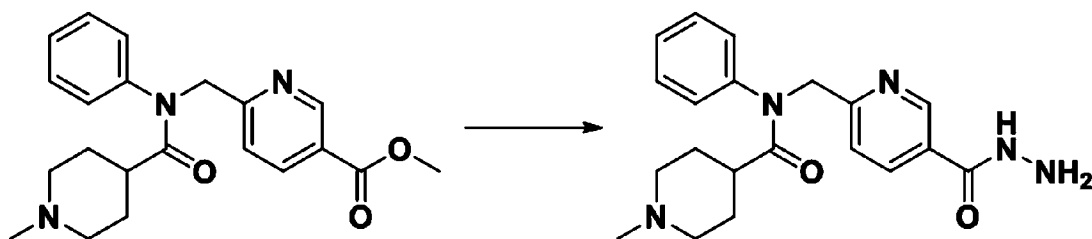
6-((N-페닐피페리딘-4-카복스아미도)메틸)니코티네이트

하이드로클로라이드(0.150 g, 0.385 mmol), 폼알데하이드(37.00 % solution in water, 0.143 mL, 1.924 mmol) 및 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(0.204 g, 0.962 mmol)를 실온에서 다이클로로메테인(20 mL)에 녹인 용액을 같은 온도에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고 다이클로로메테인으로 추출한 후, 플라스틱 필터로 여과하여 고체 잔여물과 수용액 층을 제거한 후 감압 하에서 농축하였다. 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO₂, 12 g 카트리지; 메탄올/다이클로로메테인 = 0 % 에서 10 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(0.120 g, 84.9 %)를 폼형 고체 형태로 얻었다.

[837] [단계 4]

N-((5-(하이드라진카보닐)피리딘-2-일)메틸)-1-메틸-N-페닐피페리딘-4-카복스아마이드의 합성

[838]

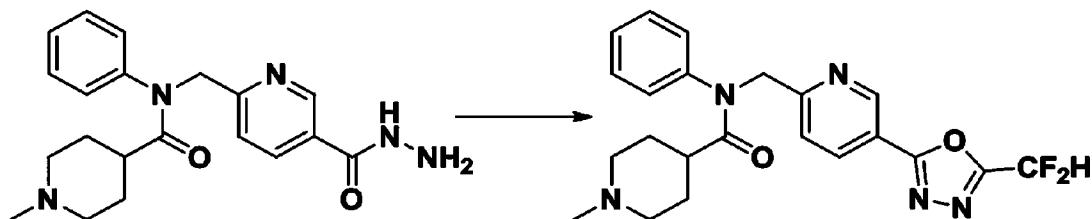


[839] 단계 3에서 제조된 메틸

6-((1-메틸-N-페닐피페리딘-4-카복스아미도)메틸)니코티네이트(0.120 g, 0.327 mmol)와 하이드라진 모노하이드레이트(0.079 mL, 1.633 mmol)를 실온에서 에탄올(10 mL)에 녹인 용액을 12 시간 동안 가열환류한 후, 온도를 실온으로 낮추어 반응을 종료하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 용매를 제거한 후, 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO₂, 4 g 카트리지; 메탄올/다이클로로메테인 = 5 % 에서 30 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(0.115 g, 95.8 %)를 폼형 고체 형태로 얻었다.

[840] [단계 5] 화합물 11414의 합성

[841]



[842] 단계 4에서 제조된 N

-((5-(하이드라진카보닐)피리딘-2-일)메틸)-1-메틸-N-페닐피페리딘-4-카복스아마이드(0.200 g, 0.544 mmol), 2,2-다이플루오로아세트산 무수물(0.178 mL, 1.633

mmol) 및 트라이에틸아민(0.152 mL, 1.089 mmol)을 실온에서 테트라하이드로퓨란(10 mL)에 녹인 용액을 같은 온도에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 농축물을 크로마토그래피법(SiO_2 plate, 20 x 20 x 1 mm; 메탄올/다이클로로메테인 = 20 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(0.002 g, 0.9 %)을 백색 고체 형태로 얻었다.

[843] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.30 - 9.24 (m, 1H), 8.36 (dd, 1H, $J = 8.2, 2.2$ Hz), 7.58 - 7.33 (m, 5H), 7.25 - 7.22 (m, 1H), 7.10 - 6.80 (m, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.46 (d, 2H, $J = 11.1$ Hz), 3.26 (d, 2H, $J = 11.8$ Hz), 2.91 (s, 2H), 2.74 (d, 3H, $J = 4.1$ Hz), 2.36 (s, 1H), 1.96 (d, 2H, $J = 14.7$ Hz); LRMS (ES) m/z 428.5 ($\text{M}^+ + 1$).

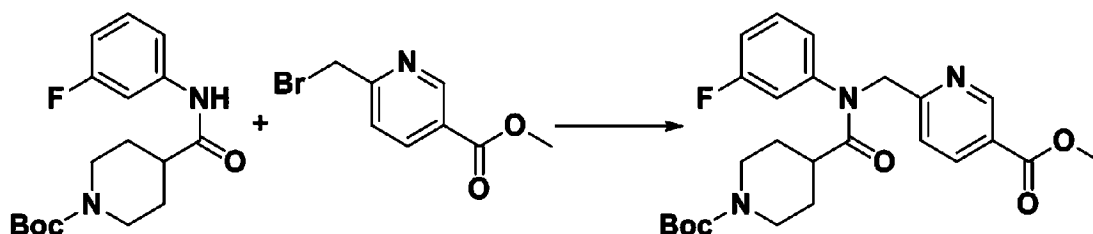
[844]

[845] 실시예 83: 화합물 11418의 합성,
N-((5-(5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다이하졸-2-일)피리딘-2-일)메틸)-N-(3-플루오로페닐)-1-메틸피페리딘-4-카복스아마이드

[846] [단계 1] 메틸

6-((1-(tert-부톡시카보닐)-N-(3-플루오로페닐)피페리딘-4-카복스아미도)메틸)니코티네이트의 합성

[847]

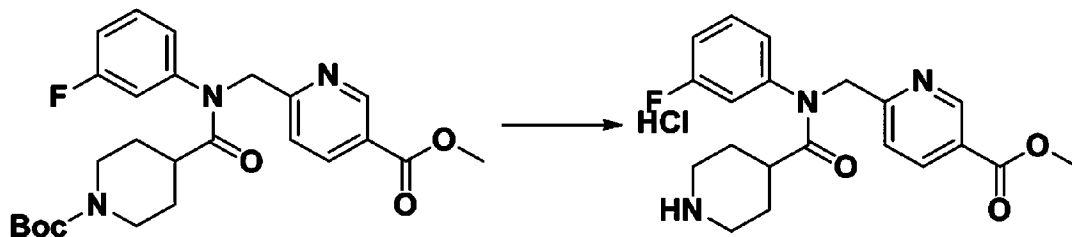


[848] tert-부틸 4-((3-플루오로페닐)카바모일)피페리딘-1-카복실레이트(0.400 g, 1.241 mmol)를 테트라하이드로퓨란(30 mL)에 녹이고 온도를 0°C 로 유지하면서 소듐 하이드라이드(60.00 %, 0.074 g, 1.861 mmol)를 천천히 가하고 20 분 동안 교반한 후, 메틸 6-(브로모메틸)니코티네이트(0.314 g, 1.365 mmol)를 첨가하고 실온에서 12 시간 동안 추가적으로 교반한 후, 0°C 에서 반응 혼합물에 물(2 mL)을 가하고 5 분 동안 교반하여 반응을 종료하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고 다이클로로메테인으로 추출한 후, 플라스틱 필터로 여과하여 고체 잔여물과 수용액 층을 제거한 후 감압 하에서 농축하였다. 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO_2 , 40 g 카트리지; 에틸아세테이트/헥세인 = 5 % 에서 40 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(0.400 g, 68.4 %)를 폼형 고체 형태로 얻었다.

[849] [단계 2] 메틸

6-((N-(3-플루오로페닐)피페리딘-4-카복스아미도)메틸)니코티네이트
하이드로클로라이드의 합성

[850]



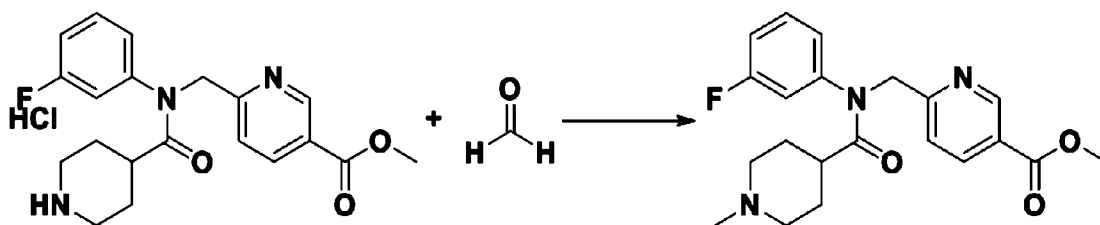
[851] 단계 1에서 제조된 메틸

6-((1-(tert-부톡시카보닐)-N-(3-플루오로페닐)피페리딘-4-카복스아미도)메틸)니코티네이트(0.400 g, 0.848 mmol)를 다이클로로메테인(30 mL)에 녹이고 0 °C에서 염산(4.00 M solution in dioxane, 2.121 mL, 8.483 mmol)을 첨가하여 실온에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 용매를 제거한 후, 표제 화합물을 추가적인 정제과정 없이 사용하였다 (0.340 g, 98.3 %, 백색 고체).

[852] [단계 3] 메틸

6-((N-(3-플루오로페닐)-1-메틸피페리딘-4-카복스아미도)메틸)니코티네이트의 합성

[853]



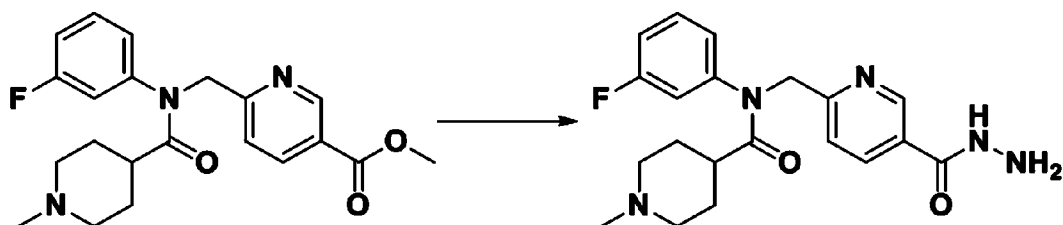
[854] 단계 2에서 제조된 메틸

6-((N-(3-플루오로페닐)피페리딘-4-카복스아미도)메틸)니코티네이트 하이드로클로라이드(0.150 g, 0.368 mmol), 폼알데하이드(37.00 % solution in water, 0.137 mL, 1.839 mmol) 및 소듐 트라이아세톡시보로하이드라이드(0.156 g, 0.736 mmol)를 실온에서 다이클로로메테인(20 mL)에 녹인 용액을 같은 온도에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고 다이클로로메테인으로 추출한 후, 플라스틱 필터로 여과하여 고체 잔여물과 수용액 층을 제거한 후 감압 하에서 농축하였다. 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO₂, 12 g 카트리지; 메탄올/다이클로로메테인 = 0 % 에서 10 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(0.130 g, 91.7 %)를 폼형 고체 형태로 얻었다.

[855] [단계 4]

N-(3-플루오로페닐)-N-((5-(하이드라진카보닐)피리딘-2-일)메틸)-1-메틸피페리딘-4-카복스아마이드의 합성

[856]

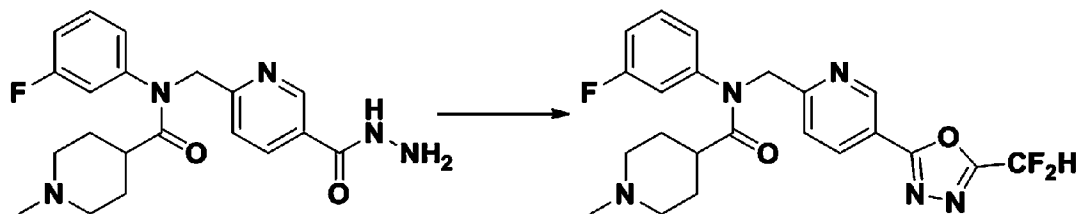


[857] 단계 3에서 제조된 메틸

6-((N-(3-플루오로페닐)-1-메틸피페리딘-4-카복스아미도)메틸)니코티네이트(0.130 g, 0.337 mmol)와 하이드라진 모노하이드레이트(0.082 mL, 1.686 mmol)를 실온에서 에탄올(10 mL)에 녹인 용액을 12 시간 동안 가열환류한 후, 온도를 실온으로 낮추어 반응을 종료하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 용매를 제거한 후, 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO_2 , 4 g 카트리지; 메탄올/다이클로로메테인 = 5 % 에서 30 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(0.120 g, 92.3 %)를 폼형 고체 형태로 얻었다.

[858] [단계 5] 화합물 11418의 합성

[859]



[860] 단계 4에서 제조된

N-(3-플루오로페닐)-N-((5-(하이드라진카보닐)피리딘-2-일)메틸)-1-메틸피페리딘-4-카복스아마이드(0.200 g, 0.519 mmol)와 트라이에틸아민(0.145 mL, 1.038 mmol)을 테트라하이드로퓨란(13 mL)에 녹이고 실온에서 2,2-다이플루오로아세트산 무수물(0.085 mL, 0.778 mmol)을 첨가하여 12 시간 동안 가열환류한 후, 온도를 실온으로 낮추어 반응을 종료하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고 다이클로로메테인으로 추출한 후, 플라스틱 필터로 여과하여 고체 잔여물과 수용액 층을 제거한 후 감압 하에서 농축하였다. 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO_2 , 12 g 카트리지; 메탄올/다이클로로메테인 = 0 % 에서 15 %)으로 정제 및 농축한 후, 수득물을 재차 크로마토그래피법(SiO_2 plate, 20 x 20 x 1 mm; 메탄올/다이클로로메테인 = 10 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(0.015 g, 6.5 %)를 백색 고체 형태로 얻었다.

[861] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.25 (m, 1H), 8.38 (m, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.10 - 6.82 (m, 4H), 5.05 (s, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.42 - 2.32 (m, 5H), 1.99 - 1.78 (m, 5H); LRMS (ES) m/z 446.4 ($\text{M}^+ + 1$).

