



등록특허 10-2828343



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년07월04일

(11) 등록번호 10-2828343

(24) 등록일자 2025년06월27일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 401/14 (2006.01) **A61K 31/4545** (2006.01)
A61K 31/496 (2024.01) **A61K 31/506** (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01) **A61K 45/06** (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) **A61P 35/04** (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01) **C07D 409/14** (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 401/14 (2013.01)
A61K 31/4545 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2022-7021336
- (22) 출원일자(국제) 2021년01월22일
 심사청구일자 2022년08월29일
- (85) 번역문제출일자 2022년06월22일
- (65) 공개번호 10-2022-0131514
- (43) 공개일자 2022년09월28일
- (86) 국제출원번호 PCT/CN2021/073169
- (87) 국제공개번호 WO 2021/147974
 국제공개일자 2021년07월29일
- (30) 우선권주장
 PCT/CN2020/073786 2020년01월22일 중국(CN)
 (뒷면에 계속)
- (56) 선행기술조사문헌
 KR1020140129056 A*
 KR1020170066623 A*
 KR1020220035031 A*
 KR1020220108070 A*
 *는 심사관에 의하여 인용된 문헌
- (73) 특허권자
 자코바이오 파마슈티칼스 컴퍼니 리미티드
 중국, 100176 베이징, 톈저우 디스트릭트, 비즈니
 스 디벨롭먼트 에어리어, 징하이 씨드 로드 넘버
 105, 빌딩 8
- (72) 발명자
 쉐, 다이
 중국, 베이징 101111 다싱 비즈니스 디벨롭먼트
 에어리어, 커추앙 6번스트리트 넘버 88, 비와이비
 피, 빌딩 5 유닛 2
 쉐, 밍밍
 중국, 베이징 101111 다싱 비즈니스 디벨롭먼트
 에어리어, 커추앙 6번스트리트 넘버 88, 비와이비
 피, 빌딩 5 유닛 2
 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인
 황이남

전체 청구항 수 : 총 9 항

심사관 : 박지영

(54) 발명의 명칭 오로라 A 선택적 억제제로서 유용한 신규 헤테로사이클릭 화합물

(57) 요약

오로라 A의 활성을 억제하고 오로라 A에 의해 매개된 암을 치료하기 위해 사용될 수 있는 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/496 (2024.01)
A61K 31/506 (2013.01)
A61K 31/5377 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
A61P 35/04 (2018.01)
C07D 405/14 (2013.01)
C07D 409/14 (2013.01)
C07D 417/14 (2013.01)

(72) 발명자

리, 아민

중국, 베이징 101111 다싱 비즈니스 디벨롭먼트 에
 어리어, 커추양 6번스트리트 넘버 88, 비와이비피,
 빌딩 5 유닛 2

리, 하이준

중국, 베이징 101111 다싱 비즈니스 디벨롭먼트 에
 어리어, 커추양 6번스트리트 넘버 88, 비와이비피,
 빌딩 5 유닛 2

양, 귀춘

중국, 베이징 101111 다싱 비즈니스 디벨롭먼트 에
 어리어, 커추양 6번스트리트 넘버 88, 비와이비피,
 빌딩 5 유닛 2

(30) 우선권주장

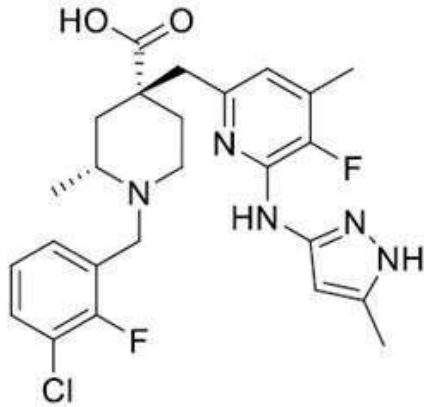
PCT/CN2020/076159 2020년02월21일 중국(CN)
 PCT/CN2020/085922 2020년04월21일 중국(CN)

명세서

청구범위

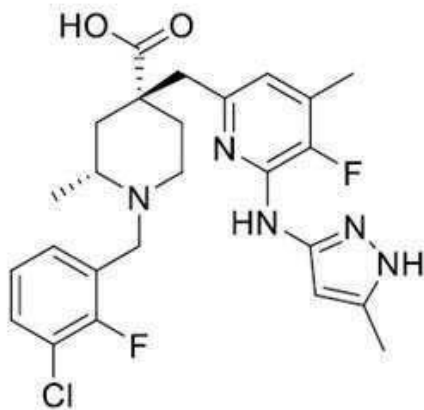
청구항 1

다음의 화학식으로 나타낸 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



청구항 2

다음의 화학식으로 나타낸 화합물:



청구항 3

암 치료를 위한 약제의 제조에 사용하기 위한 제1항에 정의된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 4

제3항에 있어서, 상기 암은 소세포 폐암, 결장직장암, 위암, 전립선암, 유방암, 삼중-음성 유방암, 자궁경부암, 두경부암, 식도암, 난소암, 비-소세포 폐암, 비-호지킨 림프종 및 이들의 임의의 조합으로 구성된 군으로부터 선택되는 화합물.

청구항 5

제3항 또는 제4항에 있어서, 상기 암은 소세포 폐암, 전립선암, 삼중-음성 유방암, 자궁경부암 및 두경부암으로부터 선택되는 화합물.

청구항 6

치료학적으로 유효량의 제1항에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 적어도 하나의 약제학

적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는, 암 치료를 위한 약제의 제조에 사용하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 암은 소세포 폐암, 결장직장암, 위암, 전립선암, 유방암, 삼중-음성 유방암, 자궁경부암, 두경부암, 식도암, 난소암, 비-소세포 폐암, 비-호지킨 림프종, 및 이들의 임의의 조합으로 구성된 군으로부터 선택되는 약제학적 조성물.

청구항 8

제6항 또는 제7항에 있어서, 상기 암은 소세포 폐암, 전립선암, 삼중-음성 유방암, 자궁경부암 및 두경부암으로부터 선택되는 약제학적 조성물.

청구항 9

제6항 또는 제7항에 있어서, 상기 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 상기 부형제에 대해 0.0001 내지 10 범위 내의 중량비로 포함되는 약제학적 조성물.

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

청구항 81

삭제

청구항 82

삭제

청구항 83

삭제

청구항 84

삭제

청구항 85

삭제

청구항 86

삭제

청구항 87

삭제

청구항 88

삭제

청구항 89

삭제

청구항 90

삭제

청구항 91

삭제

청구항 92

삭제

청구항 93

삭제

청구항 94

삭제

청구항 95

삭제

청구항 96

삭제

청구항 97

삭제

청구항 98

삭제

청구항 99

삭제

청구항 100

삭제

청구항 101

삭제

청구항 102

삭제

청구항 103

삭제

청구항 104

삭제

청구항 105

삭제

청구항 106

삭제

청구항 107

삭제

청구항 108

삭제

청구항 109

삭제

청구항 110

삭제

청구항 111

삭제

청구항 112

삭제

청구항 113

삭제

청구항 114

삭제

청구항 115

삭제

청구항 116

삭제

청구항 117

삭제

청구항 118

삭제

청구항 119

삭제

청구항 120

삭제

청구항 121

삭제

청구항 122

삭제

청구항 123

삭제

청구항 124

삭제

청구항 125

삭제

청구항 126

삭제

청구항 127

삭제

청구항 128

삭제

청구항 129

삭제

청구항 130

삭제

청구항 131

삭제

청구항 132

삭제

청구항 133

삭제

청구항 134

삭제

청구항 135

삭제

청구항 136

삭제

청구항 137

삭제

청구항 138

삭제

청구항 139

삭제

청구항 140

삭제

청구항 141

삭제

청구항 142

삭제

청구항 143

삭제

청구항 144

삭제

청구항 145

삭제

청구항 146

삭제

청구항 147

삭제

청구항 148

삭제

청구항 149

삭제

청구항 150

삭제

청구항 151

삭제

청구항 152

삭제

청구항 153

삭제

청구항 154

삭제

청구항 155

삭제

청구항 156

삭제

청구항 157

삭제

청구항 158

삭제

청구항 159

삭제

청구항 160

삭제

청구항 161

삭제

청구항 162

삭제

청구항 163

삭제

청구항 164

삭제

청구항 165

삭제

청구항 166

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 오로라 A 선택적 억제제로서 유용한 신규 헤테로사이클릭 화합물, 이의 합성, 그의 약제학적 조성물, 암 및 암 발생 관련 질환의 치료를 위한 화합물 및 약제학적 조성물의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 오로라(Aurora) 키나제는 세린/트레오닌 키나제의 계열이며 유사분열의 주요 조절제이다. 오로라 키나제 A, B 및 C의 3가지 인간 동족체가 있으며, 그 중 오로라 A는 다양한 조직학적 기원의 암에 연루되어 있으며 과발현될 때 종양원성 특성을 가질 수 있다.

[0003] 오로라-A는 중심체/방추 극에 국한되어 방추 조립에 필요한 반면, 오로라-B는 히스톤 H3의 인산화, 염색체 분리 및 세포질분열에 필요한 염색체 패신저 단백질이다. 오로라-A와 -B는 모두 다양한 인간 종양에서 과발현된다. 또한 임상 개발 중인 특정 오로라 B 억제제 및 오로라 A/B 이중 억제제는 환자에게 호중구 감소증 및 골수 세포 독성을 나타내는 것으로 보고된 반면, 임상 개발 중인 특정 상대적으로 선택적 오로라 A 억제제는 이러한 장애를 나타내지 않았다. 따라서 오로라 A를 선택적으로 억제하고 오로라 B 또는 오로라 A/B 이중 억제를 감소시키거나 피하는 것이 바람직하다. 이와 같이, 선택적 오로라 A 억제는 암 요법에 유용할 수 있다.

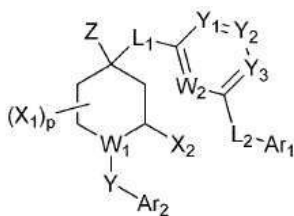
발명의 내용

해결하려는 과제

[0004] 따라서, 암 치료를 위한 대체 오로라 A 억제제를 제공할 필요성이 남아 있다. 또한, 오로라 B 또는 오로라 A/B 이중 억제를 감소 또는 회피하는 선택적 오로라 A 억제제를 제공할 필요성이 남아 있다. 따라서, 본 발명은 암 치료에 유용할 수 있는 오로라 A의 특정 억제제를 제공한다. 본 발명의 화합물은 오로라 A의 활성을 억제하기 위해 소분자의 필요성을 충족시킨다.

과제의 해결 수단

[0005] 본 발명은 오로라 A 선택적 억제제로서 그리고 오로라 A에 의해 매개되는 병태의 치료에 유용한 신규 헤테로사이클릭 화합물에 관한 것이다. 본 발명의 화합물은 하기 화학식 I의 일반 구조 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 갖는다:



I

[0006]

[0007] Z는 -H, 중수소, 할로젠, -NH₂, -CN, -OH, -N₃, -NO₂, 카복실, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, C₂₋₆알케닐, C₂₋₆알키닐, -C₆₋₁₀아릴; -C₅₋₁₀헤테로아릴, C₃₋₁₀헤테로사이클릭 고리 또는 C₃₋₁₀카보사이클릭 고리로부터 선택되고, 그리고 각각의 헤테로아릴 및 헤테로사이클릭 고리는 N, O 또는 S로부터 선택된 적어도 하나의 헤테로원자를 함유하고; 그리고 이들 각각은 독립적으로 중수소, 할로젠, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, 카보닐, =O, 옥소, 카복실, C₁₋₆알콕시, 또는 C₁₋₆알킬로 선택적으로 치환되고;

- [0008] L_1 및 L_2 는 독립적으로 0, $CR_{2a}R_{2b}$, 또는 NR_{2a} 이고;
- [0009] 각각의 R_{2a} 및 R_{2b} 는 독립적으로 -H, 중수소, $-NH_2$, -CN, -OH, 옥소, 카복실, $-CO-C_{1-6}$ 알킬, $-COOC_{1-6}$ 알킬, $-C_{1-6}$ 알킬렌- $-CO-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{1-6}$ 알콕시, $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{2-6}$ 알케닐, 또는 $-C_{2-6}$ 알키닐이고, 그리고 이들 각각은 독립적으로 선택적으로 치환된 중수소, 할로젠, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, 카보닐, =O, 옥소, 카복실, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬, $-NH(C_{1-6}$ 알킬), $-N(C_{1-6}$ 알킬) $_2$, $-S-C_{1-6}$ 알킬, 또는 $-SO_2C_{1-6}$ 알킬이고;
- [0010] Y_1 은 독립적으로 CH, CR_{Y1} 또는 N이고;
- [0011] Y_2 는 독립적으로 CH, CR_{Y2} 또는 N이고;
- [0012] Y_3 는 독립적으로 CH, CR_{Y3} 또는 N이고; 단, Y_1 , Y_2 , Y_3 모두는 N이 아니고;
- [0013] R_{Y1} , R_{Y2} 및 R_{Y3} 는 독립적으로 중수소, 할로젠, -CN, -OH, $-NH_2$, $-NO_2$, $-NH(C_{1-6}$ 알킬), $-N(C_{1-6}$ 알킬) $_2$, $-CO-C_{1-6}$ 알킬, $-S-C_{1-6}$ 알킬, $-SO-C_{1-6}$ 알킬, $-SO_2$, $-SO_2C_{1-6}$ 알킬, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{3-10} 카보사이클릭 고리, C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 헤테로사이클릭 고리 또는 C_{5-10} 헤테로아릴이고, 그리고 각각의 헤테로사이클릭 고리 및 헤테로아릴은 N, O 또는 S로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 함유하고; 그리고 이들 각각은 독립적으로 중수소, 할로젠, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, 카보닐, =O, 옥소, 카복실, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬, $-NH(C_{1-6}$ 알킬), $-N(C_{1-6}$ 알킬) $_2$, $-S-C_{1-6}$ 알킬, 또는 $-SO_2C_{1-6}$ 알킬로 선택적으로 치환되고;
- [0014] W_1 은 CR_w 또는 N이고;
- [0015] W_2 는 CR_w 또는 N이고;
- [0016] R_w 는 독립적으로 -H; 할로젠; $-NH_2$; -CN; -OH; $-NO_2$; 카복실; $-C_{1-6}$ 알킬; $-C_{1-6}$ 알콕시; 중수소, 할로젠, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, 카복실, $-C_{1-6}$ 알킬 또는 $-C_{1-6}$ 알콕시로 치환된 $-C_{1-6}$ 알킬 또는 $-C_{1-6}$ 알콕시이고;
- [0017] 각각의 X_1 및 X_2 는 독립적으로 -H, 중수소, -CN, -OH, $-NH_2$, 카복실, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, $-C_{1-6}$ 알킬렌- NR_2R_3 , $-C_{1-6}$ 알킬렌- $O-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{1-6}$ 알킬렌- $CO-OR_2$, $-C_{1-6}$ 알킬렌- $CO-NR_2R_3$, $-C_{1-6}$ 알킬렌- $NR_2CO-NR_2R_3$, $-C_{1-6}$ 알킬렌- NR_2-COC_{1-6} 알킬, $-C_{1-6}$ 알킬렌- C_{3-10} 헤테로사이클릭 고리, $-C_{1-6}$ 알킬렌- C_{5-10} 헤테로아릴, $-CO-C_{1-6}$ 알킬렌- NR_2R_3 , $-CO-NR_2-C_{3-10}$ 헤테로사이클릭 고리, $-CO-C_{3-10}$ 헤테로사이클릭 고리, $-O-C_{1-6}$ 알킬렌- $CO-OR_2$, $-O-C_{1-6}$ 알킬렌- $CO-NR_2R_3$, $-O-C_{1-6}$ 알킬렌- NR_2R_3 , $-O-C_{3-10}$ 헤테로사이클릭 고리, $-O-C_{3-10}$ 카보사이클릭 고리, $-NR_2-C_{1-6}$ 알킬렌- NR_2R_3 , $-NR_2-C_{1-6}$ 알킬렌- C_{3-10} 헤테로사이클릭 고리, $-NR_2-C_{1-6}$ 알킬렌- C_{5-10} 헤테로아릴, $-NR_2-CO-C_{5-10}$ 헤테로아릴, $-CO-OR_2$, $-CONH_2$, $-CO-NR_2OR_2$, $-CO-NR_2R_3$, $-NR_2R_3$, $-N(R_2)(C=O)_qR_2$, $-N(R_2)(C=O)_qNR_2R_3$, $-N(R_2)(C=O)_qOR_2$, $-SO_2NR_2R_3$, $NR_2SO_2R_2$, COR_2 , SO_2R_2 , C_{6-10} 아릴, C_{5-10} 헤테로아릴, C_{3-10} 헤테로사이클릭 고리, 또는 C_{3-10} 카보사이클릭 고리이고; 그리고 이들 각각은 독립적으로 R_a 로 선택적으로 치환되고; 그리고 각각의 R_a 는 독립적으로 중수소, 할로젠, -CN, -OH, $-NH_2$, $-NO_2$, 옥소, $-CONH_2$, $-SO_2NH_2$, $-NH(C_{1-6}$ 알킬), $-N(C_{1-6}$ 알킬) $_2$, $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{1-6}$ 알콕시, $-S-C_{1-6}$ 알킬, $-SO_2C_{1-6}$ 알킬, $-NHSO_2C_{1-6}$ 알킬, $-COC_{1-6}$ 알킬, $-CO-C_{1-6}$ 알콕시, $-NHCO-C_{1-6}$ 알콕시, $-O-OC_{1-6}$ 알킬, 또는 카복실이고; 그리고 각각의 p 및 q는 독립적으로 0, 1, 2 또는 3이거나; 또는
- [0018] X_1 은 X_2 와 조합되어 C_{3-10} 카보사이클릭 고리, 또는 N, O 또는 S로부터 선택된 적어도 1개의 원자를 함유하는 C_{3-10} 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 고리계는 중수소, 할로젠, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, 카보닐, =O, 옥소, 카복실, C_{1-6} 알콕시, 또는 C_{1-6} 알킬로 선택적으로 치환되거나; 또는
- [0019] 2개의 X_1 은 함께 연결되어 C_{3-10} 카보사이클릭 고리, 또는 N, O 또는 S로부터 선택된 적어도 1개의 원자를 함유하는 C_{3-10} 헤테로사이클릭 고리를 형성할 수 있고, 그리고 이들 각각은 독립적으로 중수소, 할로젠, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, 카보닐, =O, 옥소, 카복실, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬, $-NH(C_{1-6}$ 알킬), $-N(C_{1-6}$ 알킬) $_2$, $-S-C_{1-6}$ 알킬, $-SO_2C_{1-6}$

$_6$ 알킬, 또는 $-C_{3-8}$ 카보사이클릭으로 선택적으로 치환되고;

[0020] 각각의 R_2 및 R_3 은 독립적으로 $-H$, 중수소, 할로젠, $-NH_2$, $-CN$, $-OH$, $-N_3$, $-NO_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{2-6} 알케닐, $-NH(C_{1-6}$ 알킬), $-N(C_{1-6}$ 알킬) $_2$, $-NH-O-C_{1-6}$ 알킬, $-NH-C_{1-6}$ 알킬렌- $O-C_{1-6}$ 알킬렌, C_{5-10} 헤테로사이클릭 고리 또는 C_{5-10} 카보사이클릭 고리이고, 그리고 각각의 헤테로사이클릭 고리는 N, O 또는 S로부터 선택된 적어도 하나의 헤테로원자를 함유하고; 그리고 이들 각각은 독립적으로 중수소, 할로젠, $-NH_2$, $-CN$, $-OH$, $-NO_2$, 카보닐, $=O$, 옥소, 카복실, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬, $-NH(C_{1-6}$ 알킬), $-N(C_{1-6}$ 알킬) $_2$, $-S-C_{1-6}$ 알킬, $-SO_2C_{1-6}$ 알킬, 또는 $-C_{3-8}$ 카보사이클릭으로 선택적으로 치환된다.

[0021] p는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0022] Y는 O, S, SO, $-(CH_2)_mCO-(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_mSO_2-(CH_2)_m-$, 또는 $-(CH_2)_mCR_4R_5-(CH_2)_m-$ 이고, 그리고 m은 독립적으로 0, 1, 2 또는 3이고;

[0023] R_4 및 R_5 는 $-H$; 중수소; 할로젠; $-CN$; 카보닐; $=O$; 옥소; 카복실; C_{1-6} 알콕시; C_{1-6} 알킬; 또는 중수소, 할로젠, $-NH_2$, $-CN$, $-OH$, $-NO_2$, 카복실, 옥소, $=O$, $-CONH_2$, $-C_{1-6}$ 알콕시, $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{1-6}$ 알킬렌- $O-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{1-6}$ 알킬렌- $COOH$, $-C_{1-6}$ 알킬렌- $NHCONH_2$, $-CO-N(C_{1-6}$ 알킬) $_2$, $-C_{1-6}$ 알킬렌- $NHCO-C_{1-6}$ 알킬, $-CO-CO-N(C_{1-6}$ 알킬) $_2$, $-CO-C_{1-6}$ 알킬, $-SONH_2$, $-SO_2NH_2$, $-SOC_{1-6}$ 알킬, $-SO_2C_{1-6}$ 알킬, $-C_{3-10}$ 헤테로사이클릭 또는 $-C_{5-10}$ 헤테로아릴로 독립적으로 치환된 C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 알콕시로부터 독립적으로 선택되거나; 또는

[0024] R_4 는 R_5 와 조합되어 $C=O$, C_{3-10} 카보사이클릭 고리, 또는 N, O 또는 S로부터 선택된 적어도 1개의 원자를 함유하는 C_{3-10} 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 그리고 이들 각각은 독립적으로 중수소, 할로젠, $-NH_2$, $-CN$, $-OH$, $-NO_2$, 카보닐, $=O$, 옥소, 카복실, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬, $-NH(C_{1-6}$ 알킬), $-N(C_{1-6}$ 알킬) $_2$, $-S-C_{1-6}$ 알킬, $-SO_2C_{1-6}$ 알킬, 또는 $-C_{3-8}$ 카보사이클릭으로 선택적으로 치환되고;

[0025] Ar_2 는 C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 카보사이클릭 고리, C_{3-10} 헤테로사이클릭 고리, 또는 C_{5-10} 헤테로아릴이고, 그리고 각각의 헤테로사이클릭 고리 및 헤테로아릴은 N, O 또는 S로부터 선택된 적어도 1개의 원자를 함유하고; 그리고 이들 각각은 독립적으로 중수소; 할로젠; $-CN$; $-OH$; $-NH_2$; $-NO_2$; 카보닐; $=O$; 옥소; C_{1-6} 알킬; C_{1-6} 알콕시; 또는 중수소, 할로젠, $-NH_2$, $-CN$, $-OH$, $-NO_2$, 카복실, 옥소, $=O$, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬, $-NH(C_{1-6}$ 알킬), $-N(C_{1-6}$ 알킬) $_2$, $-S-C_{1-6}$ 알킬, $-SO_2C_{1-6}$ 알킬, 또는 $-C_{3-8}$ 카보사이클릭으로 독립적으로 치환된 C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 알콕시 중 하나 이상으로 선택적으로 치환되고;

[0026] Ar_1 은 C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 카보사이클릭 고리, C_{3-10} 헤테로사이클릭 고리, 또는 C_{5-10} 헤테로아릴이고, 그리고 각각의 헤테로사이클릭 고리 및 헤테로아릴은 N, O 또는 S로부터 선택된 적어도 1개의 원자를 함유하고; 그리고 이들 각각은 독립적으로 중수소; 할로젠; $-CN$; $-OH$; $-NH_2$; $-NO_2$; 카보닐; $=O$; 옥소; C_{1-6} 알킬; C_{1-6} 알콕시; 또는 중수소, 할로젠, $-NH_2$, $-CN$, $-OH$, $-NO_2$, 카복실, 옥소, $=O$, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬, $-NH(C_{1-6}$ 알킬), $-N(C_{1-6}$ 알킬) $_2$, $-S-C_{1-6}$ 알킬, $-SO_2C_{1-6}$ 알킬, 또는 $-C_{3-8}$ 카보사이클릭으로 독립적으로 치환된 C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 알콕시 중 하나 이상으로 선택적으로 치환된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0027] 식 I의 일부 구현예에서, Z는 $-H$, 중수소, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-NH_2$, $-CN$, $-OH$, $-N_3$, $-NO_2$, 카복실, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, 6-원 아릴, 7-원 아릴, 8-원 아릴, 5-원 헤테로아릴, 6-원 헤테로아릴, 7-원 헤테로아릴, 8-원 헤테로아릴, 5-원 헤테로사이클릭 고리, 6-원 헤테로사이클릭 고리, 7-원 헤테로사이클릭 고리, 8-원 헤테로사이클릭 고리, 5-원 카보사이클릭 고리, 6-원 카보사이클릭 고리, 7-원 카보사이클릭 고리, 또는 8-원 카보사이클릭 고리로부터 선택되고, 그리고 각각의 헤테로아릴 및 헤테로사이클릭 고리는 N, O 또는 S로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 함유하고; 그리고 이들 각각은 독립적으로 중수소, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-NH_2$, $-CN$, $-OH$, $-NO_2$, 카보닐, $=O$, 옥소, 카복실, C_{1-6} 알콕시, 또는 C_{1-6} 알킬로 선택적으로 치환된다.

- [0028] 식 I의 일부 구현예에서, Z는 -H, 중수소, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -CN, -OH, -N₃, -NO₂, 카복실, C₁₋₃알킬, C₁₋₃알콕시, C₂₋₄알케닐, C₂₋₄알키닐, 6-원 아릴, 5-원 헤테로아릴, 6-원 헤테로아릴, 5-원 헤테로사이클릭 고리, 6-원 헤테로사이클릭 고리, 5-원 카보사이클릭 고리, 또는 6-원 카보사이클릭 고리로부터 선택되고, 그리고 각각의 헤테로아릴 및 헤테로사이클릭 고리는 N, O 또는 S로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하고; 그리고 이들 각각은 독립적으로 중수소, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, 카보닐, =O, 옥소, 카복실, C₁₋₃알콕시, 또는 C₁₋₃알킬로 선택적으로 치환된다.
- [0029] 식 I의 일부 구현예에서, Z는 -H, 중수소, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -CN, -OH, -N₃, -NO₂, 카복실, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 에틸렌, 6-원 아릴, 5-원 헤테로아릴, 6-원 헤테로아릴, 5-원 헤테로사이클릭 고리, 6-원 헤테로사이클릭 고리, 5-원 카보사이클릭 고리, 또는 6-원 카보사이클릭 고리로부터 선택되고, 그리고 각각의 헤테로아릴 및 헤테로사이클릭 고리는 N 또는 O로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하고; 그리고 이들 각각은 독립적으로 중수소, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, 카보닐, =O, 옥소, 카복실, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 메톡시, 에톡시, 프로폭시 또는 이소프로폭시로 선택적으로 치환된다.
- [0030] 식 I의 일부 구현예에서, Z는 -H, 중수소, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -CN, -OH, -N₃, -NO₂, 카복실, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시로부터 선택되고, 그리고 이들 각각은 독립적으로 중수소, -F, -Cl, -NH₂, -CN, -OH, 카보닐, =O, 옥소, 카복실, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 메톡시, 에톡시, 프로폭시 또는 이소프로폭시로 선택적으로 치환된다.
- [0031] 식 I의 일부 구현예에서, Z는 -H, 중수소, 메틸, -CHD₂, -CH₂D, -CD₃, 에틸, -CHF₂, -CH₂F, -CF₃ 또는 카복실이다.
- [0032] 식 I의 일부 구현예에서, L₁ 및 L₂는 독립적으로 CR_{2a}R_{2b} 또는 NR_{2a}이다.
- [0033] 식 I의 일부 구현예에서, 각각의 R_{2a} 및 R_{2b}는 독립적으로 -H, 중수소, -NH₂, -CN, -OH, 카보닐, =O, 옥소, 카복실, -CO-C₁₋₆알킬, -COOC₁₋₆알킬, -C₁₋₆알킬렌-CO-C₁₋₆알킬, -C₁₋₆알콕시, -C₁₋₆알킬, -C₂₋₆알케닐; 또는 -C₂₋₆알키닐이고, 그리고 이들 각각은 독립적으로 중수소, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, 카보닐, =O, 옥소, 카복실, C₁₋₆알콕시, C₁₋₆알킬, -NH(C₁₋₆알킬), -N(C₁₋₆알킬)₂, -S-C₁₋₆알킬, 또는 -SO₂C₁₋₆알킬로 선택적으로 치환된다.
- [0034] 식 I의 일부 구현예에서, 각각의 R_{2a} 및 R_{2b}는 독립적으로 -H, 중수소, -NH₂, -CN, -OH, 카보닐, =O, 옥소, 카복실, -CO-C₁₋₃알킬, -COOC₁₋₃알킬, -C₁₋₃알킬렌-CO-C₁₋₃알킬, -C₁₋₃알콕시, 또는 -C₁₋₃알킬, 및 이들 각각은 독립적으로 중수소, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, 카보닐, =O, 옥소, 카복실, C₁₋₃알콕시, C₁₋₃알킬, -NH(C₁₋₃알킬), -N(C₁₋₃알킬)₂, -S-C₁₋₃알킬, 또는 -SO₂C₁₋₃알킬로 선택적으로 치환된다.
- [0035] 식 I의 일부 구현예에서, 각각의 R_{2a} 및 R_{2b}는 독립적으로 -H, 중수소, -OH, 카보닐, =O, 옥소, 카복실, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 메톡시, 에톡시, 프로폭시 또는 이소프로폭시, 및 이들 각각은 독립적으로 중수소, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, 카보닐, =O, 옥소, 카복실, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 메톡시, 에톡시, 프로폭시 또는 이소프로폭시로 선택적으로 치환된다.
- [0036] 식 I의 일부 구현예에서, 각각의 R_{2a} 및 R_{2b}는 독립적으로 -H, 중수소, 메틸, -CHD₂, -CH₂D, -CD₃, 에틸, -CHF₂, -CH₂F, -CF₃, 또는 카복실이다.
- [0037] 식 I의 일부 구현예에서, 각각의 R_{2a} 및 R_{2b}는 독립적으로 -H 또는 중수소이다.
- [0038] 식 I의 일부 구현예에서, L₁는 -CH₂-, -CH(COOH)-, 또는 -NH-이고, 그리고 L₂는 -NH- 또는 -CH₂-이다.
- [0039] 식 I의 일부 구현예에서, L₁는 -CH₂-이고, 그리고 L₂는 -NH-이다.
- [0040] 식 I의 일부 구현예에서, R_{Y1}, R_{Y2} 및 R_{Y3}은 독립적으로 중수소, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -NH₂, -NO₂,

$-\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{알킬})$, $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{알킬})_2$, $-\text{COOH}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CO}-\text{C}_{1-6}\text{알킬}$, $-\text{S}-\text{C}_{1-6}\text{알킬}$, $-\text{SO}-\text{C}_{1-6}\text{알킬}$, $-\text{SO}_2$, $-\text{SO}_2\text{C}_{1-6}\text{알킬}$, $\text{C}_{1-6}\text{알킬}$, $\text{C}_{1-6}\text{알콕시}$, $-\text{CO}-\text{C}_{3-8}\text{헤테로사이클릭 고리}$, $\text{C}_{3-8}\text{카보사이클릭 고리}$, $\text{C}_{5-6}\text{아릴}$, $\text{C}_{3-8}\text{헤테로사이클릭 고리}$, 또는 $\text{C}_{5-6}\text{헤테로아릴}$ 이고, 그리고 각각의 헤테로사이클릭 고리 및 헤테로아릴은 N, O 또는 S로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 함유하고; 그리고 이들 각각은 독립적으로 중수소, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{NO}_2$, 카보닐, $=\text{O}$, 옥소, 카복실, $\text{C}_{1-6}\text{알콕시}$, $\text{C}_{1-6}\text{알킬}$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{알킬})$, $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{알킬})_2$, $-\text{S}-\text{C}_{1-6}\text{알킬}$, 또는 $-\text{SO}_2\text{C}_{1-6}\text{알킬}$ 로 선택적으로 치환된다.

[0041]

식 I의 일부 구현예에서, R_{Y1} , R_{Y2} 및 R_{Y3} 은 독립적으로 중수소, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-3}\text{알킬})$, $-\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{알킬})_2$, $-\text{COOH}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CO}-\text{C}_{1-3}\text{알킬}$, $-\text{S}-\text{C}_{1-3}\text{알킬}$, $-\text{SO}-\text{C}_{1-3}\text{알킬}$, $-\text{SO}_2$, $-\text{SO}_2\text{C}_{1-3}\text{알킬}$, $\text{C}_{1-3}\text{알킬}$, $\text{C}_{1-3}\text{알콕시}$, $-\text{CO}-\text{C}_{3-8}\text{헤테로사이클릭 고리}$, 3-원 카보사이클릭 고리, 4-원 카보사이클릭 고리, 5-원 카보사이클릭 고리, 6-원 카보사이클릭 고리, 7-원 카보사이클릭 고리, 8-원 카보사이클릭 고리, 5-원 아릴, 6-원 아릴, 3-원 헤테로사이클릭 고리, 4-원 헤테로사이클릭 고리, 5-원 헤테로사이클릭 고리, 6-원 헤테로사이클릭 고리, 7-원 헤테로사이클릭 고리, 8-원 헤테로사이클릭 고리, 5-원 헤테로아릴 또는 6-원 헤테로아릴이고, 그리고 각각의 헤테로사이클릭 고리 및 헤테로아릴은 N, O 또는 S로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 함유하고; 그리고 이들 각각은 독립적으로 중수소, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{NO}_2$, 카보닐, $=\text{O}$, 옥소, 카복실, $\text{C}_{1-3}\text{알콕시}$, $\text{C}_{1-3}\text{알킬}$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-3}\text{알킬})$, $-\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{알킬})_2$, $-\text{S}-\text{C}_{1-3}\text{알킬}$, 또는 $-\text{SO}_2\text{C}_{1-3}\text{알킬}$ 로 선택적으로 치환된다.

[0042]

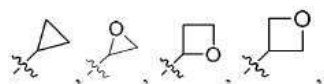
식 I의 일부 구현예에서, R_{Y1} , R_{Y2} 및 R_{Y3} 은 독립적으로 중수소, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-3}\text{알킬})$, $-\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{알킬})_2$, $-\text{COOH}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CO}-\text{C}_{1-3}\text{알킬}$, $-\text{S}-\text{C}_{1-3}\text{알킬}$, $-\text{SO}-\text{C}_{1-3}\text{알킬}$, $-\text{SO}_2$, $-\text{SO}_2\text{C}_{1-3}\text{알킬}$, $\text{C}_{1-3}\text{알킬}$, $\text{C}_{1-3}\text{알콕시}$, $-\text{CO}-4\text{-원 헤테로사이클릭 고리}$, $-\text{CO}-5\text{-원 헤테로사이클릭 고리}$, $-\text{CO}-6\text{-원 헤테로사이클릭 고리}$, 3-원 카보사이클릭 고리, 4-원 카보사이클릭 고리, 5-원 카보사이클릭 고리, 6-원 카보사이클릭 고리, 6-원 아릴, 3-원 헤테로사이클릭 고리, 4-원 헤테로사이클릭 고리, 5-원 헤테로사이클릭 고리, 6-원 헤테로사이클릭 고리, 7-원 헤테로사이클릭 고리, 8-원 헤테로사이클릭 고리, 5-원 헤테로아릴 또는 6-원 헤테로아릴이고, 그리고 각각의 헤테로사이클릭 고리 및 헤테로아릴은 N, O 또는 S로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하고; 그리고 이들 각각은 독립적으로 중수소, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{NO}_2$, 카보닐, $=\text{O}$, 옥소, 카복실, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, $-\text{NH}$ 메틸, $-\text{NH}$ 에틸, $-\text{NH}$ 프로필, $-\text{NH}$ 이소프로필, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{SCH}_3$, 또는 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ 로 선택적으로 치환된다.

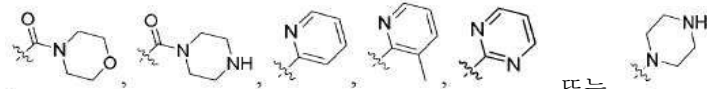
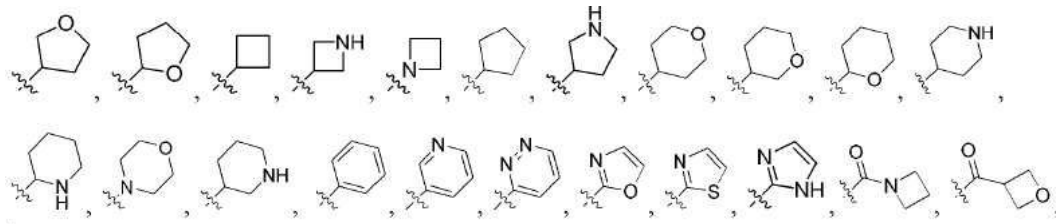
[0043]

식 I의 일부 구현예에서, R_{Y1} , R_{Y2} 및 R_{Y3} 은 독립적으로 중수소, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, $-\text{NH}$ 메틸, $-\text{NH}$ 에틸, $-\text{NH}$ 프로필, $-\text{NH}$ 이소프로필, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{COOH}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{COCH}_3$, $-\text{COCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CO}-\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{SCH}_3$, $-\text{SOCH}_3$, $-\text{SO}_2$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CO}-4\text{-원 헤테로사이클릭 고리}$, $-\text{CO}-5\text{-원 헤테로사이클릭 고리}$, $-\text{CO}-6\text{-원 헤테로사이클릭 고리}$, 3-원 카보사이클릭 고리, 4-원 카보사이클릭 고리, 5-원 카보사이클릭 고리, 6-원 아릴, 3-원 헤테로사이클릭 고리, 4-원 헤테로사이클릭 고리, 5-원 헤테로사이클릭 고리, 6-원 헤테로사이클릭 고리, 5-원 헤테로아릴 또는 6-원 헤테로아릴이고, 그리고 각각의 헤테로사이클릭 고리 및 헤테로아릴은 N, O 또는 S로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하고; 그리고 이들 각각은 독립적으로 중수소, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{NO}_2$, 카보닐, $=\text{O}$, 옥소, 카복실, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시로 선택적으로 치환된다.

[0044]

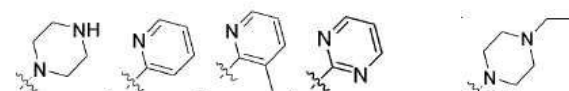
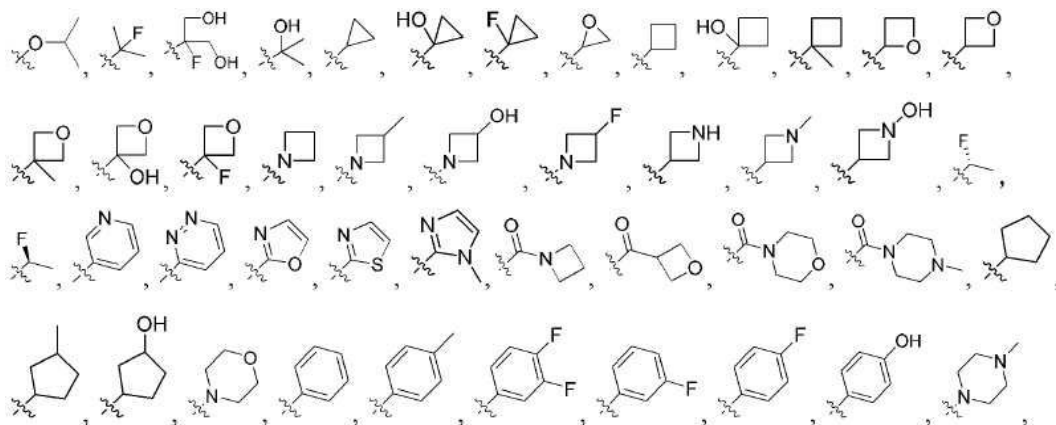
식 I의 일부 구현예에서, R_{Y1} , R_{Y2} 및 R_{Y3} 은 독립적으로 중수소, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, $-\text{NH}$ 메틸, $-\text{NH}$ 에틸, $-\text{NH}$ 프로필, $-\text{NH}$ 이소프로필, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{COOH}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{COCH}_3$, $-\text{COCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CO}-\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{SCH}_3$, $-\text{SOCH}_3$, $-\text{SO}_2$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$,





또는 이고; 그리고 이들 각각은 독립적으로 중수소, -F, -Cl, -NH₂, -CN, -OH, 카보닐, =O, 옥소, 카복실, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시로 선택적으로 치환된다.

식 I의 일부 구현예에서, R_{V1}, R_{V2} 및 R_{V3}은 독립적으로 중수소, -F, -Cl, -CN, -OH, 메틸, 에틸, 이소프로필, -NH메틸, -COOH, -CON(CH₃)₂, -COCH₃, -COCH₂CH₃, -CO-CH(CH₃)₂, -CO-C(CH₃)₃, -COCF₃, -CO-C(CH₃)₂, -SOCH₃, -SO₂, -SO₂CH₃, -CHF₂, -CF₃, -CH(F)CH₃, -C(F)₂CH₃, -OCH₃, -OCF₃, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CHOHCH₃, -CH₂F, -CH₂D, CHD₂, -CD₃, -CH₂CH₂F, -CH₂CHF₂, -CH₂CD₃, -CH₂CF₃, -CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂NHCH₃, -CH₂CH₂N(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂F, -CH₂CH₂CD₃, -CH₂CH₂CF₃, -CH₂N(CH₃)₂, -CH(CH₃)(CD₃), -CH(CF₃)₂, -CH(CD₃)₂, -CH₂NH메틸, -CH₂NH에틸, -CH₂NH프로필, -CH₂NH이소프로필,



또는 이다.

식 I의 일부 구현예에서, W₁은 CR_w이고, 그리고 W₂는 CR_w이다.

식 I의 일부 구현예에서, R_w는 독립적으로 -H; -F; -Cl; -Br; -I; -NH₂; -CN; -OH; -NO₂; 카복실; -C₁₋₃알킬; -C₁₋₃알콕시; 중수소, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, 카복실, -C₁₋₃알킬 또는 -C₁₋₃알콕시로 치환된 -C₁₋₆알킬 또는 -C₁₋₆알콕시이다.

식 I의 일부 구현예에서, R_w는 독립적으로 -H; -F; -Cl; -Br; -NH₂; -CN; -OH; -NO₂; 카복실; 메틸; 에틸; 프로필; 이소프로필; 메톡시; 에톡시; 프로폭시; 이소프로폭시; 중수소, -F, -Cl, -Br, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, 카복실, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 메톡시, 에톡시, 프로폭시 또는 이소프로폭시로 치환된 -C₁₋₃알킬 또는 -C₁₋₃알콕시이다.

식 I의 일부 구현예에서, R_w는 독립적으로 -H, 중수소, -F, -CN 또는 메틸이다.

- [0054] 식 I의 일부 구현예에서, R_w 는 -H, -F 또는 -CN이다.
- [0055] 식 I의 일부 구현예에서, W_1 은 CH 또는 N이고, 그리고 W_2 는 CH, CF 또는 N이다.
- [0056] 식 I의 일부 구현예에서, W_1 은 N이고, 그리고 W_2 는 N이다.
- [0057] 식 I의 일부 구현예에서, 각각의 X_1 및 X_2 는 독립적으로 -H, 중수소, -CN, -OH, -NH₂, 카복실, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, -C₁₋₆알킬렌-NR₂R₃, -C₁₋₆알킬렌-O-C₁₋₆알킬, -C₁₋₆알킬렌-CO-OR₂, -C₁₋₆알킬렌-CO-NR₂R₃, -C₁₋₆알킬렌-NR₂CO-NR₂R₃, -C₁₋₆알킬렌-NR₂-COC₁₋₆알킬, -C₁₋₆알킬렌-C₃₋₁₀헤테로사이클릭 고리, -C₁₋₆알킬렌-C₅₋₁₀헤테로아릴, -CO-C₁₋₆알킬렌-NR₂R₃, -CO-C₃₋₁₀헤테로사이클릭 고리, -O-C₁₋₆알킬렌-CO-OR₂, -O-C₁₋₆알킬렌-CO-NR₂R₃, -O-C₁₋₆알킬렌-NR₂R₃, -O-C₃₋₁₀헤테로사이클릭 고리, -O-C₃₋₁₀카보사이클릭 고리, -NR₂-C₁₋₆알킬렌-NR₂R₃, -NR₂-C₁₋₆알킬렌-C₃₋₁₀헤테로사이클릭 고리, -NR₂-C₁₋₆알킬렌-C₅₋₁₀헤테로아릴, -NR₂-CO-C₅₋₁₀헤테로아릴, -CO-OR₂, -CONH₂, -CO-NR₂OR₂, -CO-NR₂R₃, -NR₂R₃, -N(R₂)(C=O)_qR₂, -N(R₂)(C=O)_qNR₂R₃, -N(R₂)(C=O)_qOR₂, -SO₂NR₂R₃, NR₂SO₂R₂, COR₂, SO₂R₂, C₆₋₁₀아릴, 또는 C₅₋₁₀헤테로아릴이고; 그리고 이들 각각은 독립적으로 R₄로 선택적으로 치환되고; 그리고 각각의 R₄는 독립적으로 중수소, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -NH₂, -NO₂, 옥소, -CONH₂, -SO₂NH₂, -NH(C₁₋₆알킬), -N(C₁₋₆알킬)₂, -C₁₋₆알킬, -C₁₋₆알콕시, -S-C₁₋₆알킬, -SO₂C₁₋₆알킬, -NHSO₂C₁₋₆알킬, -COC₁₋₆알킬, -CO-C₁₋₆알콕시, -NHCO-C₁₋₆알콕시, -O-OC₁₋₆알킬, 또는 카복실이다.
- [0058] 식 I의 일부 구현예에서, 각각의 X_1 및 X_2 는 독립적으로 -H, 중수소, -CN, -OH, -NH₂, 카복실, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, -C₁₋₆알킬렌-NR₂R₃, -C₁₋₆알킬렌-O-C₁₋₆알킬, -C₁₋₆알킬렌-CO-OR₂, -C₁₋₆알킬렌-CO-NR₂R₃, -C₁₋₆알킬렌-NR₂CO-NR₂R₃, -C₁₋₆알킬렌-C₃₋₈헤테로사이클릭 고리, -C₁₋₆알킬렌-C₅₋₁₀헤테로아릴, -CO-C₃₋₈헤테로사이클릭 고리, -O-C₃₋₁₀헤테로사이클릭 고리, -O-C₃₋₈카보사이클릭 고리, -NR₂-C₁₋₆알킬렌-NR₂R₃, -NR₂-C₁₋₆알킬렌-C₃₋₈헤테로사이클릭 고리, -NR₂-C₁₋₆알킬렌-C₅₋₁₀헤테로아릴, -NR₂-CO-C₅₋₁₀헤테로아릴, -CO-OR₂, -CO-NR₂OR₂, -CO-NR₂R₃, -NR₂R₃, -N(R₂)(C=O)_qR₂, -N(R₂)(C=O)_qNR₂R₃, -N(R₂)(C=O)_qOR₂, -SO₂NR₂R₃, -NR₂SO₂R₂, -COR₂, 또는 -SO₂R₂이고; 그리고 이들 각각은 독립적으로 R₄로 선택적으로 치환되고; 그리고 각각의 R₄는 독립적으로 중수소, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -NH₂, -NO₂, 옥소, -CONH₂, -SO₂NH₂, -NH(C₁₋₃알킬), -N(C₁₋₃알킬)₂, -C₁₋₃알킬, -C₁₋₃알콕시, -S-C₁₋₃알킬, -SO₂C₁₋₃알킬, -NHSO₂C₁₋₃알킬, -COC₁₋₃알킬, -CO-C₁₋₃알콕시, -NHCO-C₁₋₃알콕시, -O-OC₁₋₃알킬, 또는 카복실이다.
- [0059] 식 I의 일부 구현예에서, 각각의 X_1 및 X_2 는 독립적으로 -H, 중수소, -CN, -OH, -NH₂, 카복실, C₁₋₃알킬, C₁₋₃알콕시, -C₁₋₃알킬렌-NR₂R₃, -C₁₋₃알킬렌-O-C₁₋₃알킬, -C₁₋₃알킬렌-CO-OR₂, -C₁₋₃알킬렌-CO-NR₂R₃, -C₁₋₃알킬렌-NR₂CO-NR₂R₃, -C₁₋₃알킬렌-C₃₋₆헤테로사이클릭 고리, -C₁₋₃알킬렌-C₅₋₆헤테로아릴, -CO-C₃₋₆헤테로사이클릭 고리, -O-C₃₋₆카보사이클릭 고리, -NR₂-C₁₋₃알킬렌-NR₂R₃, -NR₂-C₁₋₃알킬렌-C₃₋₆헤테로사이클릭 고리, -CO-OR₂, -CO-NR₂OR₂, -CO-NR₂R₃, -N(R₂)(C=O)_qR₂, -N(R₂)(C=O)_qNR₂R₃, -N(R₂)(C=O)_qOR₂, -SO₂NR₂R₃, -NR₂SO₂R₂, -COR₂, 또는 -SO₂R₂이고; 그리고 이들 각각은 독립적으로 R₄로 선택적으로 치환되고; 그리고 각각의 R₄는 독립적으로 중수소, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -NH₂, -NO₂, 옥소, -CONH₂, -SO₂NH₂, -NH메틸, -NH에틸, -NH프로필, -NH이소프로필, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시 또는 카복실이다.
- [0060] 식 I의 일부 구현예에서, 각각의 X_1 및 X_2 는 독립적으로 -H, 중수소, -CN, -OH, -NH₂, C₁₋₃알킬, 또는 C₁₋₃알콕시이고; 그리고 이들 각각은 독립적으로 하나 이상의 치환기 R_a로 선택적으로 치환되고; 그리고 각각의 R_a는 독립적으로 중수소, -F, -Cl, -Br, -CN, -OH, -NH₂, 옥소, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시 또는 카복실이다.
- [0061] 식 I의 일부 구현예에서, 각각의 X_1 및 X_2 는 독립적으로 -H, 중수소, -CN, -OH, -NH₂, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 또는 이소프로폭시이고; 그리고 이들 각각은 독립적으로 R_a로 선택적으로 치환되고; 그리고 각각의 R_a는 독립적으로 중수소, -F, -Cl, -CN, -OH, -NH₂, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필,

메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시 또는 카복실이다.

- [0062] 식 I의 일부 구현예에서, 각각의 X_1 및 X_2 는 독립적으로 -H, 중수소, 메틸, -CHD₂, -CH₂D, -CD₃, 에틸, 또는 메틸이고, 이는 하나 이상의 F로 치환된다.
- [0063] 식 I의 일부 구현예에서, 각각의 X_1 및 X_2 는 독립적으로 -H, 메틸, 에틸, 또는 -CF₃이다.
- [0064] 식 I의 일부 구현예에서, X_1 및 X_2 둘 모두는 -H이다.
- [0065] 식 I의 일부 구현예에서, X_1 은 X_2 와 조합되어 C₃₋₈카보사이클릭 고리, 또는 N, O 또는 S로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 C₃₋₈헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 고리계는 중수소, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, 카보닐, =O, 옥소, 카복실, C₁₋₆알콕시, 또는 C₁₋₆알킬로 선택적으로 치환된다.
- [0066] 식 I의 일부 구현예에서, X_1 은 X_2 와 조합되어 3-원 카보사이클릭 고리, 4-원 카보사이클릭 고리, 5-원 카보사이클릭 고리, 6-원 카보사이클릭 고리, 7-원 카보사이클릭 고리, 8-원 카보사이클릭 고리, 3-원 헤테로사이클릭 고리, 4-원 헤테로사이클릭 고리, 5-원 헤테로사이클릭 고리, 6-원 헤테로사이클릭 고리, 7-원 헤테로사이클릭 고리, 또는 8-원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 그리고 각각의 헤테로사이클릭 고리는 N, O 또는 S로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하고; 고리계는 중수소, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, 카보닐, =O, 옥소, 카복실, C₁₋₃알콕시, 또는 C₁₋₃알킬로 선택적으로 치환된다.
- [0067] 식 I의 일부 구현예에서, X_1 은 X_2 와 조합되어 3-원 카보사이클릭 고리, 4-원 카보사이클릭 고리, 5-원 카보사이클릭 고리, 6-원 카보사이클릭 고리, 3-원 헤테로사이클릭 고리, 4-원 헤테로사이클릭 고리, 5-원 헤테로사이클릭 고리, 또는 6-원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 그리고 각각의 헤테로사이클릭 고리는 N 또는 O로부터 선택된 1 또는 2개 헤테로원자를 함유하고; 고리계는 중수소, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, 카보닐, =O, 옥소, 카복실, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 또는 이소프로폭시로 선택적으로 치환된다.
- [0068] 식 I의 일부 구현예에서, X_1 은 X_2 와 조합되어 3-원 카보사이클릭 고리, 4-원 카보사이클릭 고리, 또는 5-원 카보사이클릭 고리를 형성하고, 고리계는 중수소, -F, -Cl, 메틸 또는 에틸로 선택적으로 치환된다.
- [0069] 식 I의 일부 구현예에서, X_1 은 X_2 와 조합되어 5-원 브릿지 고리를 형성한다.
- [0070] 식 I의 일부 구현예에서, 2개의 X_1 은 함께 연결되어 C₃₋₁₀카보사이클릭 고리 또는 N, O 또는 S로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 C₃₋₁₀헤테로사이클릭 고리를 형성할 수 있고, 그리고 이들 각각은 독립적으로 중수소, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, 카보닐, =O, 옥소, 카복실, C₁₋₆알콕시, C₁₋₆알킬, -NH(C₁₋₆알킬), -N(C₁₋₆알킬)₂, -S-C₁₋₆알킬, -SO₂C₁₋₆알킬, 또는 -C₃₋₆카보사이클릭 고리로 선택적으로 치환된다.
- [0071] 식 I의 일부 구현예에서, 2개의 X_1 은 함께 연결되어 3-원 카보사이클릭 고리, 4-원 카보사이클릭 고리, 5-원 카보사이클릭 고리, 6-원 카보사이클릭 고리, 7-원 카보사이클릭 고리, 8-원 카보사이클릭 고리, 3-원 헤테로사이클릭 고리, 4-원 헤테로사이클릭 고리, 5-원 헤테로사이클릭 고리, 6-원 헤테로사이클릭 고리, 7-원 헤테로사이클릭 고리 또는 8-원 헤테로사이클릭 고리를 형성할 수 있고, 그리고 각각의 헤테로사이클릭 고리는 N, O 또는 S로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하고, 그리고 고리계는 독립적으로 중수소, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, 카보닐, =O, 옥소, 카복실, C₁₋₃알콕시, C₁₋₃알킬, -NH(C₁₋₃알킬), -N(C₁₋₃알킬)₂, -SO₂C₁₋₃알킬, 3-원 카보사이클릭 고리, 4-원 카보사이클릭 고리, 5-원 카보사이클릭 고리, 또는 6-원 카보사이클릭 고리로 선택적으로 치환된다.
- [0072] 식 I의 일부 구현예에서, 2개의 X_1 은 함께 연결되어 3-원 카보사이클릭 고리, 4-원 카보사이클릭 고리, 5-원 카보사이클릭 고리, 6-원 카보사이클릭 고리, 3-원 헤테로사이클릭 고리, 4-원 헤테로사이클릭 고리, 5-원 헤테로사이클릭 고리, 또는 6-원 헤테로사이클릭 고리를 형성할 수 있고, 그리고 각각의 헤테로사이클릭 고리는 N 또는 O로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하고; 그리고 고리계는 독립적으로 중수소, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, 카보닐, =O, 옥소, 카복실, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 메톡시, 에톡시, 프로

폭시, 또는 이소프로폭시, -NH메틸, -NH에틸, -NH프로필, -NH이소프로필, 또는 3-원 카보사이클릭 고리로 선택적으로 치환된다.

[0073] 식 I의 일부 구현예에서, 2개의 X_1 은 함께 연결되어 3-원 카보사이클릭 고리, 4-원 카보사이클릭 고리, 5-원 카보사이클릭 고리, 3-원 헤테로사이클릭 고리, 4-원 헤테로사이클릭 고리, 5-원 헤테로사이클릭 고리를 형성할 수 있고, 그리고 이들 각각은 독립적으로 중수소, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, 카보닐, =O, 옥소, 카복실, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 또는 이소프로폭시로 선택적으로 치환된다.

[0074] 식 I의 일부 구현예에서, 2개의 X_1 은 함께 연결되어 사이클로프로필, 사이클로부틸, 또는 사이클로펜틸을 형성할 수 있고, 그리고 이들 각각은 독립적으로 중수소, -F, -Cl, -NH₂, -CN, -OH, 옥소, 카복실, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 또는 이소프로폭시로 선택적으로 치환된다.

[0075] 식 I의 일부 구현예에서, 2개의 X_1 은 함께 연결되어 사이클로프로필 또는 사이클로부틸을 형성할 수 있다.

[0076] 식 I의 일부 구현예에서, 각각의 R_2 및 R_3 은 독립적으로 -H, 중수소, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -N₃, -NO₂, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, C₂₋₆알케닐, -NH(C₁₋₆알킬), -N(C₁₋₆알킬)₂, -NH-O-C₁₋₆알킬, -NH-C₁₋₆알킬렌-O-C₁₋₆알킬렌, C₅₋₁₀헤테로사이클릭 고리 또는 C₅₋₁₀카보사이클릭 고리이고, 그리고 각각의 헤테로사이클릭 고리는 N, O 또는 S로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 함유하고; 그리고 이들 각각은 독립적으로 중수소, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, 카보닐, =O, 옥소, 카복실, C₁₋₃알콕시, C₁₋₃알킬, -NH(C₁₋₃알킬), -N(C₁₋₃알킬)₂, -S-C₁₋₃알킬, -SO₂C₁₋₃알킬, 또는 -C₃₋₆카보사이클릭 고리로 선택적으로 치환된다.

[0077] 식 I의 일부 구현예에서, 각각의 R_2 및 R_3 은 독립적으로 -H, 중수소, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -N₃, -NO₂, C₁₋₃알킬, C₁₋₃알콕시, C₂₋₄알케닐, -NH(C₁₋₃알킬), -N(C₁₋₃알킬)₂, -NH-O-C₁₋₃알킬, -NH-C₁₋₃알킬렌-O-C₁₋₃알킬렌, 5-원 헤테로사이클릭 고리, 6-원 헤테로사이클릭 고리, 7-원 헤테로사이클릭 고리, 8-원 헤테로사이클릭 고리, 9-원 헤테로사이클릭 고리, 5-원 카보사이클릭 고리, 6-원 카보사이클릭 고리, 7-원 카보사이클릭 고리, 8-원 카보사이클릭 고리, 또는 9-원 카보사이클릭 고리이고, 그리고 각각의 헤테로사이클릭 고리는 N, O 또는 S로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하고; 그리고 이들 각각은 독립적으로 중수소, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, 카보닐, =O, 옥소, 카복실, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, -NH메틸, -NH에틸, -NH프로필, -NH이소프로필, -N(CH₃)₂, -SCH₃, -SO₂CH₃, 또는 3-원 카보사이클릭 고리로 선택적으로 치환된다.

[0078] 식 I의 일부 구현예에서, 각각의 R_2 및 R_3 은 독립적으로 -H, 중수소, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -N₃, -NO₂, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, -NH메틸, -NH에틸, -NH프로필, -NH이소프로필, -NHOCH₃, -NHOCH₂CH₃, -NHCH₂OCH₃, -NHOCH₂CH₂CH₃, -NHCH₂OCH₂CH₃, -NHCH₂CH₂OCH₃, -NHOCH(CH₃)₂, 5-원 헤테로사이클릭 고리, 6-원 헤테로사이클릭 고리, 5-원 카보사이클릭 고리, 또는 6-원 카보사이클릭 고리, 및 각각의 헤테로사이클릭 고리는 N 또는 O로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하고; 그리고 이들 각각은 독립적으로 중수소, -F, -Cl, -NH₂, -CN, -OH, 카보닐, =O, 옥소, 카복실, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, -NH메틸, -NH에틸, -NH프로필, -NH이소프로필, -N(CH₃)₂, -SCH₃, -SO₂CH₃, 또는 3-원 카보사이클릭 고리로 선택적으로 치환된다.

[0079] 식 I의 일부 구현예에서, 각각의 R_2 및 R_3 은 독립적으로 -H, 중수소, -F, -Cl, -CN, -OH, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, -NH메틸, -NH에틸, -NH프로필, -NH이소프로필, 및 이들 각각은 독립적으로 중수소, -F, -Cl, -NH₂, -CN, -OH, 카보닐, =O, 옥소, 카복실, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 메톡시, 에톡시, 프로폭시 또는 이소프로폭시로 선택적으로 치환된다.

[0080] 식 I의 일부 구현예에서, 각각의 R_2 및 R_3 은 독립적으로 -H, 중수소, -F, -Cl, -CN, -OH, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, -NH메틸, -NH에틸, -NH프로필, -NH이소프로필, -N(CH₃)₂, -SCH₃, -SO₂CH₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂D, CHD₂, -CD₃, -CH₂CH₂F, -CH₂CHF₂, -CH₂CD₃, -CH₂CF₃,

$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CD}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CD}_3)$, $-\text{CH}(\text{CF}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CD}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{NH}$ 메틸, $-\text{CH}_2\text{NH}$ 에틸, $-\text{CH}_2\text{NH}$ 프로필, 또는 $-\text{CH}_2\text{NH}$ 이소프로필이다.

[0081] 식 I의 일부 구현예에서, q는 0, 1 또는 2이다.

[0082] 식 I의 일부 구현예에서, p는 0, 1, 2 또는 3이다.

[0083] 식 I의 일부 구현예에서, Y는 O, S, SO, $-(\text{CH}_2)_m\text{CO}-(\text{CH}_2)_m-$, $-(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_m-$, 또는 $-(\text{CH}_2)_m\text{CR}_4\text{R}_5-(\text{CH}_2)_m-$ 이다.

[0084] 식 I의 일부 구현예에서, Y는 O, $-(\text{CH}_2)_m\text{CO}-(\text{CH}_2)_m-$, $-(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_m-$, 또는 $-(\text{CH}_2)_m\text{CR}_4\text{R}_5-(\text{CH}_2)_m-$ 이다.

[0085] 식 I의 일부 구현예에서, m은 0, 1 또는 2이다.

[0086] 식 I의 일부 구현예에서, R₄ 및 R₅는 -H; 중수소; -F; -Cl; -Br; -I; -CN; 카보닐; =O; 옥소; 카복실; C₁₋₆알콕시; C₁₋₆알킬; 또는 중수소, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, 카복실, 옥소, =O, -CONH₂, -C₁₋₆알콕시, -C₁₋₆알킬, -C₁₋₆알킬렌-O-C₁₋₆알킬, -C₁₋₆알킬렌-COOH, -C₁₋₆알킬렌-NHCONH₂, -CO-N(C₁₋₆알킬)₂, -C₁₋₆알킬렌-NHCO-C₁₋₆알킬, -CO-CO-N(C₁₋₆알킬)₂, -CO-C₁₋₆알킬, -SONH₂, -SO₂NH₂, -SOC₁₋₆알킬, -SO₂C₁₋₆알킬, -C₃₋₈헤테로사이클릭 또는 -C₅₋₁₀헤테로아릴로 독립적으로 치환된 C₁₋₆알킬 또는 C₁₋₆알콕시로부터 독립적으로 선택되거나; 또는

[0087] R₄는 R₅와 R₅와 조합되어 C=O, C₃₋₈카보사이클릭 고리, 또는 N, O 또는 S로부터 선택된 적어도 1개의 원자를 함유하는 C₃₋₈헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 그리고 이들 각각은 독립적으로 중수소, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, 카보닐, =O, 옥소, 카복실, C₁₋₆알콕시, C₁₋₆알킬, -NH(C₁₋₆알킬), -N(C₁₋₆알킬)₂, -S-C₁₋₆알킬, -SO₂C₁₋₆알킬, 또는 -C₃₋₆카보사이클릭으로 선택적으로 치환된다.