[862]

[863] 실시예 84: 화합물 11419의 합성,

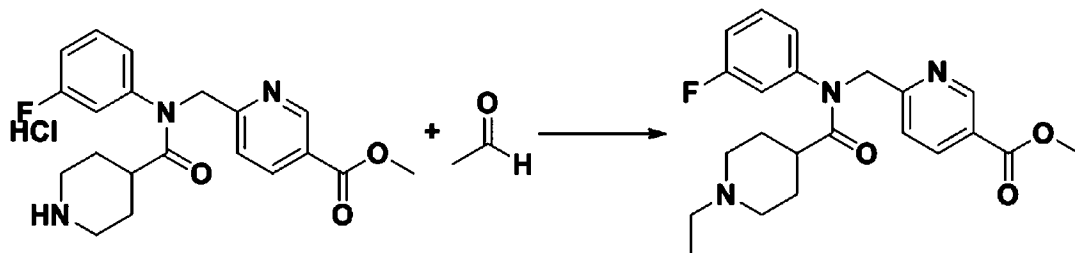
N-((5-(5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다이아졸-2-일)피리딘-2-일)메틸)-1-에틸-

N-(3-플루오로페닐)피페리딘-4-카복스아마이드

[864] [단계 1] 메틸

6-((1-에틸-N-(3-플루오로페닐)피페리딘-4-카복스아미도)메틸)니코티네이트의 합성

[865]



[866] 실시예 83의 단계 2에서 제조된 메틸

6-((N-(3-플루오로페닐)피페리딘-4-카복스아미도)메틸)니코티네이트

하이드로클로라이드(0.150 g, 0.368 mmol), 아세트알데하이드(0.104 mL, 1.839 mmol) 및 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(0.156 g, 0.736 mmol)를

실온에서 다이클로로메테인(20 mL)에 녹인 용액을 같은 온도에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고 다이클로로메테인으로 추출한 후,

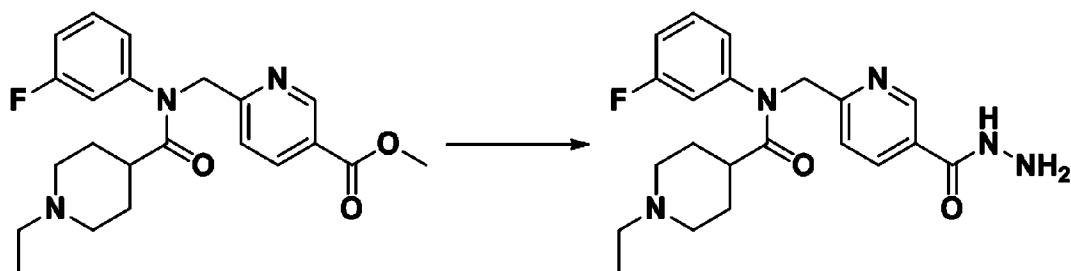
플라스틱 필터로 여과하여 고체 잔여물과 수용액 층을 제거한 후 감압 하에서 농축하였다. 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO₂, 12 g 카트리지;

메탄올/다이클로로메테인 = 0 % 에서 10 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(0.130 g, 88.5 %)를 폼형 고체 형태로 얻었다.

[867] [단계 2]

1-에틸-N-(3-플루오로페닐)-N-((5-(하이드라진카보닐)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복스아마이드의 합성

[868]



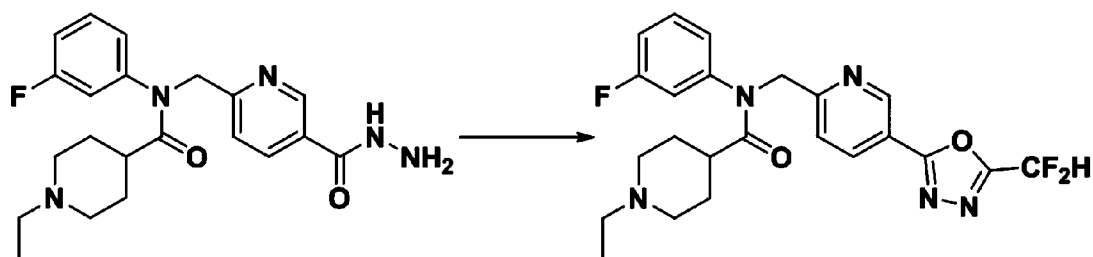
[869] 단계 1에서 제조된 메틸

6-((1-에틸-N-(3-플루오로페닐)피페리딘-4-카복스아미도)메틸)니코티네이트(0.130 g, 0.325 mmol)와 하이드라진 모노하이드레이트(0.079 mL, 1.627 mmol)를 실온에서 에탄올(10 mL)에 녹인 용액을 12 시간 동안 가열환류한 후, 온도를 실온으로 낮추어 반응을 종료하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 용매를 제거한 후, 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO₂, 4 g 카트리지;

메탄올/다이클로로메테인 = 5 % 에서 30 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(0.120 g, 92.3 %)를 폼형 고체 형태로 얻었다.

[870] [단계 3] 화합물 11419의 합성

[871]



[872] 단계 2에서 제조된

1-에틸-N-(3-플루오로페닐)-N-((5-(하이드라진카보닐)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복스아마이드(0.200 g, 0.501 mmol)와 트라이에틸아민(0.140 mL, 1.001 mmol)을 테트라하이드로퓨란(13 mL)에 녹이고 실온에서 2,2-다이플루오로아세트산 무수물(0.082 mL, 0.751 mmol)을 첨가하여 12 시간 동안 가열환류한 후, 온도를 실온으로 낮추어 반응을 종료하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고 다이클로로메테인으로 추출한 후, 플라스틱 필터로 여과하여 고체 잔여물과 수용액 층을 제거한 후 감압 하에서 농축하였다. 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO₂, 12 g 카트리지; 메탄올/다이클로로메테인 = 0 % 에서 15 %)으로 정제 및 농축한 후, 수득물을 재차 크로마토그래피법(SiO₂ plate, 20 x 20 x 1 mm; 메탄올/다이클로로메테인 = 10 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(0.015 g, 6.5 %)을 백색 고체 형태로 얻었다.

[873] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.25 (m, 1H), 8.37 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.12 - 6.82 (m, 4H), 5.04 (s, 2H), 3.11 (m, 2H), 2.63 - 2.16 (m, 4H), 2.01 - 1.90 (m, 5H), 1.18 (m, 3H); LRMS (ES) m/z 460.5 (M⁺+1).

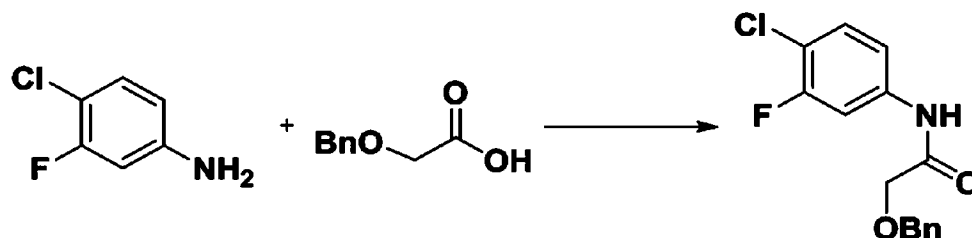
[874]

[875] 실시예 85: 화합물 11534의 합성,

N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-N-(4-(5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)-2-플루오로벤질)-2-(피롤리딘-1-일)아세트아마이드

[876] [단계 1] 2-(벤질옥시)-N-(4-클로로-3-플루오로페닐)아세트아마이드의 합성

[877]



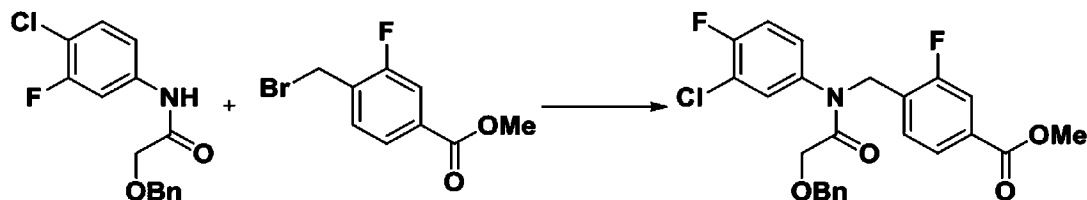
[878] 4-클로로-3-플루오로아닐린(1.000 g, 6.870 mmol), 2-(벤질옥시)아세트산(1.179 mL, 8.244 mmol), 1-에틸-3-(3-다이메틸아미노프로필)카보다이이미드(EDC, 2.133 g, 13.740 mmol), 1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-1-올(HOBt, 1.857 g, 13.740 mmol) 및 N,N-다이아이소프로필에틸아민(2.393 mL, 13.740 mmol)을 실온에서

다이클로로메테인(50 mL)에 녹인 용액을 같은 온도에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO_2 , 40 g 카트리지; 에틸아세테이트/헥세인 = 0 % 에서 50 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(1.880 g, 93.2 %)를 황색 고체 형태로 얻었다.

[879] [단계 2] 메틸

4-((2-(벤질옥시)-N-(3-클로로-4-플루오로페닐)아세트아미도)메틸)-3-플루오로벤조에이트의 합성

[880]



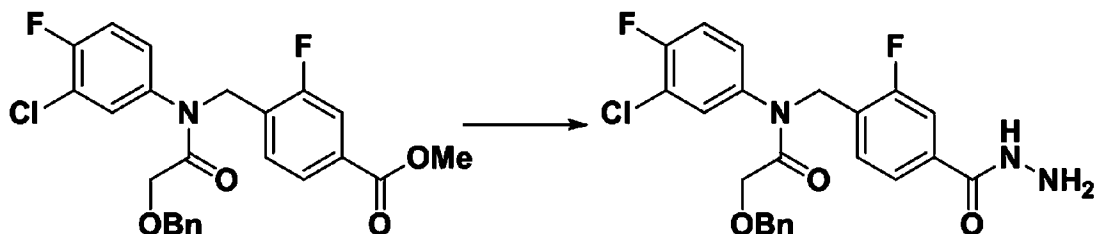
[881] 단계 1에서 제조된

2-(벤질옥시)-N-(4-클로로-3-플루오로페닐)아세트아마이드(1.880 g, 6.401 mmol)와 탄산칼륨(1.327 g, 9.601 mmol)을 0 °C에서 테트라하이드로퓨란(50 mL)에 녹인 용액에 메틸 4-(브로모메틸)-3-플루오로벤조에이트(1.898 g, 7.681 mmol)를 첨가하고 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO_2 , 40 g 카트리지; 에틸아세테이트/헥세인 = 0 % 에서 50 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(1.780 g, 60.5 %)를 황색 오일 형태로 얻었다.

[882] [단계 3] 2-(벤질옥시)-N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-N

-(2-플루오로-4-(하이드라진카보닐)벤질)아세트아마이드의 합성

[883]



[884] 단계 2에서 제조된 메틸 4-((2-(벤질옥시)-N

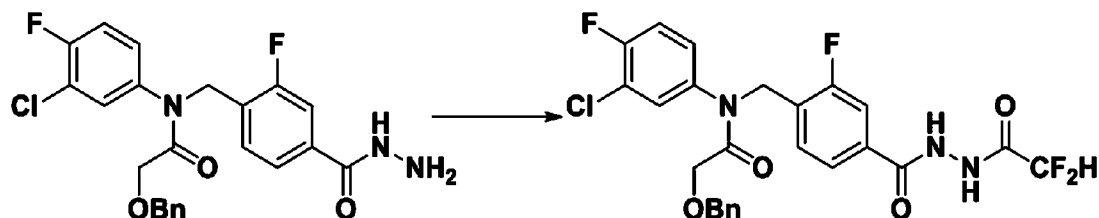
-(3-클로로-4-플루오로페닐)아세트아미도)메틸)-3-플루오로벤조에이트(1.780 g, 3.871 mmol)와 하이드라진 모노하이드레이트(5.644 mL, 116.120 mmol)를 실온에서 에탄올(8 mL)/물(2 mL)에 녹인 용액을 80 °C에서 12 시간 동안 교반한 후, 온도를 실온으로 낮추어 반응을 종료하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고

무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다.
표제 화합물을 추가적인 정제과정 없이 사용하였다 (1.580 g, 88.8 %, 황색 고체).

[885] [단계 4]

2-(벤질옥시)-N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-N-(4-(2-(2,2-다이플루오로아세틸)하이드라진-1-카보닐)-2-플루오로벤질)아세트아마이드의 합성

[886]

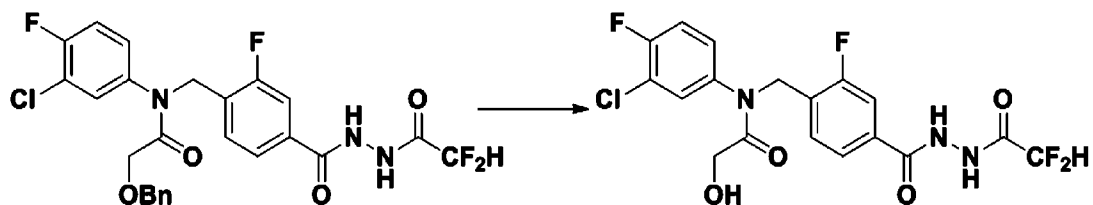


[887] 단계 3에서 제조된 2-(벤질옥시)-N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-N-(2-플루오로-4-(하이드라진카보닐)벤질)아세트아마이드(1.580 g, 3.436 mmol)와 트라이에틸아민(0.958 mL, 6.871 mmol)을 실온에서 다이클로로메테인(50 mL)에 녹인 용액에 2,2-다이플루오로아세트산 무수물(0.513 mL, 4.123 mmol)을 가하고 같은 온도에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO₂, 40 g 카트리지; 에틸아세테이트/헥세인 = 0 % 에서 80 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(1.120 g, 60.6 %)를 무색 오일 형태로 얻었다.

[888] [단계 5]

N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-N-(4-(2-(2,2-다이플루오로아세틸)하이드라진-1-카보닐)-2-플루오로벤질)-2-하이드록시아세트아마이드의 합성

[889]



[890] 단계 4에서 제조된

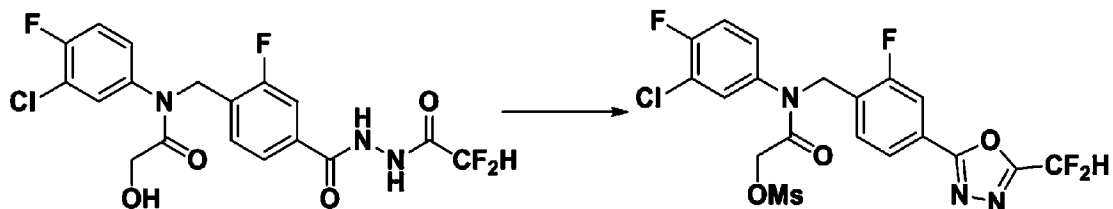
2-(벤질옥시)-N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-N-(4-(2-(2,2-다이플루오로아세틸)하이드라진-1-카보닐)-2-플루오로벤질)아세트아마이드(0.880 g, 1.636 mmol)를 실온에서 메탄올(50 mL)에 녹이고 10%-Pd/C(600 mg)를 천천히 가하고 같은 온도에서 수소 풍선을 부착하여 5 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드에 여과하여 고체를 제거한 여과액에 물을 붓고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO₂, 40 g 카트리지; 에틸아세테이트/헥세인 =

0 % 에서 80 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(0.658 g, 89.8 %)를 황색 오일 형태로 얻었다.

[891] [단계 6]

2-((3-클로로-4-플루오로페닐)(4-(5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)-2-플루오로벤질)아미노)-2-옥소에틸 메테인설포네이트의 합성

[892]

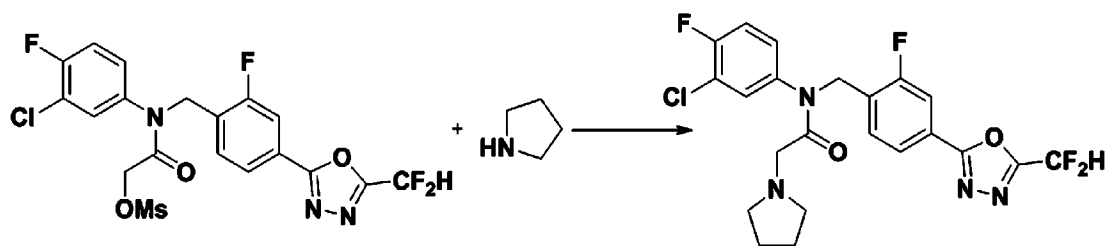


[893] 단계 5에서 제조된

N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-N-(4-(2-(2,2-다이플루오로아세틸)하이드라진-1-카보닐)-2-플루오로벤질)-2-하이드록시아세트아마이드(0.658 g, 1.470 mmol)와 N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.768 mL, 4.409 mmol)을 실온에서 다이클로로메테인(50 mL)에 녹인 용액에 메테인설포닐 클로라이드(0.284 mL, 3.674 mmol)를 첨가하고 같은 온도에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO_2 , 12 g 카트리지; 에틸아세테이트/헥세인 = 0 % 에서 50 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(0.254 g, 34.0 %)를 황색 오일 형태로 얻었다.