[0088] 식 I의 일부 구현예에서, R₄ 및 R₅는 -H; 중수소; -F; -Cl; -Br; -I; -CN; 카보닐; =O; 옥소; 카복실; C₁₋₃알콕시; C₁₋₃알킬; 또는 중수소, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, 카복실, 옥소, =O, -CONH₂, -C₁₋₃알콕시, -C₁₋₃알킬, -C₁₋₃알킬렌-O-C₁₋₃알킬, -C₁₋₃알킬렌-COOH, -C₁₋₃알킬렌-NHCONH₂, -CO-N(C₁₋₃알킬)₂, -C₁₋₃알킬렌-NHCO-C₁₋₃알킬, -CO-CO-N(C₁₋₃알킬)₂, -CO-C₁₋₃알킬, -SONH₂, -SO₂NH₂, -SOC₁₋₃알킬, -SO₂C₁₋₃알킬, 3-원 헤테로사이클릭 고리, 4-원 헤테로사이클릭 고리, 5-원 헤테로사이클릭 고리, 6-원 헤테로사이클릭 고리, 7-원 헤테로사이클릭 고리, 8-원 헤테로사이클릭 고리, 5-원 헤테로아릴, 6-원 헤테로아릴, 7-원 헤테로아릴, 또는 8-원 헤테로아릴로 독립적으로 치환된 C₁₋₆알킬 또는 C₁₋₆알콕시로부터 독립적으로 선택되고; 그리고 각각의 헤테로사이클릭 고리 및 헤테로아릴은 N, O 또는 S로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 함유하거나; 또는

[0089] R₄는 R₅와 조합되어 3-원 카보사이클릭 고리, 4-원 카보사이클릭 고리, 5-원 카보사이클릭 고리, 6-원 카보사이클릭 고리, 7-원 카보사이클릭 고리, 8-원 카보사이클릭 고리, 3-원 헤테로사이클릭 고리, 4-원 헤테로사이클릭 고리, 5-원 헤테로사이클릭 고리, 6-원 헤테로사이클릭 고리, 7-원 헤테로사이클릭 고리, 또는 8-원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 그리고 각각의 헤테로사이클릭 고리는 N, O 또는 S로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 함유하고; 그리고 이들 각각은 독립적으로 중수소, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, 카보닐, =O, 옥소, 카복실, C₁₋₃알콕시, C₁₋₃알킬, -NH(C₁₋₃알킬), -N(C₁₋₃알킬)₂, -S-C₁₋₃알킬, -SO₂C₁₋₃알킬, 3-원 카보사이클릭 고리, 4-원 카보사이클릭 고리, 5-원 카보사이클릭 고리, 또는 6-원 카보사이클릭 고리로 선택적으로 치환된다.

[0090] 식 I의 일부 구현예에서, R₄ 및 R₅는 -H; 중수소; -F; -Cl; -Br; -I; -CN; 카보닐; =O; 옥소; 카복실; 메틸; 에틸; 프로필; 이소프로필; 메톡시; 에톡시; 프로폭시; 이소프로폭시; 또는 중수소, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, 카복실, 옥소, =O, -CONH₂, -C₁₋₃알콕시, -C₁₋₃알킬, -C₁₋₃알킬렌-O-C₁₋₃알킬, -C₁₋₃알킬렌-COOH, -C₁₋₃알킬렌-NHCONH₂, -CO-N(C₁₋₃알킬)₂, -C₁₋₃알킬렌-NHCO-C₁₋₃알킬, -CO-CO-N(C₁₋₃알킬)₂, -CO-C₁₋₃알킬, -SONH₂, -SO₂NH₂, -SOC₁₋₃알킬, -SO₂C₁₋₃알킬, 3-원 헤테로사이클릭 고리, 4-원 헤테로사이클릭 고리, 5-원 헤테로사이클릭 고리, 6-원 헤테로사이클릭 고리, 또는 6-원 헤테로아릴로 독립적으로 치환된 C₁₋₃알킬 또는 C₁₋₃알콕시로부터 독립적으로 선택되고; 그리고 각각의 헤테로아릴은 N 또는 O로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 함유하

고; 각각의 헤테로사이클릭 고리는 N 또는 O로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하거나; 또는

[0091] R₄는 R₅와 조합되어 3-원 카보사이클릭 고리, 4-원 카보사이클릭 고리, 5-원 카보사이클릭 고리, 6-원 카보사이클릭 고리, 3-원 헤테로사이클릭 고리, 4-원 헤테로사이클릭 고리, 5-원 헤테로사이클릭 고리, 또는 6-원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 그리고 각각의 헤테로사이클릭 고리는 N 또는 O로부터 선택된 1, 또는 2개의 헤테로원자를 함유하고; 그리고 이들 각각은 독립적으로 중수소, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, 카보닐, =O, 옥소, 카복실, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, -NH메틸, -NH에틸, -NH프로필, -NH이소프로필, -SCH₃, -SO₂CH₃, 또는 3-원 카보사이클릭 고리로 선택적으로 치환된다.

[0092] 식 I의 일부 구현예에서, R₄ 및 R₅는 -H; 중수소; -F; -Cl; -Br; -I; -CN; 카보닐; =O; 옥소; 카복실; 메틸; 에틸; 프로필; 이소프로필; 메톡시; 에톡시; 프로폭시; 이소프로폭시; 또는 중수소, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, 카복실, 옥소, =O, -CONH₂, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, -NH메틸, -NH에틸, -NH프로필, -NH이소프로필, -CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -CH₂OCH(CH₃)₂, -NHCH₂CH₃, -CH₂-NHCONH₂, -CO-N(CH₃)₂, -CH₂-NHCO-C₁₋₃알킬, -CO-CH₃, -SONH₂, -SO₂NH₂, -SOCH₃, -SO₂CH₃, N 또는 O로부터 선택된 1개의 헤테로원자를 함유하는 3-원 헤테로사이클릭 고리로 독립적으로 치환된 C₁₋₃알킬 또는 C₁₋₃알콕시로부터 독립적으로 선택되거나; 또는

[0093] R₄는 R₅와 조합되어 3-원 카보사이클릭 고리, 4-원 카보사이클릭 고리, 5-원 카보사이클릭 고리, 4-원 헤테로사이클릭 고리, 또는 5-원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 그리고 각각의 헤테로사이클릭 고리는 N 또는 O로부터 선택된 1개의 헤테로원자를 함유하고; 그리고 이들 각각은 독립적으로 중수소, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, 카보닐, =O, 옥소, 카복실, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, -NH메틸, -NH에틸, -NH프로필, -NH이소프로필, -SCH₃, -SO₂CH₃, 또는 3-원 카보사이클릭 고리로 선택적으로 치환된다.

[0094] 식 I의 일부 구현예에서, R₄ 및 R₅는 -H; 중수소; -F; -Cl; -Br; -I; -CN; 카보닐; =O; 옥소; 카복실; 메틸; 에틸; 프로필; 이소프로필; 메톡시; 에톡시; 프로폭시; 이소프로폭시; 또는 중수소, -F, -Cl, -Br, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, 카복실, 옥소, =O, -CONH₂, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, -NH메틸, -NH에틸, -NH프로필, 또는 -NH이소프로필로 독립적으로 치환된 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 메톡시, 에톡시, 프로폭시 또는 이소프로폭시로부터 독립적으로 선택되거나; 또는

[0095] R₄는 R₅와 조합되어 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 4-원 헤테로사이클릭 고리, 5-원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 그리고 각각의 헤테로사이클릭 고리는 O로부터 선택된 1개의 헤테로원자를 함유하고; 그리고 이들 각각은 독립적으로 중수소, -F, -Cl, -Br, -NH₂, -CN, -OH, 카보닐, =O, 옥소, 카복실, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, -NH메틸, -NH에틸, -NH프로필, 또는 -NH이소프로필로 선택적으로 치환된다.

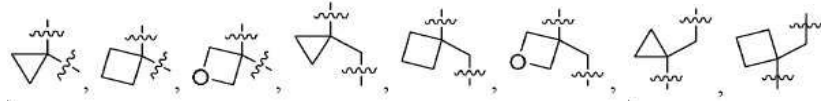
[0096] 식 I의 일부 구현예에서, R₄ 및 R₅는 -H; 중수소; -F; -Cl; 메틸; 에틸; 프로필; 이소프로필; 메톡시; 에톡시; 프로폭시; 이소프로폭시; 또는 중수소, -F, -Cl, -Br, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, 카복실, 옥소, =O, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 또는 이소프로폭시로 독립적으로 치환된 메틸, 에틸, 프로필로부터 독립적으로 선택되거나; 또는

[0097] R₄는 R₅와 조합되어 사이클로프로필, 사이클로부틸, 또는 O로부터 선택된 1개의 헤테로원자를 함유하는 4-원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고; 그리고 이들 각각은 독립적으로 중수소, -F, -Cl, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, 카보닐, =O, 옥소, 카복실, 메틸, 에틸로 선택적으로 치환된다.

[0098] 식 I의 일부 구현예에서, R₄ 및 R₅는 -H, 중수소, -F, 메틸, -CH₂D, -CHF₂, -CH₂F, -CD₂H, -CD₃, -CF₃, 또는로부터 독립적으로 선택된다.

[0099] R_4 는 R_5 와 조합되어 사이클로프로필, 사이클로부틸, 또는 를 형성한다.

[0100] 식 I의 일부 구현예에서, Y는 O, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CF}_2-$, $-\text{CF}_2-$, $-\text{CF}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, $-\text{CH}(\text{CF}_3)-$, $-\text{CO}-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CO}-$, $-\text{CH}_2\text{SO}_2-$, $-\text{COCH}_2-$, $-\text{SO}_2\text{CH}_2-$,

, 또는 로부터 독립적으로 선택된다.

[0101] 식 I의 일부 구현예에서, Ar_2 는 C_{6-10} 아릴, C_{3-8} 카보사이클릭 고리, C_{3-8} 헤테로사이클릭 고리, 또는 C_{5-10} 헤테로아릴 이고, 그리고 각각의 헤테로사이클릭 고리 및 헤테로아릴은 N, O 또는 S로부터 선택된 적어도 1개의 원자를 함유하고; 그리고 이들 각각은 독립적으로 중수소; $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{CN}$; $-\text{OH}$; $-\text{NH}_2$; $-\text{NO}_2$; 카보닐; $=\text{O}$; 옥소; C_{1-6} 알킬; C_{1-6} 알콕시; 또는 중수소, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{NO}_2$, 카복실, 옥소, $=\text{O}$, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬, $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{알킬})$, $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{알킬})_2$, $-\text{S}-\text{C}_{1-6}\text{알킬}$, $-\text{SO}_2\text{C}_{1-6}\text{알킬}$, 또는 $-\text{C}_{3-6}$ 카보사이클릭으로 독립적으로 치환된 C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 알콕시 중 하나 이상으로 선택적으로 치환된다.

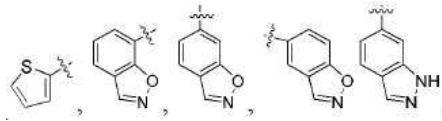
[0102] 식 I의 일부 구현예에서, Ar_2 는 6-원 아릴, 7-원 아릴, 8-원 아릴, 9-원 아릴, 3-원 카보사이클릭 고리, 4-원 카보사이클릭 고리, 5-원 카보사이클릭 고리, 6-원 카보사이클릭 고리, 7-원 카보사이클릭 고리, 8-원 카보사이클릭 고리, 3-원 헤테로사이클릭 고리, 4-원 헤테로사이클릭 고리, 5-원 헤테로사이클릭 고리, 6-원 헤테로사이클릭 고리, 7-원 헤테로사이클릭 고리, 8-원 헤테로사이클릭 고리, 5-원 헤테로아릴, 6-원 헤테로아릴, 7-원 헤테로아릴, 8-원 헤테로아릴, 또는 9-원 헤테로아릴이고; 각각의 헤테로사이클릭 고리 및 헤테로아릴은 N, O 또는 S로부터 선택된 1, 2, 3개의 헤테로원자를 함유하고; 그리고 이들 각각은 독립적으로 중수소; $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{CN}$; $-\text{OH}$; $-\text{NH}_2$; $-\text{NO}_2$; 카보닐; $=\text{O}$; 옥소; C_{1-3} 알킬; C_{1-3} 알콕시; 또는 중수소, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{NO}_2$, 카복실, 옥소, $=\text{O}$, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 알킬, $-\text{NH}(\text{C}_{1-3}\text{알킬})$, $-\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{알킬})_2$, $-\text{S}-\text{C}_{1-3}\text{알킬}$, $-\text{SO}_2\text{C}_{1-3}\text{알킬}$, 3-원 카보사이클릭 고리, 4-원 카보사이클릭 고리, 5-원 카보사이클릭 고리, 또는 6-원 카보사이클릭 고리로 독립적으로 치환된 C_{1-3} 알킬 또는 C_{1-3} 알콕시 중 하나 이상으로 선택적으로 치환된다.

[0103] 식 I의 일부 구현예에서, Ar_2 는 6-원 아릴, 7-원 아릴, 8-원 아릴, 5-원 카보사이클릭 고리, 6-원 카보사이클릭 고리, 7-원 카보사이클릭 고리, 8-원 카보사이클릭 고리, 5-원 헤테로사이클릭 고리, 6-원 헤테로사이클릭 고리, 7-원 헤테로사이클릭 고리, 8-원 헤테로사이클릭 고리, 5-원 헤테로아릴, 6-원 헤테로아릴, 7-원 헤테로아릴, 8-원 헤테로아릴, 9-원 헤테로아릴이고; 각각의 헤테로사이클릭 고리 및 헤테로아릴은 N, O 또는 S로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하고; 그리고 이들 각각은 독립적으로 중수소; $-\text{F}$; $-\text{Cl}$; $-\text{Br}$; $-\text{I}$; $-\text{CN}$; $-\text{OH}$; $-\text{NH}_2$; $-\text{NO}_2$; 카보닐; $=\text{O}$; 옥소; 메틸; 에틸; 프로필; 이소프로필; 메톡시; 에톡시; 프로폭시; 이소프로폭시; $-\text{CH}_2\text{F}$; $-\text{CHF}_2$; $-\text{CF}_3$; $-\text{CH}_2\text{D}$; CHD_2 ; $-\text{CD}_3$; 또는 중수소, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{NO}_2$, 카복실, 옥소, $=\text{O}$, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, $-\text{NH}$ 메틸, $-\text{NH}$ 에틸, $-\text{NH}$ 프로필, $-\text{NH}$ 이소프로필, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{SCH}_3$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, 또는 3-원 카보사이클릭 고리로 독립적으로 치환된 C_{1-3} 알킬 또는 C_{1-3} 알콕시 중 하나 이상으로 선택적으로 치환된다.

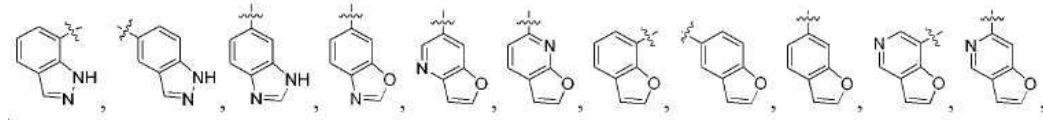
[0104] 식 I의 일부 구현예에서, Ar_2 는 6-원 아릴, 5-원 헤테로아릴, 또는 9-원 헤테로아릴, 및 각각의 헤테로아릴은 N, O 또는 S로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하고; 그리고 이들 각각은 독립적으로 중수소, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, 카보닐, $=\text{O}$, 옥소, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{D}$, CHD_2 , $-\text{CD}_3$ 중 하나 이상으로 선택적으로 치환된다.

[0105]

식 I의 일부 구현예에서, Ar₂는 페닐,



[0106]

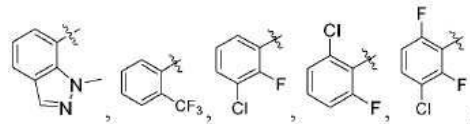


[0107]

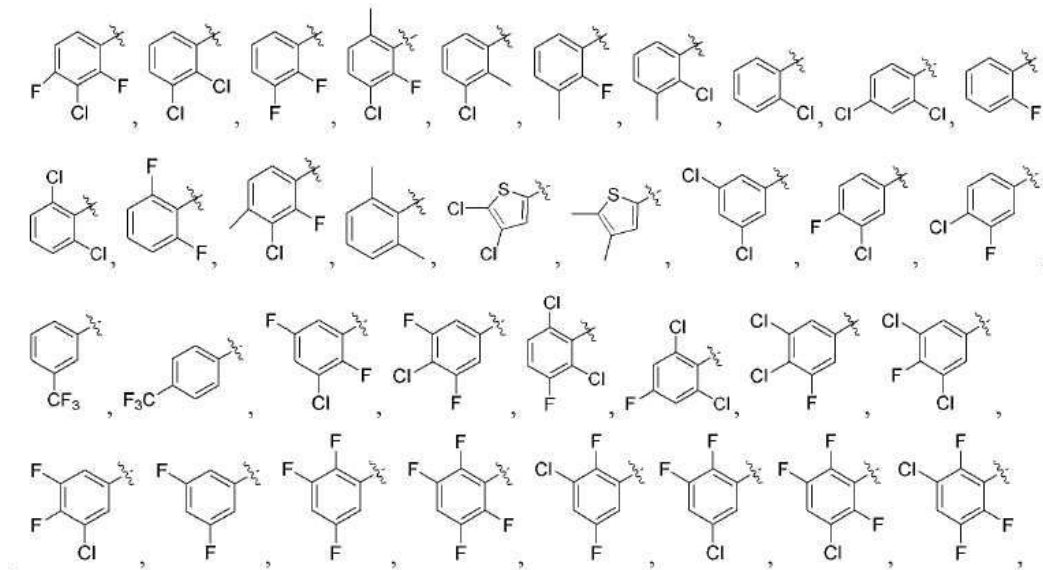
또는 이고, 그리고 이들 각각은 독립적으로 중수소, -F, -Cl, -Br, -CN, -OH, -NH₂, 카보닐, =O, 옥소, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂D, CHD₂, -CD₃ 중 하나 이상으로 선택적으로 치환된다.

[0108]

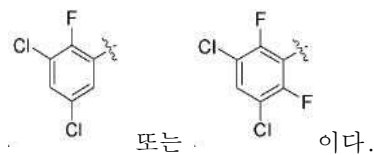
식 I의 일부 구현예에서, Ar₂는



[0109]



[0110]



[0111]

식 I의 일부 구현예에서, Ar₁은 C₆₋₁₀아릴, C₃₋₈카보사이클릭 고리, C₃₋₈헤테로사이클릭 고리, 또는 C₅₋₁₀헤테로아릴 이고, 그리고 각각의 헤테로사이클릭 고리 및 헤테로아릴은 N, O 또는 S로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로 원자를 함유하고; 그리고 이들 각각은 독립적으로 중수소, -F; -Cl; -Br; -I; -CN; -OH; -NH₂; -NO₂; 카보닐; =O; 옥소; C₁₋₆알킬; C₁₋₆알콕시; 또는 중수소, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, 카복실, 옥소, =O, C₁₋₃알콕시, C₁₋₃알킬, -NH(C₁₋₃알킬), -N(C₁₋₃알킬)₂, -S-C₁₋₃알킬, -SO₂C₁₋₃알킬, 또는 -C₃₋₆카보사이클릭으로 독립적으로 치환된 C₁₋₆알킬 또는 C₁₋₆알콕시 중 하나 이상으로 선택적으로 치환된다.

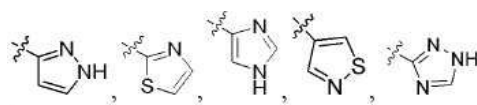
[0112]

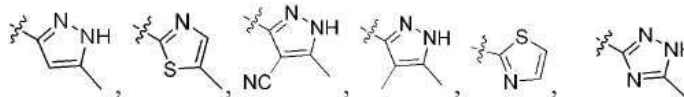
식 I의 일부 구현예에서, Ar₁은 6-원 아릴, 7-원 아릴, 8-원 아릴, 9-원 아릴, 3-원 카보사이클릭 고리, 4-원

카보사이클릭 고리, 5-원 카보사이클릭 고리, 6-원 카보사이클릭 고리, 7-원 카보사이클릭 고리, 8-원 카보사이클릭 고리, 3-원 헤테로사이클릭 고리, 4-원 헤테로사이클릭 고리, 5-원 헤테로사이클릭 고리, 6-원 헤테로사이클릭 고리, 7-원 헤테로사이클릭 고리, 8-원 헤테로사이클릭 고리, 5-원 헤테로아릴 6-원 헤테로아릴, 7-원 헤테로아릴, 또는 8-원 헤테로아릴이고; 각각의 헤테로사이클릭 고리 및 헤테로아릴은 N, O 또는 S로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 함유하고; 그리고 이들 각각은 독립적으로 중수소; -F; -Cl; -Br; -I; -CN; -OH; -NH₂; -NO₂; 카보닐; =O; 옥소; C₁₋₃알킬; C₁₋₃알콕시; 또는 중수소, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, 카복실, 옥소, =O, C₁₋₃알콕시, C₁₋₃알킬, -NH(C₁₋₃알킬), -N(C₁₋₃알킬)₂, -S-C₁₋₃알킬, -SO₂C₁₋₃알킬, 3-원 카보사이클릭 고리, 4-원 카보사이클릭 고리, 5-원 카보사이클릭 고리, 또는 6-원 카보사이클릭 고리로 독립적으로 치환된 C₁₋₃알킬 또는 C₁₋₃알콕시 중 하나 이상으로 선택적으로 치환된다.

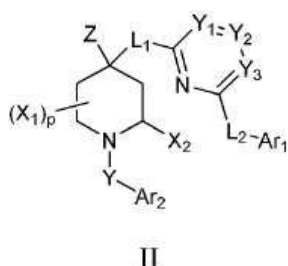
[0113] 식 I의 일부 구현예에서, Ar₁은 5-원 헤테로아릴 또는 6-원 헤테로아릴이고; 각각의 헤테로아릴은 N 또는 S로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 함유하고; 그리고 이들 각각은 독립적으로 중수소; -F; -Cl; -Br; -I; -CN; -OH; -NH₂; -NO₂; 카보닐; =O; 옥소; 메틸; 에틸; 프로필; 이소프로필; 메톡시; 에톡시; 프로폭시; 이소프로폭시; 또는 중수소, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, 카복실, 옥소, =O, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, -NH메틸, -NH에틸, -NH프로필, -NH이소프로필, -N(CH₃)₂, -SCH₃, -SO₂CH₃로 독립적으로 치환된 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필 중 하나 이상으로 선택적으로 치환된다.

[0114] 식 I의 일부 구현예에서, Ar₁은 5-원 헤테로아릴이고, 이는 N 또는 S로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 함유하고 독립적으로 중수소; -F; -Cl; -Br; -I; -CN; -OH; -NH₂; 카보닐; =O; 옥소; 메틸; 에틸; 프로필; 이소프로필; 메톡시; 에톡시; 프로폭시; 이소프로폭시; -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂D, CHD₂, -CD₃, -CH₂NH메틸, -CH₂NH에틸, -CH₂NH프로필, -CH₂NH이소프로필, -CH₂N(CH₃)₂ 중 하나 이상으로 선택적으로 치환된다.

[0115] 식 I의 일부 구현예에서, Ar₁은  또는  이고, 그리고 이는 독립적으로 중수소, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -NH₂, 카보닐, =O, 옥소, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 또는 이소프로폭시 중 하나 이상으로 선택적으로 치환된다.

[0116] 식 I의 일부 구현예에서, Ar₁은  또는  이다.

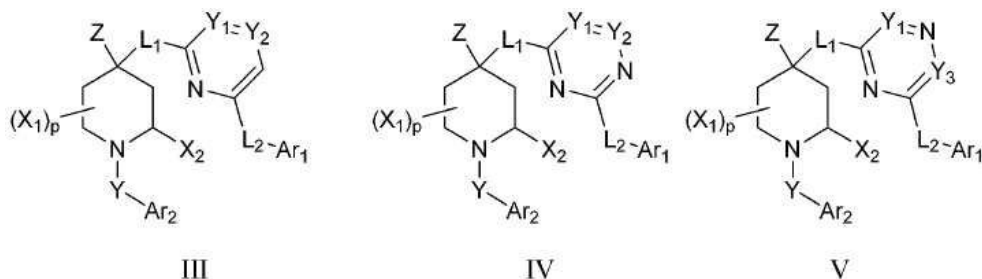
[0117] 식 I의 일부 구현예에서, 화합물은 식 II의 것이다:



[0118]

[0119] 상기 식에서, Z, L₁, L₂, Y₁, Y₂, Y₃, X₁, X₂, Y, Ar₁, Ar₂, 및 p는 본 명세서에서 정의된 바와 같다.

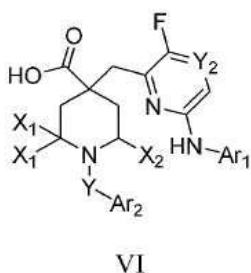
[0120] 식 I 또는 II의 일부 구현예에서, 화합물은 식 III, IV 또는 V의 것이다:



[0121]

[0122] 상기 식에서, Z, L₁, L₂, Y₁, Y₂, X₁, X₂, Y, Ar₁, Ar₂, 및 p는 본 명세서에서 정의된 바와 같다.

[0123] 식 I 또는 II의 일부 구현예에서, 화합물은 식 VI의 것이다:



[0124]

[0125] 상기 식에서,

[0126] Y₂는 독립적으로 CH, CR_{Y2} 또는 N이고;

[0127] R_{Y2}는 중수소, 할로젠, -CN, -OH, -NH₂, -NO₂, -NH(C₁₋₆알킬), -N(C₁₋₆알킬)₂, -CO-C₁₋₆알킬, -S-C₁₋₆알킬, -SO-C₁₋₆알킬, -SO₂, -SO₂C₁₋₆알킬, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, C₃₋₁₀카보사이클릭 고리, C₆₋₁₀아릴, C₃₋₁₀헤테로사이클릭 고리 또는 C₅₋₁₀헤테로아릴이고, 그리고 각각의 헤테로사이클릭 고리 및 헤테로아릴은 N, O 또는 S로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 함유하고; 그리고 이들 각각은 독립적으로 중수소, 할로젠, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, 카보닐, =O, 옥소, 카복실, C₁₋₆알콕시, C₁₋₆알킬, -NH(C₁₋₆알킬), -N(C₁₋₆알킬)₂, -S-C₁₋₆알킬, 또는 -SO₂C₁₋₆알킬로 선택적으로 치환되고;

[0128] 각각의 X 및 X₂는 독립적으로 -H, 중수소, 할로젠, -CN, -OH, -NH₂, -NO₂, 카복실, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, -C₁₋₆알킬렌-NR₂R₃, -C₁₋₆알킬렌-O-C₁₋₆알킬, -C₁₋₆알킬렌-CO-OR₂, -C₁₋₆알킬렌-CO-NR₂R₃, -C₁₋₆알킬렌-NR₂CO-NR₂R₃, -C₁₋₆알킬렌-NR₂-COC₁₋₆알킬, -C₁₋₆알킬렌-C₃₋₁₀헤테로사이클릭 고리, -C₁₋₆알킬렌-C₅₋₁₀헤테로아릴, -CO-C₁₋₆알킬렌-NR₂R₃, -CO-NR₂-C₃₋₁₀헤테로사이클릭 고리, -CO-C₃₋₁₀헤테로사이클릭 고리, -O-C₁₋₆알킬렌-CO-OR₂, -O-C₁₋₆알킬렌-CO-NR₂R₃, -O-C₁₋₆알킬렌-NR₂R₃, -O-C₃₋₁₀헤테로사이클릭 고리, -O-C₃₋₁₀카보사이클릭 고리, -NR₂-C₁₋₆알킬렌-NR₂R₃, -NR₂-C₁₋₆알킬렌-C₃₋₁₀헤테로사이클릭 고리, -NR₂-C₁₋₆알킬렌-C₅₋₁₀헤테로아릴, -NR₂-CO-C₅₋₁₀헤테로아릴, -CO-OR₂, -CONH₂, -CO-NR₂OR₂, -CO-NR₂R₃, -NR₂R₃, -N(R₂)(C=O)_qR₂, -N(R₂)(C=O)_qNR₂R₃, -N(R₂)(C=O)_qOR₂, -SO₂NR₂R₃, NR₂SO₂R₂, COR₂, SO₂R₂, C₆₋₁₀아릴, C₅₋₁₀헤테로아릴, C₃₋₁₀헤테로사이클릭 고리, 또는 C₃₋₁₀카보사이클릭 고리이고; 그리고 이들 각각은 독립적으로 R₃로 선택적으로 치환되고; 그리고 각각의 R₃는 독립적으로 중수소, 할로젠, -CN, -OH, -NH₂, -NO₂, 옥소, -CONH₂, -SO₂NH₂, -NH(C₁₋₆알킬), -N(C₁₋₆알킬)₂, -C₁₋₆알킬, -C₁₋₆알콕시, -S-C₁₋₆알킬, -SO₂C₁₋₆알킬, -NHSO₂C₁₋₆알킬, -COC₁₋₆알킬, -CO-C₁₋₆알콕시, -NHCO-C₁₋₆알콕시, -O-OC₁₋₆알킬, 또는 카복실이고; 그리고 각각의 q는 독립적으로 0, 1, 2 또는 3이거나; 또는

[0129] X₁은 X₂와 조합되어 C₃₋₁₀카보사이클릭 고리 또는 N, O 또는 S로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 C₃₋₁₀헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 고리계는 중수소, 할로젠, -CN, -OH, C₁₋₆알콕시, 또는 C₁₋₆알킬로 선택

택적으로 치환되거나; 또는

[0130] 2개의 X_1 은 함께 연결되어 C_{3-10} 카보사이클릭 고리 또는 N, O 또는 S로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 C_{3-10} 헤테로사이클릭 고리를 형성할 수 있고, 그리고 이들 각각은 독립적으로 중수소, 할로젠, $-NH_2$, $-CN$, $-OH$, $-NO_2$, 카보닐, $=O$, 옥소, 카복실, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬, $-NH(C_{1-6}알킬)$, $-N(C_{1-6}알킬)_2$, $-S-C_{1-6}알킬$, $-SO_2C_{1-6}알킬$, 또는 $-C_{3-8}$ 카보사이클릭로 선택적으로 치환되고;

[0131] 각각의 R_2 및 R_3 은 독립적으로 $-H$, 중수소, 할로젠, $-NH_2$, $-CN$, $-OH$, $-N_3$, $-NO_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{2-6} 알케닐, $-NH(C_{1-6}알킬)$, $-N(C_{1-6}알킬)_2$, $-NH-O-C_{1-6}알킬$, $-NH-C_{1-6}알킬렌-O-C_{1-6}알킬렌$, C_{5-10} 헤테로사이클릭 고리 또는 C_{5-10} 카보사이클릭 고리이고, 그리고 각각의 헤테로사이클릭 고리는 N, O 또는 S로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 함유하고; 그리고 이들 각각은 독립적으로 중수소, 할로젠, $-NH_2$, $-CN$, $-OH$, $-NO_2$, 카보닐, $=O$, 옥소, 카복실, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬, $-NH(C_{1-6}알킬)$, $-N(C_{1-6}알킬)_2$, $-S-C_{1-6}알킬$, $-SO_2C_{1-6}알킬$, 또는 $-C_{3-8}$ 카보사이클릭으로 선택적으로 치환되고;

[0132] Y는 O, S, SO, $-(CH_2)_mCO-(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_mSO_2-(CH_2)_m-$, 또는 $-(CH_2)_mCR_4R_5-(CH_2)_m-$ 이고, 그리고 m은 독립적으로 0, 1, 2 또는 3이고;

[0133] R_4 및 R_5 는 $-H$; 중수소; 할로젠; $-CN$; 카보닐; $=O$; 옥소; 카복실; C_{1-6} 알콕시; C_{1-6} 알킬; 또는 중수소, 할로젠, $-NH_2$, $-CN$, $-OH$, $-NO_2$, 카복실, 옥소, $=O$, $-CONH_2$, $-C_{1-6}알콕시$, $-C_{1-6}알킬$, $-C_{1-6}알킬렌-O-C_{1-6}알킬$, $-C_{1-6}알킬렌-COOH$, $-C_{1-6}알킬렌-NHCONH_2$, $-CO-N(C_{1-6}알킬)_2$, $-C_{1-6}알킬렌-NHCO-C_{1-6}알킬$, $-CO-CO-N(C_{1-6}알킬)_2$, $-CO-C_{1-6}알킬$, $-SONH_2$, $-SO_2NH_2$, $-SOC_{1-6}알킬$, $-SO_2C_{1-6}알킬$, $-C_{3-10}$ 헤테로사이클릭 또는 $-C_{5-10}$ 헤테로아릴로 독립적으로 치환된 C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 알콕시로부터 독립적으로 선택되거나; 또는

[0134] R_4 는 R_5 와 조합되어 $C=O$, C_{3-10} 카보사이클릭 고리 또는 N, O 또는 S로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 C_{3-10} 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 그리고 이들 각각은 독립적으로 중수소, 할로젠, $-NH_2$, $-CN$, $-OH$, $-NO_2$, 카보닐, $=O$, 옥소, 카복실, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬, $-NH(C_{1-6}알킬)$, $-N(C_{1-6}알킬)_2$, $-S-C_{1-6}알킬$, $-SO_2C_{1-6}알킬$, 또는 $-C_{3-8}$ 카보사이클릭으로 선택적으로 치환되고;

[0135] Ar_2 는 C_{6-10} 아릴, C_{3-8} 카보사이클릭 또는 N, O 또는 S로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 C_{5-10} 헤테로아릴이고; 그리고 이들 각각은 독립적으로 중수소; 할로젠; $-CN$; $-OH$; $-NH_2$; $-NO_2$; 카보닐; $=O$; 옥소; C_{1-6} 알킬; C_{1-6} 알콕시; 또는 중수소, 할로젠, $-NH_2$, $-CN$, $-OH$, $-NO_2$, 카복실, 옥소, $=O$, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬, $-NH(C_{1-6}알킬)$, $-N(C_{1-6}알킬)_2$, $-S-C_{1-6}알킬$, 또는 $-SO_2C_{1-6}알킬$ 로 독립적으로 치환된 C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 알콕시 중 하나 이상으로 선택적으로 치환되고;

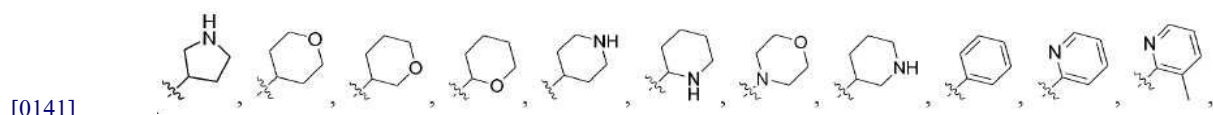
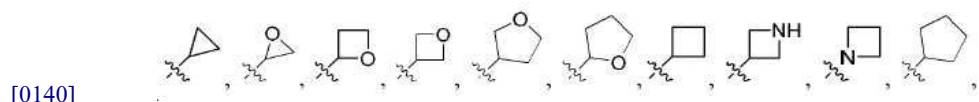
[0136] Ar_1 은 C_{6-10} 아릴, C_{3-8} 카보사이클릭 또는 N, O 또는 S로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 C_{5-10} 헤테로아릴이고; 그리고 이들 각각은 독립적으로 중수소; 할로젠; $-CN$; $-OH$; $-NH_2$; $-NO_2$; 카보닐; $=O$; 옥소; C_{1-6} 알킬; C_{1-6} 알콕시; 또는 중수소, 할로젠, $-NH_2$, $-CN$, $-OH$, $-NO_2$, 카복실, 옥소, $=O$, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬, $-NH(C_{1-6}알킬)$, $-N(C_{1-6}알킬)_2$, $-S-C_{1-6}알킬$, $-SO_2C_{1-6}알킬$, 또는 $-C_{3-8}$ 카보사이클릭으로 독립적으로 치환된 C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 알콕시 중 하나 이상으로 선택적으로 치환된다.