[894] [단계 7] 화합물 11534의 합성

[895]



[896] 단계 6에서 제조된

2-((3-클로로-4-플루오로페닐)(4-(5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)-2-플루오로벤질)아미노)-2-옥소에틸 메테인설포네이트(0.050 g, 0.098 mmol), 피롤리딘(0.011 g, 0.148 mmol) 및 N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.034 mL, 0.197 mmol)을 실온에서 아세트나이트릴(5 mL)에 녹인 용액을 같은 온도에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO_2 , 4 g 카트리지; 메탄올/다이클로로메테인 = 0 % 에서 15 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(0.013 g, 27.3 %)를 무색 오일 형태로

얻었다.

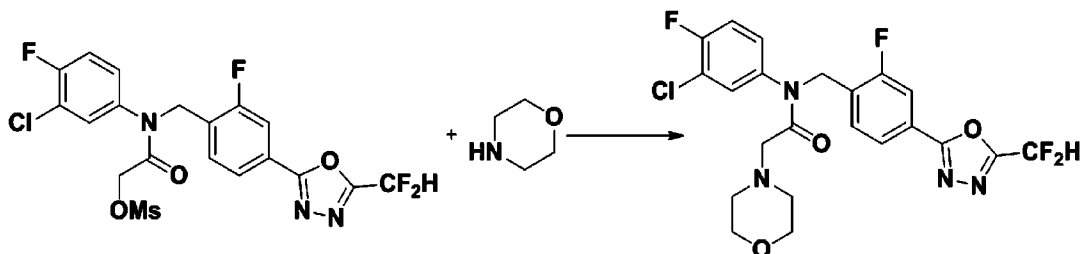
[897] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.91 (dd, 1H, $J = 8.0, 1.7$ Hz), 7.76 (dd, 1H, $J = 9.9, 1.7$ Hz), 7.65 (t, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.29 (dd, 1H, $J = 6.2, 2.6$ Hz), 7.22 - 7.07 (m, 2H), 7.06 - 6.75 (m, 1H), 5.01 (s, 2H), 3.88 - 3.73 (m, 4H), 3.20 (t, 2H, $J = 8.7$ Hz), 2.17 (d, 4H, $J = 6.2$ Hz); LRMS (ES) m/z 483.4 ($\text{M}^+ + 1$).

[898]

[899] 실시예 86: 화합물 11535의 합성,

N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-N-(4-(5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)-2-플루오로벤질)-2-몰포리노아세트아마이드

[900]



[901] 실시예 85의 단계 6에서 제조된

2-((3-클로로-4-플루오로페닐)(4-(5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)-2-플루오로벤질)아미노)-2-옥소에틸 메테인설포네이트(0.050 g, 0.098 mmol), 몰포린(0.013 mL, 0.148 mmol) 및 N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.034 mL, 0.197 mmol)을 실온에서 아세트나이트릴(5 mL)에 녹인 용액을 같은 온도에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO_2 , 4 g 카트리지; 메탄올/다이클로로메테인 = 0 % 에서 15 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(0.042 g, 85.5 %)을 황색 오일 형태로 얻었다.

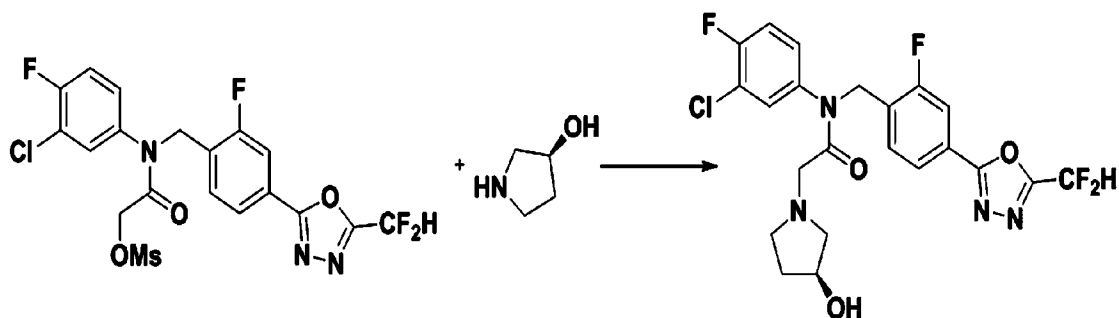
[902] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.88 (ddd, 1H, $J = 8.0, 4.9, 1.7$ Hz), 7.73 (ddd, 1H, $J = 9.8, 8.0, 1.7$ Hz), 7.62 (td, 1H, $J = 7.6, 2.3$ Hz), 7.27 - 7.23 (m, 1H), 7.18 - 7.05 (m, 2H), 7.05 - 6.76 (m, 1H), 5.03 - 4.90 (m, 2H), 3.82 (dt, 4H, $J = 23.4, 4.8$ Hz), 3.27 - 3.04 (m, 2H), 2.77 (d, 4H, $J = 55.3$ Hz); LRMS (ES) m/z 499.5 ($\text{M}^+ + 1$).

[903]

[904] 실시예 87: 화합물 11536의 합성,

(S)-N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-N-(4-(5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)-2-플루오로벤질)-2-(3-하이드록시피롤리딘-1-일)아세트아마이드

[905]



[906] 실시예 85의 단계 6에서 제조된

2-((3-클로로-4-플루오로페닐)(4-(5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)-2-플루오로벤질)아미노)-2-옥소에틸 메테인설포네이트(0.050 g, 0.098 mmol), (S)-피롤리딘-3-올(0.013 g, 0.148 mmol) 및 N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.034 mL, 0.197 mmol)을 실온에서 아세트나이트릴(5 mL)에 녹인 용액을 같은 온도에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO₂, 4 g 카트리지; 메탄올/다이클로로메테인 = 0 % 에서 30 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(0.044 g, 89.6 %)를 황색 오일 형태로 얻었다.

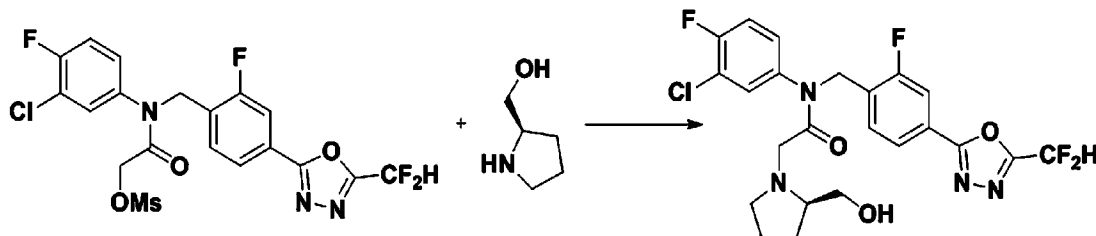
[907] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.88 (t, 1H, J = 7.0 Hz), 7.79 - 7.51 (m, 2H), 7.24 - 7.05 (m, 3H), 6.92 (t, 1H, J = 51.8 Hz), 5.02 (s, 2H), 4.21 - 3.43 (m, 4H), 3.27 (d, 1H, J = 47.5 Hz), 2.49 (s, 5H); LRMS (ES) m/z 499.5 (M⁺+1).

[908]

[909] 실시예 88: 화합물 11537의 합성,

(R)-N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-N-(4-(5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)-2-플루오로벤질)-2-(2-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-일)아세트아마이드

[910]



[911] 실시예 85의 단계 6에서 제조된

2-((3-클로로-4-플루오로페닐)(4-(5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)-2-플루오로벤질)아미노)-2-옥소에틸 메테인설포네이트(0.050 g, 0.098 mmol), (R)-피롤리딘-2-일메탄올(0.015 g, 0.148 mmol) 및 N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.034 mL, 0.197 mmol)을 실온에서 아세트나이트릴(5 mL)에 녹인 용액을 같은 온도에서 18 시간 동안 교반하였다.

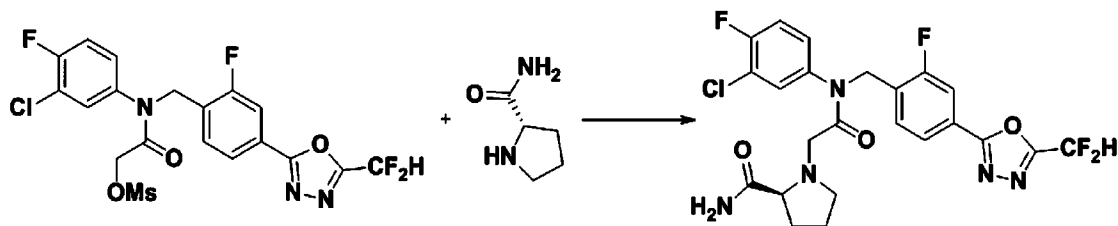
반응 혼합물에 물을 붓고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO_2 , 4 g 카트리지; 메탄올/헥세인 = 0 % 에서 15 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(0.019 g, 37.6 %)를 무색 오일 형태로 얻었다.

[912] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.89 (ddd, 1H, $J = 8.2, 6.9, 1.7$ Hz), 7.75 (ddd, 1H, $J = 9.9, 6.1, 1.7$ Hz), 7.60 (dt, 1H, $J = 14.8, 7.6$ Hz), 7.25 - 7.05 (m, 3H), 7.03 - 6.77 (m, 1H), 5.08 - 4.92 (m, 2H), 3.92 - 2.66 (m, 7H), 2.29 - 1.47 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 513.5 ($\text{M}^+ + 1$).

[913]

[914] 실시예 89: 화합물 11538의 합성,
(S)-1-(2-((3-클로로-4-플루오로페닐)(4-(5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)-2-플루오로벤질)아미노)-2-옥소에틸)피롤리딘-2-카복사아마이드

[915]



[916] 실시예 85의 단계 6에서 제조된
2-((3-클로로-4-플루오로페닐)(4-(5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)-2-플루오로벤질)아미노)-2-옥소에틸 메테인설포네이트(0.050 g, 0.098 mmol),
(S)-피롤리딘-2-카복사아마이드(0.017 g, 0.148 mmol) 및
N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.034 mL, 0.197 mmol)을 실온에서
아세트나이트릴(5 mL)에 녹인 용액을 같은 온도에서 18 시간 동안 교반하였다.
반응 혼합물에 물을 붓고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화
염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후
여과하여 감압 하에서 농축하였다. 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO_2 , 4 g
카트리지; 메탄올/다이클로로메테인 = 0 % 에서 15 %)으로 정제 및 농축하여
표제 화합물(0.041 g, 79.2 %)을 무색 오일 형태로 얻었다.

[917] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.89 (td, 1H, $J = 7.4, 1.6$ Hz), 7.75 (ddd, 1H, $J = 9.8, 6.0, 1.6$ Hz), 7.60 (dt, 1H, $J = 14.8, 7.5$ Hz), 7.25 - 7.05 (m, 2H), 7.06 - 6.76 (m, 2H), 5.09 - 4.91 (m, 2H), 3.85 - 2.98 (m, 6H), 3.18 - 3.02 (m, 1H), 2.22 - 1.68 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 526.5 ($\text{M}^+ + 1$).

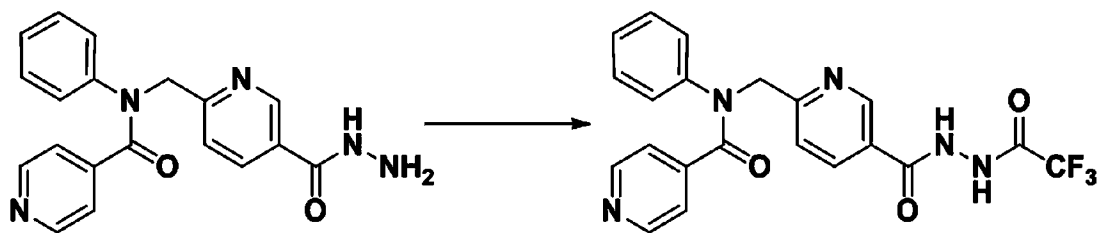
[918]

[919] 실시예 90: 화합물 11584의 합성,
N-페닐-N-((5-(5-(트라이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)피리딘-2-일)메틸)아이소니코틴아마이드

[920] [단계 1]

N-페닐-N-((5-(2-(2,2,2-트라이플루오로아세틸)하이드라진-1-카보닐)피리딘-2-일)메틸)아이소니코틴아마이드의 합성

[921]



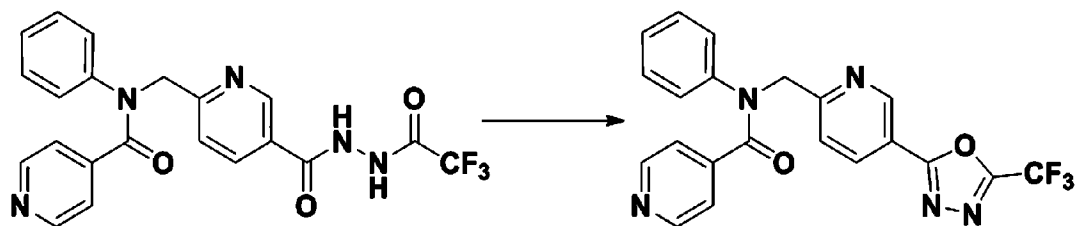
[922] 실시예 75의 단계 2에서 제조된

N-((5-(하이드라진카보닐)피리딘-2-일)메틸)-N-페닐아이소니코틴아마이드(1.00 g, 2.879 mmol)와 트라이에틸아민(0.802 mL, 5.757 mmol)을

테트라하이드로퓨란(30 mL)에 녹이고 실온에서 트라이플루오로아세트산 무수물(0.813 mL, 5.757 mmol)을 첨가하여 12 시간 동안 가열환류한 후, 온도를 실온으로 낮추어 반응을 종료하였다. 반응 혼합물에 포화 염화암모늄 수용액을 붓고 다이클로로메테인으로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 표제 화합물을 추가적인 정제과정 없이 사용하였다 (0.750 g, 61.2 %, 무색 오일).

[923] [단계 2] 화합물 11584의 합성

[924]



[925] 단계 1에서 제조된

N-페닐-N-((5-(2-(2,2,2-트라이플루오로아세틸)하이드라진-1-카보닐)피리딘-2-일)메틸)아이소니코틴아마이드(0.900 g, 2.030 mmol)와

1-메톡시-N-트라이에틸암모니오설포닐-메탄이미데이트(Burgess reagent, 0.484 g, 2.030 mmol)를 실온에서 테트라하이드로퓨란(15 mL)에 섞은 혼합물을 마이크로파를 조사하여 150 °C에서 30 분 동안 가열한 후, 온도를 실온으로 낮추어 반응을 종료하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고 다이클로로메테인으로 추출한 후, 플라스틱 필터로 여과하여 고체 잔여물과 수용액 층을 제거한 후 감압 하에서 농축하였다. 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO_2 , 80 g 카트리지; 에틸아세테이트/헥세인 = 10 % 에서 60 %)으로 정제 및 농축한 후, 수득물을 재차 크로마토그래피법(SiO_2 , 40 g 카트리지; 에틸아세테이트/헥세인 = 10 % 에서 60 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(0.470 g, 54.4 %)를 백색 고체

형태로 얻었다.

[926] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.32 (m, 1H), 8.54 (m, 2H), 8.40 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.25 (m, 3H), 7.17 (m, 2H), 5.32 (s, 2H); LRMS (ES) m/z 426.4 ($M^{+}+1$).