[0137] 식 VI의 일부 구현예에서, R_{12} 는 독립적으로 중수소, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-NH(C_{1-3}알킬)$, $-N(C_{1-3}알킬)_2$, $-CO-C_{1-3}알킬$, $-S-C_{1-3}알킬$, $-SO-C_{1-3}알킬$, $-SO_2$, $-SO_2C_{1-3}알킬$, $C_{1-3}알킬$, $C_{1-3}알콕시$, 3-원 카보사이클릭 고리, 4-원 카보사이클릭 고리, 5-원 카보사이클릭 고리, 6-원 카보사이클릭 고리, 7-원 카보사이클릭 고리, 8-원 카보사이클릭 고리, 5-원 아릴, 6-원 아릴, 3-원 헤테로사이클릭 고리, 4-원 헤테로사이클릭 고리, 5-원 헤테로사이클릭 고리, 6-원 헤테로사이클릭 고리, 7-원 헤테로사이클릭 고리, 8-원 헤테로사이클릭 고리, 5-원 헤테로아릴 또는 6-원 헤테로아릴이고, 그리고 각각의 헤테로사이클릭 고리 및 헤테로아릴은 N, O 또는 S로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 함유하고; 그리고 이들 각각은 독립적으로 중수소, $-F$, $-Cl$, $-Br$,

-I, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, 카보닐, =O, 옥소, 카복실, C₁₋₃알콕시, C₁₋₃알킬, -NH(C₁₋₃알킬), -N(C₁₋₃알킬)₂, -S-C₁₋₃알킬, 또는 -SO₂C₁₋₃알킬로 선택적으로 치환된다.

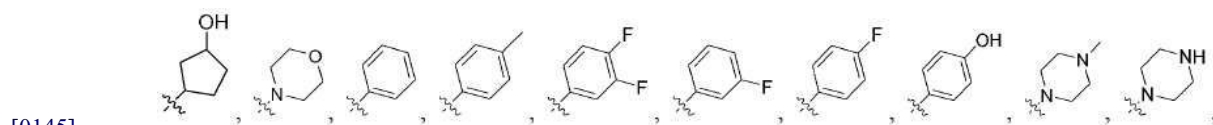
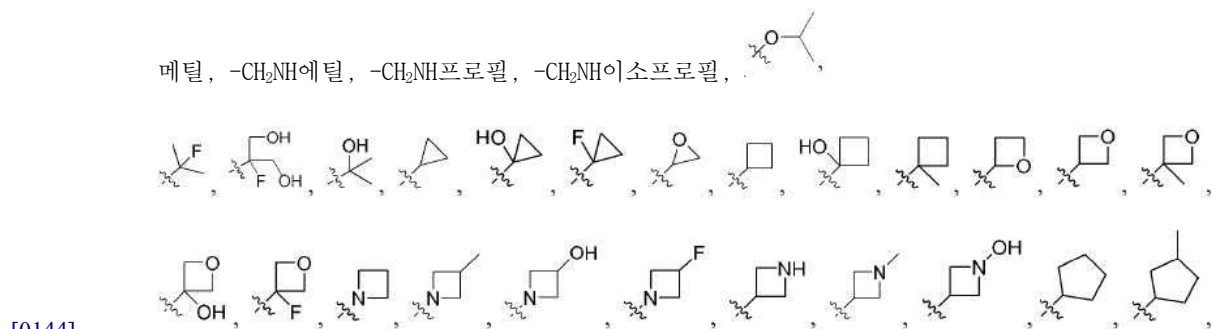
[0138] 식 VI의 일부 구현예에서, R₁₂는 독립적으로 중수소, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -NH₂, -NO₂, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, -NH메틸, -NH에틸, -NH프로필, -NH이소프로필, -N(CH₃)₂, -COCH₃, -COCH₂CH₃, -CO-C(CH₃)₂, -SCH₃, -SOCH₃, -SO₂, -SO₂CH₃, 3-원 카보사이클릭 고리, 4-원 카보사이클릭 고리, 5-원 카보사이클릭 고리, 6-원 아릴, 3-원 헤테로사이클릭 고리, 4-원 헤테로사이클릭 고리, 5-원 헤테로사이클릭 고리, 6-원 헤테로사이클릭 고리, 또는 6-원 헤테로아릴이고, 그리고 각각의 헤테로사이클릭 고리 및 헤테로아릴은 N 또는 O로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하고; 그리고 이들 각각은 독립적으로 중수소, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, 카보닐, =O, 옥소, 카복실, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시로 선택적으로 치환된다.

[0139] 식 VI의 일부 구현예에서, R₁₂는 독립적으로 중수소, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -NH₂, -NO₂, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, -NH메틸, -NH에틸, -NH프로필, -NH이소프로필, -N(CH₃)₂, -COCH₃, -COCH₂CH₃, -CO-C(CH₃)₂, -SCH₃, -SOCH₃, -SO₂, -SO₂CH₃,



[0142] 또는 이고; 그리고 이들 각각은 독립적으로 중수소, -F, -Cl, -NH₂, -CN, -OH, 카보닐, =O, 옥소, 카복실, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시로 선택적으로 치환된다.

[0143] 식 VI의 일부 구현예에서, R₁₂는 독립적으로 중수소, -F, -Cl, -CN, 메틸, 에틸, 이소프로필, -NH메틸, -COCH₃, -COCH₂CH₃, -CO-C(CH₃)₂, -SOCH₃, -SO₂, -SO₂CH₃, -CHF₂, -CF₃, -CH(F)CH₃, -C(F)₂CH₃, -OCH₃, -OCF₃, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CHOHCH₃, -CH₂F, -CH₂D, CHD₂, -CD₃, -CH₂CH₂F, -CH₂CHF₂, -CH₂CD₃, -CH₂CF₃, -CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂NHCH₃, -CH₂CH₂N(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂F, -CH₂CH₂CD₃, -CH₂CH₂CF₃, -CH₂N(CH₃)₂, -CH(CH₃)(CD₃), -CH(CF₃)₂, -CH(CD₃)₂, -CH₂NH



[0146] 또는 이다.

- [0147] 식 VI의 일부 구현예에서, 각각의 X_1 및 X_2 는 독립적으로 -H, 중수소, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -NH₂, -NO₂, 카복실, C₁₋₃알킬, C₁₋₃알콕시, -C₁₋₃알킬렌-NR₂R₃, -C₁₋₃알킬렌-O-C₁₋₃알킬, -C₁₋₃알킬렌-CO-OR₂, -C₁₋₃알킬렌-CO-NR₂R₃, -C₁₋₃알킬렌-NR₂CO-NR₂R₃, -C₁₋₃알킬렌-C₃₋₆헤테로사이클릭 고리, -C₁₋₃알킬렌-C₅₋₆헤테로아틸, -CO-C₃₋₆헤테로사이클릭 고리, -O-C₃₋₆카보사이클릭 고리, -NR₂-C₁₋₃알킬렌-NR₂R₃, -NR₂-C₁₋₃알킬렌-C₃₋₆헤테로사이클릭 고리, -CO-OR₂, -CO-NR₂OR₂, -CO-NR₂R₃, -N(R₂)(C=O)_qR₂, -N(R₂)(C=O)_qNR₂R₃, -N(R₂)(C=O)_qOR₂, -SO₂NR₂R₃, -NR₂SO₂R₂, -COR₂, 또는 -SO₂R₂이고; 그리고 이들 각각은 독립적으로 R₃로 선택적으로 치환되고; 그리고 각각의 R₄는 독립적으로 중수소, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -NH₂, -NO₂, 옥소, -CONH₂, -SO₂NH₂, -NH(C₁₋₃알킬), -N(C₁₋₃알킬)₂, -C₁₋₃알킬, -C₁₋₃알콕시, -S-C₁₋₃알킬, -SO₂C₁₋₃알킬, -NHSO₂C₁₋₃알킬, -COC₁₋₃알킬, -CO-C₁₋₃알콕시, -NHCO-C₁₋₃알콕시, -O-OC₁₋₃알킬, 또는 카복실이다.
- [0148] 식 VI의 일부 구현예에서, 각각의 X_1 및 X_2 는 독립적으로 -H, 중수소, -F, -Cl, -CN, -OH, -NH₂, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 또는 이소프로폭시이고; 그리고 이들 각각은 독립적으로 R₄로 선택적으로 치환되고; 그리고 R₄는 독립적으로 중수소, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -NH₂, -NO₂, 옥소, -CONH₂, -SO₂NH₂, -NH메틸, -NH에틸, -NH프로필, -NH이소프로필, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시 또는 카복실이다.
- [0149] 식 VI의 일부 구현예에서, 각각의 X_1 및 X_2 는 독립적으로 -H, 메틸, 에틸, 또는 -CF₃이다.
- [0150] 식 VI의 일부 구현예에서, X_1 및 X_2 둘 모두는 -H이다.
- [0151] 식 VI의 일부 구현예에서, X_1 은 X_2 와 조합되어 3-원 카보사이클릭 고리, 4-원 카보사이클릭 고리, 5-원 카보사이클릭 고리, 6-원 카보사이클릭 고리, 7-원 카보사이클릭 고리, 8-원 카보사이클릭 고리, 3-원 헤테로사이클릭 고리, 4-원 헤테로사이클릭 고리, 5-원 헤테로사이클릭 고리, 6-원 헤테로사이클릭 고리, 7-원 헤테로사이클릭 고리, 또는 8-원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 그리고 각각의 헤테로사이클릭 고리는 고리는 N, O 또는 S로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하고; 고리계는 중수소, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, 카보닐, =O, 옥소, 카복실, C₁₋₃알콕시, 또는 C₁₋₃알킬로 선택적으로 치환된다.
- [0152] 식 VI의 일부 구현예에서, X_1 은 X_2 와 조합되어 3-원 카보사이클릭 고리, 4-원 카보사이클릭 고리, 5-원 카보사이클릭 고리, 6-원 카보사이클릭 고리, 3-원 헤테로사이클릭 고리, 4-원 헤테로사이클릭 고리, 5-원 헤테로사이클릭 고리, 또는 6-원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 그리고 각각의 헤테로사이클릭 고리는 N 또는 O로부터 선택된 1 또는 2개 헤테로원자를 함유하고; 고리계는 중수소, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, 카보닐, =O, 옥소, 카복실, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 또는 이소프로폭시로 선택적으로 치환된다.
- [0153] 식 VI의 일부 구현예에서, X_1 은 X_2 와 조합되어 3-원 카보사이클릭 고리, 4-원 카보사이클릭 고리, 또는 5-원 카보사이클릭 고리를 형성하고, 고리계는 중수소, -F, -Cl, 메틸 또는 에틸로 선택적으로 치환된다.
- [0154] 식 VI의 일부 구현예에서, X_1 은 X_2 와 조합되어 5-원 브릿지 고리를 형성한다.
- [0155] 식 VI의 일부 구현예에서, 2개의 X_1 은 함께 연결되어 3-원 카보사이클릭 고리, 4-원 카보사이클릭 고리, 5-원 카보사이클릭 고리, 6-원 카보사이클릭 고리, 7-원 카보사이클릭 고리, 8-원 카보사이클릭 고리, 3-원 헤테로사이클릭 고리, 4-원 헤테로사이클릭 고리, 5-원 헤테로사이클릭 고리, 6-원 헤테로사이클릭 고리, 7-원 헤테로사이클릭 고리 또는 8-원 헤테로사이클릭 고리를 형성할 수 있고, 그리고 각각의 헤테로사이클릭 고리는 N, O 또는 S로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 함유하고, 그리고 고리계는 독립적으로 중수소, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, 카보닐, =O, 옥소, 카복실, C₁₋₃알콕시, C₁₋₃알킬, -NH(C₁₋₃알킬), -N(C₁₋₃알킬)₂, -SO₂C₁₋₃알킬, 3-원 카보사이클릭 고리, 4-원 카보사이클릭 고리, 5-원 카보사이클릭 고리, 또는 6-원 카보사이클릭 고리로 선택적으로 치환된다.
- [0156] 식 VI의 일부 구현예에서, 2개의 X_1 은 함께 연결되어 3-원 카보사이클릭 고리, 4-원 카보사이클릭 고리, 5-원

카보사이클릭 고리, 6-원 카보사이클릭 고리, 3-원 헤테로사이클릭 고리, 4-원 헤테로사이클릭 고리, 5-원 헤테로사이클릭 고리, 또는 6-원 헤테로사이클릭 고리를 형성할 수 있고, 그리고 각각의 헤테로사이클릭 고리는 N 또는 O로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하고; 그리고 고리계는 독립적으로 중수소, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, 카보닐, =O, 옥소, 카복실, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 또는 이소프로폭시, -NH메틸, -NH에틸, -NH프로필, 또는 -NH이소프로필로 선택적으로 치환된다.

[0157] 식 VI의 일부 구현예에서, 2개의 X₁은 함께 연결되어 사이클로프로필, 사이클로부틸, 또는 사이클로펜틸을 형성할 수 있고, 그리고 이들 각각은 독립적으로 중수소, -F, -Cl, -NH₂, -CN, -OH, 옥소, 카복실, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 또는 이소프로폭시로 선택적으로 치환된다.

[0158] 식 VI의 일부 구현예에서, 2개의 X₁은 함께 연결되어 사이클로프로필 또는 사이클로부틸을 형성할 수 있다.

[0159] 식 VI의 일부 구현예에서, 각각의 R₂ 및 R₃은 독립적으로 -H, 중수소, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -N₃, -NO₂, C₁₋₃알킬, C₁₋₃알콕시, C₂₋₄알케닐, -NH(C₁₋₃알킬), -N(C₁₋₃알킬)₂, -NH-O-C₁₋₃알킬, -NH-C₁₋₃알킬렌-O-C₁₋₃알킬렌, 5-원 헤테로사이클릭 고리, 6-원 헤테로사이클릭 고리, 7-원 헤테로사이클릭 고리, 8-원 헤테로사이클릭 고리, 9-원 헤테로사이클릭 고리, 5-원 카보사이클릭 고리, 6-원 카보사이클릭 고리, 7-원 카보사이클릭 고리, 8-원 카보사이클릭 고리, 또는 9-원 카보사이클릭 고리이고, 그리고 각각의 헤테로사이클릭 고리는 N, O 또는 S로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하고; 그리고 이들 각각은 독립적으로 중수소, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, 카보닐, =O, 옥소, 카복실, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, -NH메틸, -NH에틸, -NH프로필, -NH이소프로필, -N(CH₃)₂, -SCH₃, -SO₂CH₃, 또는 3-원 카보사이클릭 고리로 선택적으로 치환된다.

[0160] 식 VI의 일부 구현예에서, 각각의 R₂ 및 R₃은 독립적으로 -H, 중수소, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -N₃, -NO₂, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, -NH메틸, -NH에틸, -NH프로필, -NH이소프로필, -NHOCH₃, -NHOCH₂CH₃, -NHCH₂OCH₃, -NHOCH₂CH₂CH₃, -NHCH₂OCH₂CH₃, -NHCH₂CH₂OCH₃, -NHOCH(CH₃)₂, 5-원 헤테로사이클릭 고리, 6-원 헤테로사이클릭 고리, 5-원 카보사이클릭 고리, 또는 6-원 카보사이클릭 고리이고, 그리고 각각의 헤테로사이클릭 고리는 N 또는 O로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하고; 그리고 이들 각각은 독립적으로 중수소, -F, -Cl, -NH₂, -CN, -OH, 카보닐, =O, 옥소, 카복실, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, -NH메틸, -NH에틸, -NH프로필, -NH이소프로필, -N(CH₃)₂, -SCH₃, -SO₂CH₃, 또는 3-원 카보사이클릭 고리로 선택적으로 치환된다.

[0161] 식 VI의 일부 구현예에서, 각각의 R₂ 및 R₃은 독립적으로 -H, 중수소, -F, -Cl, -CN, -OH, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, -NH메틸, -NH에틸, -NH프로필, -NH이소프로필, -N(CH₃)₂, -SCH₃, -SO₂CH₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂D, CHD₂, -CD₃, -CH₂CH₂F, -CH₂CHF₂, -CH₂CD₃, -CH₂CF₃, -CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂NHCH₃, -CH₂CH₂N(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂F, -CH₂CH₂CD₃, -CH₂CH₂CF₃, -CH₂N(CH₃)₂, -CH(CH₃)(CD₃), -CH(CF₃)₂, -CH(CD₃)₂, -CH₂NH메틸, -CH₂NH에틸, -CH₂NH프로필, 또는 -CH₂NH이소프로필이다.

[0162] 식 VI의 일부 구현예에서, q는 0 또는 1이다.

[0163] 식 VI의 일부 구현예에서, Y는 O, -(CH₂)_mCO-(CH₂)_m-, -(CH₂)_mSO₂-(CH₂)_m-, 또는 -(CH₂)_mCR₄R₅-(CH₂)_m-이다.

[0164] 식 VI의 일부 구현예에서, m은 0 또는 1이다.

[0165] 식 VI의 일부 구현예에서, R₄ 및 R₅는 -H; 중수소; -F, -Cl, -Br, -I, -CN; 카보닐; =O; 옥소; 카복실; C₁₋₃알콕시; C₁₋₃알킬; 또는 중수소, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, 카복실, 옥소, =O, -CONH₂, -C₁₋₃알콕시, -C₁₋₃알킬, -C₁₋₃알킬렌-O-C₁₋₃알킬, -C₁₋₃알킬렌-COOH, -C₁₋₃알킬렌-NHCONH₂, -CO-N(C₁₋₃알킬)₂, -C₁₋₃알킬렌-NHCO-C₁₋₃알킬, -CO-CO-N(C₁₋₃알킬)₂, -CO-C₁₋₃알킬, -SONH₂, -SO₂NH₂, -SOC₁₋₃알킬, -SO₂C₁₋₃알킬, 3-원 헤테로사이클릭 고리, 4-원 헤테로사이클릭 고리, 5-원 헤테로사이클릭 고리, 6-원 헤테로사이클릭 고리, 5-원 헤테로아릴, 또는 6-원 헤테로아릴로 독립적으로 치환된 C₁₋₃알킬 또는 C₁₋₃알콕시로부터 독립적으로 선택되고; 그리고 각각의 헤테로아릴은 N 또는 O로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 함유하고; 각각의 헤테로사이클릭 고리는 N

또는 0로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하거나; 또는

[0166] R_4 는 R_5 와 조합되어 3-원 카보사이클릭 고리, 4-원 카보사이클릭 고리, 5-원 카보사이클릭 고리, 6-원 카보사이클릭 고리, 7-원 카보사이클릭 고리, 8-원 카보사이클릭 고리, 3-원 헤테로사이클릭 고리, 4-원 헤테로사이클릭 고리, 5-원 헤테로사이클릭 고리, 6-원 헤테로사이클릭 고리, 7-원 헤테로사이클릭 고리, 또는 8-원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 그리고 각각의 헤테로사이클릭 고리는 N, O 또는 S로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 함유하고; 그리고 이들 각각은 독립적으로 중수소, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, 카보닐, =O, 옥소, 카복실, C₁₋₃알콕시, C₁₋₃알킬, -NH(C₁₋₃알킬), -N(C₁₋₃알킬)₂, -S-C₁₋₃알킬, -SO₂C₁₋₃알킬, 3-원 카보사이클릭 고리, 4-원 카보사이클릭 고리, 5-원 카보사이클릭 고리, 또는 6-원 카보사이클릭 고리로 선택적으로 치환된다.

[0167] 식 VI의 일부 구현예에서, R_4 및 R_5 는 -H; 중수소; -F, -Cl, -Br, -I, -CN; 카보닐; =O; 옥소; 카복실; 메틸; 에틸; 프로필; 이소프로필; 메톡시; 에톡시; 프로폭시; 이소프로폭시; 또는 중수소, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, 카복실, 옥소, =O, -CONH₂, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, -NH메틸, -NH에틸, -NH프로필, -NH이소프로필, -CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -CH₂OCH(CH₃)₂, -NHOCH₂CH₃, -CH₂-NHCONH₂, -CO-N(CH₃)₂, -CH₂-NHCO-C₁₋₃알킬, -CO-CH₃, -SONH₂, -SO₂NH₂, -SOCH₃, -SO₂CH₃, N 또는 O로부터 선택된 1개의 헤테로원자를 함유하는 3-원 헤테로사이클릭 고리로 독립적으로 치환된 C₁₋₃알킬 또는 C₁₋₃알콕시로부터 독립적으로 선택되거나; 또는

[0168] R_4 는 R_5 와 조합되어 3-원 카보사이클릭 고리, 4-원 카보사이클릭 고리, 5-원 카보사이클릭 고리, 4-원 헤테로사이클릭 고리, 또는 5-원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 그리고 각각의 헤테로사이클릭 고리는 N 또는 O로부터 선택된 1개의 헤테로원자를 함유하고; 그리고 이들 각각은 독립적으로 중수소, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, 카보닐, =O, 옥소, 카복실, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, -NH메틸, -NH에틸, -NH프로필, -NH이소프로필, -SCH₃, -SO₂CH₃, 또는 3-원 카보사이클릭 고리로 선택적으로 치환된다.

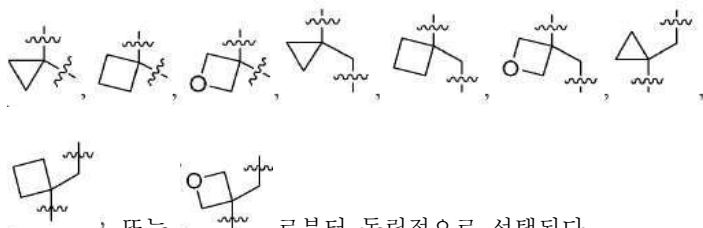
[0169] 식 VI의 일부 구현예에서, R_4 및 R_5 는 -H; 중수소; -F, -Cl, -Br, -I, -CN; 카보닐; =O; 옥소; 카복실; 메틸; 에틸; 프로필; 이소프로필; 메톡시; 에톡시; 프로폭시; 이소프로폭시; 또는 중수소, -F, -Cl, -Br, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, 카복실, 옥소, =O, -CONH₂, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, -NH메틸, -NH에틸, -NH프로필, 또는 -NH이소프로필로 독립적으로 치환된 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 메톡시, 에톡시, 프로폭시 또는 이소프로폭시로부터 독립적으로 선택되거나; 또는

[0170] R_4 는 R_5 와 조합되어 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 4-원 헤테로사이클릭 고리, 5-원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 그리고 각각의 헤테로사이클릭 고리는 O로부터 선택된 1개의 헤테로원자를 함유하고; 그리고 이들 각각은 독립적으로 중수소, -F, -Cl, -Br, -NH₂, -CN, -OH, 카보닐, =O, 옥소, 카복실, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, -NH메틸, -NH에틸, -NH프로필, 또는 -NH이소프로필로 선택적으로 치환된다.

[0171] 식 VI의 일부 구현예에서, R_4 및 R_5 는 -H, 중수소, -F, 메틸, -CH₂D, -CHF₂, -CH₂F, -CD₂H, -CD₃, -CF₃로부터 독립적으로 선택된다.

[0172] R_4 는 R_5 와 조합되어 사이클로프로필, 사이클로부틸, 또는 를 형성한다.

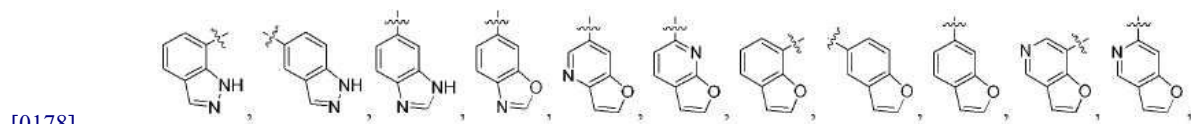
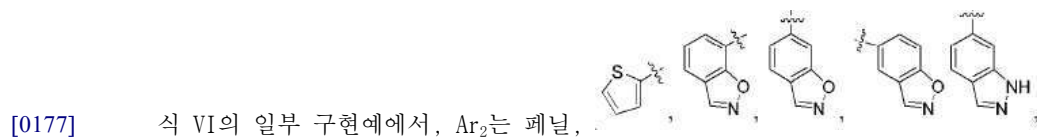
[0173] 식 VI의 일부 구현예에서, Y는 O, -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂CF₂-, -CF₂-, -CF₂CH₂-, -CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂-, -CH(CF₃)-, -CO-, -SO₂-, -CH₂-CO-, -CH₂-SO₂-, -CO-CH₂-, -SO₂-CH₂-,



[0174] , 또는 로부터 독립적으로 선택된다.

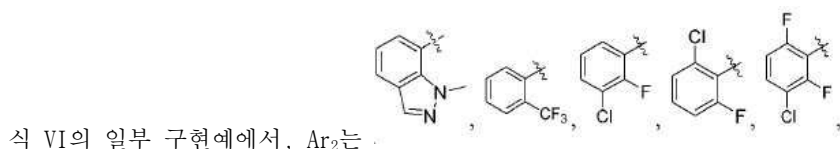
[0175] 식 VI의 일부 구현예에서, Ar_2 는 6-원 아릴, 7-원 아릴, 8-원 아릴, 9-원 아릴, 3-원 헤테로사이클릭 고리, 4-원 헤테로사이클릭 고리, 5-원 헤테로사이클릭 고리, 6-원 헤테로사이클릭 고리, 7-원 헤테로사이클릭 고리, 8-원 헤테로사이클릭 고리, 5-원 헤테로아릴, 6-원 헤테로아릴, 7-원 헤테로아릴, 8-원 헤테로아릴, 또는 9-원 헤테로아릴이고; 각각의 헤테로아릴은 N, O 또는 S로부터 선택된 1, 2, 3개의 헤테로원자를 함유하고; 그리고 이들 각각은 독립적으로 중수소, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -NH₂, -NO₂, 카보닐, =O, 옥소, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 또는 중수소, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, 카복실, 옥소, =O, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, -NH메틸, -NH에틸, -NH프로필, -NH이소프로필, -N(CH₃)₂, -SCH₃, -SO₂CH₃, 또는 3-원 카보사이클릭 고리로 독립적으로 치환된 C₁₋₃알킬 또는 C₁₋₃알콕시 중 하나 이상으로 선택적으로 치환된다.

[0176] 식 VI의 일부 구현예에서, Ar_2 는 6-원 아릴, 5-원 헤테로아릴 또는 9-원 헤테로아릴, 및 각각의 헤테로아릴은 N, O 또는 S로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하고; 그리고 이들 각각은 독립적으로 중수소, -F, -Cl, -Br, -CN, -OH, -NH₂, 카보닐, =O, 옥소, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂D, CHD₂, -CD₃ 중 하나 이상으로 선택적으로 치환된다.

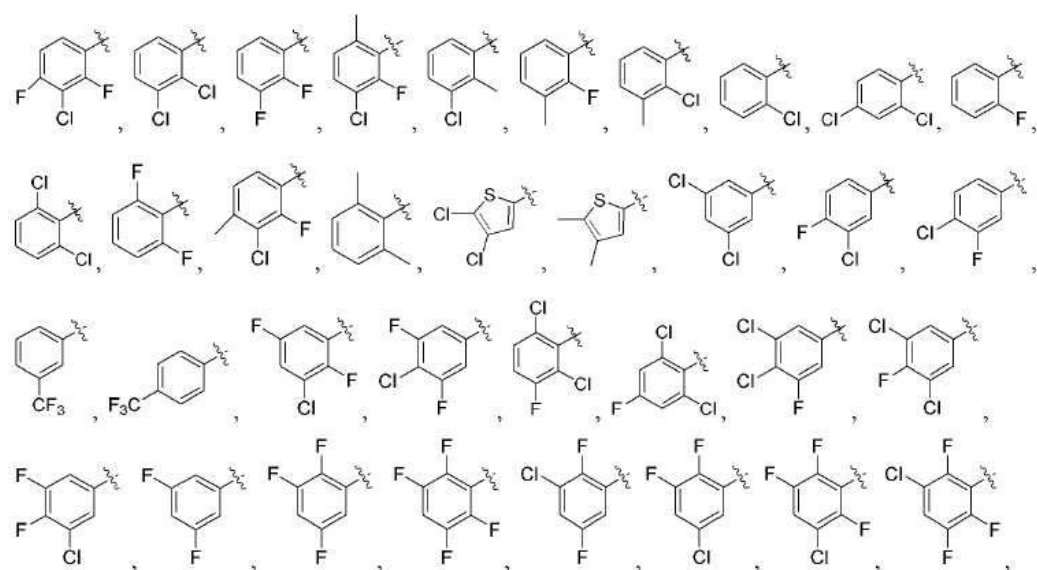


[0179] 이고, 그리고 이들 각각은 독립적으로 중수소, -F, -Cl, -Br, -CN, -OH, -NH₂, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂D, CHD₂, -CD₃ 중 하나 이상으로 선택적으로 치환된다.

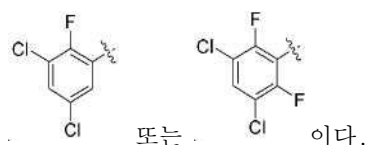
[0180]



[0181]



[0182]



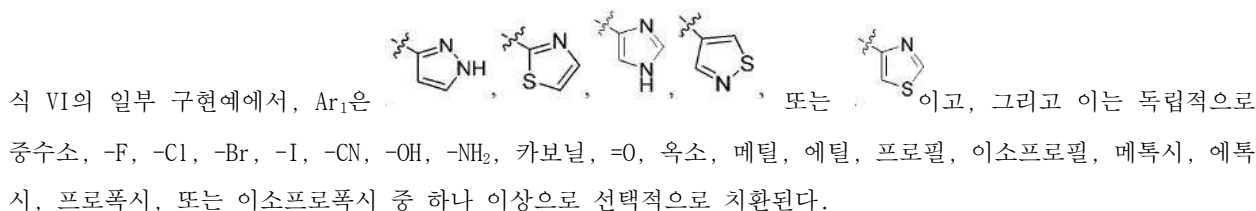
[0183]

식 VI의 일부 구현예에서, Ar₁은 5-원 헤테로아릴, 6-원 헤테로아릴, 7-원 헤테로아릴, 또는 8-원 헤테로아릴이고; 각각의 헤테로아릴은 N, O 또는 S로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하고; 그리고 이들 각각은 독립적으로 중수소; -F; -Cl; -Br; -I; -CN; -OH; -NH₂; -NO₂; 카보닐; =O; 옥소; C₁₋₃알킬; C₁₋₃알콕시; 또는 중수소, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, 카복실, 옥소, =O, C₁₋₃알콕시, C₁₋₃알킬, -NH(C₁₋₃알킬), -N(C₁₋₃알킬)₂, -S-C₁₋₃알킬, -SO₂C₁₋₃알킬, 3-원 카보사이클릭 고리, 4-원 카보사이클릭 고리, 5-원 카보사이클릭 고리, 또는 6-원 카보사이클릭 고리로 독립적으로 치환된 C₁₋₃알킬 또는 C₁₋₃알콕시 중 하나 이상으로 선택적으로 치환된다.

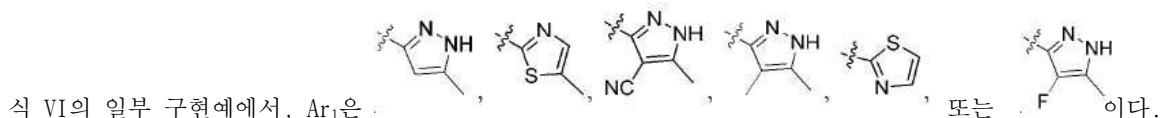
[0184]

식 VI의 일부 구현예에서, Ar₁은 5-원 헤테로아릴이고, 이는 N 또는 S로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하고 독립적으로 중수소; -F; -Cl; -Br; -I; -CN; -OH; -NH₂; 카보닐; =O; 옥소; 메틸; 에틸; 프로필; 이소프로필; 메톡시; 에톡시; 프로폭시; 이소프로폭시; -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂D, CHD₂, -CD₃, -CH₂NH메틸, -CH₂NH에틸, -CH₂NH프로필, -CH₂NH이소프로필, -CH₂N(CH₃)₂ 중 하나 이상으로 선택적으로 치환된다.

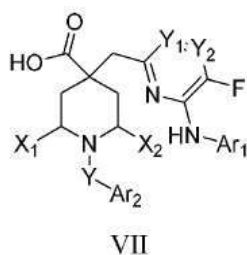
[0185]



[0186]



[0187] 식 I 또는 II의 일부 구현예에서, 화합물은 식 VII의 것이다:



[0188]

상기 식에서,

[0189]

Y_1 은 독립적으로 CH 또는 CR_{Y1} 이고;

[0190]

Y_2 는 독립적으로 CH 또는 CR_{Y2} 이고;

[0191]

R_{Y2} 및 R_{Y2} 는 중수소, 할로젠, -CN, -OH, -NH₂, -NO₂, -NH(C₁₋₆알킬), -N(C₁₋₆알킬)₂, -CO-C₁₋₆알킬, -S-C₁₋₆알킬, -SO-C₁₋₆알킬, -SO₂, -SO₂C₁₋₆알킬, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, C₃₋₁₀카보사이클릭 고리, C₆₋₁₀아릴, C₃₋₁₀헤테로사이클릭 고리 또는 C₅₋₁₀헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고, 그리고 각각의 헤테로사이클릭 고리 및 헤테로아릴은 N, O 또는 S로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 함유하고; 그리고 이들 각각은 독립적으로 중수소, 할로젠, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, 카보닐, =O, 옥소, 카복실, C₁₋₆알콕시, C₁₋₆알킬, -NH(C₁₋₆알킬), -N(C₁₋₆알킬)₂, -S-C₁₋₆알킬, 또는 -SO₂C₁₋₆알킬로 선택적으로 치환되고;

[0192]

[0193]

각각의 X_1 및 X_2 는 -H, 중수소, 할로젠, -CN, -OH, -NH₂, -NO₂, 카복실, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, -C₁₋₆알킬렌-NR₂R₃, -C₁₋₆알킬렌-O-C₁₋₆알킬, -C₁₋₆알킬렌-CO-OR₂, -C₁₋₆알킬렌-CO-NR₂R₃, -C₁₋₆알킬렌-NR₂CO-NR₂R₃, -C₁₋₆알킬렌-NR₂-COC₁₋₆알킬, -C₁₋₆알킬렌-C₃₋₁₀헤테로사이클릭 고리, -C₁₋₆알킬렌-C₅₋₁₀헤테로아릴, -CO-C₁₋₆알킬렌-NR₂R₃, -CO-NR₂-C₃₋₁₀헤테로사이클릭 고리, -CO-C₃₋₁₀헤테로사이클릭 고리, -O-C₁₋₆알킬렌-CO-OR₂, -O-C₁₋₆알킬렌-CO-NR₂R₃, -O-C₁₋₆알킬렌-NR₂R₃, -O-C₃₋₁₀헤테로사이클릭 고리, -O-C₃₋₁₀카보사이클릭 고리, -NR₂-C₁₋₆알킬렌-NR₂R₃, -NR₂-C₁₋₆알킬렌-C₃₋₁₀헤테로사이클릭 고리, -NR₂-C₁₋₆알킬렌-C₅₋₁₀헤테로아릴, -NR₂-CO-C₅₋₁₀헤테로아릴, -CO-OR₂, -CONH₂, -CO-NR₂OR₂, -CO-NR₂R₃, -NR₂R₃, -N(R₂)(C=O)_qR₂, -N(R₂)(C=O)_qNR₂R₃, -N(R₂)(C=O)_qOR₂, -SO₂NR₂R₃, NR₂SO₂R₂, COR₂, SO₂R₂, C₆₋₁₀아릴, C₅₋₁₀헤테로아릴, C₃₋₁₀헤테로사이클릭 고리, 또는 C₃₋₁₀카보사이클릭 고리로부터 독립적으로 선택되고; 그리고 이들 각각은 독립적으로 R_a 로 선택적으로 치환되고; 그리고 각각의 R_a 는 독립적으로 중수소, 할로젠, -CN, -OH, -NH₂, -NO₂, 옥소, -CONH₂, -SO₂NH₂, -NH(C₁₋₆알킬), -N(C₁₋₆알킬)₂, -C₁₋₆알킬, -C₁₋₆알콕시, -S-C₁₋₆알킬, -SO₂C₁₋₆알킬, -NHSO₂C₁₋₆알킬, -COC₁₋₆알킬, -CO-C₁₋₆알콕시, -NHCO-C₁₋₆알콕시, -O-OC₁₋₆알킬, 또는 카복실이고; 그리고 각각의 q 는 독립적으로 0, 1, 2 또는 3이거나; 또는

[0194]

X_1 은 X_2 와 조합되어 C₃₋₁₀카보사이클릭 고리 또는 N, O 또는 S로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 C₃₋₁₀헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 각각의 고리계는 독립적으로 중수소, 할로젠, -CN, -OH, C₁₋₆알콕시, 또는 C₁₋₆알킬로 선택적으로 치환되거나; 또는

[0195]

각각의 R_2 및 R_3 은 -H, 중수소, 할로젠, -NH₂, -CN, -OH, -N₃, -NO₂, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, C₂₋₆알케닐, -NH(C₁₋₆알킬), -N(C₁₋₆알킬)₂, -NH-O-C₁₋₆알킬, -NH-C₁₋₆알킬렌-O-C₁₋₆알킬렌, C₅₋₁₀헤테로사이클릭 고리 또는 C₅₋₁₀카보사이클릭 고리로부터 독립적으로 선택되고, 그리고 각각의 헤테로사이클릭 고리는 N, O 또는 S로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 함유하고; 그리고 이들 각각은 독립적으로 중수소, 할로젠, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, 카보닐, =O, 옥소, 카복실, C₁₋₆알콕시, C₁₋₆알킬, -NH(C₁₋₆알킬), -N(C₁₋₆알킬)₂, -S-C₁₋₆알킬, -SO₂C₁₋₆알킬, 또는 -C₃₋₈카보사이클릭으로 선택적으로 치환된다.

[0196]

Y 는 O, S, SO, -(CH₂)_mCO-(CH₂)_m-, -(CH₂)_mSO₂-(CH₂)_m-, 또는 -(CH₂)_m-CR₄R₅-(CH₂)_m-로부터 선택되고, 그리고 m 은

독립적으로 0, 1, 2 또는 3이고;

[0197] R_4 및 R_5 는 -H; 중수소; 할로젠; -CN; 카보닐; =O; 옥소; 카복실; C_{1-6} 알콕시; C_{1-6} 알킬; 또는 중수소, 할로젠, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, 카복실, 옥소, =O, -CONH₂, - C_{1-6} 알콕시, - C_{1-6} 알킬, - C_{1-6} 알킬렌-O- C_{1-6} 알킬, - C_{1-6} 알킬렌-COOH, - C_{1-6} 알킬렌-NHCONH₂, -CO-N(C_{1-6} 알킬)₂, - C_{1-6} 알킬렌-NHCO- C_{1-6} 알킬, -CO-CO-N(C_{1-6} 알킬)₂, -CO- C_{1-6} 알킬, -SONH₂, -SO₂NH₂, -SOC₁₋₆알킬, -SO₂C₁₋₆알킬, -C₃₋₁₀헤테로사이클릭 또는 -C₅₋₁₀헤테로아릴로 독립적으로 치환된 C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 알콕시로부터 독립적으로 선택되거나; 또는

[0198] R_4 는 R_5 와 조합되어 C=O, C₃₋₁₀카보사이클릭 고리, 또는 N, O 또는 S로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 C₃₋₁₀헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 그리고 이들 각각은 독립적으로 중수소, 할로젠, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, 카보닐, =O, 옥소, 카복실, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬, -NH(C_{1-6} 알킬), -N(C_{1-6} 알킬)₂, -S- C_{1-6} 알킬, -SO₂C₁₋₆알킬, 또는 -C₃₋₈카보사이클릭으로 선택적으로 치환되고;

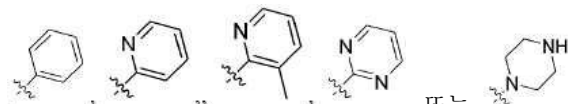
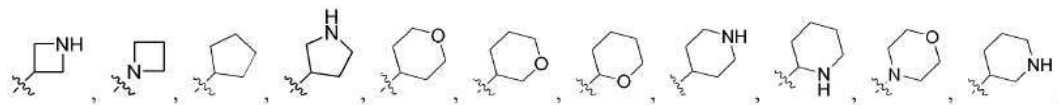
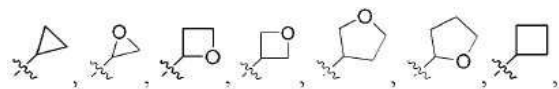
[0199] Ar_2 는 C₆₋₁₀아릴, C₃₋₈카보사이클릭 또는 N, O 또는 S로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 C₅₋₁₀헤테로아릴로부터 선택되고; 그리고 이들 각각은 독립적으로 중수소; 할로젠; -CN; -OH; -NH₂; -NO₂; 카보닐; =O; 옥소; C_{1-6} 알킬; C_{1-6} 알콕시; 또는 중수소, 할로젠, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, 카복실, 옥소, =O, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬, -NH(C_{1-6} 알킬), -N(C_{1-6} 알킬)₂, -S- C_{1-6} 알킬, 또는 -SO₂C₁₋₆알킬 중 하나 이상으로 독립적으로 치환된 C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 알콕시로 선택적으로 치환되고;

[0200] Ar_1 은 C₆₋₁₀아릴, C₃₋₈카보사이클릭 또는 N, O 또는 S로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 C₅₋₁₀헤테로아릴로부터 선택되고; 그리고 이들 각각은 독립적으로 중수소; 할로젠; -CN; -OH; -NH₂; -NO₂; 카보닐; =O; 옥소; C_{1-6} 알킬; C_{1-6} 알콕시; 또는 중수소, 할로젠, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, 카복실, 옥소, =O, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬, -NH(C_{1-6} 알킬), -N(C_{1-6} 알킬)₂, -S- C_{1-6} 알킬, -SO₂C₁₋₆알킬, 또는 -C₃₋₈카보사이클릭 중 하나 이상으로 독립적으로 치환된 C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 알콕시로 선택적으로 치환된다.

[0201] 식 VII의 일부 구현예에서, R_{Y1} 및 R_{Y2} 는 중수소, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -NH₂, -NO₂, -NH(C_{1-3} 알킬), -N(C_{1-3} 알킬)₂, -CO- C_{1-3} 알킬, -S- C_{1-3} 알킬, -SO- C_{1-3} 알킬, -SO₂, -SO₂C₁₋₃알킬, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, 3-원 카보사이클릭 고리, 4-원 카보사이클릭 고리, 5-원 카보사이클릭 고리, 6-원 카보사이클릭 고리, 7-원 카보사이클릭 고리, 8-원 카보사이클릭 고리, 5-원 아릴, 6-원 아릴, 3-원 헤테로사이클릭 고리, 4-원 헤테로사이클릭 고리, 5-원 헤테로사이클릭 고리, 6-원 헤테로사이클릭 고리, 7-원 헤테로사이클릭 고리, 8-원 헤테로사이클릭 고리, 5-원 헤테로아릴 또는 6-원 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고, 그리고 각각의 헤테로사이클릭 고리 및 헤테로아릴은 N, O 또는 S로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 함유하고; 그리고 이들 각각은 독립적으로 중수소, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, 카보닐, =O, 옥소, 카복실, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 알킬, -NH(C_{1-3} 알킬), -N(C_{1-3} 알킬)₂, -S- C_{1-3} 알킬, 또는 -SO₂C₁₋₃알킬로 선택적으로 치환된다.

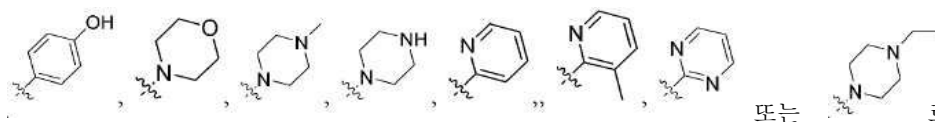
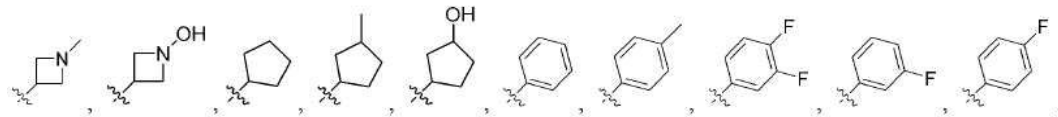
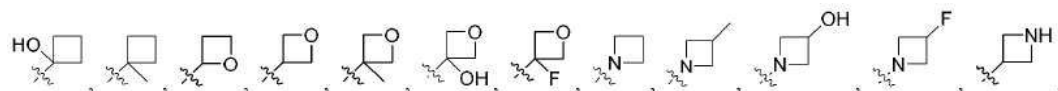
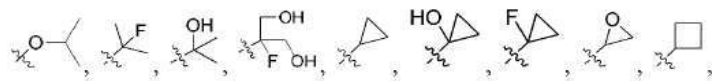
[0202] 식 VII의 일부 구현예에서, R_{Y1} 및 R_{Y2} 는 중수소, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -NH₂, -NO₂, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, -NH메틸, -NH에틸, -NH프로필, -NH이소프로필, -N(CH₃)₂, -COCH₃, -COCH₂CH₃, -CO-C(CH₃)₂, -SCH₃, -SOCH₃, -SO₂, -SO₂CH₃, 3-원 카보사이클릭 고리, 4-원 카보사이클릭 고리, 5-원 카보사이클릭 고리, 6-원 아릴, 3-원 헤테로사이클릭 고리, 4-원 헤테로사이클릭 고리, 5-원 헤테로사이클릭 고리, 6-원 헤테로사이클릭 고리, 또는 6-원 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고; 그리고 각각의 헤테로사이클릭 고리 및 헤테로아릴은 N 또는 O로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하고; 그리고 이들 각각은 독립적으로 중수소, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, 카보닐, =O, 옥소, 카복실, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시로 선택적으로 치환된다.

[0203] 식 VII의 일부 구현예에서, R_{Y1} 및 R_{Y2} 는 중수소, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -NH₂, -NO₂, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, -NH메틸, -NH에틸, -NH프로필, -NH이소프로필, -N(CH₃)₂, -COCH₃, -COCH₂CH₃, -CO-C(CH₃)₂, -SCH₃, -SOCH₃, -SO₂, -SO₂CH₃,



[0205] 또는 로부터 독립적으로 선택되고, 그리고 이들 각각은 독립적으로 중수소, -F, -Cl, -NH₂, -CN, -OH, 카보닐, =O, 옥소, 카복실, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시로 선택적으로 치환된다.

[0206] 식 VII의 일부 구현예에서, R_{Y1} 및 R_{Y2}는 중수소, -F, -Cl, -CN, 메틸, 에틸, 이소프로필, -NH메틸, -COCH₃, -SOCH₃, -SO₂, -SO₂CH₃, -CHF₂, -CF₃, -COCH₃, -COCH₂CH₃, -CO-C(CH₃)₂, -CH(F)CH₃, -C(F)₂CH₃, -OCH₃, -OCF₃, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CHOHCH₃, -CH₂F, -CH₂D, CHD₂, -CD₃, -CH₂CH₂F, -CH₂CHF₂, -CH₂CD₃, -CH₂CF₃, -CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂NHCH₃, -CH₂CH₂N(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂F, -CH₂CH₂CD₃, -CH₂CH₂CF₃, -CH₂N(CH₃)₂, -CH(CH₃)(CD₃), -CH(CF₃)₂, -CH(CD₃)₂, -CH₂NH메틸, -CH₂NH에틸, -CH₂NH프로필, -CH₂NH이소프로필,



[0208] 또는 로부터 독립적으로 선택된다.

[0209] 식 VII의 일부 구현예에서, 각각의 X₁ 및 X₂는 -H, 중수소, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -NH₂, -NO₂, 카복실, C₁₋₃알킬, C₁₋₃알콕시, -C₁₋₃알킬렌-NR₂R₃, -C₁₋₃알킬렌-O-C₁₋₃알킬, -C₁₋₃알킬렌-CO-OR₂, -C₁₋₃알킬렌-CO-NR₂R₃, -C₁₋₃알킬렌-NR₂CO-NR₂R₃, -C₁₋₃알킬렌-C₃₋₆헤테로사이클릭 고리, -C₁₋₃알킬렌-C₅₋₆헤테로아릴, -CO-C₃₋₆헤테로사이클릭 고리, -O-C₃₋₆카보사이클릭 고리, -NR₂-C₁₋₃알킬렌-NR₂R₃, -NR₂-C₁₋₃알킬렌-C₃₋₆헤테로사이클릭 고리, -CO-OR₂, -CO-NR₂OR₂, -CO-NR₂R₃, -N(R₂)(C=O)_qR₂, -N(R₂)(C=O)_qNR₂R₃, -N(R₂)(C=O)_qOR₂, -SO₂NR₂R₃, -NR₂SO₂R₂, -COR₂, 또는 -SO₂R₂로부터 독립적으로 선택되고; 그리고 이들 각각은 독립적으로 R_a로 선택적으로 치환되고; 그리고 각각의 R_a는 독립적으로 중수소, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -NH₂, -NO₂, 옥소, -CONH₂, -SO₂NH₂, -NH(C₁₋₃알킬), -N(C₁₋₃알킬)₂, -C₁₋₃알킬, -C₁₋₃알콕시, -S-C₁₋₃알킬, -SO₂C₁₋₃알킬, -NHSO₂C₁₋₃알킬, -COC₁₋₃알킬, -CO-C₁₋₃알콕시, -NHCO-C₁₋₃알콕시, -O-OC₁₋₃알킬, 또는 카복실이다.

[0210] 식 VII의 일부 구현예에서, 각각의 X₁ 및 X₂는 -H, 중수소, -F, -Cl, -CN, -OH, -NH₂, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 또는 이소프로폭시로부터 독립적으로 선택되고; 그리고 이들 각각은 독립적으로 R_a로 선택적으로 치환되고; 그리고 R_a는 독립적으로 중수소, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -NH₂, -NO₂, 옥소, -CONH₂, -SO₂NH₂, -NH메틸, -NH에틸, -NH프로필, -NH이소프로필, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필,

메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시 또는 카복실이다.

[0211] 식 VII의 일부 구현예에서, X_1 및 X_2 는 -H, 메틸, 에틸, 또는 -CF₃로부터 독립적으로 선택된다.

[0212] 식 VII의 일부 구현예에서, X_1 및 X_2 둘 모두는 -H이다.

[0213] 식 VII의 일부 구현예에서, X_1 은 X_2 와 조합되어 3-원 카보사이클릭 고리, 4-원 카보사이클릭 고리, 5-원 카보사이클릭 고리, 6-원 카보사이클릭 고리, 7-원 카보사이클릭 고리, 8-원 카보사이클릭 고리, 3-원 헤테로사이클릭 고리, 4-원 헤테로사이클릭 고리, 5-원 헤테로사이클릭 고리, 6-원 헤테로사이클릭 고리, 7-원 헤테로사이클릭 고리, 또는 8-원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 그리고 각각의 헤테로사이클릭 고리는 고리는 N, O 또는 S로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하고; 각각의 고리계는 독립적으로 중수소, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, 카보닐, =O, 옥소, 카복실, C₁₋₃알콕시, 또는 C₁₋₃알킬로 선택적으로 치환된다.

[0214] 식 VII의 일부 구현예에서, X_1 은 X_2 와 조합되어 3-원 카보사이클릭 고리, 4-원 카보사이클릭 고리, 5-원 카보사이클릭 고리, 6-원 카보사이클릭 고리, 3-원 헤테로사이클릭 고리, 4-원 헤테로사이클릭 고리, 5-원 헤테로사이클릭 고리, 또는 6-원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 그리고 각각의 헤테로사이클릭 고리는 N 또는 O로부터 선택된 1 또는 2개 헤테로원자를 함유하고; 각각의 고리계는 독립적으로 중수소, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, 카보닐, =O, 옥소, 카복실, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 또는 이소프로폭시로 선택적으로 치환된다.

[0215] 식 VII의 일부 구현예에서, X_1 은 X_2 와 조합되어 3-원 카보사이클릭 고리, 4-원 카보사이클릭 고리, 또는 5-원 카보사이클릭 고리를 형성하고, 각각의 고리계는 독립적으로 중수소, -F, -Cl, 메틸 또는 에틸로 선택적으로 치환된다.

[0216] 식 VII의 일부 구현예에서, X_1 은 X_2 와 조합되어 5-원 브릿지 고리를 형성한다. 식 VII의 일부 구현예에서, 각각의 R₂ 및 R₃은 -H, 중수소, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -N₃, -NO₂, C₁₋₃알킬, C₁₋₃알콕시, C₂₋₄알케닐, -NH(C₁₋₃알킬), -N(C₁₋₃알킬)₂, -NH-O-C₁₋₃알킬, -NH-C₁₋₃알킬렌-O-C₁₋₃알킬렌, 5-원 헤테로사이클릭 고리, 6-원 헤테로사이클릭 고리, 7-원 헤테로사이클릭 고리, 8-원 헤테로사이클릭 고리, 9-원 헤테로사이클릭 고리, 5-원 카보사이클릭 고리, 6-원 카보사이클릭 고리, 7-원 카보사이클릭 고리, 8-원 카보사이클릭 고리, 또는 9-원 카보사이클릭 고리로부터 독립적으로 선택되고, 그리고 각각의 헤테로사이클릭 고리는 N, O 또는 S로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하고; 그리고 이들 각각은 독립적으로 중수소, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, 카보닐, =O, 옥소, 카복실, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, -NH메틸, -NH에틸, -NH프로필, -NH이소프로필, -N(CH₃)₂, -SCH₃, -SO₂CH₃, 또는 3-원 카보사이클릭 고리로 선택적으로 치환된다.

[0217] 식 VII의 일부 구현예에서, 각각의 R₂ 및 R₃은 -H, 중수소, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -N₃, -NO₂, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, -NH메틸, -NH에틸, -NH프로필, -NH이소프로필, -NHOCH₃, -NHOCH₂CH₃, -NHCH₂OCH₃, -NHOCH₂CH₂CH₃, -NHCH₂OCH₂CH₃, -NHCH₂CH₂OCH₃, -NHOCH(CH₃)₂, 5-원 헤테로사이클릭 고리, 6-원 헤테로사이클릭 고리, 5-원 카보사이클릭 고리, 또는 6-원 카보사이클릭 고리로부터 독립적으로 선택되고, 그리고 각각의 헤테로사이클릭 고리는 N 또는 O로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하고; 그리고 이들 각각은 독립적으로 중수소, -F, -Cl, -NH₂, -CN, -OH, 카보닐, =O, 옥소, 카복실, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, -NH메틸, -NH에틸, -NH프로필, -NH이소프로필, -N(CH₃)₂, -SCH₃, -SO₂CH₃, 또는 3-원 카보사이클릭 고리로 선택적으로 치환된다.

[0218] 식 VII의 일부 구현예에서, 각각의 R₂ 및 R₃은 -H, 중수소, -F, -Cl, -CN, -OH, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, -NH메틸, -NH에틸, -NH프로필, -NH이소프로필, -N(CH₃)₂, -SCH₃, -SO₂CH₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂D, CHD₂, -CD₃, -CH₂CH₂F, -CH₂CHF₂, -CH₂CD₃, -CH₂CF₃, -CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂NHCH₃, -CH₂CH₂N(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂F, -CH₂CH₂CD₃, -CH₂CH₂CF₃, -CH₂N(CH₃)₂, -CH(CH₃)(CD₃), -CH(CF₃)₂, -CH(CD₃)₂, -CH₂NH메틸, -CH₂NH에틸, -CH₂NH프로필, 또는 -CH₂NH이소프로필로부터 독립적으로 선택된다.

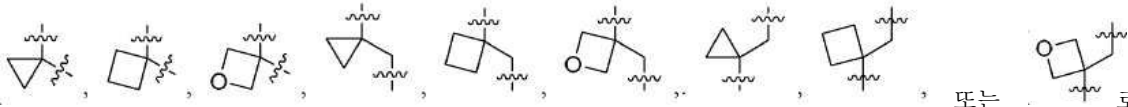
- [0219] 식 VII의 일부 구현예에서, q는 0 또는 1이다.
- [0220] 식 VII의 일부 구현예에서, Y는 O, $-(CH_2)_mCO-(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_mSO_2-(CH_2)_m-$, 또는 $-(CH_2)_m-CR_4R_5-(CH_2)_m-$ 로부터 선택된다.
- [0221] 식 VII의 일부 구현예에서, m은 0 또는 1이다.
- [0222] 식 VII의 일부 구현예에서, R₄ 및 R₅는 -H; 중수소; -F, -Cl, -Br, -I, -CN; 카보닐; =O; 옥소; 카복실; C₁₋₃알콕시; C₁₋₃알킬; 또는 중수소, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, 카복실, 옥소, =O, -CONH₂, -C₁₋₃알콕시, -C₁₋₃알킬, -C₁₋₃알킬렌-O-C₁₋₃알킬, -C₁₋₃알킬렌-COOH, -C₁₋₃알킬렌-NHCONH₂, -CO-N(C₁₋₃알킬)₂, -C₁₋₃알킬렌-NHCO-C₁₋₃알킬, -CO-CO-N(C₁₋₃알킬)₂, -CO-C₁₋₃알킬, -SONH₂, -SO₂NH₂, -SOC₁₋₃알킬, -SO₂C₁₋₃알킬, 3-원 헤테로사이클릭 고리, 4-원 헤테로사이클릭 고리, 5-원 헤테로사이클릭 고리, 6-원 헤테로사이클릭 고리, 5-원 헤테로아릴, 또는 6-원 헤테로아릴로 독립적으로 치환된 C₁₋₃알킬 또는 C₁₋₃알콕시로부터 독립적으로 선택되고; 그리고 각각의 헤테로아릴은 N 또는 O로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 함유하고; 각각의 헤테로사이클릭 고리는 N 또는 O로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하거나; 또는
- [0223] R₄는 R₅와 조합되어 3-원 카보사이클릭 고리, 4-원 카보사이클릭 고리, 5-원 카보사이클릭 고리, 6-원 카보사이클릭 고리, 7-원 카보사이클릭 고리, 8-원 카보사이클릭 고리, 3-원 헤테로사이클릭 고리, 4-원 헤테로사이클릭 고리, 5-원 헤테로사이클릭 고리, 6-원 헤테로사이클릭 고리, 7-원 헤테로사이클릭 고리, 또는 8-원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 그리고 각각의 헤테로사이클릭 고리는 N, O 또는 S로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 함유하고; 그리고 이들 각각은 독립적으로 중수소, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, 카보닐, =O, 옥소, 카복실, C₁₋₃알콕시, C₁₋₃알킬, -NH(C₁₋₃알킬), -N(C₁₋₃알킬)₂, -S-C₁₋₃알킬, -SO₂C₁₋₃알킬, 3-원 카보사이클릭 고리, 4-원 카보사이클릭 고리, 5-원 카보사이클릭 고리, 또는 6-원 카보사이클릭 고리로 선택적으로 치환된다.
- [0224] 식 VII의 일부 구현예에서, R₄ 및 R₅는 -H; 중수소; -F, -Cl, -Br, -I, -CN; 카보닐; =O; 옥소; 카복실; 메틸; 에틸; 프로필; 이소프로필; 메톡시; 에톡시; 프로폭시; 이소프로폭시; 또는 중수소, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, 카복실, 옥소, =O, -CONH₂, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, -NH메틸, -NH에틸, -NH프로필, -NH이소프로필, -CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -CH₂OCH(CH₃)₂, -NHOCH₂CH₃, -CH₂-NHCONH₂, -CO-N(CH₃)₂, -CH₂-NHCO-C₁₋₃알킬, -CO-CH₃, -SONH₂, -SO₂NH₂, -SOCH₃, -SO₂CH₃, N 또는 O로부터 선택된 1개의 헤테로원자를 함유하는 3-원 헤테로사이클릭 고리로 독립적으로 치환된 C₁₋₃알킬 또는 C₁₋₃알콕시로부터 독립적으로 선택되거나; 또는
- [0225] R₄는 R₅와 조합되어 3-원 카보사이클릭 고리, 4-원 카보사이클릭 고리, 5-원 카보사이클릭 고리, 4-원 헤테로사이클릭 고리, 또는 5-원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 그리고 각각의 헤테로사이클릭 고리는 N 또는 O로부터 선택된 1개의 헤테로원자를 함유하고; 그리고 이들 각각은 독립적으로 중수소, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, 카보닐, =O, 옥소, 카복실, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, -NH메틸, -NH에틸, -NH프로필, -NH이소프로필, -SCH₃, -SO₂CH₃, 또는 3-원 카보사이클릭 고리로 선택적으로 치환된다.
- [0226] 식 VII의 일부 구현예에서, R₄ 및 R₅는 -H; 중수소; -F, -Cl, -Br, -I, -CN; 카보닐; =O; 옥소; 카복실; 메틸; 에틸; 프로필; 이소프로필; 메톡시; 에톡시; 프로폭시; 이소프로폭시; 또는 중수소, -F, -Cl, -Br, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, 카복실, 옥소, =O, -CONH₂, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, -NH메틸, -NH에틸, -NH프로필, 또는 -NH이소프로필로 독립적으로 치환된 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 메톡시, 에톡시, 프로폭시 또는 이소프로폭시로부터 독립적으로 선택되거나; 또는
- [0227] R₄는 R₅와 조합되어 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 4-원 헤테로사이클릭 고리, 5-원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 그리고 각각의 헤테로사이클릭 고리는 O로부터 선택된 1개의 헤테로원자를 함유하고; 그리고 이들 각각은 독립적으로 중수소, -F, -Cl, -Br, -NH₂, -CN, -OH, 카보닐, =O, 옥소, 카복실, 메틸, 에틸,

프로필, 이소프로필, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, -NH메틸, -NH에틸, -NH프로필, 또는 -NH이소프로필로 선택적으로 치환된다.