[927]

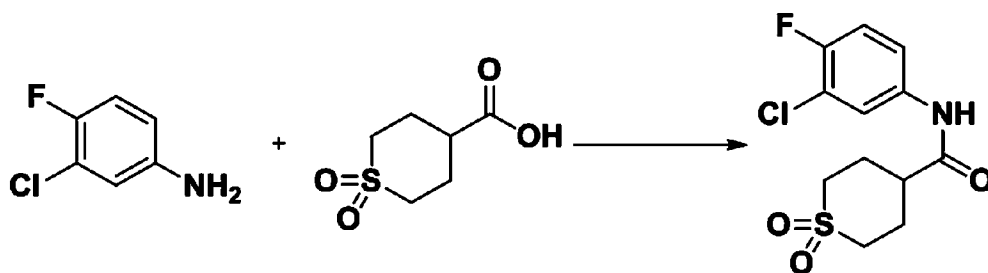
[928] 실시예 91: 화합물 11602의 합성,

N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-N-(2-플루오로-4-(5-(트라이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다이아졸-2-일)벤질)테트라하이드로-2H-싸이오피란-4-카복스아마이드
1,1-다이옥사이드

[929] [단계 1]

N-(3-클로로-4-플루오로페닐)테트라하이드로-2H-싸이오피란-4-카복스아마이드
1,1-다이옥사이드의 합성

[930]

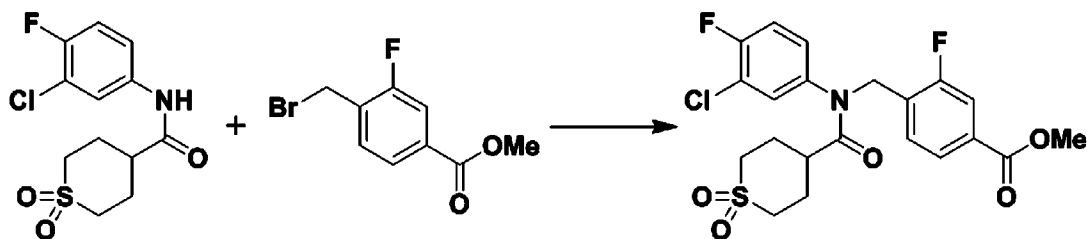


[931] 3-클로로-4-플루오로아닐린(0.700 g, 4.809 mmol),
테트라하이드로-2H-싸이오피란-4-카복실산 1,1-다이옥사이드(0.943 g, 5.290 mmol), 1-에틸-3-(3-다이메틸아미노프로필)카보다이이미드
하이드로클로라이드(EDC-HCl, 1.844 g, 9.618 mmol),
1H-벤조[d][1,2,3]트라이아졸-1-올(HOBt, 1.300 g, 9.618 mmol) 및
N,N-다이아이소프로필에틸아민(1.675 mL, 9.618 mmol)을 실온에서
다이클로로메테인(100 mL)에 녹인 용액을 같은 온도에서 18 시간 동안
교반하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을
포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한
후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO_2 , 40 g 카트리지; 에틸아세테이트/헥세인 = 0 % 에서 80 %)으로 정제 및 농축하여
표제 화합물(0.988 g, 67.2 %)를 백색 고체 형태로 얻었다.

[932] [단계 2] 메틸

4-((N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-1,1-다이옥시도테트라하이드로-2H-싸이오피란-4-카복스아미도)메틸)-3-플루오로벤조에이트의 합성

[933]



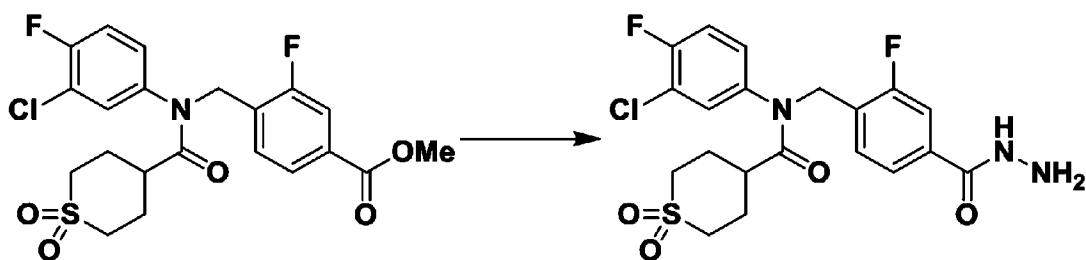
[934] 단계 1에서 제조된

N-(3-클로로-4-플루오로페닐)테트라하이드로-2H-싸이오피란-4-카복스아마이드 1,1-다이옥사이드(1.000 g, 3.271 mmol)와 소듐 하이드라이드(60.00 %, 0.262 g, 6.541 mmol)를 실온에서 N,N-다이메틸폼아마이드(50 mL)에 녹인 용액에 메틸 4-(브로모메틸)-3-플루오로벤조에이트(1.212 g, 4.906 mmol)를 가하고 같은 온도에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO_2 , 12 g 카트리지; 에틸아세테이트/헥세인 = 0 %에서 100 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(1.240 g, 80.3 %)를 백색 고체 형태로 얻었다.

[935] [단계 3]

N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-N-(2-플루오로-4-(하이드라진카보닐)벤질)테트라하이드로-2H-싸이오피란-4-카복스아마이드 1,1-다이옥사이드의 합성

[936]



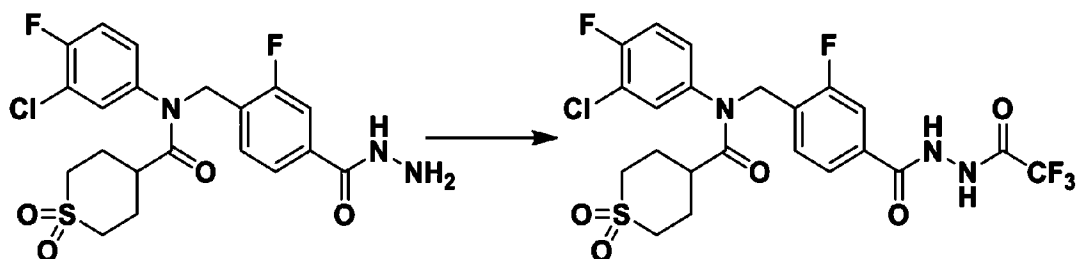
[937] 단계 2에서 제조된 메틸

4-((N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-1,1-다이옥시도테트라하이드로-2H-싸이오피란-4-카복스아미도)메틸)-3-플루오로벤조에이트(1.240 g, 2.628 mmol)와 하이드라진 모노하이드레이트(2.554 mL, 52.554 mmol)를 실온에서 에탄올(20 mL)/물(5 mL)에 녹인 용액을 80 °C에서 5 시간 동안 교반한 후, 온도를 실온으로 낮추어 반응을 종료하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 용매를 제거한 후, 표제 화합물을 추가적인 정제과정 없이 사용하였다 (1.180 g, 95.2 %, 황색 고체).

[938] [단계 4]

N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-N-(2-플루오로-4-(2-(2,2,2-트라이플루오로아세틸)하이드라진-1-카보닐)벤질)테트라하이드로-2H-싸이오피란-4-카복스아마이드 1,1-다이옥사이드의 합성

[939]



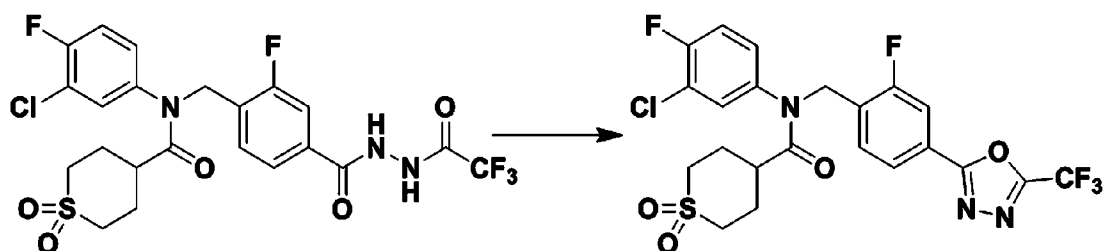
[940]

단계 3에서 제조된 N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-N-(2-플루오로-4-(하이드라진카보닐)벤질)테트라하이드로-2H-싸이오피란-4-카복스아마이드 1,1-다이옥사이드(0.200 g, 0.424 mmol)와 트라이에틸아민(0.118 mL, 0.848 mmol)을 실온에서 테트라하이드로퓨란(10 mL)에 녹인 용액에 트라이플루오로아세트산 무수물(0.180 mL, 1.271 mmol)을 첨가하고 80 °C에서 1 시간 동안 교반한 후, 온도를 실온으로 낮추어 반응을 종료하였다. 반응 혼합물을 에 여과하여 고체를 제거한 여과액을 감압 하에서 용매를 제거한 후, 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO₂, 12 g 카트리지; 에틸아세테이트/헥세인 = 0 % 에서 80 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(0.160 g, 66.5 %)를 무색 오일 형태로 얻었다.

[941]

[단계 5] 화합물 11602의 합성

[942]



[943]

단계 4에서 제조된 N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-N-(2-플루오로-4-(2-(2,2,2-트라이플루오로아세틸)하이드라진-1-카보닐)벤질)테트라하이드로-2H-싸이오피란-4-카복스아마이드 1,1-다이옥사이드(0.160 g, 0.282 mmol)와 트라이에틸아민(0.079 mL, 0.563 mmol)을 실온에서 다이클로로메테인(15 mL)에 녹인 용액에 메테인설폰일 클로라이드(0.033 mL, 0.423 mmol)를 가하고 같은 온도에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO₂, 12 g 카트리지; 에틸아세테이트/헥세인 = 0 % 에서 80 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(0.030 g, 19.4 %)를 백색 고체 형태로 얻었다.

[944]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.89 (dd, 1H, *J* = 8.0, 1.7 Hz), 7.76 (dd, 1H, *J* = 9.8, 1.7 Hz), 7.54 (t, 1H, *J* = 7.6 Hz), 7.21 - 7.12 (m, 2H), 6.91 (ddd, 1H, *J* = 8.7, 4.1, 2.7

Hz), 4.98 (s, 2H), 3.38 - 3.25 (m, 1H), 2.79 (ddd, 2H, $J = 13.9, 9.9, 3.7$ Hz), 2.50 (tt, 1H, $J = 7.8, 3.6$ Hz), 2.43 - 2.29 (m, 2H), 2.18 - 2.06 (m, 3H); LRMS (ES) 550.4 m/z ($M^+ + 1$).

[945]

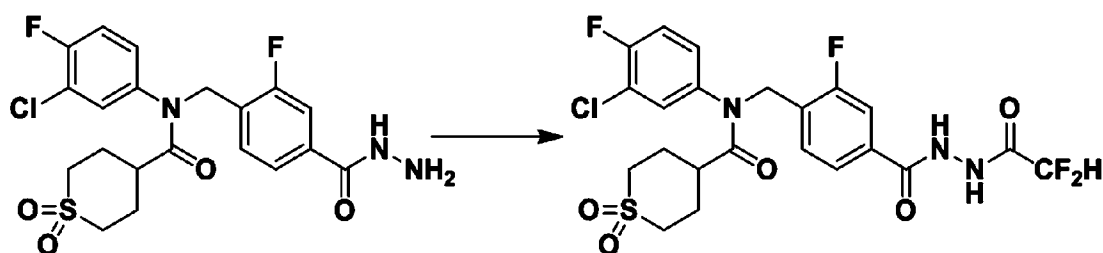
[946] 실시예 92: 화합물 11603의 합성,

N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-N-(4-(5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)-2-플루오로벤질)테트라하이드로-2H-싸이오피란-4-카복사마이드
1,1-다이옥사이드

[947] [단계 1]

N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-N-(4-(2-(2,2-다이플루오로아세틸)하이드라진-1-카보닐)-2-플루오로벤질)테트라하이드로-2H-싸이오피란-4-카복사마이드
1,1-다이옥사이드의 합성

[948]

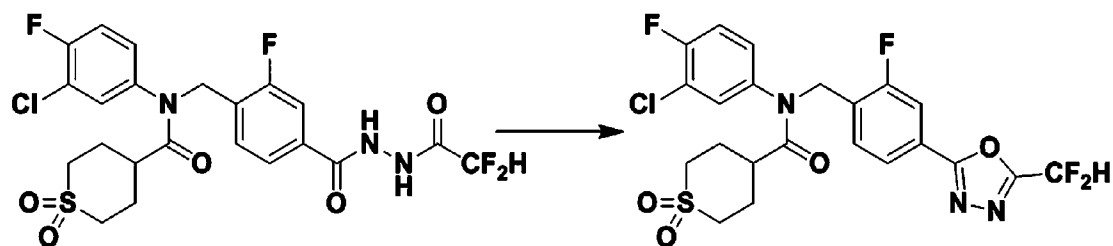


[949] 실시예 91의 단계 3에서 제조된

N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-N-(2-플루오로-4-(하이드라진카보닐)벤질)테트라하이드로-2H-싸이오피란-4-카복사마이드 1,1-다이옥사이드(0.200 g, 0.424 mmol)와 트라이에틸아민(0.118 mL, 0.848 mmol)을 실온에서 테트라하이드로퓨란(10 mL)에 녹인 용액에 2,2-다이플루오로아세트산 무수물(0.158 mL, 1.271 mmol)을 첨가하고 80 °C에서 2 시간 동안 교반한 후, 온도를 실온으로 낮추어 반응을 종료하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO_2 , 12 g 카트리지; 에틸아세테이트/헥세인 = 0 % 에서 80 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(0.170 g, 72.9 %)를 무색 오일 형태로 얻었다.

[950] [단계 2] 화합물 11603의 합성

[951]



[952] 단계 1에서 제조된

N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-N-(4-(2-(2,2-다이플루오로아세틸)하이드라진-1-카보닐)-2-플루오로벤질)테트라하이드로-2H-싸이오피란-4-카복사아마이드 1,1-다이옥사이드(0.170 g, 0.309 mmol)와 트라이에틸아민(0.086 mL, 0.618 mmol)을 실온에서 다이클로로메테인(15 mL)에 녹인 용액에 메테인설폰일 클로라이드(0.036 mL, 0.464 mmol)를 가하고 같은 온도에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO_2 , 12 g 카트리지; 에틸아세테이트/헥세인 = 0 % 에서 80 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(0.015 g, 9.1 %)를 백색 고체 형태로 얻었다.

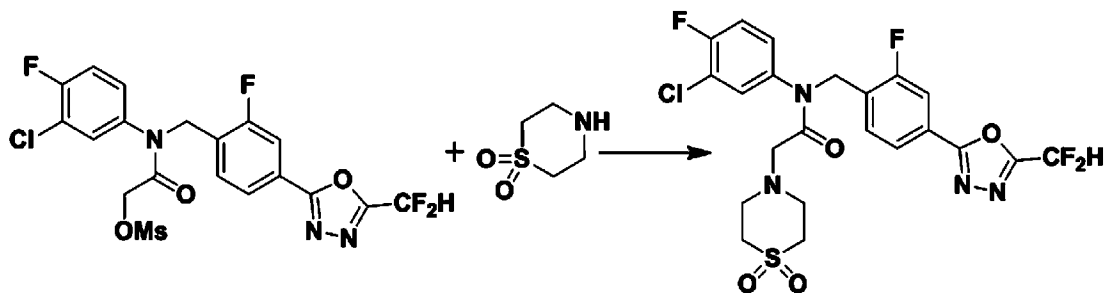
[953] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.88 (dd, 1H, $J=8.0, 1.7$ Hz), 7.75 (dd, 1H, $J=9.9, 1.7$ Hz), 7.52 (t, 1H, $J=7.6$ Hz), 7.21 - 7.10 (m, 2H), 7.06 - 6.76 (m, 2H), 4.97 (s, 2H), 3.37 - 3.26 (m, 2H), 2.79 (ddd, 2H, $J=13.9, 9.8, 3.6$ Hz), 2.50 (tt, 1H, $J=7.9, 3.6$ Hz), 2.42 - 2.28 (m, 2H), 2.19 - 2.05 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 532.3 (M^++1).