[0228] 식 VII의 일부 구현예에서, R_4 및 R_5 는 -H, 중수소, -F, 메틸, $-CH_2D$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CD_2H$, $-CD_3$, $-CF_3$, 또는로부터 독립적으로 선택된다.

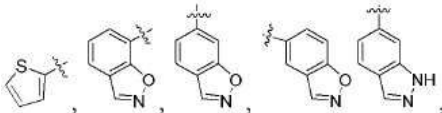
[0229] R_4 는 R_5 와 조합되어 사이클로프로필, 사이클로부틸, 또는 를 형성한다.

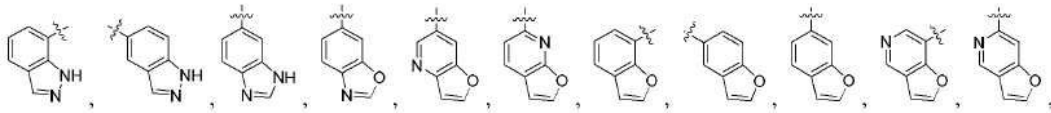
[0230] 식 VII의 일부 구현예에서, Y는 O, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2CF_2-$, $-CF_2-$, $-CF_2CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$, $-CH(CF_3)-$, $-CO-$, $-SO_2-$, $-CH_2-CO-$, $-CH_2-SO_2-$, $-CO-CH_2-$, $-SO_2-CH_2-$,

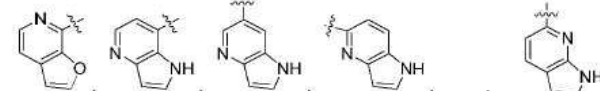
, 또는 로부터 선택된다.

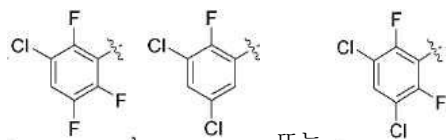
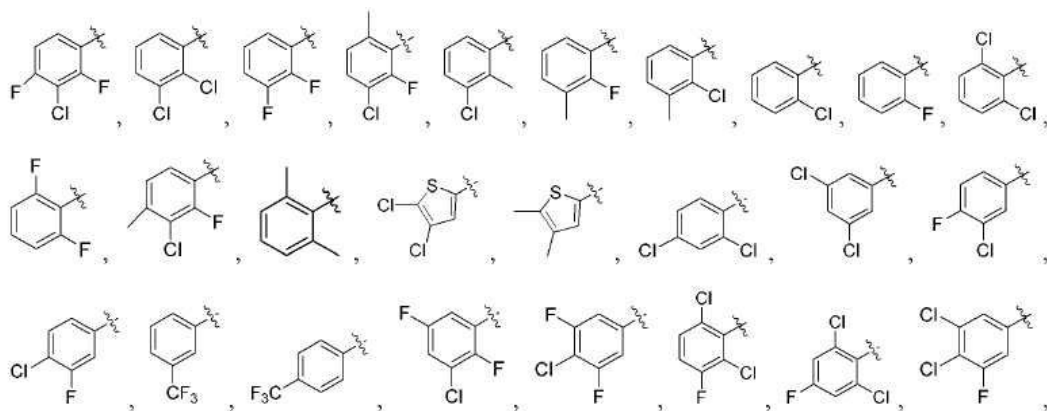
[0231] 식 VII의 일부 구현예에서, Ar_2 는 6-원 아릴, 7-원 아릴, 8-원 아릴, 9-원 아릴, 3-원 헤테로사이클릭 고리, 4-원 헤테로사이클릭 고리, 5-원 헤테로사이클릭 고리, 6-원 헤테로사이클릭 고리, 7-원 헤테로사이클릭 고리, 8-원 헤테로사이클릭 고리, 5-원 헤테로아릴, 6-원 헤테로아릴, 7-원 헤테로아릴, 8-원 헤테로아릴, 또는 9-원 헤테로아릴이고; 각각의 헤테로아릴은 N, O 또는 S로부터 선택된 1, 2, 3개의 헤테로원자를 함유하고; 그리고 이들 각각은 독립적으로 중수소; -F; -Cl; -Br; -I; -CN; -OH; -NH₂; -NO₂; 카보닐; =O; 옥소; 메틸; 에틸; 프로필; 이소프로필; 메톡시; 에톡시; 프로폭시; 이소프로폭시; 또는 중수소, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -CN, -OH, -NO₂, 카복실, 옥소, =O, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, -NH메틸, -NH에틸, -NH프로필, -NH이소프로필, -N(CH₃)₂, -SCH₃, -SO₂CH₃, 또는 3-원 카보사이클릭 고리로 독립적으로 치환된 C₁₋₃알킬 또는 C₁₋₃알콕시 중 하나 이상으로 선택적으로 치환된다.

[0232] 식 VII의 일부 구현예에서, Ar_2 는 6-원 아릴, 5-원 헤테로아릴 또는 9-원 헤테로아릴, 및 각각의 헤테로아릴은 N, O 또는 S로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하고; 그리고 이들 각각은 독립적으로 중수소, -F, -Cl, -Br, -CN, -OH, -NH₂, 카보닐, =O, 옥소, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2D$, CHD_2 , $-CD_3$ 중 하나 이상으로 선택적으로 치환된다.

[0233] 식 VII의 일부 구현예에서, Ar_2 는 페닐, ,

[0234] ,

[0235]  이고, 그리고 이들 각각은 독립적으로 중수소, -F, -Cl, -Br, -CN, -OH, -NH₂, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2D$, CHD_2 , $-CD_3$ 중 하나 이상으로 선택적으로 치환된다.

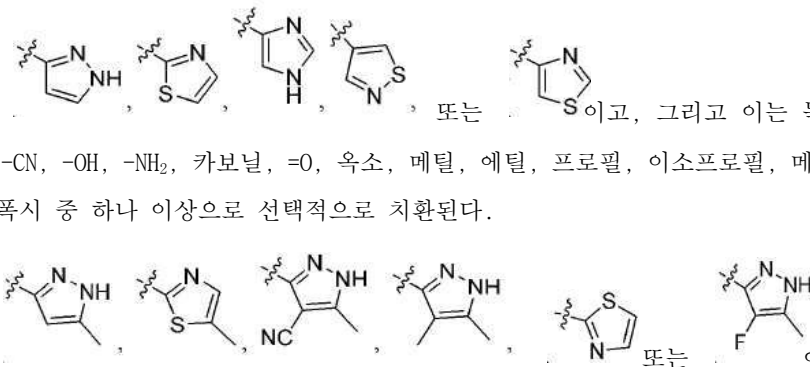


또는 $\dot{C}_1$ 이다.

[0241]

[0242]

식 VII의 일부 구현예에서, Ar₁은 , , , , 또는 이고, 그리고 이는 독립적으로 중수소, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -NH₂, 카보닐, =O, 옥소, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 또는 이소프로폭시 중 하나 이상으로 선택적으로 치환된다.



식 VII의 일부 구현예에서, Ar₁은

[0244]

본 발명은 화학식 I, II, III, IV, V, VI 또는 VII의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염과 관련하여 일부 바람직한 기술 해결책을 추가로 제공하고, 화합물은 다음으로 이루어진 군을 포함한다:

1.	1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
2.	1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-에틸-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
3.	1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2,6-디메틸피페리딘-4-카복실산
4.	1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-(티아졸-2-일아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
5.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((5-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
6.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2,6-디플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
7.	4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸-1-((1-메틸-1H-인다졸-7-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
8.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-에틸-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
9.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((4-사이클로프로필-3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
10.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸-4-((3-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
11.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-클로로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
12.	(2R,4R)-1-(2,6-디플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
13.	(2R,4R)-1-(2,6-디메틸벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
14.	(2R,4R)-1-(2,3-디클로로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
15.	(2R,4R)-1-(2,3-디플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
16.	(2R,4R)-1-(2-플루오로-3-메틸벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
17.	(2R,4R)-1-(2,6-디클로로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
18.	(2R,4R)-1-(3-클로로-4-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
19.	(2R,4R)-1-(4-클로로-3-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
20.	(2R,4R)-1-(3,5-디클로로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
21.	(2R,4R)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸-1-(3-(트리플루오로메틸)벤질)피페리딘-4-카복실산
22.	(2R,4R)-1-(3,4-디클로로-5-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-

[0245]

	일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
23.	(2R,4R)-1-(3,5-디클로로-4-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
24.	(2R,4R)-1-(3,5-디플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
25.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸-4-((3-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피라진-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
26.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((5-플루오로-2-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-4-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
27.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2,4-디플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
28.	(2S,4S)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
29.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸-4-((6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
30.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((4-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
31.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸-4-((4-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리미딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
32.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3,5-디메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피라진-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
33.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸-4-((5-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피라진-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
34.	(2R,4R)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸-1-(2-(트리플루오로메틸)벤질)피페리딘-4-카복실산
35.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-5-메틸-6-((3-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
36.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-(2,6-디플루오로-3-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)벤질)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
37.	(2R,4R)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸-1-(2-(트리플루오로메틸)벤조일)피페리딘-4-카복실산
38.	(2R,4R)-1-(2-(3-클로로-2-플루오로페닐)아세틸)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
39.	(2R,4R)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸-1-((2-(트리플루오로메틸)페닐)설폰)피페리딘-4-카복실산
40.	(2R,4R)-1-((R)-1-(3-클로로-2-플루오로페닐)에틸)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
41.	(2R,4R)-1-((S)-1-(3-클로로-2-플루오로페닐)에틸)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
42.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
43.	(2R,4R)-1-(2,6-디클로로페닐)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산

[0246]

44.	(2R,4R)-1-(2-(3-클로로-2-플루오로페닐)-2-옥소에틸)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
45.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸-4-((6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
46.	1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-(옥세탄-3-일)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
47.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-4-(3-하이드록시옥세탄-3-일)-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
48.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-4-(3-플루오로옥세탄-3-일)-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
49.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-4-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
50.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2,6-디플루오로벤질)-4-((3-플루오로-4-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
51.	1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-4-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
52.	1-(2,3-디플루오로벤질)-4-((3-플루오로-4-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
53.	(2R,4R)-1-(2,3-디클로로벤질)-4-((3-플루오로-4-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
54.	1-(2,3-디클로로벤질)-4-((3-플루오로-4-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
55.	1-(3-클로로-2,6-디플루오로벤질)-4-((3-플루오로-4-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
56.	1-(2,3-디플루오로페닐)-4-((3-플루오로-4-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
57.	1-(2,3-디클로로페닐)-4-((3-플루오로-4-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
58.	1-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)-4-((3-플루오로-4-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
59.	1-(2,6-디클로로페닐)-4-((3-플루오로-4-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
60.	1-(2,4-디클로로페닐)-4-((3-플루오로-4-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
61.	(2R,4R)-1-(2,3-디플루오로벤질)-4-((3-플루오로-4-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
62.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-4-(2-하이드록시프로판-2-일)-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
63.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-4-이소프로필-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
64.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((4-(디플루오로메틸)-3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
65.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((4-에틸-3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-

[0247]

	일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
66.	1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((4-에틸-3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
67.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((4-시아노-3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
68.	(2R,4R)-4-((4-아세틸-3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
69.	4-((4-아세틸-3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)피페리딘-4-카복실산
70.	(2R,4R)-4-((4-아세틸-5-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
71.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((4-(1,1-디플루오로에틸)-3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
72.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((4-클로로-3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
73.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((4-클로로-5-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
74.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((4-클로로-3,5-디플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
75.	(2R,4R)-4-((4-(아세트산-1-일)-3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
76.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-4-(1-하이드록시에틸)-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
77.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-4-(1-플루오로에틸)-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
78.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((5-플루오로-4-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
79.	1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((5-플루오로-4-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
80.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-프로피오닐피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
81.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-(메틸설포닐)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
82.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((5-플루오로-3,4-디메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
83.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3'-플루오로-6'-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-[2,4'-바이피리딘]-2'-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
84.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((4,5-디클로로-3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
85.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-4-이소부틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
86.	2-(((2R,4R)-4-카복시-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸피페리딘-4-일)메틸)-3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)이소니코틴산

[0248]

87.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((4-(디메틸카바모일)-3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
88.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-(모폴린-4-카보닐)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
89.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-(4-메틸피페라진-1-카보닐)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
90.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((4-시아노-5-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
91.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3,5-디플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
92.	1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3,5-디플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
93.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3,5-디플루오로-4-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
94.	(2R,4R)-4-((6-((1H-피라졸-3-일)아미노)-3-플루오로-4-(2-플루오로프로판-2-일)피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
95.	(1R,5S)-8-(3-클로로-2-플루오로벤질)-3-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-카복실산
96.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-((4-플루오로-5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
97.	1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-(트리플루오로메틸)피페리딘-4-카복실산
98.	4-(3-클로로-2-플루오로벤질)-7-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-4-아자스피로[2.5] 옥탄-7-카복실산
99.	(2R,4S)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)옥시)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
100.	(2R,4R)-1-(2-클로로-6-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
101.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-시아노-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
102.	1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((6-((4,5-디메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-3-플루오로)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
103.	1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((6-((4-시아노-5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-3-플루오로)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
104.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((4-시아노-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
105.	1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-(3-메틸옥세탄-3-일)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
106.	1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-4-(3-하이드록시옥세탄-3-일)-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
107.	1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-4-(3-하이드록시아제티딘-1-일)-6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
108.	1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-(4-

[0249]

	메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
109.	(2R,4R)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸-1-((S)-1-(2-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피페리딘-4-카복실산
110.	(2R,4R)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸-1-((R)-1-(2-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피페리딘-4-카복실산
111.	(S)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-1-(1-(2-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피페리딘-4-카복실산
112.	(S)-1-(1-(3-클로로-2-플루오로페닐)에틸)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
113.	(R)-1-(1-(3-클로로-2-플루오로페닐)에틸)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
114.	(R)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-1-(1-(2-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피페리딘-4-카복실산
115.	4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-1-(2-(2-(트리플루오로메틸)페닐)프로판-2-일)피페리딘-4-카복실산
116.	4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-1-(1-(2-(트리플루오로메틸)페닐)사이클로프로필)피페리딘-4-카복실산
117.	4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-1-(3-(2-(트리플루오로메틸)페닐)옥세탄-3-일)피페리딘-4-카복실산
118.	1-((3-클로로-2-플루오로페닐)디플루오로메틸)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
119.	(R)-1-(1-(3-클로로-2-플루오로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
120.	(S)-1-(1-(3-클로로-2-플루오로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
121.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤조일)-2-에틸-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
122.	(2R,4R)-2-에틸-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-1-(2-(트리플루오로메틸)벤질)피페리딘-4-카복실산
123.	(2R,4R)-2-에틸-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-1-(2-(트리플루오로메틸)벤조일)피페리딘-4-카복실산
124.	(2R,4R)-2-에틸-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-1-((2-(트리플루오로메틸)페닐)설폰)피페리딘-4-카복실산
125.	(2R,4R)-2-에틸-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-1-((S)-1-(2-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피페리딘-4-카복실산
126.	(2R,4R)-2-에틸-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-1-((R)-1-(2-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피페리딘-4-카복실산
127.	(2R,4R)-1-((3-클로로-2-플루오로페닐)설폰)-2-에틸-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
128.	(2R,4R)-1-(1-(3-클로로-2-플루오로페닐)사이클로프로필)-2-에틸-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
129.	(2R,4R)-1-((3-클로로-2-플루오로페닐)디플루오로메틸)-2-에틸-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산

[0250]

130.	(2R,6R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2,6-디메틸피페리딘-4-카복실산
131.	(3R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-3-메틸피페리딘-4-카복실산
132.	(2R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
133.	(2R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-에틸-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
134.	1-(3-클로로-2,6-디플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
135.	(2R)-1-(3-클로로-2,6-디플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
136.	(2R)-1-(3-클로로-2,6-디플루오로벤질)-2-에틸-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
137.	1-(3-클로로-2,4-디플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
138.	(2R)-1-(3-클로로-2,4-디플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
139.	(2R)-1-(3-클로로-2,4-디플루오로벤질)-2-에틸-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
140.	1-(2,3-디클로로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
141.	(2R)-1-(2,3-디클로로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
142.	(2R)-1-(2,3-디클로로벤질)-2-에틸-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
143.	1-(2,3-디플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
144.	(2R)-1-(2,3-디플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
145.	(2R)-1-(2,3-디플루오로벤질)-2-에틸-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
146.	1-(3-클로로-2-플루오로-6-메틸벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
147.	(2R)-1-(3-클로로-2-플루오로-6-메틸벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
148.	(2R)-1-(3-클로로-2-플루오로-6-메틸벤질)-2-에틸-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
149.	1-(3-클로로-2-메틸벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
150.	(2R)-1-(3-클로로-2-메틸벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
151.	(2R)-1-(3-클로로-2-메틸벤질)-2-에틸-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-

[0251]

	일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
152.	4-((6-((1H-피라졸-3-일)아미노)-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-1-(2-플루오로-3-메틸벤질)피페리딘-4-카복실산
153.	(2R)-4-((6-((1H-피라졸-3-일)아미노)-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-1-(2-플루오로-3-메틸벤질)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
154.	(2R)-4-((6-((1H-피라졸-3-일)아미노)-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2-에틸-1-(2-플루오로-3-메틸벤질)피페리딘-4-카복실산
155.	4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-1-(2-플루오로벤질)피페리딘-4-카복실산
156.	(2R)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-1-(2-플루오로벤질)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
157.	(2R)-2-에틸-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-1-(2-플루오로벤질)피페리딘-4-카복실산
158.	1-(2,6-디클로로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
159.	(2R)-1-(2,6-디클로로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
160.	(2R)-1-(2,6-디클로로벤질)-2-에틸-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
161.	1-(2,6-디플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
162.	(2R)-1-(2,6-디플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
163.	(2R)-1-(2,6-디플루오로벤질)-2-에틸-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
164.	1-(3-클로로-2-플루오로-4-메틸벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
165.	(2R)-1-(3-클로로-2-플루오로-4-메틸벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
166.	(2R)-1-(3-클로로-2-플루오로-4-메틸벤질)-2-에틸-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
167.	1-(2-(3-클로로-2-플루오로페닐)프로판-2-일)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
168.	(2R,4R)-1-(2-(3-클로로-2-플루오로페닐)프로판-2-일)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
169.	(2R,4R)-1-(2-(3-클로로-2-플루오로페닐)프로판-2-일)-2-에틸-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
170.	1-(1-(3-클로로-2-플루오로페닐)사이클로프로필)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
171.	(2R,4R)-1-(1-(3-클로로-2-플루오로페닐)사이클로프로필)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
172.	1-(3-(3-클로로-2-플루오로페닐)옥세탄-3-일)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산

[0252]

173.	(2R,4R)-1-(3-(3-클로로-2-플루오로페닐)옥세탄-3-일)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
174.	(2R,4R)-1-(3-(3-클로로-2-플루오로페닐)옥세탄-3-일)-2-에틸-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
175.	1-(1-(3-클로로-2-플루오로페닐)사이클로부틸)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
176.	(2R,4R)-1-(1-(3-클로로-2-플루오로페닐)사이클로부틸)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
177.	(2R,4R)-1-(1-(3-클로로-2-플루오로페닐)사이클로부틸)-2-에틸-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
178.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
179.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-에틸-4-((3-플루오로-4-(3-하이드록시옥세탄-3-일)-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
180.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-(옥세탄-3-일)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
181.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-에틸-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-(옥세탄-3-일)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
182.	1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-4-(3-하이드록시아제티딘-1-일)-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
183.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-에틸-4-((3-플루오로-4-(3-하이드록시아제티딘-1-일)-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
184.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-4-(3-하이드록시아제티딘-1-일)-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
185.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
186.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-에틸-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
187.	(2R,4R)-4-((4-(아제티딘-3-일)-3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
188.	4-((4-(아제티딘-3-일)-3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)피페리딘-4-카복실산
189.	(2R,4R)-4-((4-(아제티딘-3-일)-3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-에틸피페리딘-4-카복실산
190.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-(1-메틸아제티딘-3-일)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
191.	1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-(1-메틸아제티딘-3-일)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
192.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-에틸-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-(1-메틸아제티딘-3-일)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
193.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-에틸-4-((3-플루오로-4-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
194.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-에틸-4-((4-에틸-3-플루오로-6-((5-메틸-1H-

[0253]

	피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
195.	1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-4-이소프로필-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
196.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-에틸-4-((3-플루오로-4-이소프로필-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
197.	1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((4-사이클로프로필-3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
198.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((4-사이클로프로필-3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-에틸피페리딘-4-카복실산
199.	1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-4-(2-하이드록시프로판-2-일)-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
200.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-에틸-4-((3-플루오로-4-(2-하이드록시프로판-2-일)-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
201.	1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-페닐피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
202.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-페닐피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
203.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-에틸-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-페닐피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
204.	1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-4-(1-하이드록시사이클로프로필)-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
205.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-4-(1-하이드록시사이클로프로필)-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
206.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-에틸-4-((3-플루오로-4-(1-하이드록시사이클로프로필)-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
207.	(2R,4R)-4-((4-(아제티딘-1-일)-3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-에틸피페리딘-4-카복실산
208.	4-((4-(아제티딘-1-일)-3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)피페리딘-4-카복실산
209.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((4-(디플루오로메틸)-3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-에틸피페리딘-4-카복실산
210.	1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((4-(디플루오로메틸)-3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
211.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-에틸-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
212.	1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
213.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
214.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-에틸-4-((3-플루오로-4-(1-하이드록시사이클로부틸)-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산

[0254]

215.	1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-4-(1-하이드록시사이클로부틸)-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
216.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-4-(1-하이드록시사이클로부틸)-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
217.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((4-사이클로부틸-3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
218.	1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((4-사이클로부틸-3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
219.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((4-사이클로부틸-3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
220.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((4-시아노-3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
221.	1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((4-시아노-3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
222.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-에틸-4-((3-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
223.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-시아노-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
224.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-클로로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
225.	1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
226.	1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-시아노-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
227.	1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-클로로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
228.	(2S)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-에틸-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
229.	1-(1-(3-클로로-2-플루오로페닐)에틸)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
230.	1-(디플루오로(2-(트리플루오로메틸)페닐)메틸)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
231.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로-6-메틸벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
232.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로-4-메틸벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
233.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-4-(3-하이드록시아제티딘-1-일)-6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
234.	(2R,4R)-1-((4,5-디클로로티오펜-2-일)메틸)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
235.	(2R,4R)-1-((4,5-디메틸티오펜-2-일)메틸)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
236.	(3R,4S)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-

[0255]

	일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-3-메틸피페리딘-4-카복실산
237.	(2R,4R)-1-((3-클로로-2-플루오로벤질)디플루오로메틸)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
238.	1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-3-메틸피페리딘-4-카복실산
239.	(3S,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-3-메틸피페리딘-4-카복실산
240.	1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-4-(1-플루오로사이클로프로필)-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
241.	1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-(메틸아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
242.	1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-4-이소프로폭시-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
243.	(2R,4R)-1-(((3-클로로-2-플루오로벤질)설폰닐)메틸)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
244.	1-(1-(3,5-디클로로페닐)사이클로프로필)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
245.	1-(3-(3,5-디클로로페닐)옥세탄-3-일)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
246.	(2R,4R)-1-(3-클로로-4,5-디플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
247.	(2R,4R)-1-(2,3-디플루오로벤질)-4-((3-플루오로-4-(1-하이드록시사이클로프로필)-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
248.	(2R,4R)-1-(2,3-디플루오로벤질)-4-((3-플루오로-4-(2-하이드록시프로판-2-일)-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
249.	1-(2,3-디플루오로벤질)-4-((3-플루오로-4-(1-하이드록시사이클로프로필)-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
250.	1-(2,3-디플루오로벤질)-4-((3-플루오로-4-(2-하이드록시프로판-2-일)-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
251.	(2R,4R)-1-(2,3-디플루오로벤질)-2-에틸-4-((3-플루오로-4-(1-하이드록시사이클로프로필)-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
252.	(2R,4R)-1-(2,3-디플루오로벤질)-2-에틸-4-((3-플루오로-4-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
253.	(2R,4R)-1-(2,3-디플루오로벤질)-2-에틸-4-((3-플루오로-4-(2-하이드록시프로판-2-일)-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
254.	(2R,4R)-1-(2,3-디클로로벤질)-2-에틸-4-((3-플루오로-4-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
255.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2,6-디플루오로벤질)-2-에틸-4-((3-플루오로-4-(1-하이드록시사이클로프로필)-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
256.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2,6-디플루오로벤질)-2-에틸-4-((3-플루오로-4-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산

[0256]

257.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2,6-디플루오로벤질)-2-에틸-4-((3-플루오로-4-(2-하이드록시프로판-2-일)-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
258.	1-(3-클로로-2,6-디플루오로벤질)-4-((3-플루오로-4-(1-하이드록시사이클로프로필)-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
259.	1-(3-클로로-2,6-디플루오로벤질)-4-((3-플루오로-4-(2-하이드록시프로판-2-일)-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
260.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2,6-디플루오로벤질)-4-((3-플루오로-4-(1-하이드록시사이클로프로필)-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
261.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2,6-디플루오로벤질)-4-((3-플루오로-4-(2-하이드록시프로판-2-일)-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
262.	1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((6-에틸-5-플루오로-2-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리미딘-4-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
263.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((6-에틸-5-플루오로-2-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리미딘-4-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
264.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-에틸-4-((6-에틸-5-플루오로-2-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리미딘-4-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
265.	1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((5-플루오로-6-메틸-2-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리미딘-4-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
266.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((5-플루오로-6-메틸-2-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리미딘-4-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
267.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-에틸-4-((5-플루오로-6-메틸-2-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리미딘-4-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
268.	1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((5-플루오로-6-이소프로필-2-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리미딘-4-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
269.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((5-플루오로-6-이소프로필-2-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리미딘-4-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
270.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-에틸-4-((5-플루오로-6-이소프로필-2-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리미딘-4-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
271.	1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((6-사이클로프로필-5-플루오로-2-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리미딘-4-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
272.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((6-사이클로프로필-5-플루오로-2-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리미딘-4-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
273.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((6-사이클로프로필-5-플루오로-2-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리미딘-4-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
274.	1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((5-플루오로-6-(2-하이드록시프로판-2-일)-2-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리미딘-4-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
275.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((5-플루오로-6-(2-하이드록시프로판-2-일)-2-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리미딘-4-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
276.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-에틸-4-((5-플루오로-6-(2-하이드록시프로판-2-일)-2-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리미딘-4-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
277.	1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((5-플루오로-2-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-6-

[0257]

	페닐피리미딘-4-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
278.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((5-플루오로-2-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-6-페닐피리미딘-4-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
279.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-에틸-4-((5-플루오로-2-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-6-페닐피리미딘-4-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
280.	1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((5-플루오로-6-(1-하이드록시사이클로프로필)-2-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리미딘-4-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
281.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((5-플루오로-6-(1-하이드록시사이클로프로필)-2-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리미딘-4-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
282.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-에틸-4-((5-플루오로-6-(1-하이드록시사이클로프로필)-2-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리미딘-4-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
283.	(2R,4R)-4-((6-(아제티딘-1-일)-5-플루오로-2-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리미딘-4-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-에틸피페리딘-4-카복실산
284.	4-((6-(아제티딘-1-일)-5-플루오로-2-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리미딘-4-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)피페리딘-4-카복실산
285.	(2R,4R)-4-((6-(아제티딘-1-일)-5-플루오로-2-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리미딘-4-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
286.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((6-(디플루오로메틸)-5-플루오로-2-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리미딘-4-일)메틸)-2-에틸피페리딘-4-카복실산
287.	1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((6-(디플루오로메틸)-5-플루오로-2-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리미딘-4-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
288.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((6-(디플루오로메틸)-5-플루오로-2-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리미딘-4-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
289.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-에틸-4-((5-플루오로-2-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-6-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
290.	1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((5-플루오로-2-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-6-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
291.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((5-플루오로-2-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-6-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
292.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-에틸-4-((5-플루오로-6-(1-하이드록시사이클로부틸)-2-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리미딘-4-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
293.	1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((5-플루오로-6-(1-하이드록시사이클로부틸)-2-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리미딘-4-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
294.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((5-플루오로-6-(1-하이드록시사이클로부틸)-2-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리미딘-4-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
295.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((6-사이클로부틸-5-플루오로-2-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리미딘-4-일)메틸)-2-에틸피페리딘-4-카복실산
296.	1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((6-사이클로부틸-5-플루오로-2-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리미딘-4-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
297.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((6-사이클로부틸-5-플루오로-2-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리미딘-4-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산

[0258]

298.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((6-시아노-5-플루오로-2-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리미딘-4-일)메틸)-2-에틸피페리딘-4-카복실산
299.	1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((6-시아노-5-플루오로-2-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리미딘-4-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
300.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((6-시아노-5-플루오로-2-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리미딘-4-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
301.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((5-플루오로-6-(3-하이드록시옥세탄-3-일)-2-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리미딘-4-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
302.	1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((5-플루오로-6-(3-하이드록시옥세탄-3-일)-2-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리미딘-4-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
303.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-에틸-4-((5-플루오로-6-(3-하이드록시옥세탄-3-일)-2-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리미딘-4-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
304.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((5-플루오로-2-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-6-(옥세탄-3-일)피리미딘-4-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
305.	1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((5-플루오로-2-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-6-(옥세탄-3-일)피리미딘-4-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
306.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-에틸-4-((5-플루오로-2-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-6-(옥세탄-3-일)피리미딘-4-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
307.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피라진-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
308.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸-4-((5-메틸-2-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리미딘-4-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
309.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((6-플루오로-3-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-1,2,4-트리아진-5-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
310.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-에틸-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피라진-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
311.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-에틸-4-((5-플루오로-2-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리미딘-4-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
312.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-에틸-4-((6-플루오로-3-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-1,2,4-트리아진-5-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
313.	1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피라진-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
314.	1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((5-플루오로-2-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리미딘-4-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
315.	1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((6-플루오로-3-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-1,2,4-트리아진-5-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
316.	(2R)-1-(((3-클로로-2-플루오로페닐)설폰닐)메틸)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
317.	(2R)-1-((1-(3-클로로-2-플루오로페닐)사이클로프로필)메틸)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
318.	(2R)-1-((1-(3-클로로-2-플루오로페닐)사이클로부틸)메틸)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
319.	(2R)-1-((3-(3-클로로-2-플루오로페닐)옥세탄-3-일)메틸)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-

[0259]