[954]

[955] 실시예 93: 화합물 11610의 합성,

N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-N-(4-(5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)-2-플루오로벤질)-2-(1,1-다이옥시도싸이오몰포리노)아세트아마이드

[956]



[957] 실시예 85의 단계 6에서 제조된

2-((3-클로로-4-플루오로페닐)(4-(5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)-2-플루오로벤질)아미노)-2-옥소에틸 메테인설폰네이트(0.050 g, 0.098 mmol), 싸이오몰포린 1,1-다이옥사이드(0.020 g, 0.148 mmol) 및 N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.034 mL, 0.197 mmol)을 실온에서 아세트나이트릴(5 mL)에 녹인 용액을 같은 온도에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO_2 , 12 g 카트리지; 메탄올/다이클로로메테인 = 0 % 에서 5 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(0.030 g, 55.7 %)를 백색 고체 형태로 얻었다.

[958] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.87 (td, 1H, $J=7.7, 1.7$ Hz), 7.74 (td, 1H, $J=9.8,$

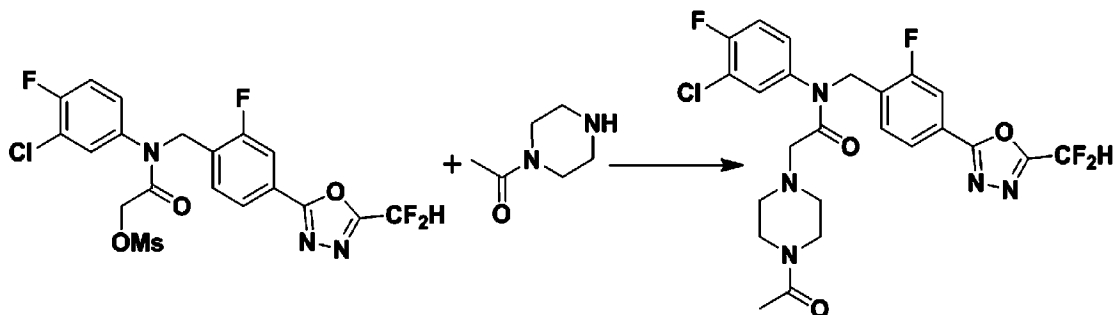
1.7 Hz), 7.56 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.19 (dd, 1H, $J = 6.4, 2.6$ Hz), 7.15 (t, 1H, $J = 8.5$ Hz), 7.09 - 6.99 (m, 1H), 6.97 - 6.77 (m, 1H), 4.99 (d, 2H, $J = 5.7$ Hz), 3.15 - 3.06 (m, 10H); LRMS (ES) m/z 547.4 ($M^+ + 1$).

[959]

[960] 실시예 94: 화합물 11611의 합성,

2-(4-아세틸피페라진-1-일)-N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-N-(4-(5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)-2-플루오로벤질)아세트아마이드

[961]



[962] 실시예 85의 단계 6에서 제조된

2-((3-클로로-4-플루오로페닐)(4-(5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)-2-플루오로벤질)아미노)-2-옥소에틸 메테인설포네이트(0.050 g, 0.098 mmol), 1-(피페라진-1-일)에탄-1-온(0.019 g, 0.148 mmol) 및

N,N-다이아이스프로필에틸아민(0.034 mL, 0.197 mmol)을 실온에서 아세트나이트릴(5 mL)에 녹인 용액을 같은 온도에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO_2 , 12 g 카트리지; 메탄올/다이클로로메테인 = 0 % 에서 15 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(0.046 g, 86.5 %)를 갈색 오일 형태로 얻었다.

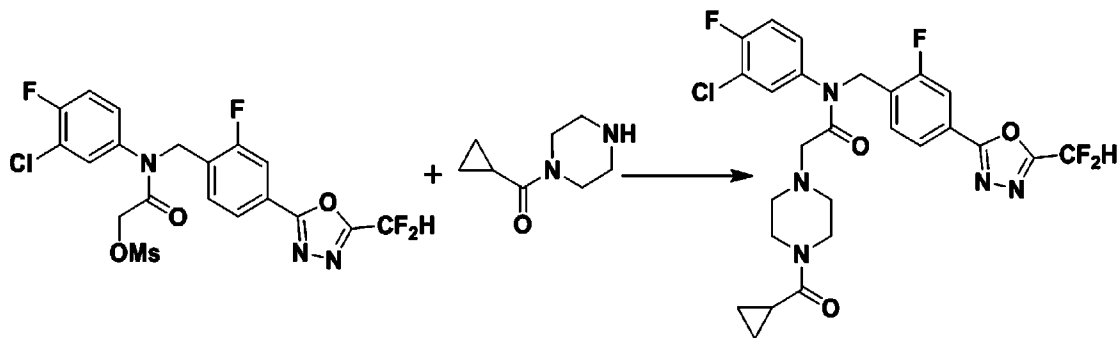
[963] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.85 (ddd, 1H, $J = 8.0, 6.3, 1.7$ Hz), 7.72 (td, 1H, $J = 9.7, 1.7$ Hz), 7.63 - 7.54 (m, 1H), 7.22 (dd, 1H, $J = 6.4, 2.6$ Hz), 7.12 (t, 1H, $J = 8.5$ Hz), 7.07 - 7.00 (m, 1H), 6.99 - 6.75 (m, 1H), 4.98 (d, 2H, $J = 4.5$ Hz), 3.62 (dt, 2H, $J = 10.1, 4.9$ Hz), 3.48 (dt, 2H, $J = 9.9, 4.9$ Hz), 3.00 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz), 2.64 - 2.38 (m, 4H), 2.04 (d, 3H, $J = 1.1$ Hz); LRMS (ES) m/z 540.4 ($M^+ + 1$).

[964]

[965] 실시예 95: 화합물 11612의 합성,

N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-2-(4-(사이클로프로페인카보닐)피페라진-1-일)-N-(4-(5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)-2-플루오로벤질)아세트아마이드

[966]



2-((3-클로로-4-플루오로페닐)(4-(5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다이하졸-2-일)-2-플루오로벤질)아미노)-2-옥소에틸 메테인설포네이트(0.050 g, 0.098 mmol), 사이클로프로필(피페라진-1-일)메탄올(0.021 mL, 0.148 mmol) 및 N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.034 mL, 0.197 mmol)을 실온에서 아세트나이트릴(5 mL)에 녹인 용액을 같은 온도에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO₂, 12 g 카트리지; 메탄올/다이클로로메테인 = 0 % 에서 15 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(0.045 g, 80.8 %)를 황색 오일 형태로 얻었다.

[968] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.86 (td, 1H, *J* = 7.1, 6.2, 1.7 Hz), 7.73 (t, 1H, *J* = 9.6 Hz), 7.60 (t, 1H, *J* = 7.6 Hz), 7.25 - 7.20 (m, 1H), 7.12 (t, 1H, *J* = 8.5 Hz), 7.04 (d, 1H, *J* = 6.4 Hz), 7.01 - 6.74 (m, 1H), 4.99 (d, 2H, *J* = 4.6 Hz), 3.68 (s, 4H), 3.03 (d, 2H, *J* = 12.1 Hz), 2.54 (d, 4H, *J* = 35.4 Hz), 1.68 (tt, 1H, *J* = 8.1, 4.6 Hz), 0.95 (dt, 2H, *J* = 6.5, 3.4 Hz), 0.74 (dq, 2H, *J* = 7.2, 3.8 Hz); LRMS (ES) *m/z* 566.4 (M⁺+1).

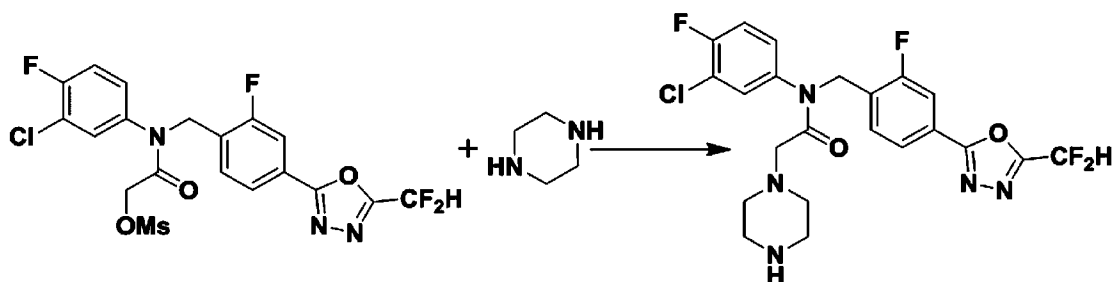
[970] 실시예 96: 화합물 11613의 합성.

N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-N-(4-(5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다이하졸-2-일)-2-플루오로벤질)-2-(4-(메틸설폰일)피페라진-1-일)아세트아마이드

[971] [단계 1]

N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-N-(4-(5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다이하졸-2-일)-2-플루오로벤질)-2-(피페라진-1-일)아세트아마이드의 합성

[972]

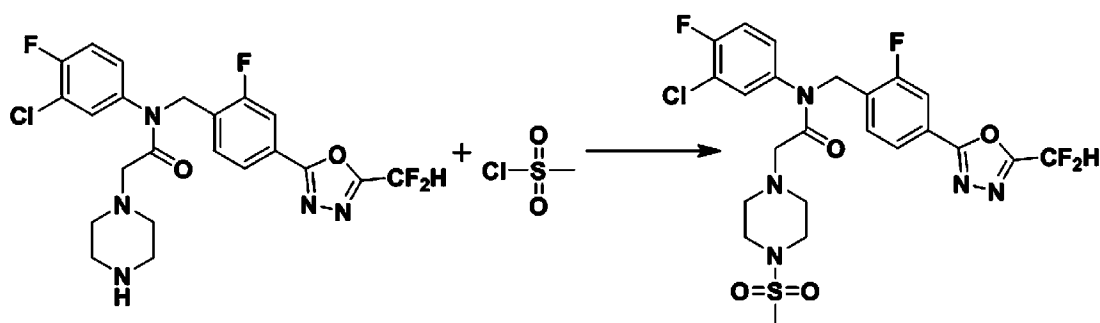


[973] 실시예 85의 단계 6에서 제조된

2-((3-클로로-4-플루오로페닐)(4-(5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)-2-플루오로벤질)아미노)-2-옥소에틸 메테인설포네이트(0.200 g, 0.394 mmol), 피페라진(0.051 g, 0.591 mmol) 및 N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.137 mL, 0.788 mmol)을 실온에서 아세트나이트릴(10 mL)에 녹인 용액을 같은 온도에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO_2 , 12 g 카트리지; 에틸아세테이트/헥세인 = 0 % 에서 15 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(0.158 g, 80.6 %)를 백색 고체 형태로 얻었다.

[974] [단계 2] 화합물 11613의 합성

[975]



[976] 단계 1에서 제조된

N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-N-(4-(5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)-2-플루오로벤질)-2-(피페라진-1-일)아세트아마이드(0.050 g, 0.100 mmol), 메테인설포닐 클로라이드(0.012 mL, 0.151 mmol) 및 N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.035 mL, 0.201 mmol)을 실온에서 (5 mL)에 녹인 용액을 같은 온도에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 1.0N-염산 수용액을 붓고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO_2 , 12 g 카트리지; 메탄올/다이클로로메테인 = 0 % 에서 5 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(0.054 g, 93.4 %)를 백색 고체 형태로 얻었다.

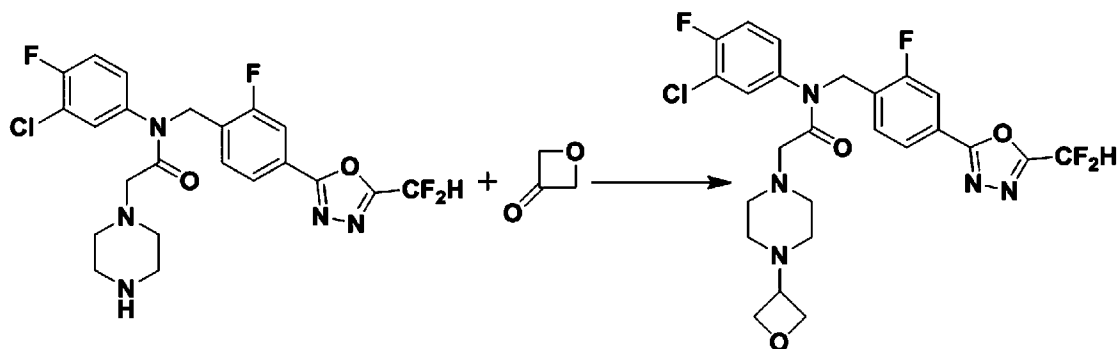
[977] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.85 (ddd, 1H, $J = 8.2, 6.4, 1.7$ Hz), 7.71 (td, 1H, $J = 9.8, 1.7$ Hz), 7.57 (td, 1H, $J = 7.7, 7.2, 1.7$ Hz), 7.20 (dd, 1H, $J = 6.4, 2.6$ Hz), 7.12 (t, 1H, $J = 8.5$ Hz), 7.03 (td, 1H, $J = 5.3, 4.7, 1.7$ Hz), 6.84 (dd, 1H, $J = 51.7, 1.4$ Hz), 4.98 (d, 2H, $J = 4.6$ Hz), 3.28 - 3.19 (m, 4H), 2.98 (s, 2H), 2.75 (d, 3H, $J = 1.4$ Hz), 2.59 (q, 4H, $J = 5.7, 4.9$ Hz); LRMS (ES) m/z 576.4 ($\text{M}^+ + 1$).

[978]

[979] 실시예 97: 화합물 11614의 합성,

N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-N-(4-(5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)-2-플루오로벤질)-2-(4-(옥세탄-3-일)피페라진-1-일)아세트아마이드

[980]



[981] 실시예 96의 단계 1에서 제조된

N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-N-(4-(5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)-2-플루오로벤질)-2-(피페라진-1-일)아세트아마이드(0.050 g, 0.100 mmol), 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(0.043 g, 0.201 mmol) 및 옥세탄-3-온(0.011 g, 0.151 mmol)을 실온에서 (5 mL)에 녹인 용액을 같은 온도에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 1.0N-염산 수용액을 붓고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO_2 , 12 g 카트리지; 메탄올/다이클로로메테인 = 0 % 에서 5 %)으로 정제 및 농축하여 표제 화합물(0.046 g, 82.7 %)를 황색 오일 형태로 얻었다.

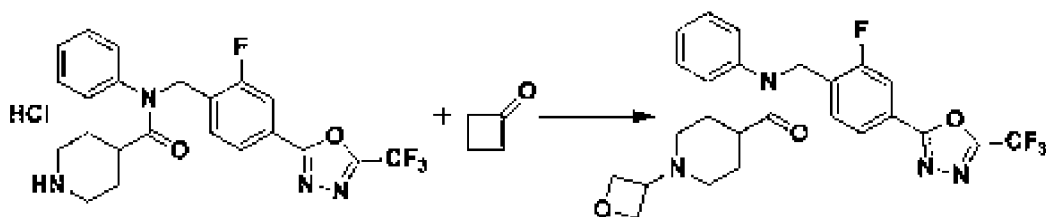
[982] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.85 (ddd, 1H, $J = 7.9, 6.2, 1.7$ Hz), 7.71 (td, 1H, $J = 9.9, 1.7$ Hz), 7.59 (td, 1H, $J = 7.6, 5.4$ Hz), 7.22 (dd, 1H, $J = 6.5, 2.6$ Hz), 7.10 (t, 1H, $J = 8.5$ Hz), 7.03 (s, 1H), 7.03 - 6.75 (m, 1H), 4.98 (d, 2H, $J = 4.3$ Hz), 4.67 - 4.52 (m, 4H), 3.57 - 3.44 (m, 1H), 2.94 (s, 2H), 2.44 (d, 8H, $J = 60.9$ Hz); LRMS (ES) m/z 554.5 ($\text{M}^+ + 1$).

[983]

[984] 실시예 98: 화합물 11621의 합성,

N-(2-플루오로-4-(5-(트라이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)벤질)-1-(옥세탄-3-일)-N-페닐피페리딘-4-카복스아마이드

[985]



[986] 실시예 31의 단계 5에서 제조된

N-(2-플루오로-4-(5-(트라이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)벤질)-N-페

닐피페리딘-4-카복스아마이드 하이드로클로라이드(0.150 g, 0.309 mmol), 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(0.131 g, 0.619 mmol) 및 사이클로뷰탄온(0.026 g, 0.371 mmol)을 실온에서 다이클로로메테인(10 mL)에 녹인 용액을 같은 온도에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO_2 , 12 g 카트리지; 메탄올/다이클로로메테인 = 0 % 에서 15 %)으로 정제 및 농축하여 N-(4-(5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)-2-플루오로벤질)-1-(옥세탄-3-일)-N-페닐피페리딘-4-카복스아마이드(0.130 g, 83.3 %)를 흰색 고체 형태로 얻었다.

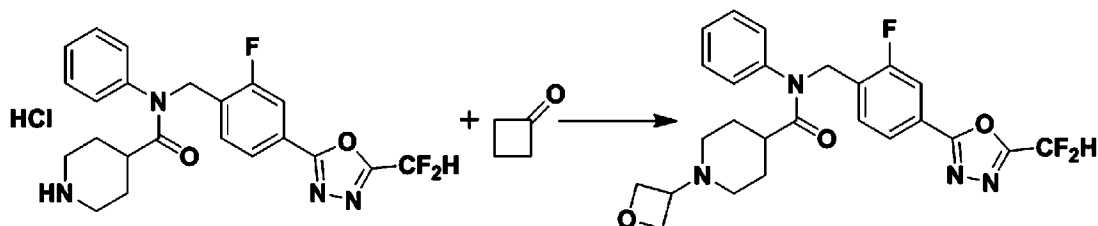
[987] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.85 (dd, 1H, J = 8.0, 1.7 Hz), 7.71 (dd, 1H, J = 9.7, 1.7 Hz), 7.56 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.41 - 7.31 (m, 3H), 7.06 - 6.99 (m, 2H), 5.02 (s, 2H), 4.66 (s, 2H), 4.59 (t, 2H, J = 6.6 Hz), 3.46 (s, 1H), 2.79 (s, 2H), 2.28 (s, 1H), 1.91 (s, 1H), 1.73 (s, 5H); LRMS (ES) m/z 505.2 ($\text{M}^+ + 1$).

[988]

[989] 실시예 99: 화합물 11622의 합성,

N-(4-(5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)-2-플루오로벤질)-1-(옥세탄-3-일)-N-페닐피페리딘-4-카복스아마이드

[990]



[991] 실시예 39의 단계 3에서 제조된

N-(4-(5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)-2-플루오로벤질)-N-페닐피페리딘-4-카복스아마이드 하이드로클로라이드(0.150 g, 0.321 mmol), 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(0.136 g, 0.643 mmol) 및 사이클로뷰탄온(0.027 g, 0.386 mmol)을 실온에서 다이클로로메테인(10 mL)에 녹인 용액을 같은 온도에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 여과하여 감압 하에서 농축하였다. 농축물을 컬럼 크로마토그래피법(SiO_2 , 12 g 카트리지; 메탄올/다이클로로메테인 = 0 % 에서 15 %)으로 정제 및 농축하여 N-(4-(5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)-2-플루오로벤질)-1-(옥세탄-3-일)-N-페닐피페리딘-4-카복스아마이드(0.130 g, 83.2 %)를 흰색 고체 형태로 얻었다.

- [992] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.85 (dd, 1H, $J = 8.0, 1.7$ Hz), 7.70 (dd, 1H, $J = 9.8, 1.7$ Hz), 7.54 (t, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.35 (dd, 3H, $J = 4.9, 2.0$ Hz), 7.06 - 6.99 (m, 2H), 6.84 (d, 1H, $J = 51.7$ Hz), 5.02 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.59 (t, 2H, $J = 6.5$ Hz), 3.45 (s, 1H), 2.78 (s, 2H), 2.28 (s, 1H), 2.03 1.85 (m, 2H), 1.73 (s, 4H); LRMS (ES) m/z 487.2 (M^++1).
- [993]
- [994] 본 발명 화합물의 활성 측정 및 분석 프로토콜
- [995] <실험예 1> HDAC 효소 활성 억제 검색 (in vitro)
- [996] HDAC1 및 HDAC6 효소 활성 억제실험을 통해 본 발명의 화학식 I 로 표시되는 화합물의 HDAC6 에 대한 선택성을 확인하고자, 기존 개발물질을 대조군으로 하여 비교 실험을 실시하였다.
- [997] HDAC 효소 활성은 Enzo Life Science 사의 HDAC Fluorimetric Drug Discovery Kit(BML-AK511, 516)를 이용하여 측정하였다. HDAC1 효소 활성 시험을 위해 인간 재조합 HDAC1(BML-SE456)을 효소원으로 사용하였으며 *Fluor de Lys*[®]-“SIRT1 (BNL-KI177)을 기질로 사용하였다. 96 웰 플레이트에 5 배로 희석한 화합물을 분주한 후 각 웰당 0.3 μg 의 효소와 10 μM 기질을 넣어 30 $^{\circ}\text{C}$ 에서 60 분간 반응 시킨 후 *Fluor de Lys*[®] Developer II (BML-KI176)을 넣어 30 분 동안 반응시켜 종료한 후 multi-plate reader(Flexstation 3, Molecular Device)를 이용하여 형광값 (Ex 360, Em 460)을 측정하였다. HDAC6 효소는 Calbiochem 사의 인간 재조합 HDAC6(382180)를 사용하여 HDAC1 효소활성 시험법과 동일한 프로토콜로 실험하였다. 최종 결과값은 GraphPad Prism 4.0 프로그램을 이용하여 각각의 IC_{50} 값을 계산하였다.

[998] [표 2]

HDAC 효소 활성억제 검색결과

실시예	화합물	HDAC1 (nM)	HDAC6 (nM)	HDAC6 선택성(fold)
1	11022	ND	234	427
2	11105	ND	191	524
3	11106	ND	1296	77
4	11107	ND	509	196
5	11108	ND	59	1695
6	11109	ND	55	1818
7	11110	ND	50	2000
8	11134	ND	914	109
9	11135	ND	2754	36
10	11136	ND	203	493
11	11137	ND	364	275
12	11138	ND	285	351
13	11139	ND	129	775
14	11140	ND	209	478
15	11141	ND	327	306
16	11142	ND	330	303
17	11143	ND	221	452
18	11157	ND	90	1111
19	11158	ND	90	1111
20	11159	ND	127	787
21	11160	ND	165	606
22	11161	ND	489	204
23	11162	ND	207	483
24	11163	ND	221	452
25	11164	ND	336	298
26	11165	ND	125	800
27	11166	27248	516	194
28	11187	ND	189	144
29	11188	ND	107	935

[999]

30	11189	ND	39	2564
31	11200	ND	131	763
32	11201	ND	114	877
33	11202	ND	136	735
34	11203	ND	144	694
35	11204	ND	109	917
36	11205	ND	301	332
37	11206	ND	372	269
38	11207	ND	123	813
39	11208	ND	88	1136
40	11209	ND	97	1031
41	11210	ND	239	418
42	11211	ND	74	1351
43	11212	ND	89	1124
44	11213	ND	128	781
45	11214	ND	140	714
46	11215	ND	60	1667
47	11232	ND	52	1923
48	11233	ND	37	2703
49	11234	ND	57	1754
50	11235	ND	65	1538
51	11236	ND	73	1370
52	11237	ND	42	2381
53	11238	ND	45	2222
54	11239	ND	26	3846
55	11240	ND	41	2439
56	11241	ND	35	2857
57	11242	ND	39	2564
58	11243	ND	32	3125
59	11244	ND	63	1587
60	11245	ND	47	2128
61	11246	ND	132	758

[1000]

62	11247	ND	53	1887
63	11325	ND	90	1111
64	11326	ND	57	1754
65	11327	ND	49	2041
66	11328	ND	81	1235
67	11329	ND	56	1786
68	11330	ND	51	1961
69	11331	ND	56	1786
70	11332	ND	43	2326
71	11333	ND	29	3448
72	11334	ND	38	2632
73	11339	ND	49	2041
74	11340	ND	92	1087
75	11341	ND	34	2941
76	11356	ND	51	1961
77	11357	ND	87	1149
78	11358	ND	118	847
79	11359	ND	34	2941
80	11360	ND	32	3125
81	11376	ND	24	4167
82	11414	ND	40	2500
83	11418	ND	40	2500
84	11419	ND	30	3333
85	11534	ND	73	1370
86	11535	ND	86	1163
87	11536	ND	96	1042
88	11537	ND	70	1429
89	11538	ND	63	1587
90	11584	ND	59	1695

[1001]

91	11602	ND	380	263
92	11603	ND	146	685
93	11610	ND	145	690
94	11611	ND	160	625
95	11612	ND	187	535
96	11613	ND	148	676
97	11614	ND	84	1190
98	11621	ND	279	358
99	11622	ND	140	714

[1002] 상기 [표 2] 에 기술한 바와 같이, HDAC1 과 HDAC6 에 대한 활성억제 시험 결과에서 본 발명의 1,3,4-옥사다이하졸 아마이드 유도체 화합물, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약제학적으로 허용가능함 염들은 약 36 내지 약 3846 배의 우수한 선택적 HDAC6 억제활성을 나타내는 것을 확인하였다.

[1003]

[1004] <실험예 2> HDAC6 특이적 억제제가 미토콘드리아 축삭이동에 미치는 효과 분석 (in vitro)

[1005] HDAC6 특이적 억제제가 미토콘드리아 축삭이동에 미치는 효과 분석을 통해 본 발명의 화학식 I 로 표시되는 화합물이 HDAC6 활성을 선택적으로 억제하여 HDAC6의 주요 기질인 Tubulin의 아세틸화를 증가시킴으로써 신경세포 축삭 내에서 Amyloid-beta 처리에 의해 감소되어 있는 미토콘드리아의 이동 속도에 대해 개선효과를 나타내는지 확인하고자, 기존 개발물질을 대조군으로 하여 비교 실험을 실시하였다.

[1006] 수정 17~18일 켜 (E17-18)의 Sprague-Dawley (SD) 랫트 태아로부터 해마 신경세포를 세포외기질이 코팅된 이미징용 배양용기에 7일간 배양하고 Amyloid-beta 단백질을 1M의 농도로 처리하였다. 24시간 후, 기내배양 8일째에 화합물을 처리하고 3시간 후 MitoTracker Red CMXRos (Life Technologies, NY, USA)를 최종 5분간 처리하여 미토콘드리아를 염색하였다. 염색된 신경세포 미토콘드리아의 축삭 이동은 공초점 현미경 (Leica SP8; Leica microsystems, UK)을 이용, 1초 간격으로 1분간 이미지를 촬영하여 IMARIS 분석 프로그램 (BITPLANE, Zurich, Switzerland)으로 각 미토콘드리아의 초당 이동속도를 측정하였다.

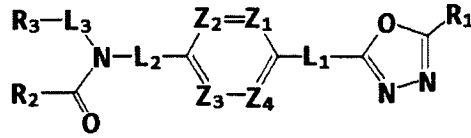
[1007] 그 결과 본 발명의 1,3,4-옥사다이하졸 아마이드 유도체 화합물, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염들이 미토콘드리아 축삭이동 속도에 개선효능을 나타냄을 확인하였다.

[1008]

청구범위

[청구항 1] 하기 화학식 I로 표시되는 1,3,4-옥사다리아졸 아마이드 유도체 화합물, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염:

[화학식 I]



상기 화학식 I에서,

L_1 , L_2 또는 L_3 는 각각 독립적으로 $-(C_0-C_2\text{알킬})-$ 이고;

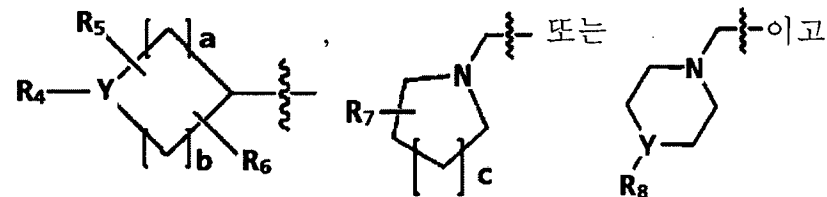
Z_1 내지 Z_4 는 각각 독립적으로 N 또는 CR^Z 이고

{여기서, Z_1 내지 Z_4 는 동시에 3개 이상이 N일 수 없고,

R^Z 는 $-H$ 또는 $-X$ 임};

R_1 은 $-CX_2H$ 또는 $-CX_3$ 이고;

R_2 는 $-(C_1-C_4\text{알킬})$, $-(C_1-C_4\text{알킬})-O(C_1-C_4\text{알킬})$, $-(C_1-C_4\text{알킬})-C(=O)-O(C_1-C_4\text{알킬})$, $-(C_3-C_6\text{사이클로알킬})$, -아릴, -헤테로아릴 또는



{여기서, $-(C_3-C_6\text{사이클로알킬})$, -아릴 또는 -헤테로아릴의 하나 이상의 H는 $-X$, $-OH$, $-(C_1-C_4\text{알킬})$, $-O(C_1-C_4\text{알킬})$, $-C(=O)-(C_1-C_4\text{알킬})$, $-C(=O)-O(C_1-C_4\text{알킬})$ 또는 $-CF_3$ 로 치환될 수 있고,

Y는 $-N-$, $-O-$ 또는 $-S(=O)_2-$ 이고,

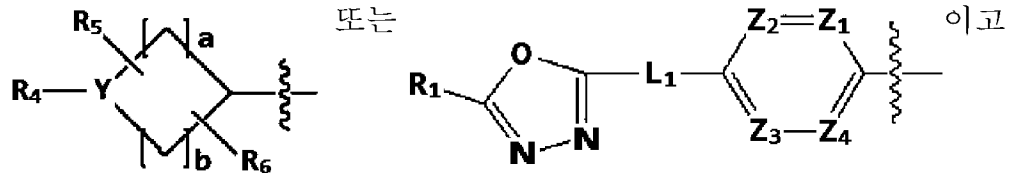
Y가 $-N-$ 인 경우, R_4 및 R_8 은 각각 독립적으로 $-H$, $-(C_1-C_4\text{알킬})$, $-C(=O)-(C_1-C_4\text{알킬})$, $-C(=O)-(C_3-C_6\text{사이클로알킬})$, $-C(=O)-O(C_1-C_4\text{알킬})$, $-C(=O)-CF_3$, $-S(=O)_2-(C_1-C_4\text{알킬})$, $-(C_2-C_6\text{헤테로사이클로알킬})$, 벤질 또는 아민보호기이고, [이때, $-(C_2-C_6\text{헤테로사이클로알킬})$ 은 고리 내에 N, O 또는 S원자를 포함할 수 있음},

Y가 $-O-$ 또는 $-S(=O)_2-$ 인 경우, R_4 및 R_8 은 아무 것도 아니며(null),

R_5 내지 R_8 은 각각 독립적으로 $-H$, $-(C_1-C_4\text{알킬})$, $-OH$, $-CH_2OH$ 또는 $-C(=O)-NH_2$ 이고,

a 내지 c는 각각 독립적으로 1, 2 또는 3의 정수임};

R_3 는 $-H$, $-(C_1-C_4\text{알킬})$, $-(C_1-C_4\text{알킬})-O(C_1-C_4\text{알킬})$, $-(C_1-C_4\text{알킬})-C(=O)-O(C_1-C_4\text{알킬})$, $-(C_3-C_6\text{사이클로알킬})$, -아릴, -헤테로아릴,



{여기서, $-(C_3-C_6)$ 사이클로알킬), 아릴 또는 헤테로아릴의 하나 이상의 H는 각각 독립적으로 $-X$, $-OH$, $-(C_1-C_4)$ 알킬, $-O(C_1-C_4)$ 알킬, $-C(=O)-(C_1-C_4)$ 알킬, $-C(=O)-O(C_1-C_4)$ 알킬 또는 $-CF_3$ 로 치환될 수 있고,

$R_4, R_5, R_6, Y, a, b, R_1, L_1, Z_1, Z_2, Z_3$ 및 Z_4 는 위에서 정의한 바와 같음};
그리고

X 는 F, Cl, Br 또는 I이다.