	피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
320.	(2R)-1-(1-(3-클로로-2-플루오로벤질)사이클로프로필)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
321.	(2R)-1-(1-(3-클로로-2-플루오로벤질)사이클로부틸)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
322.	(2R)-1-(3-(3-클로로-2-플루오로벤질)옥세탄-3-일)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
323.	(2R)-1-(2-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2,2-디플루오로에틸)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
324.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-(메틸아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
325.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-4-이소프로폭시-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
326.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-4-(1-플루오로사이클로프로필)-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
327.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-4-(2-하이드록시에틸)-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
328.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-4,5-디메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
329.	(2R,4R)-1-(2,3-디플루오로펜에틸)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
330.	(2R,4R)-1-(2,3-디클로로펜에틸)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
331.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2,6-디플루오로펜에틸)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
332.	(2R,4R)-1-(2,4-디클로로펜에틸)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
333.	(2R,4R)-1-(2-(3-클로로-2-플루오로페닐)-2,2-디플루오로에틸)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
334.	3(2R,4R)-1-((1-(3-클로로-2-플루오로페닐)사이클로프로필)메틸)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
335.	3(2R,4R)-1-((1-(3-클로로-2-플루오로페닐)사이클로부틸)메틸)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
336.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-4-(2-플루오로-1,3-디하이드록시프로판-2-일)-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
337.	3(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸-4-((6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
338.	3(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-모폴리노피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
339.	(2R,4R)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸-1-((2-(트리플루오로메틸)페닐)설폰)피페리딘-4-카복실산
340.	(2R,4R)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-(1-메틸아제티딘-3-

[0260]

	일)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸-1-((2-(트리플루오로메틸)페닐)설폰일)피페리딘-4-카복실산
341.	(2R,4R)-4-((4-(아세티딘-1-일)-3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸-1-((2-(트리플루오로메틸)페닐)설폰일)피페리딘-4-카복실산
342.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-(3-메틸옥세탄-3-일)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
343.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-5-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
344.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸-4-((4-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리미딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
345.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸-4-((6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-(트리플루오로메톡시)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
346.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-(트리플루오로메톡시)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
347.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸-4-((6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-3-(트리플루오로메틸)피라진-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
348.	1-(3-클로로-2,6-디플루오로벤질)-4-((4-에틸-3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
349.	4-((4-아세틸-3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2,6-디플루오로벤질)피페리딘-4-카복실산
350.	(2R,4R)-4-((4-아세틸-3-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
351.	(2R,4R)-4-((4-아세틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
352.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3'-플루오로-3-메틸-6'-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-[2,4'-바이피리딘]-2'-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
353.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
354.	(2R,4R)-4-((4-아세틸-3-클로로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
355.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸-4-((6'-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-[2,4'-바이피리딘]-2'-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
356.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸-4-((3-메틸-6'-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-[2,4'-바이피리딘]-2'-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
357.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸-4-((6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
358.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸-4-((3'-메틸-6'-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-[2,4'-바이피리딘]-2'-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
359.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3,3'-디메틸-6'-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-[2,4'-바이피리딘]-2'-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
360.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸-4-((3-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
361.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3'-클로로-6'-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-[2,4'-바이피리딘]-2'-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산

[0261]

362.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3'-클로로-3-메틸-6'-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-[2,4'-바이피리딘]-2'-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
363.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-클로로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-피리미딘-2-일)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
364.	1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-(2,6-디플루오로-3-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)벤질)피페리딘-4-카복실산
365.	(2R,4R)-4-((4-아세틸-3,5-디플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
366.	(2R,4R)-4-((4-아세틸-3-플루오로-5-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
367.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((4-(1,1-디플루오로에틸)-3,5-디플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
368.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3,5-디플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-(3-메틸옥세탄-3-일)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
369.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3,5-디플루오로-4-(1-플루오로에틸)-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
370.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3,5-디플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-(메틸설폰닐)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
371.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((4-(1,1-디플루오로에틸)-3-플루오로-5-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
372.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-5-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-(3-메틸옥세탄-3-일)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
373.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((5-플루오로-3-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
374.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((4-에틸-5-플루오로-3-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
375.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((4-클로로-3-메틸-5-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
376.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((5-플루오로-3-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-프로피오닐피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
377.	(2R,4R)-4-((4-아세틸-3-메틸-5-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
378.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((4-에틸-5-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
379.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((5-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-프로피오닐피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
380.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((4-에틸-3,5-디플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
381.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3,5-디플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-프로피오닐피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
382.	1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-메틸-5-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
383.	1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-메틸-5-플루오로-4-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-

[0262]

	일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
384.	1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((4-에틸-5-플루오로-3-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
385.	1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((4-클로로-3-메틸-5-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
386.	1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-메틸-5-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-프로피오닐피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
387.	4-((4-아세틸-3-메틸-5-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)피페리딘-4-카복실산
388.	1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((5-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
389.	1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((4-에틸-5-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
390.	1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((4-클로로-5-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
391.	1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((5-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-프로피오닐피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
392.	4-((4-아세틸-5-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)피페리딘-4-카복실산
393.	1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3,5-디플루오로-4-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
394.	1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((4-에틸-3,5-디플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
395.	1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((4-클로로-3,5-디플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
396.	1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3,5-디플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-프로피오닐피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
397.	4-((4-아세틸-3,5-디플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)피페리딘-4-카복실산
398.	1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-4,5-디메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
399.	4-((4-아세틸-3-플루오로-5-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)피페리딘-4-카복실산
400.	1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((4-(1,1-디플루오로에틸)-3,5-디플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
401.	1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3,5-디플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-(3-메틸옥세탄-3-일)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
402.	1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3,5-디플루오로-4-(1-플루오로에틸)-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
403.	1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3,5-디플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-(메틸설포닐)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
404.	1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((4-(1,1-디플루오로에틸)-3-플루오로-5-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산

[0263]

405.	1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-5-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-(3-메틸옥세탄-3-일)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
406.	1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3,5-디메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
407.	1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3,4,5-트리메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
408.	1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((4-에틸-3,5-디메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
409.	1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((4-클로로-3,5-디메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
410.	1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3,5-디메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-프로피오닐피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
411.	4-((4-아세틸-3,5-디메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)피페리딘-4-카복실산
412.	1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((5-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
413.	1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((4,5-디메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
414.	1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((4-에틸-5-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
415.	1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((4-클로로-5-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
416.	1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((5-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-프로피오닐피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
417.	4-((4-아세틸-5-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)피페리딘-4-카복실산
418.	1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-5-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
419.	1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((4-에틸-3-플루오로-5-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
420.	1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((4-클로로-3-플루오로-5-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
421.	1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-5-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-프로피오닐피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
422.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3,5-디메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
423.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸-4-((3,4,5-트리메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
424.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((4-에틸-3,5-디메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
425.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((4-클로로-3,5-디메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
426.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3,5-디메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-

[0264]

	(일)아미노)-4-프로피오닐피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
427.	(2R,4R)-4-((4-아세틸-3,5-디메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
428.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸-4-((5-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
429.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((4,5-디메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
430.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((4-에틸-5-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
431.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((4-클로로-5-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
432.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸-4-((5-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-프로피오닐피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
433.	(2R,4R)-4-((4-아세틸-5-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
434.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((4-에틸-3-플루오로-5-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
435.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((4-클로로-3-플루오로-5-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
436.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-5-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-프로피오닐피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
437.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((5-플루오로-4-((R)-1-플루오로에틸)-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
438.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((5-플루오로-4-((S)-1-플루오로에틸)-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
439.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((4-(1,1-디플루오로에틸)-5-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
440.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((5-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-(3-메틸옥세탄-3-일)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
441.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((5'-플루오로-6'-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-[2,4'-바이피리딘]-2'-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
442.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((5-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
443.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((5'-플루오로-3-메틸-6'-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-[2,4'-바이피리딘]-2'-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
444.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((5'-플루오로-6'-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-[3,4'-바이피리딘]-2'-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
445.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((5-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-(피리다진-3-일)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
446.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((5-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-(옥사졸-2-일)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
447.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((5-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-(티아졸-2-일)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산

[0265]

448.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((5-플루오로-4-(1-메틸-1H-피라졸-2-일)-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
449.	6-(((2R,4R)-4-카복시-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸피페리딘-4-일)메틸)-3-플루오로-2-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)이소니코틴산
450.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((4-(디메틸카바모일)-5-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
451.	(2R,4R)-4-((4-(아세티딘-1-카보닐)-5-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
452.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((5-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-(모폴린-4-카보닐)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
453.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((5-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-(4-메틸피페라진-1-카보닐)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
454.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((4-클로로-5-플루오로-3-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
455.	(2R,4R)-4-((4-아세틸-5-플루오로-3-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
456.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((5-플루오로-4-이소부티릴-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
457.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((5-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-피발로일피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
458.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3'-플루오로-5'-메틸-6'-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-[2,4'-바이피리딘]-2'-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
459.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-5-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-피리미딘-2-일)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
460.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-5-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-(옥사졸-2-일)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
461.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((5-플루오로-4-이소부티릴-3-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
462.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((5-플루오로-3-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-피발로일피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
463.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-4-이소부티릴-5-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
464.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-5-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-피발로일피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
465.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3,5-디플루오로-4-((R)-1-플루오로에틸)-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
466.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3,5-디플루오로-4-((S)-1-플루오로에틸)-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
467.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3',5'-디플루오로-6'-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-[2,4'-바이피리딘]-2'-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
468.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3,5-디플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-피리미딘-2-일)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
469.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3',5'-디플루오로-3-메틸-6'-((5-메틸-1H-

[0266]

	피라졸-3-일)아미노)-[2,4'-바이피리딘]-2'-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
470.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3',5'-디플루오로-6'-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-[3,4'-바이피리딘]-2'-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
471.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3,5-디플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-(피리다진-3-일)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
472.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3,5-디플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-(옥사졸-2-일)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
473.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3,5-디플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-(티아졸-2-일)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
474.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3,5-디플루오로-4-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
475.	2-(((2R,4R)-4-카복시-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸피페리딘-4-일)메틸)-3,5-디플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)이소니코틴산
476.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((4-(디메틸카바모일)-3,5-디플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
278.	(2R,4R)-4-((4-(아제티딘-1-카보닐)-3,5-디플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
478.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3,5-디플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-(모폴린-4-카보닐)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
479.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3,5-디플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-(4-메틸피페라진-1-카보닐)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
480.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3,5-디플루오로-4-이소부티릴-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
481.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3,5-디플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-피발로일피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
482.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-4-((R)-1-플루오로에틸)-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
483.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-4-((S)-1-플루오로에틸)-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
484.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3'-플루오로-6'-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-[3,4'-바이피리딘]-2'-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
485.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-(피리다진-3-일)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
486.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-(옥사졸-2-일)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
487.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-(티아졸-2-일)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
488.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-4-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
489.	(2R,4R)-4-((4-(아제티딘-1-카보닐)-3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
490.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-피발로일피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산

491.	1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((4-(1,1-디플루오로에틸)-3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산
492.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3,4-디플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
493.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((4-하이드록시-6-((3-메틸-1H-피라졸-2-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
494.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-(2,2,2-트리플루오로아세틸)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
495.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-(옥세탄-3-카보닐)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산
496.	(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-(2-플루오로-5-((5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)아미노)벤질)-2-메틸피페리딘-4-카복실산

[0267]

[0268]

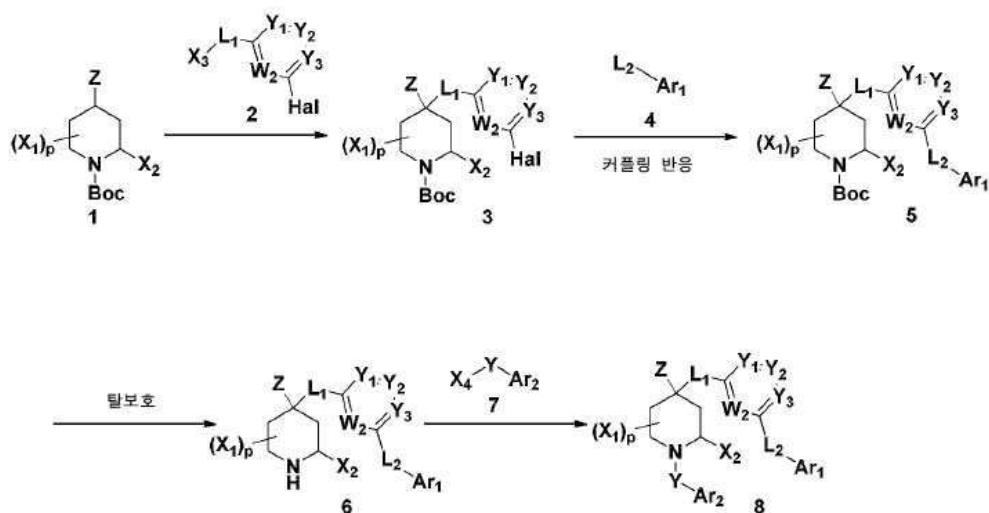
[0269]

제조 방법

[0270] 본 발명의 화합물은 하기 기재된 방법 또는 당업자에 의해 인식되는 그 변형을 사용하여 유기 합성 분야의 당업자에게 잘 알려진 수많은 방식으로 제조될 수 있다. 본 명세서에 인용된 참고 문헌은 그 전체가 참고로 본 명세서에 포함된다.

[0271] 이후에 본 명세서에 기재된 합성 방법은 본 발명의 예시로서 의도되며, 이들 실시예에 청구된 화합물의 요지 및 범위를 제한하지 않는다. 출발 화합물의 제조가 기재되지 않은 경우, 이들은 상업적으로 입수가능하거나 본 명세서에 기재된 공지된 화합물 또는 방법과 유사하게 제조될 수 있다. 본 명세서에 기재된 임의 화학식의 화합물은 하기 반응식에 예시된 방법을 참조하여 합성될 수 있다. 본 명세서에 나타난 바와 같이, 최종 화합물은 임의 화학식과 동일한 구조식을 갖는 생성물이다. 화학식의 임의 화합물은 적절한 치환을 갖는 시약의 적절한 선택에 의해 제조될 수 있음이 이해될 것이다. 용매, 온도, 압력 및 기타 반응 조건은 당업자에 의해 용이하게 선택될 수 있다. 보호기는 유기 합성의 표준 방법에 따라 조작된다 (T. W. Green 및 P. G. M. Wuts (1999) *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3판, John Wiley & Sons). 이들 기는 당업자에게 명백한 방법을 사용하여 화합물 합성의 특정 단계에서 제거된다.

[0272] 예시를 위해, 반응식 1, 2 및 3은 본 명세서에 기재된 화합물을 제조하기 위한 일반적인 합성 방법을 보여준다. 개별 반응 단계의 보다 상세한 설명에 대해, 아래의 예 섹션을 참조한다. 당업자는 다른 합성 경로를 사용하여 화합물을 합성할 수 있음을 이해할 것이다. 또한, 하기 기재된 방법에 의해 제조된 많은 화합물은 본 개시내용에 비추어 당업자에게 널리 공지된 통상적인 화학을 사용하여 추가로 변형될 수 있다.

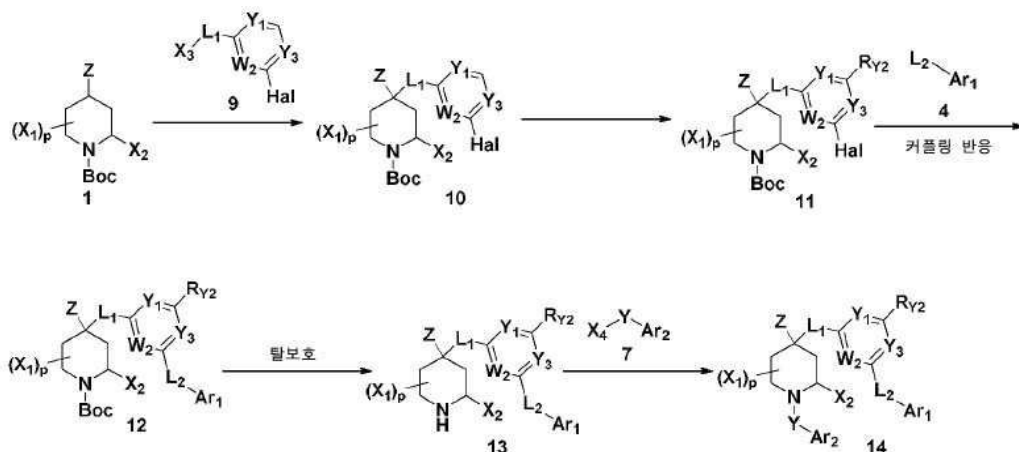


[0273]

[0274] 본 발명에 예시된 화합물에 대한 일반적인 경로는 반응식 1에 기재되어 있으며, 여기서 L_1 , L_2 , Y , Y_1 , Y_2 , Y_3 , p , X_1 , X_2 , Ar_1 , Ar_2 , 및 Z 등의 치환기는 본문에서 이전에 정의되어 있거나 원하는 최종 치환기로 전환될 수 있는 작용기일 수 있다. 치환기 Hal은 할라이드이고, 그리고 X_3 및 X_4 는 트리플레이트 또는 토실레이트와 같은 이탈기로 쉽게 전환될 수 있는 할라이드 또는 OH와 같은 이탈기이다.

[0275] 반응식 1에 도시된 바와 같이, 1과 방향족 헤테로사이클릭 벤질 할라이드 2와의 친핵성 치환 반응으로 3이 생성된다. 3과 4의 팔라듐 촉매 교차 커플링 반응은 5를 제공할 수 있다. 5의 탈보호 반응은 6을 제공한다. 최종 생성물 8을 얻기 위해서는 6과 7과의 친핵성 치환 또는 축합 반응이 필요할 수 있다.

[0276] 반응식 2

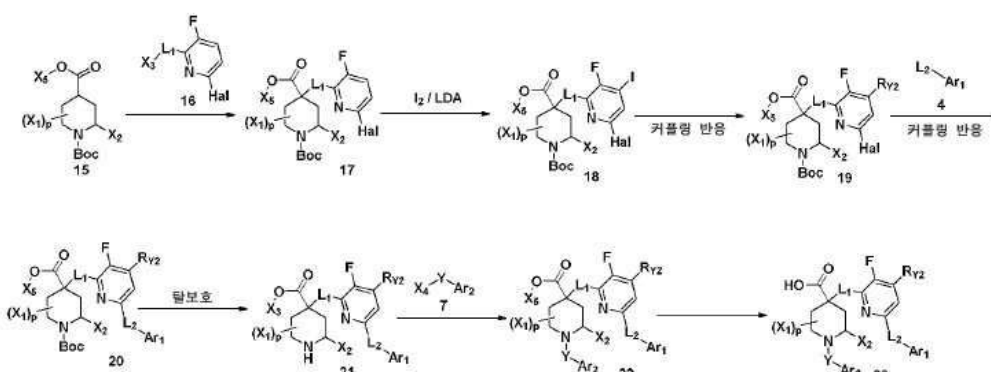


[0277]

[0278] 본 발명에 예시된 화합물에 대한 일반적인 경로는 반응식 2에 기재되어 있으며, 여기서 L_1 , L_2 , Y , Y_1 , Y_2 , Y_3 , p , X_1 , X_2 , Ar_1 , Ar_2 , R_{Y2} 및 Z 등의 치환기는 본문에서 이전에 정의되어 있거나 원하는 최종 치환기로 전환될 수 있는 작용기일 수 있다. 치환기 Hal은 할라이드이고, 그리고 X_3 및 X_4 는 트리플레이트 또는 토실레이트와 같은 이탈기로 쉽게 전환될 수 있는 할라이드 또는 OH와 같은 이탈기이다.

[0279] 반응식 2에 도시된 바와 같이, 10은 친핵성 시약과 반응하여 알칼리성 예컨대 리튬 디이소프로필아미드 (LDA), 리튬 비스 (트리메틸실릴)아미드 (HMDSLi) 등을 사용하여 11개의 알칼리성 조건을 제공한다. 다른 단계의 합성 방법은 반응식 1에 나타나 있다.

[0280] 반응식 3



[0281]

[0282] 본 발명에 예시된 화합물에 대한 일반적인 경로는 반응식 2에 기재되어 있으며, 여기서 L_1 , L_2 , Y , Y_1 , Y_2 , Y_3 , p , X_1 , X_2 , Ar_1 , Ar_2 , R_{Y2} 및 Z 등의 치환기는 본문에서 이전에 정의되어 있거나 원하는 최종 치환기로 전환될 수 있는 작용기일 수 있다. 치환기 Hal은 할라이드이고, 그리고 X_3 및 X_4 는 트리플레이트 또는 토실레이트와 같은 이탈기로 쉽게 전환될 수 있는 할라이드 또는 OH와 같은 이탈기이다. X_5 는 보호기, C_1 - C_4 저급 알킬, PMB 등이다.

[0283] 다른 합성 경로가 본 발명의 실시를 위해 이용가능할 수 있음이 인정될 것이다.

[0284] 본 발명은 유리 염기 또는 염으로서 합성 및 단리될 수 있는 하기 실시예에 의해 추가로 예시된다.

[0285] 본 발명은 또한 치료 유효량의 화학식 I, II, III, IV, V, VI 또는 VII의 적어도 하나의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 조성물에서, 화학식 I, II, III, IV, V, VI 또는 VII의 상기 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 약 0.0001 내지 약 10 범위 내의 상기 부형제에 대한 중량비로 존재한다.

[0286] 본 발명은 약제의 제조를 위한 본 명세서에 기재된 화학식 I, II, III, IV, V, VI 또는 VII의 적어도 하나의 화

합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및/또는 약제학적 조성물의 용도를 추가로 제공한다.

- [0287] 일부 구현예에서, 이렇게 제조된 약제는 암 또는 암 전이의 치료 또는 예방에 사용될 수 있다.
- [0288] 일부 구현예에서, 이렇게 제조된 약제는 오로라 A 선택적 억제제로서 사용될 수 있다.
- [0289] 일부 구현예에서, 암은 소세포 폐암, 결장직장암, 위암, 전립선암, 유방암, 삼중-음성 유방암, 자궁경부암, 두경부암, 식도암, 난소암, 비-소세포 폐암, 비-호지킨 림프종, 또는 이들의 조합의 임의 것으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0290] 일부 바람직한 구현예에서, 암은 소세포 폐암, 전립선암, 삼중-음성 유방암, 자궁경부암, 또는 두경부암으로부터 선택된다.
- [0291] 본 명세서에 기재된 화학식 I, II, III, IV, V, VI 또는 VII의 적어도 하나의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및/또는 약제학적 조성물은 암의 치료 또는 암 전이의 예방에 사용하기 위한 것이다.
- [0292] 일부 구현예에서, 암은 소세포 폐암, 결장직장암, 위암, 전립선암, 유방암, 삼중-음성 유방암, 자궁경부암, 두경부암, 식도암, 난소암, 비-소세포 폐암, 비-호지킨 림프종, 또는 이들의 조합의 임의 것으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0293] 일부 구현예에서, 암은 소세포 폐암, 전립선암, 삼중-음성 유방암, 자궁경부암, 또는 두경부암으로부터 선택된다.
- [0294] 본 명세서에 기재된 화학식 I, II, III, IV, V, VI 또는 VII의 적어도 하나의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및/또는 약제학적 조성물은 오로라 A 선택적 억제제로서 사용된다.
- [0295] 본 명세서에 기재된 화학식 I, II, III, IV, V, VI 또는 VII의 적어도 하나의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및/또는 약제학적 조성물은 약제로서 사용된다.
- [0296] 본 발명은 오로라 A의 활성화에 의해 매개된 병태를 가지고 있는 환자를 치료하는 방법을 추가로 제공하고, 상기 방법은 상기 환자에게 상기에 기재된 화학식 I, II, III, IV, V, VI 또는 VII의 적어도 하나의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및/또는 약제학적 조성물의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함한다.
- [0297] 일부 구현예에서, 오로라 A의 활성화에 의해 매개되는 병태는 암이다.
- [0298] 일부 구현예에서, 오로라 A의 활성화에 의해 매개된 병태는 소세포 폐암, 결장직장암, 위암, 전립선암, 유방암, 삼중-음성 유방암, 자궁경부암, 두경부암, 식도암, 난소암, 비-소세포 폐암, 비-호지킨 림프종, 또는 이들의 조합의 임의 것이다.
- [0299] 일부 구현예에서, 암은 소세포 폐암, 전립선암, 삼중-음성 유방암, 자궁경부암, 또는 두경부암으로부터 선택된다.
- [0300] 본 발명은 포유동물에서 소세포 폐암, 결장직장암, 위암, 전립선암, 유방암, 삼중-음성 유방암, 자궁경부암, 두경부암, 식도암, 난소암, 비-소세포 폐암, 또는 비-호지킨 림프종으로 이루어진 군으로부터 선택된 암을 치료하는 방법을 추가로 제공하고, 상기 방법은 상기 방법은 상기에 기재된 화학식 I, II, III, IV, V, VI 또는 VII의 적어도 하나의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 염, 및/또는 약제학적 조성물의 유효량을 치료가 필요한 포유동물에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0301] 본 명세서에 사용된 용어 "할로젠"은 달리 지시되지 않는 한 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도를 의미한다. 바람직한 할로젠 기는 F, Cl 및 Br을 포함한다. 용어들 "할로C₁₋₆알킬", "할로C₂₋₆알케닐", "할로C₂₋₆알키닐" 및 "할로C₁₋₆알콕시"는 C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐, C₂₋₆알키닐 또는 C₁₋₆알콕시를 의미하고, 여기서 하나 이상의 (특히, 1 내지 3개의) 수소 원자는 할로젠 원자, 특히 불소 또는 염소 원자로 대체되었다. 일부 구현예에서, 바람직한 것은 플루오로C₁₋₆알킬, 플루오로C₂₋₆알케닐, 플루오로C₂₋₆알키닐 및 플루오로C₁₋₆알콕시 기, 특히 플루오로C₁₋₃알킬, 예를 들어, CF₃, CHF₂, CH₂F, CH₂CHF₂, CH₂CF₃ 및 플루오로C₁₋₃알콕시 기, 예를 들어, OCF₃, OCHF₂, OCH₂F, OCH₂CHF₂ 또는 OCH₂CF₃, 및 가장 특히 CF₃, OCF₃ 및 OCHF₂이다.
- [0302] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 달리 지시되지 않는 한, 알킬은 직쇄형, 분지형 또는 환형 모이어티를 갖는 포화 1가 탄화수소 라디칼을 포함한다. 예를 들어, 알킬 라디칼은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 사이클로프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, t-부틸, 사이클로부틸, n-펜틸, 3-(2-메틸)부틸, 2-펜틸, 2-메틸부틸, 네오펀

틸, 사이클로펜틸, n-헥실, 2-헥실, 2-메틸펜틸 및 사이클로헥실을 포함한다. 유사하게, C₁₋₈알킬에서와 같이 C₁₋₈은 선형 또는 분지형 배열로 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8개의 탄소 원자를 갖는 기를 확인하는 것으로 정의된다.

[0303] 알킬렌은 상기 정의된 알킬기로부터 수소 원자를 제거하여 얻어지는 이작용기를 의미한다. 예를 들어, 메틸렌(즉, -CH₂-), 에틸렌(즉, -CH₂-CH₂- 또는 -CH(CH₃)-) 및 프로필렌(즉, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH(-CH₂-CH₃)- 또는 -CH₂-CH(CH₃)-).

[0304] 알케닐 및 알키닐 기는 직쇄형, 분지쇄형 또는 사이클릭 알켄 및 알킨을 포함한다. 유사하게, "C₂₋₈알케닐" 및 "C₂₋₈알키닐"은 선형 또는 분지형 배열에서 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8개의 탄소 원자를 갖는 알케닐 또는 알키닐 라디칼을 의미한다.

[0305] 알콕시 라디칼은 앞서 기재된 직쇄형, 분지쇄형 또는 사이클릭 알킬 기로부터 형성된 산소 에테르이다.

[0306] 본 명세서에 사용된 용어 "아릴"은 달리 지시되지 않는 한 탄소 고리 원자를 함유하는 비치환 또는 치환된 모노- 또는 폴리사이클릭 고리 시스템을 지칭한다. 바람직한 아릴은 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 6-10원 방향족 고리 시스템이다. 페닐 및 나프틸이 바람직한 아릴이다. 가장 바람직한 아릴은 페닐이다.

[0307] 본 명세서에 사용된 용어 "헤테로사이클릭 고리" 또는 "헤테로사이클릴"은, 달리 지시되지 않는 한, 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 비치환 및 치환된 모노- 또는 폴리사이클릭 비-방향족 고리 시스템을 지칭한다. 바람직한 헤테로원자는 N-산화물, 황 산화물, 및 이산화물을 포함하는 N, O, 및 S를 포함한다. 바람직하게는 고리는 3 내지 8원이고 완전히 포화되거나 하나 이상의 불포화도를 갖는다. 다중 치환도, 바람직하게는 1개, 2개 또는 3개가 본 정의 내에 포함된다.

[0308] 이러한 헤테로사이클릭 기의 예는 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 옥소피페라지닐, 옥소피페리디닐, 옥소아제피닐, 아제피닐, 테트라하이드로푸라닐, 디옥소라닐, 테트라하이드로이미다졸릴, 테트라하이드로티아졸릴, 테트라하이드로옥사졸릴, 테트라하이드로피라닐, 모폴리닐, 티오모폴리닐, 티아모폴리닐 설폭사이드, 티아모폴리닐 설포 및 옥사디아졸릴을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0309] 본 명세서에 사용된 용어 "헤테로아릴"은 달리 지시되지 않는 한 탄소(들) 및 적어도 하나의 헤테로원자를 함유하는 방향족 고리 시스템을 나타낸다. 헤테로아릴은 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭, 치환 또는 비치환될 수 있다. 모노사이클릭 헤테로아릴 기는 고리에 1 내지 4개의 헤테로원자를 가질 수 있고, 폴리사이클릭 헤테로아릴은 1 내지 10개의 헤테로 원자를 함유할 수 있다. 폴리사이클릭 헤테로아릴 고리는 융합된, 스피로 또는 브릿징된 고리 접합을 함유할 수 있고, 예를 들어, 사이클릭헤테로아릴이란 폴리사이클릭 헤테로아릴이다. 바이사이클릭 헤테로아릴 고리는 8 내지 12개의 구성원 원자를 함유할 수 있다. 모노사이클릭 헤테로아릴 고리는 5 내지 8개의 구성원 원자(탄소 및 헤테로원자)를 함유할 수 있다. 헤테로아릴 기의 예는 티에닐, 푸라닐, 이미다졸릴, 이속사졸릴, 옥사졸릴, 피라졸릴, 피롤릴, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 트리아졸릴, 피리딜, 피리다지닐, 인돌릴, 아자인돌릴, 인다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티에닐, 벤즈이속사졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤조피라졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티아디아졸릴, 벤조트리아졸릴 아데니닐, 퀴놀리닐 또는 이소퀴놀리닐을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0310] 용어 "사이클로알킬"은 치환되거나 비치환된 모노사이클릭, 바이사이클릭 또는 폴리사이클릭 비-방향족 포화된 고리를 지칭하고, 이 고리는, 사이클로알킬이 부착될 수 있는 알킬렌 링커를 선택적으로 포함한다. 예시적인 "사이클로알킬" 기는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0311] 용어 "카보닐", "=O", "-C=O", "C=O", "-CO", "C(O)" 및 "CO"는 기  를 지칭한다

[0312] "옥소"라는 용어는 라디칼 =O를 지칭한다.

[0313] 용어 "알킬" 또는 "아릴" 또는 이들의 접두어 어근 중 하나가 치환기(예를 들어, 아르알킬 또는 디알킬아미노)의 명칭에 나타날 때마다, 이는 "알킬" 및 "아릴"에 대해 위에서 주어진 제한을 포함하는 것으로 해석되어야 한다. 지정된 탄소 원자 수(예를 들어, C₁₋₆)는 독립적으로 아르알킬 모이어티의 탄소 원자 수 또는 알킬이 접두어

어근으로 나타나는 더 큰 치환기의 알킬 부분을 지칭한다.