[청구항 2] 제1항에 있어서, 상기 화학식 I로 표시되는 화합물은,
상기 화학식 I에서,

L_1 및 L_3 는 $-(C_0)$ 알킬-이고;

L_2 는 $-(C_1-C_2)$ 알킬-이고;

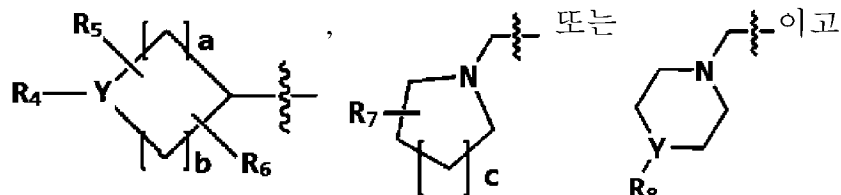
Z_1 내지 Z_4 는 각각 독립적으로 N 또는 CR^Z 이고

{여기서, Z_1 내지 Z_4 는 동시에 2개 이상이 N일 수 없고,

R^Z 는 $-H$ 또는 $-X$ 임};

R_1 은 $-CX_2H$ 또는 $-CX_3$ 이고;

R_2 는 $-(C_1-C_4)$ 알킬), $-(C_3-C_6)$ 사이클로알킬), -아릴, -헤테로아릴,



{여기서, $-(C_3-C_6)$ 사이클로알킬), -아릴 또는 -헤테로아릴의 하나 이상의 H는 $-X$, $-OH$, $-(C_1-C_4)$ 알킬, $-O(C_1-C_4)$ 알킬, $-C(=O)-(C_1-C_4)$ 알킬, $-C(=O)-O(C_1-C_4)$ 알킬 또는 $-CF_3$ 로 치환될 수 있고,

Y 는 $-N-$, $-O-$ 또는 $-S(=O)_2-$ 이고,

Y 가 $-N-$ 인 경우, R_4 및 R_8 은 각각 독립적으로 $-H$, $-(C_1-C_4)$ 알킬, $-C(=O)-(C_1-C_4)$ 알킬, $-C(=O)-CF_3$, $-S(=O)_2-(C_1-C_4)$ 알킬, $-(C_2-C_6)$ 헤테로시클로알킬, $-C(=O)-(C_3-C_6)$ 사이클로알킬, 벤질 또는 아민 보호기이고 [이때, $-(C_2-C_6)$ 헤테로시클로알킬)은 고리 내에 O 원자를 포함할 수 있음],

Y 가 $-O-$ 또는 $-S(=O)_2-$ 인 경우, R_4 및 R_8 은 아무 것도 아니며(null),

R_5 내지 R_8 은 각각 독립적으로 $-H$, $-(C_1-C_4)$ 알킬, $-OH$, $-CH_2OH$ 또는 $-C(=O)-NH_2$ 이고,

a 내지 c 는 각각 독립적으로 1, 2 또는 3의 정수임};

R_3 는 -아릴 또는 -헤테로아릴 이고

{여기서, 아릴 또는 헤테로아릴의 하나 이상의 H는 각각 독립적으로 $-X$,

-OH, -(C₁-C₄알킬), -O(C₁-C₄알킬), -C(=O)-(C₁-C₄알킬), -C(=O)-O(C₁-C₄알킬)
또는 -CF₃ 로 치환될 수 있음}; 그리고

X 는 F, Cl, Br 또는 I 인,

화학식 I로 표시되는 1,3,4-옥사다이하졸 아마이드 유도체 화합물, 이의
광학 이성질체 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

[청구항 3]

제2항에 있어서, 상기 화학식 I로 표시되는 화합물은,

상기 화학식 I에서,

L₁ 및 L₃ 는 -(C₀알킬)- 이고;

L₂ 는 -(C₁알킬)- 이고;

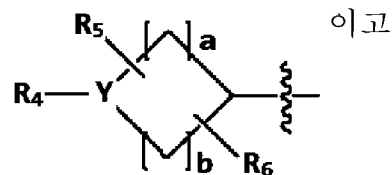
Z₁ 내지 Z₄ 는 각각 독립적으로 N 또는 CR^Z 이고

{여기서, Z₁ 내지 Z₄ 는 동시에 2개 이상이 N 일 수 없고,

R^Z는 -H 또는 -X 임};

R₁ 은 -CF₂H 또는 -CF₃ 이고;

R₂ 는 -(C₁-C₄알킬), -피리디닐 또는



{여기서, -피리디닐의 하나 이상의 H 는 -X, -OH, -(C₁-C₄알킬), -O(C₁-C₄알킬), -C(=O)-(C₁-C₄알킬), -C(=O)-O(C₁-C₄알킬) 또는 -CF₃ 로 치환될 수 있고,

Y 는 -N- 이고,

R₄ 는 -(C₁-C₄알킬), -C(=O)-(C₁-C₄알킬) 또는 -S(=O)₂-(C₁-C₄알킬) 이고,

R₅ 또는 R₆ 는 각각 독립적으로 -H 또는 -(C₁-C₄알킬) 이고,

a 및 b 는 각각 독립적으로 1 또는 2의 정수임};

R₃는 -아릴 이고

{여기서, 아릴의 하나 이상의 H 는 각각 독립적으로 -X 로 치환될 수 있음}; 그리고

X 는 F, Cl, Br 또는 I 인,

화학식 I로 표시되는 1,3,4-옥사다이하졸 아마이드 유도체 화합물, 이의
광학 이성질체 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

[청구항 4]

제3항에 있어서, 상기 화학식 I로 표시되는 화합물은,

상기 화학식 I에서,

L₁ 및 L₃ 는 -(C₀알킬)- 이고;

L₂ 는 -(C₁알킬)- 이고;

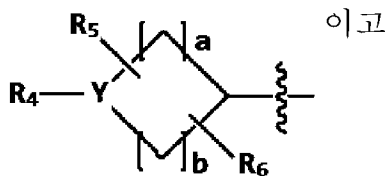
Z₁ 내지 Z₄ 는 각각 독립적으로 N 또는 CR^Z 이고

{여기서, Z₁ 내지 Z₄ 는 동시에 2개 이상이 N 일 수 없고,

R^Z는 -H 또는 -X 임};

R₁ 은 -CF₂H 또는 -CF₃ 이고;

R₂는 -피리디닐 또는



{여기서, -피리디닐의 하나 이상의 H는 -X, -OH, -(C₁-C₄알킬), -O(C₁-C₄알킬), -C(=O)-(C₁-C₄알킬), -C(=O)-O(C₁-C₄알킬) 또는 -CF₃로 치환될 수 있고,

Y는 -N-이고,

R₄는 -(C₁-C₄알킬), -C(=O)-(C₁-C₄알킬) 또는 -S(=O)₂-(C₁-C₄알킬)이고,

R₅ 또는 R₆는 각각 독립적으로 -H이고,

a 및 b는 각각 독립적으로 1 또는 2의 정수임};

R₃는 -아릴이고

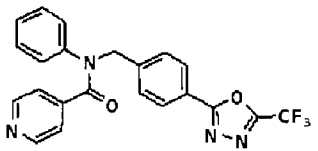
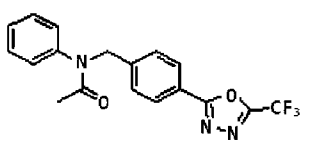
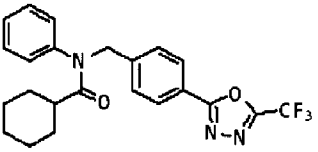
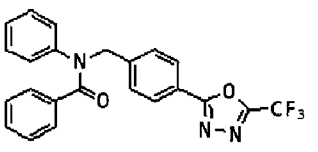
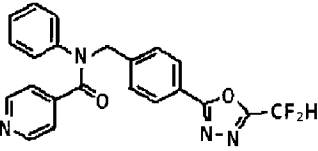
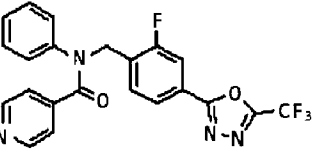
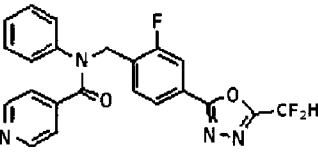
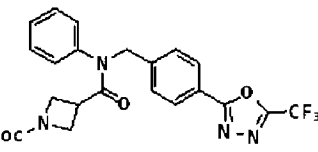
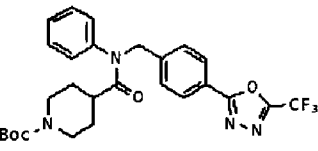
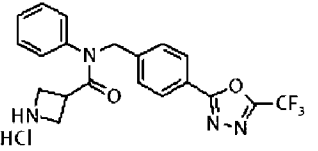
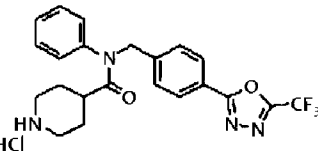
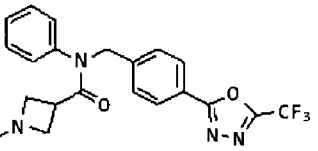
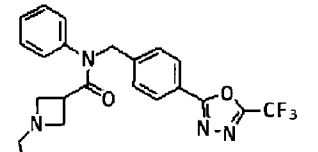
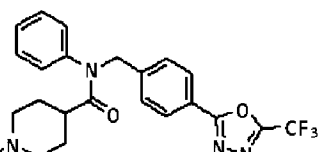
{여기서, 아릴의 하나 이상의 H는 각각 독립적으로 -X로 치환될 수 있음}; 그리고

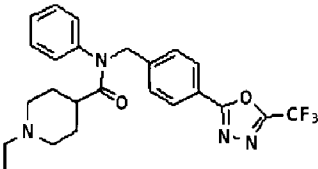
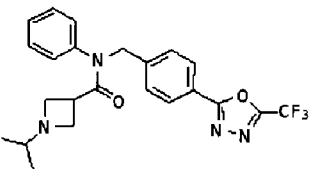
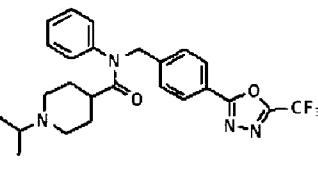
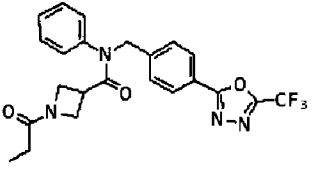
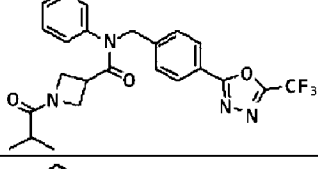
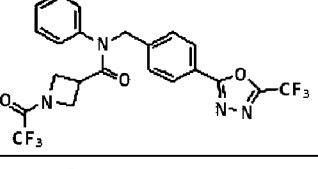
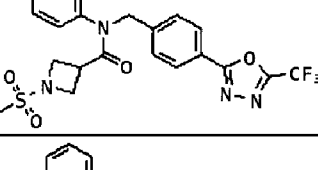
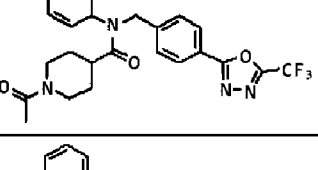
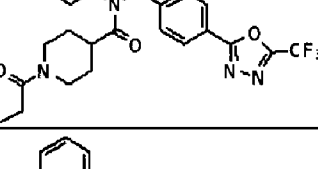
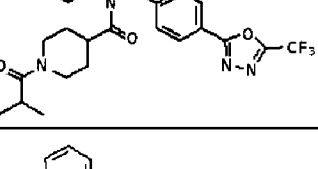
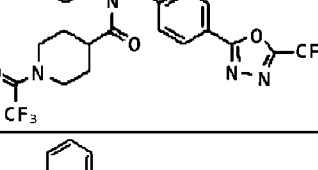
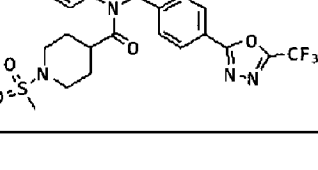
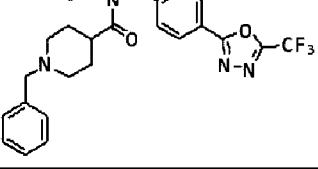
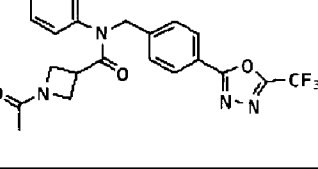
X는 F, Cl, Br 또는 I인,

화학식 I로 표시되는 1,3,4-옥사다리아졸 아마이드 유도체 화합물, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

[청구항 5]

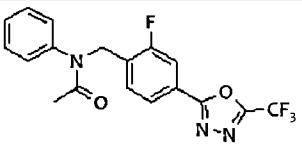
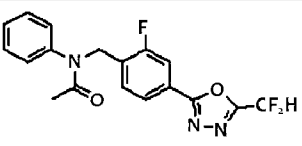
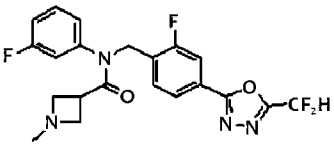
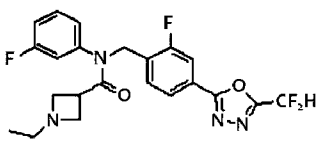
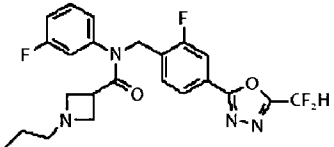
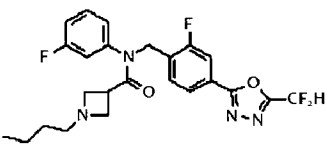
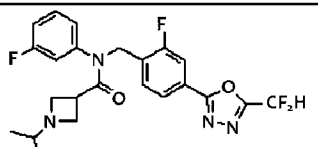
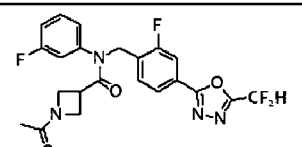
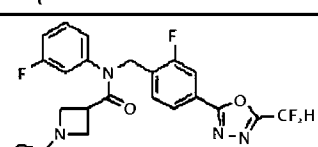
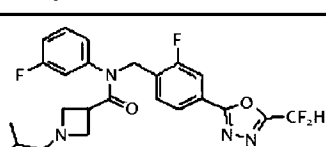
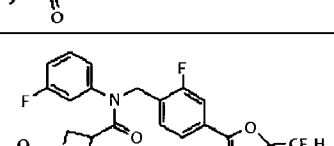
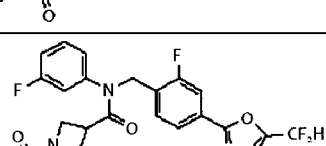
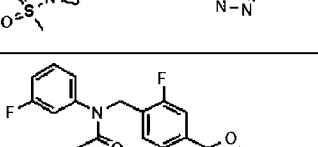
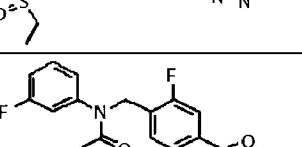
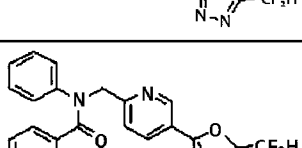
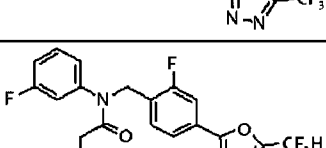
제1항에 있어서, 상기 화학식 I로 표시되는 화합물은 하기 표에 기재된 화합물인, 화학식 I로 표시되는 1,3,4-옥사다리아졸 아마이드 유도체 화합물, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염:

실시예	화합물	구조	실시예	화합물	구조
1	11022		2	11105	
3	11106		4	11107	
5	11108		6	11109	
7	11110		8	11134	
9	11135		10	11136	
11	11137		12	11138	
13	11139		14	11140	

15	11141		16	11142	
17	11143		18	11157	
19	11158		20	11159	
21	11160		22	11161	
23	11162		24	11163	
25	11164		26	11165	
27	11166		28	11187	

29	11188		30	11189	
31	11200		32	11201	
33	11202		34	11203	
35	11204		36	11205	
37	11206		38	11207	
39	11208		40	11209	
41	11210		42	11211	
43	11212		44	11213	

45	11214		46	11215	
47	11232		48	11233	
49	11234		50	11235	
51	11236		52	11237	
53	11238		54	11239	
55	11240		56	11241	
57	11242		58	11243	
59	11244		60	11245	

61	11246		62	11247	
63	11325		64	11326	
65	11327		66	11328	
67	11329		68	11330	
69	11331		70	11332	
71	11333		72	11334	
73	11339		74	11340	
75	11341		76	11356	

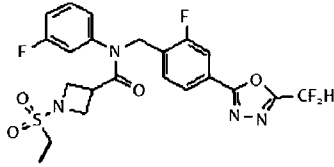
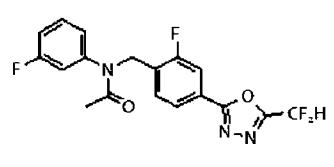
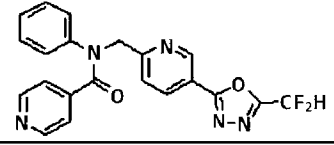
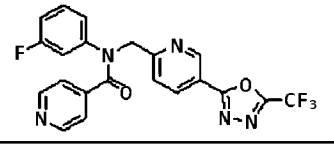
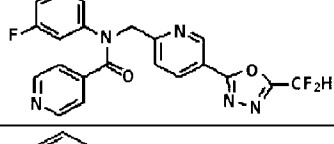
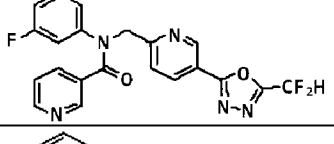
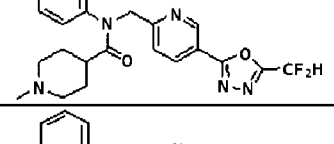
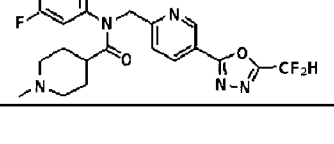
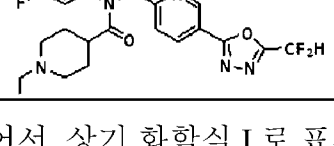
77	11357		78	11358	
79	11359		80	11360	
81	11376		82	11414	
83	11418		84	11419	
85	11534		86	11535	
87	11536		88	11537	
89	11538		90	11584	
91	11602		92	11603	

93	11610		94	11611	
95	11612		96	11613	
97	11614		98	11621	
99	11622				

[청구항 6]

제5항에 있어서, 상기 화학식 I로 표시되는 화합물은 하기 표에 기재된 화합물인, 화학식 I로 표시되는 1,3,4-옥사다이하졸 아마이드 유도체 화합물, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염:

실시예	화합물	구조	실시예	화합물	구조
7	11110		30	11189	
48	11233		52	11237	
53	11238		54	11239	
55	11240		56	11241	
57	11242		58	11243	
60	11245		65	11327	
70	11332		71	11333	

72	11334		73	11339	
75	11341		79	11359	
80	11360		81	11376	
82	11414		83	11418	
84	11419				

[청구항 7] 제6항에 있어서, 상기 화학식 I로 표시되는 화합물은 하기 표에 기재된 화합물인, 화학식 I로 표시되는 1,3,4-옥사다리아졸 아마이드 유도체 화합물, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염:

실시예	화합물	구조	실시예	화합물	구조
30	11189		48	11233	
54	11239		56	11241	
57	11242		58	11243	
71	11333		72	11334	
75	11341		79	11359	
80	11360		81	11376	
82	11414		83	11418	
84	11419				

[청구항 8] 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 따른 화학식 I로 표시되는 화합물 또는 이의 광학 이성질체 또는 약제학적으로 허용가능한 이의 염을 유효성분으로 포함하는 히스톤탈아세틸화 효소 매개 질환 예방 또는 치료용 약제학적 조성물.

[청구항 9] 제8항에 있어서, 상기 히스톤탈아세틸화 효소 매개 질환은 감염성 질환, 신생물(neoplasm), 내분비, 영양 및 대사질환, 정신 및 행동 장애, 신경 질환, 눈 및 부속기 질환, 순환기 질환, 호흡기 질환, 소화기 질환, 피부 및 피하조직 질환, 근골격계 및 결합조직 질환 또는 선천 기형, 변형 및 염색체 이상의 예방 또는 치료용 약제학적 조성물.

[청구항 10] 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 따른 화학식 I로 표시되는 화합물 또는

이의 광학 이성질체 또는 약제학적으로 허용가능한 이의 염의 치료학적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 히스톤탈아세틸화 효소 매개 질환을 치료하는 방법.

- [청구항 11] 히스톤탈아세틸화 효소 매개 질환 예방 또는 치료용 약제의 제조를 위한, 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 따른 화학식 I로 표시되는 화합물 또는 이의 광학 이성질체 또는 약제학적으로 허용가능한 이의 염의 용도.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2016/008216**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER*****C07D 271/10(2006.01)i, C07D 413/10(2006.01)i, C07D 413/12(2006.01)i, A61K 31/4245(2006.01)i***

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D 271/10; C07D 413/14; A61K 31/4439; C07H 17/08; A61K 31/35; C07D 413/04; C07D 413/10; C07D 413/12; A61K 31/4245

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Korean Utility models and applications for Utility models: IPC as above

Japanese Utility models and applications for Utility models: IPC as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS (KIPO internal), STN(Registry, Caplus), Google & Keywords: histone deacetylase enzyme, oxadiazoleamide, chemicals

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KR 10-2014-0097459 A (NOVARTIS AG.) 06 August 2014 See abstract; paragraphs [0001], [0487]-[0727]; claims 1-16.	1,8-9,11
A		2-7
X	Chemical Abstract Compound, RN 904653-20-9, STN Express (Entered STN: 25 Aug. 2006)	1
A		2-9,11
X	WO 2013-066835 A2 (GLAXOSMITHKLINE LLC. et al.) 10 May 2013 See abstract; pages 48-52; claims 1-34.	1,8-9,11
A		2-7
A	KR 10-2013-0112911 A (WOCKHARDT LIMITED) 14 October 2013 See the entire document.	1-9,11
A	RAJAK, H. et al., "2,5-Disubstituted-1,3,4-oxadiazoles/thiadiazole as Surface Recognition Moiety: Design and Synthesis of Novel Hydroxamic Acid based Histone Deacetylase Inhibitors", Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2011, vol. 21, no. 19, pages 5735-5738 See abstract; figure 1; diagram 1.	1-9,11



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 NOVEMBER 2016 (21.11.2016)

Date of mailing of the international search report

21 NOVEMBER 2016 (21.11.2016)

Name and mailing address of the ISA/KR

Korean Intellectual Property Office
Government Complex-Daejeon, 189 Seonsa-ro, Daejeon 302-701,
Republic of Korea

Facsimile No. 82-42-472-7140

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2016/008216

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: **10**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 10 pertains to a method for treatment of the human body by therapy, and thus pertains to subject matter on which the International Searching Authority is not required to carry out an international search under the provisions of PCT Article 17 (2)(a)(i) and PCT Rule 39.1(iv).
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2016/008216

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
KR 10-2014-0097459 A	06/08/2014	AU 2012-345557 A1	06/06/2013
		CA 2856334 A1	06/06/2013
		CN 103998446 A	20/08/2014
		EP 2785713 A1	08/10/2014
		EP 2785713 B1	07/09/2016
		JP 2014-533721 A	15/12/2014
		JP 5966014 B2	10/08/2016
		US 2014-0329825 A1	06/11/2014
		WO 2013-080120 A1	06/06/2013
WO 2013-066835 A2	10/05/2013	WO 2013-066835 A3	21/05/2015
KR 10-2013-0112911 A	14/10/2013	CA 2820451 A1	14/06/2012
		CN 103384676 A	06/11/2013
		CN 103384676 B	03/02/2016
		EP 2673285 A1	18/12/2013
		JP 2013-544877 A	19/12/2013
		JP 2015-172085 A	01/10/2015
		JP 5851516 B2	03/02/2016
		US 2014-0005133 A1	02/01/2014
		US 2016-0083412 A1	24/03/2016
		US 9175031 B2	03/11/2015
		WO 2012-076989 A1	14/06/2012

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

C07D 271/10(2006.01)i, C07D 413/10(2006.01)i, C07D 413/12(2006.01)i, A61K 31/4245(2006.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

C07D 271/10; C07D 413/14; A61K 31/4439; C07H 17/08; A61K 31/35; C07D 413/04; C07D 413/10; C07D 413/12; A61K 31/4245

조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌

한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC
일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우))

eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템), STN(Registry, Caplus), Google & keyword: 히스톤 탈아세틸화 효소, 옥사다디아졸 아미드, 약제

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X	KR 10-2014-0097459 A (노파르티스 아게) 2014.08.06 요약; 단락 [0001], [0487]-[0727]; 청구항 1-16 참조.	1,8-9,11
A		2-7
X	Chemical Abstract compound, RN 904653-20-9, STN Express (Entered STN: 25 Aug 2006)	1
A		2-9,11
X	WO 2013-066835 A2 (GLAXOSMITHKLINE LLC 등) 2013.05.10 요약; 페이지 48-52; 청구항 1-34 참조.	1,8-9,11
A		2-7
A	KR 10-2013-0112911 A (옥크하르트 리미티드) 2013.10.14 전체문헌 참조.	1-9,11
A	RAJAK, H. 등, "2,5-Disubstituted-1,3,4-oxadiazoles/thiadiazole as surface recognition moiety: Design and synthesis of novel hydroxamic acid based histone deacetylase inhibitors", Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2011, 제21권, 제19호, 페이지 5735-5738 초록; 도면 1; 도식 1 참조.	1-9,11

☐ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다.

☒ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.

* 인용된 문헌의 특별 카테고리:

“A” 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌

“T” 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌

“E” 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌

“X” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다.

“L” 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌

“Y” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다.

“O” 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌

“&” 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

“P” 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌

국제조사의 실제 완료일

2016년 11월 21일 (21.11.2016)

국제조사보고서 발송일

2016년 11월 21일 (21.11.2016)

ISA/KR의 명칭 및 우편주소



대한민국 특허청
(35208) 대전광역시 서구 청사로 189,
4동 (둔산동, 정부대전청사)

팩스 번호 +82-42-481-8578

심사관

김동석

전화번호 +82-42-481-5405



제2기재란 일부 청구항을 조사할 수 없는 경우의 의견(첫 번째 용지의 2의 계속)

PCT 제17조(2)(a)의 규정에 따라 다음과 같은 이유로 일부 청구항에 대하여 본 국제조사보고서가 작성되지 아니하였습니다.

1. ☒ 청구항: 10
이 청구항은 본 기관이 조사할 필요가 없는 대상에 관련됩니다. 즉,
제10항은 치료에 의한 사람의 치료방법에 관한 것이므로 PCT 조약 제 17조(2)(a)(i) 및 조약규칙 39.1(iv)의
규정에 의하여 본 국제조사기관이 국제 조사할 의무가 없는 대상에 해당됩니다.
2. ☐ 청구항:
이 청구항은 유효한 국제조사를 수행할 수 없을 정도로 소정의 요건을 충족하지 아니하는 국제출원의 부분과 관련됩니
다. 구체적으로는,
3. ☐ 청구항:
이 청구항은 종속청구항이나 PCT규칙 6.4(a)의 두 번째 및 세 번째 문장의 규정에 따라 작성되어 있지 않습니다.

제3기재란 발명의 단일성이 결여된 경우의 의견(첫 번째 용지의 3의 계속)

본 국제조사기관은 본 국제출원에 다음과 같이 다수의 발명이 있다고 봅니다.

1. ☐ 출원인이 모든 추가수수료를 기간 내에 납부하였으므로, 본 국제조사보고서는 모든 조사 가능한 청구항을 대상으로 합
니다.
2. ☐ 추가수수료 납부를 요구하지 않고도 모든 조사 가능한 청구항을 조사할 수 있었으므로, 본 기관은 추가수수료 납부를
요구하지 아니하였습니다.
3. ☐ 출원인이 추가수수료의 일부만을 기간 내에 납부하였으므로, 본 국제조사보고서는 수수료가 납부된 청구항만을 대상
으로 합니다. 구체적인 청구항은 아래와 같습니다.
4. ☐ 출원인이 기간 내에 추가수수료를 납부하지 아니하였습니다. 따라서 본 국제조사보고서는 청구범위에 처음 기재된 발
명에 한정되어 있으며, 해당 청구항은 아래와 같습니다.

이의신청에
관한 기재

- ☐ 출원인의 이의신청 및 이의신청료 납부(해당하는 경우)와 함께 추가수수료가 납부되었습니다.
- ☐ 출원인의 이의신청과 함께 추가수수료가 납부되었으나 이의신청료가 보정요구서에 명시된
기간 내에 납부되지 아니하였습니다.
- ☐ 이의신청 없이 추가수수료가 납부되었습니다.

국제조사보고서에서
인용된 특허문헌

공개일

대응특허문헌

공개일

KR 10-2014-0097459 A	2014/08/06	AU 2012-345557 A1	2013/06/06
		CA 2856334 A1	2013/06/06
		CN 103998446 A	2014/08/20
		EP 2785713 A1	2014/10/08
		EP 2785713 B1	2016/09/07
		JP 2014-533721 A	2014/12/15
		JP 5966014 B2	2016/08/10
		US 2014-0329825 A1	2014/11/06
		WO 2013-080120 A1	2013/06/06
WO 2013-066835 A2	2013/05/10	WO 2013-066835 A3	2015/05/21
KR 10-2013-0112911 A	2013/10/14	CA 2820451 A1	2012/06/14
		CN 103384676 A	2013/11/06
		CN 103384676 B	2016/02/03
		EP 2673285 A1	2013/12/18
		JP 2013-544877 A	2013/12/19
		JP 2015-172085 A	2015/10/01
		JP 5851516 B2	2016/02/03
		US 2014-0005133 A1	2014/01/02
		US 2016-0083412 A1	2016/03/24
		US 9175031 B2	2015/11/03
		WO 2012-076989 A1	2012/06/14