[0314] 용어 "치환된"은, 하나 이상(바람직하게는 1 내지 6개, 더욱 바람직하게는 1 내지 3개)의 수소 원자가 각각 독립적으로 동일하거나 상이한 치환기(들)로 대체된 상기 언급된 기를 지칭한다. 전형적인 치환기는 X, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, C₃₋₂₀ 사이클로알킬, -OR₁₃, SR₁₃, =O, =S, -C(O)R₁₃, -C(S)R₁₃, =NR₁₃, -C(O)OR₁₃, -C(S)OR₁₃, -NR₁₃R₁₄, -C(O)NR₁₃R₁₄, 시아노, 니트로, -S(O)₂R₁₃, -OS(O)₂OR₁₃, -OS(O)₂R₁₃, 또는 -OP(O)(OR₁₃)(OR₁₄)을 포함하지만 이에 제한되지 않고; 각각의 X는 독립적으로 할로젠(F, Cl, Br 또는 I)이고, 그리고 R₁₃ 및 R₁₄는 -H, C₁₋₆알킬 및 C₁₋₆할로알킬로부터 독립적으로 선택된다. 일부 구현예에서, 치환기(들)는 -F, -Cl, -Br, -I, -OH, 트리플루로메톡시, 에톡시, 프로필옥시, 이소-프로필옥시, n-부틸옥시, 이소부틸옥시, t-부틸옥시, -SCH₃, -SC₂H₅, 포름알데하이드 기, -C(OCH₃), 시아노, 니트로, CF₃, -OCF₃, 아미노, 디메틸아미노, 메틸 티오, 설퍼닐 및 아세틸로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다. 특히 바람직한 치환기(들)는 -F, -Cl 또는 -Br이다.

[0315] 화학식 I, II, III, IV, V, VI 또는 VII의 특정 화합물과 같은 본 명세서에 기재된 화합물은 R 또는 S 배열에서 비대칭적으로 치환된 탄소 원자 (또는 키랄 중심)를 함유할 수 있다. 본 발명은 라세미 혼합물, 상대 및 절대 입체 이성질체, 및 상대 및 절대 입체 이성질체의 혼합물을 포함한다.

[0316] 본 명세서에 기재된 화합물은, 화학명 또는 도면에서 R- 또는 S-이성질체로 구체적으로 지정될 때 각각 풍부한 R-이성질체 또는 S-이성질체로 이해되어야 한다. 예를 들어, 본 명세서에 기재된 임의의 구현예 중 임의의 것에서, 이러한 풍부한 R- 또는 S-지정 이성질체는 각각의 키랄 중심에 대한 다른 이성질체가 실질적으로 없을 수 있다 (예를 들어, 키랄 HPLC에 의해 결정시 5% 미만, 1% 미만, 또는 검출불가능함). 풍부한 R- 또는 S-이성체는 합성 공정에서 R- 또는 S-tert-부틸설퍼아미드와 같은 키랄 보조물을 사용하는 것과 같이 본 출원에 예시된 방법에 의해 제조될 수 있다. 본 명세서에서 풍부한 R- 또는 S-이성질체를 제조하기 위한 다른 방법은 라세미 혼합물과 같은 입체이성질체 혼합물의 키랄 HPLC 정제를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. HPLC를 사용하여 입체이성질체(예를 들어, 거울상이성질체 및/또는 부분입체이성질체)를 분리하는 일반적인 방법은 당업계에 공지되어 있다.

[0317] 본 명세서에 기재된 화합물은 자연에서 가장 풍부하게 발견되는 원자 질량 또는 질량 수와 상이한 원자 질량 또는 질량 수를 갖는 하나 이상의 원자를 함유하는 동위원소 표지되거나 풍부한 형태로 존재할 수 있다. 동위원소는 방사성 또는 비방사성 동위원소일 수 있다. 수소, 탄소, 인, 황, 불소, 염소 및 요오드와 같은 원자의 동위원소는 2H, 3H, 13C, 14C, 15N, 18O, 32P, 35S, 18F, 36Cl, 및 125I를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 이들 및/또는 다른 원자의 다른 동위원소를 함유하는 화합물은 본 발명의 범위 내에 있다. 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 임의의 화합물의 하나 이상의 수소 원자는 중수소로 치환되어 상응하는 중수소 표지되거나 풍부한 화합물을 제공할 수 있다.

[0318] 본 명세서에 사용된 용어 "대상체" (대안적으로 본원에서 "환자"로 지칭됨)은 치료, 관찰 또는 실험의 대상이었던 동물, 바람직하게는 포유동물, 가장 바람직하게는 인간을 지칭한다.

[0319] 화학식 I, II, III, IV, V, VI 또는 VII의 화합물은 상이한 이성질체 형태를 가질 수 있다. 예를 들어, 임의의 비대칭 탄소 원자는 (R)-, (S)- 또는 (R, S)-배열, 바람직하게는 (R)- 또는 (S)-배열로 존재할 수 있다. 이중 결합 또는 특히 고리의 치환기는 시스- (= Z-) 또는 트랜스- (= E-) 형태로 존재할 수 있다. 따라서, 화합물은 이성질체의 혼합물로서 또는 바람직하게는 순수한 이성질체로서, 바람직하게는 순수한 부분입체이성질체 또는 순수한 거울상이성질체로서 존재할 수 있다.

[0320] 복수 형태 (예를 들어, 화합물, 염)이 사용되는 경우, 본 명세서에는 단수(예를 들어, 단일 화합물, 단일 염)가 포함된다. "화합물"은 (예를 들어, 약제학적 제형에서) 화학식 I, II, III, IV, V, VI 또는 VII의 하나 초과와 하나의 화합물 (또는 이의 염)이 존재하는 것을 배제하지 않으며, "a"는 단지 부정 관사를 나타낸다. 따라서 "A"는 바람직하게는 "하나 이상"으로, 덜 바람직하게는 대안적으로 "하나"로 읽을 수 있다.

[0321] 본 명세서에 사용된 용어 "조성물"은 명시된 양의 명시된 화합물을 포함하는 생성물, 뿐만 아니라 명시된 양의 명시된 화합물의 조합으로부터 직접 또는 간접적으로 생성되는 임의의 생성물을 포괄하는 것으로 의도된다. 따라서, 활성 성분으로서 본 발명의 화합물을 함유하는 약제학적 조성물 및 본 화합물의 제조 방법은 또한 본 발명의 일부이다. 또한, 화합물에 대한 결정질 형태의 일부는 다형체로 존재할 수 있으며, 그 자체로 본 발명에 포함되는 것으로 의도된다. 또한, 화합물의 일부는 물(즉, 수화물) 또는 일반적인 유기 용매와의 용매화물을 형성

할 수 있고 이러한 용매화물도 본 발명의 범위 내에 포괄되는 것으로 의도된다.

- [0322] 본 발명의 화합물은 또한 약제학적으로 허용되는 염의 형태로 존재할 수 있다. 의약에 사용하기 위해, 본 발명의 화합물의 염은 무독성 "약제학적으로 허용되는 염"을 지칭한다. 약제학적으로 허용되는 염 형태는 약제학적으로 허용되는 산성/염이온성 또는 염기성/양이온성 염을 포함한다. 약제학적으로 허용가능한 산성/염이온성 염은 일반적으로 염기성 질소가 무기산 또는 유기산으로 양성자화된 형태를 취한다. 대표적인 유기산 또는 무기산은 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 과염소산, 황산, 질산, 인산, 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 락트산, 석신산, 말레산, 푸마르산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 만델산, 메탄설폰산, 하이드록시에탄설폰산, 벤젠설폰산, 옥살산, 파모산, 2-나프탈렌설폰산, p-톨루엔설폰산, 사이클로헥산설폰산, 살리실산, 사카린산 또는 트리플루오로아세트산을 포함한다. 약제학적으로 허용되는 염기성/양이온성 염은 알루미늄, 칼슘, 클로로프로카인, 콜린, 디에탄올아민, 에틸렌디아민, 리튬, 마그네슘, 칼륨, 나트륨 및 아연을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0323] 본 발명은 그 범위 내에 본 발명의 화합물의 전구약물을 포함한다. 일반적으로, 그러한 전구약물은 생체내에서 필요한 화합물로 쉽게 전환되는 화합물의 기능적 유도체일 것이다. 따라서, 본 발명의 치료 방법에서, 용어 "투여하는"은 구체적으로 개시된 화합물 또는 구체적으로 개시되지 않을 수 있지만 대상체에 투여 후 생체내에서 명시된 화합물로 전환되는 화합물로 기재된 다양한 장애의 치료를 포괄해야 한다. 적합한 전구약물 유도체의 선택 및 제조를 위한 통상적인 절차는 예를 들어 문헌["Design of Prodrugs" Ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985]에 기재되어 있다.
- [0324] 분자의 특정 위치에서 임의 치환기 또는 변수의 정의는 그 분자의 다른 곳에서의 정의와 독립적인 것으로 의도된다. 본 발명의 화합물에 대한 치환기 및 치환 패턴은 화학적으로 안정하고 당해 분야에 공지된 기술뿐만 아니라 본 명세서에 제시된 방법에 의해 용이하게 합성될 수 있는 화합물을 제공하기 위해 당업자에 의해 선택될 수 있는 것으로 이해된다.
- [0325] 본 발명은 하나 이상의 비대칭 중심을 함유할 수 있고 따라서 부분입체이성질체 및 광학 이성질체를 생성할 수 있는 기재된 화합물을 포함한다. 본 발명은 이러한 모든 가능한 부분입체이성질체 뿐만 아니라 그의 라세미 혼합물, 그의 실질적으로 순수한 분해된 거울상이성질체, 모든 가능한 기하이성질체 및 그의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다.
- [0326] 상기 화학식 I, II, III, IV, V, VI 또는 VII는 특정 위치에서 확정적인 입체화학 없이 표시된다. 본 발명은 화학식 I, II, III, IV, V, VI 또는 VII의 모든 입체이성질체 및 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다. 또한, 입체이성체의 혼합물뿐만 아니라 분리된 특정 입체이성체도 포함된다. 이러한 화합물을 제조하기 위해 사용되는 합성 절차의 과정 동안, 또는 당업자에게 공지된 라세미화 또는 에피머화 절차를 사용하는 동안, 이러한 절차의 생성물은 입체이성질체의 혼합물일 수 있다.
- [0327] 화학식 I, II, III, IV, V, VI 또는 VII의 화합물의 호변이성질체가 존재하는 경우, 본 발명은 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 임의 가능한 호변이성질체 및 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 그의 혼합물을 포함한다.
- [0328] 화학식 I, II, III, IV, V, VI 또는 VII의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염이 용매화물의 형태 또는 다형 형태로 존재하는 경우, 본 발명은 임의 가능한 용매화물 및 다형 형태를 포함한다. 용매화물을 형성하는 용매의 유형은 용매가 약리학적으로 허용되는 한 특별히 제한되지 않는다. 예를 들어, 물, 에탄올, 프로판올, 아세톤 등이 사용될 수 있다.
- [0329] 용어 "약제학적으로 허용되는 염"은 약제학적으로 허용되는 무독성 염기 또는 산으로부터 제조된 염을 지칭한다. 본 발명의 화합물이 산성인 경우, 이의 상응하는 염은 무기 염기 및 유기 염기를 포함하는 약제학적으로 허용되는 무독성 염기로부터 편리하게 제조될 수 있다. 본 발명의 화합물이 염기성인 경우, 이의 상응하는 염은 무기 산 및 유기 산을 포함하는 약제학적으로 허용되는 무독성 산으로부터 편리하게 제조될 수 있다. 화학식 I, II, III, IV, V, VI 또는 VII의 화합물은 약제학적 용도로 의도되기 때문에, 이들은 바람직하게는 실질적으로 순수한 형태, 예를 들어 적어도 60% 순도, 보다 적합하게는 적어도 75% 순도, 특히 적어도 98% 순도로 제공된다 (%는 중량 기준).
- [0330] 본 발명의 약제학적 조성물은 활성 성분으로서 화학식 I, II, III, IV, V, VI 또는 VII로 표시되는 화합물 (또는 이의 약제학적으로 허용되는 염), 약제학적으로 허용되는 담체 및 선택적으로 기타 치료 성분 또는 보조제를 포함한다. 조성물은 경구, 직장, 국소 및 비경구 (피하, 근육내 및 정맥내 포함) 투여에 적합한 조성물을 포함하지만, 주어진 경우에 가장 적합한 경로는 특정 숙주, 및 활성 성분이 투여되는 병태의 성질 및 중증도에 따라

달라질 것이다. 약제학적 조성물은 단위 복용 형태로 편리하게 제공될 수 있고 약학 분야에 잘 알려진 임의 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0331] 실제로, 본 발명의 화학식 I, II, III, IV, V, VI 또는 VII로 표시되는 화합물, 또는 이의 전구약물, 대사산물, 또는 약제학적으로 허용되는 염은 활성 성분으로서 통상적인 약제학적 배합 기술에 따른 약제학적 담체와 잘 혼합하여 조합될 수 있다. 담체는 투여, 예를 들어 경구 또는 비경구 (정맥내 포함)에 원하는 제제의 형태에 따라 매우 다양한 형태를 취할 수 있다. 따라서, 본 발명의 약제학적 조성물은 각각 소정량의 활성 성분을 함유하는 캡슐, 카세 또는 정제와 같은 경구 투여에 적합한 별도의 단위로서 제시될 수 있다. 또한, 조성물은 분말, 과립, 용액, 수성 액체 중 현탁액, 비수성 액체, 수중유 에멀전 또는 유중수 액체 에멀전로서 제시될 수 있다. 상기 제시된 일반적인 복용 형태에 더하여, 화학식 I, II, III, IV, V, VI 또는 VII로 표시되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 또한 조절 방출 수단 및/또는 전달 장치에 의해 투여될 수 있다. 조성물은 임의 약제학적 방법에 의해 제조될 수 있다. 일반적으로, 이러한 방법은 활성 성분을 하나 이상의 필수 성분을 구성하는 담체와 회합시키는 단계를 포함한다. 일반적으로, 조성물은 활성 성분을 액체 담체 또는 미분된 고체 담체 또는 둘 모두와 균일하고 친밀하게 혼합함으로써 제조된다. 그런 다음 생성물을 원하는 제시로 편리하게 형상화할 수 있다.

[0332] 따라서, 본 발명의 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용되는 담체 및 화학식 I, II, III, IV, V, VI 또는 VII의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 염을 포함할 수 있다. 화학식 I, II, III, IV, V, VI 또는 VII의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 또한 하나 이상의 다른 치료 활성 화합물과 조합하여 약제학적 조성물에 포함될 수 있다.

[0333] 사용되는 약제학적 담체는 예를 들어 고체, 액체 또는 기체일 수 있다. 고체 담체의 예는 락토스, 백토, 수크로스, 탈크, 젤라틴, 한천, 펙틴, 아카시아, 스테아르산마그네슘, 및 스테아르산을 포함된다. 액체 담체의 예는 설탕 시럽, 땅콩 오일, 올리브 오일, 및 물이다. 기체성 담체의 예는 이산화탄소 및 질소를 포함한다. 경구 복용 형태용 조성물을 제조할 때, 임의 편리한 약제학적 매질이 사용될 수 있다. 예를 들어, 물, 글리콜, 오일, 알코올, 풍미제, 보존제, 착색제, 등은 경구 액상 제제 예컨대 현탁액, 엘릭시르 및 용액을 형성하기 위해 사용될 수 있고; 한편 담체 예컨대 진분, 당, 미세결정질 셀룰로스, 희석제, 과립화제, 윤활제, 결합제, 봉해제, 등은 경구 고형 제제 예컨대 파우더, 캡슐 및 정제를 형성하기 위해 사용될 수 있다. 투여의 용이성 때문에, 정제 및 캡슐은 고체 약제학적 담체가 사용되는 바람직한 경구 복용량 단위이다. 선택적으로, 정제는 표준 수성 또는 비수성 기술에 의해 코팅될 수 있다.

[0334] 본 발명의 조성물을 함유하는 정제는 선택적으로 하나 이상의 보조 성분 또는 보조제와 함께 압축 또는 성형에 의해 제조될 수 있다. 압축 정제는 적합한 기계에서 활성 성분을 분말 또는 과립과 같은 자유 유동성 형태로 압축함으로써 제조될 수 있으며, 임의로 결합제, 윤활제, 불활성 희석제, 표면 활성제 또는 분산제와 혼합된다. 성형된 정제는 불활성 액체 희석제로 습윤된 분말 화합물의 혼합물을 적합한 기계에서 성형함으로써 제조될 수 있다. 각각의 정제는 바람직하게는 약 0.05 mg 내지 약 5 g의 활성 성분을 함유하고, 각각의 카세 또는 캡슐은 바람직하게는 약 0.05 mg 내지 약 5 g의 활성 성분을 함유한다. 예를 들어, 인간에 대한 경구 투여를 위한 제형은 약 0.5 mg 내지 약 5 g의 활성제를 함유할 수 있으며, 이는 전체 조성물의 약 5 내지 약 95%로 변할 수 있는 적절하고 편리한 양의 담체 물질과 혼합된다. 단위 복용 형태는 일반적으로 약 1 mg 내지 약 2 g, 전형적으로 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 800 mg, 또는 1000 mg의 활성 성분을 함유할 것이다.

[0335] 비경구 투여에 적합한 본 발명의 약제학적 조성물은 수중 활성 화합물의 용액 또는 현탁액으로서 제조될 수 있다. 예를 들어, 히드록시프로필셀룰로오스와 같은 적합한 계면활성제가 포함될 수 있다. 분산물은 또한 오일 내 글리세롤, 액체 폴리에틸렌 글리콜 및 이들의 혼합물로 제조될 수 있다. 또한, 미생물의 해로운 성장을 방지하기 위해 보존제가 포함될 수 있다.

[0336] 주사용으로 적합한 본 발명의 약제학적 조성물은 멸균 수용액 또는 분산물을 포함한다. 또한, 조성물은 이러한 멸균 주사가능 용액 또는 분산액의 즉석 제조를 위한 멸균 분말 형태일 수 있다. 모든 경우에, 최종 주사가능 형태는 무균이어야 하고 쉽게 주사할 수 있도록 효과적으로 유동적이어야 하다. 약제학적 조성물은 제조 및 보관 조건에서 안정해야 하고; 따라서 바람직하게는 박테리아 및 진균류와 같은 미생물의 오염 작용에 대해 보존되어야 하다. 담체는 예를 들어, 물, 에탄올, 폴리올 (예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 액체 폴리에틸렌 글리콜), 식물성 오일, 및 적합한 이들의 혼합물을 함유하는 용매 또는 분산매일 수 있다.

[0337] 본 발명의 약제학적 조성물은 예를 들어 에어로졸, 크림, 연고, 로션, 더스팅 분말, 등과 같은 국소 사용에 적

합한 형태일 수 있다. 또한, 조성물은 경피 장치에 사용하기에 적합한 형태일 수 있다. 이들 제형은 본 발명의 화학식 I, II, III, IV, V, VI 또는 VII로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 사용하여 통상적인 가공 방법을 통해 제조될 수 있다. 예를 들어, 크림 또는 연고는 약 5wt% 내지 약 10wt%의 화합물과 함께 친수성 물질 및 물을 혼합하여 원하는 점도를 갖는 크림 또는 연고를 생성함으로써 제조된다.

[0338] 본 발명의 약제학적 조성물은 담체가 고체인 직장 투여에 적합한 형태일 수 있다. 혼합물은 단위 용량 좌약을 형성하는 것이 바람직하다. 적합한 담체는 코코아 버터 및 당업계에서 일반적으로 사용되는 기타 물질을 포함한다. 좌약은 먼저 조성물을 연화되거나 용융된 담체(들)와 혼합한 다음, 주형에서 냉각 및 성형함으로써 편리하게 형성될 수 있다.

[0339] 상기 언급된 담체 성분에 더하여, 상기 기재된 약제학적 제형은 적절하게 하나 이상의 추가의 담체 성분 예컨대 희석제, 완충액, 풍미제, 결합제, 표면-활성제, 증점제, 윤활제, 보존제 (항산화제 포함) 등을 포함할 수 있다. 또한, 제형을 의도된 수명체의 혈액과 등장성으로 만들기 위해 다른 보조제가 포함될 수 있다. 화학식 I, II, III, IV, V, VI 또는 VII에 의해 기재된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 함유하는 조성물은 또한 분말 또는 액체 농축물 형태로 제조될 수 있다.

[0340] 일반적으로, 1일 약 0.01 mg/kg 내지 약 150 mg/체중 kg 정도의 복용량 수준이 상기 지시된 병태의 치료에 유용하거나, 대안적으로 1일 환자당 약 0.5 mg 내지 약 7 g이다. 예를 들어, 염증, 암, 건선, 알레르기/천식, 면역계의 질환 및 병태, 중추신경계(CNS)의 질환 및 병태는 1일 약 0.01 내지 50 mg의 화합물/체중 킬로그램, 또는 대안적으로 1일 환자당 약 0.5 mg 내지 약 3.5 g의 투여에 의해 효과적으로 치료될 수 있다.

[0341] 그러나 임의 특정 환자에 대한 특정 용량 수준은 연령, 체중, 일반적인 건강, 성별, 식단, 투여 시간, 투여 경로, 배출 속도, 약물 조합 및 요법을 받고 있는 특정 질환의 중증도를 비롯한 다양한 요인에 따라 달라질 것으로 이해된다.

[0342] 이들 및 다른 양태는 본 발명의 다음의 서면 설명으로부터 명백해질 것이다.

[0343] 실시예

[0344] 하기 실시예는 본 발명을 더 잘 설명하기 위해 제공된다. 달리 명시되지 않는 한, 모든 부 및 백분율은 중량 기준이며 모든 온도는 섭씨 온도이다.

[0345] 본 명세서에 기재된 화합물은 본원에 포함된 교시 및 당업계에 공지된 합성 절차에 기초하여 다양한 방식으로 제조될 수 있다. 아래에 설명된 합성 방법의 설명에서, 용매, 반응 분위기, 반응 온도, 실험 기간 및 워크업 절차의 선택을 포함하는 제안된 모든 반응 조건이 달리 명시되지 않는 한 반응에 대한 조건 표준으로 선택될 수 있음을 이해해야 한다. 유기 합성의 숙련자는 분자의 다양한 부분에 존재하는 작용기가 제안된 시약 및 반응과 양립할 수 있어야 함을 이해한다. 반응 조건과 양립할 수 없는 치환기는 당업자에게 명백할 것이며, 따라서 대안적인 방법이 제시된다. 실시예를 위한 출발 물질은 상업적으로 입수가능하거나 공지된 물질로부터 표준 방법에 의해 쉽게 제조된다.

[0346] 본 개시내용의 보다 완전한 이해를 용이하게 하기 위해 예가 본원에 제공된다. 다음 예는 본 개시내용의 요지를 만들고 실행하는 예시적인 모드를 설명하는 역할을 한다. 그러나, 본 개시내용의 범위는 단지 예시적인 이러한 예에 개시된 특정 구현예로 제한되는 것으로 해석되어서는 안 된다.

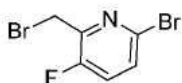
[0347] 약어의 의미는 다음과 같다.

CCl ₄	사염화탄소
EtOAc	에틸 아세테이트
ACN	아세토니트릴
MeOH	메탄올
DCM	디클로로메탄
DIBALH	디이소부틸알루미늄 하이드라이드
EtOH	에탄올
NaBH ₄	나트륨 붕소수화물
NH ₄ Cl	염화암모늄
THF	테트라하이드로퓨란
K ₃ PO ₄	인산칼륨
H ₂	수소
DIEA	N,N-디이소프로필에틸아민
Pd/C	팔라듐-탄소
LDA	리튬 디이소프로필아미드
CsF	세슘 플루오라이드
K ₂ CO ₃	탄산칼륨
XPhOS	2-(2,4,6-트리아이소프로필페닐)페닐)다사이클로헥실포스핀
XPhos.Pd.G2	(SP-4-4)-[2'-아미노[1,1'-바이페닐]-2-일]클로로[다사이클로헥실[2,4',6'-트리스(1-메틸에틸)[1,1'-바이페닐]-2-일]포스핀]팔라듐
Cs ₂ CO ₃	탄산세슘
HCl	염산
HATU	아자벤조트리아졸릴 테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트
DAST	N,N-디에틸아미노)설퍼트리플루오라이드
SOCl ₂	디클로로설폭사이드
HOBT	1-하이드록시벤조트리졸
Pd ₂ (dba) ₃	트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)
Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)
ETCI	1-에틸[3-(디에틸아미노)프로필]카보디이미드
NCS	N-클로로석신이미드
AIBN	아조다이소부티로니트릴
NBS	N-브로모석신이미드
TFA	2,2,2-트리플루오로아세트산
RT	실온
min	분(들)
h	시간(들)
INT	중간체
TLC	박층 크로마토그래피
Prep-TLC	분취 박층 크로마토그래피
Prep-HPLC	분취 고성능 액체 크로마토그래피

[0348]

[0349] 중간체의 합성:

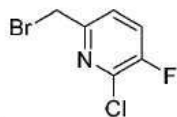
[0350] INT A1: 6-브로모-2-(브로모메틸)-3-플루오로피리딘



[0351]

[0352] CCl₄ (300 mL), NBS (28.49 g, 160.07 mmol) 및 벤조일 과산화물 (5.17 g, 21.34 mmol) 중 6-브로모-3-플루오로-2-메틸피리딘 (20.17 g, 106.15 mmol)의 용액을 환류에서 밤새 질소 하에 교반하였다. 반응을 실온으로 냉각시켰다. 수득한 혼합물에 포화 중탄산나트륨 수용액을 첨가하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축하였다. 수득된 잔류물을 H₂O/CAN으로 용출하는 C18 역상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 6-브로모-2-(브로모메틸)-3-플루오로피리딘 (13.78 g, Y=48%)을 백색 고체로서 얻었다. LCMS (ESI, m/z): 270 [M+H]⁺.

[0353] INT A2: 2-(브로모메틸)-6-클로로-3-플루오로피리딘

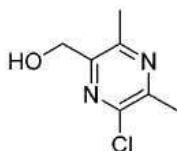


[0354]

[0355] ACN (400 mL), NBS (43.06 g, 241.932 mmol) 및 AIBN(14.10 g, 85.867 mmol) 중 2-클로로-3-플루오로-6-메틸피리딘 (23.55 g, 161.787 mmol)의 용액을 80℃에서 밤새 질소 하에 교반하였다. 반응을 실온으로 냉각시켰다. 혼합물에 포화 중탄산나트륨 수용액을 첨가하고 및 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축하였다. 수득한 잔류물을 H₂O/CAN으로 용출하는 C18 역상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 2-(브로모메틸)-6-클로로-3-플루오로피리딘 (18.72 g, Y=52%)을 황색 오일로서 얻었다. LCMS (ESI, m/z): 224, 226 [M+H]⁺.

[0356] INT A3: 2-(브로모메틸)-6-클로로-3,5-디메틸피라진

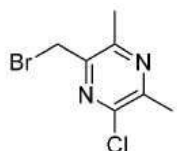
[0357] 단계 1: (6-클로로-3,5-디메틸피라진-2-일)메탄올



[0358]

[0359] 에틸 6-클로로-3,5-디메틸피라진-2-카복실레이트 (0.846 g, 3.941 mmol)을 질소 하에 무수 THF에 용해시켰다. THF 중 중 DIBAL(3.9 mL, 3.900 mmol) 1M의 용액을 -30℃ 내지 -50℃에서 질소 하에 천천히 첨가하였다. 수득한 혼합물을 실온으로 가온되도록 하였다. 완료 후, 반응을 포화 염화암모늄 수용액 (20 mL)로 0 내지 10℃에서에서 켜었다. 생성된 용액을 염수로 희석하고 50 mL의 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축하였다. 수득한 잔류물을 EtOAc/헥산 (0 내지 30%)로 용출하는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 702 mg의 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다. LCMS (ESI, m/z): 173 [M+H]⁺.

[0360] 단계 2: 2-(브로모메틸)-6-클로로-3,5-디메틸피라진

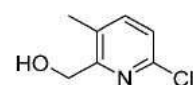


[0361]

[0362] THF (40 mL) 중 (6-클로로-3,5-디메틸피라진-2-일)메탄올 (0.642g, 3.719 mmol), 트리페닐포스핀 (2.986 g, 11.385 mmol)의 용액을 질소 하에 0℃ 내지 10℃로 냉각시켰다. THF (20 mL) 중 NBS (2.085 g, 11.715 mmol)을 상기 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고 2시간 동안 교반하였다. 생성된 용액을 염수로 희석하고 50 mL의 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축하였다. 수득한 잔류물을 EtOAc/헥산 (0 내지 10%)로 용출하는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 559 mg의 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다. LCMS (ESI, m/z): 235, 237 [M+H]⁺.

[0363] INT A4: 2-(브로모메틸)-6-클로로-3-메틸피리딘

[0364] 단계 1: (6-클로로-3-메틸피리딘-2-일)메탄올

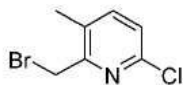


[0365]

[0366] 메탄올 (30 mL) 중 메틸-6-클로로-3-메틸피리딘-2-일메탄올 (2.046 g, 11.023 mmol)의 용액에 NaBH₄ (570 mg, 15.066 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 실온에서 교반하였다. 생성된 용액을 물로 희석

하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축하였다. 수득한 잔류물을 H₂O/CAN으로 용출하는 C18 역상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 (6-클로로-3-메틸피리딘-2-일)메탄올 (1.23 g Y=71%)을 황색 오일로서 얻었다. LCMS (ESI, m/z): 158 [M+H]⁺.

[0367] 단계 2: 2-(브로모메틸)-6-클로로-3-메틸피리딘

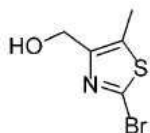


[0368]

[0369] DCM (10 mL) 중 (2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)메탄올 (804 mg, 4.946 mmol)의 용액에 트리브로모포스핀 (2.880 g, 10.640 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 수득한 혼합물을 3시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 용액을 포화 NH₄Cl 수용액으로 켄칭하였다. 수득한 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축하였다. 수득한 잔류물을 H₂O/CAN으로 용출하는 C18 역상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 2-(브로모메틸)-6-클로로-3-메틸피리딘 (326 mg, Y=29%)을 황색 오일로서 얻었다. LCMS (ESI, m/z): 220 [M+H]⁺.

[0370] INT A5: 2-브로모-4-(브로모메틸)-5-메틸티아졸

[0371] 단계 1: (2-브로모-5-메틸티아졸-4-일)메탄올



[0372]

[0373] 메탄올 (100 mL) 및 물 (10mL) 중 메틸 2-브로모-5-메틸티아졸-4-카복실레이트 (5.179g, 21.937 mmol)의 용액에 NaBH₄ (4.474 g, 118.258 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 실온에서 교반하였다. 생성된 용액을 물로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축하였다. 수득한 잔류물을 H₂O/CAN으로 용출하는 C18 역상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 (2-브로모-5-메틸티아졸-4-일)메탄올 (1996 mg, Y=44%)을 황색 오일로서 얻었다. LCMS (ESI, m/z): 208 [M+H]⁺.

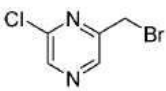
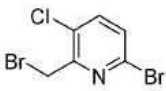
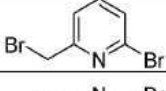
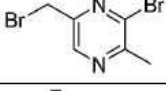
[0374] 단계 2: 2-브로모-4-(브로모메틸)-5-메틸티아졸

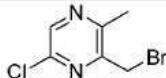


[0375]

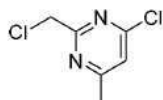
[0376] THF (20 mL) 중 (2-브로모-5-메틸티아졸-4-일)메탄올 (1.70 g, 8.170 mmol)의 용액에 트리페닐포스핀 (2.37 g, 9.036 mmol) 및 탄소 테트라브로마이드 (3.00 g, 9.046 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 실온에서 교반하였다. 생성된 용액을 물로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축하였다. 수득한 잔류물을 H₂O/CAN으로 용출하는 C18 역상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 2-브로모-4-(브로모메틸)-5-메틸티아졸 (890 mg, Y=40%)을 황색 오일로서 얻었다. LCMS (ESI, m/z): 270 [M+H]⁺.

[0377] 다음의 화합물을 상응하는 출발 물질을 사용하여 상기 절차 또는 상기 절차에 대한 변형을 사용하여 합성하였다.

INT A6	
INT A7	
INT A8	
INT A9	
INT A10	
INT A11	

INT A12:	
INT A13	

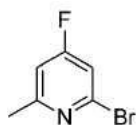
INT A14: 4-클로로-2-(클로로메틸)-6-메틸피리미딘



2-(클로로메틸)-6-메틸피리미딘-4-올 (1.87g, 11.792mmol) 및 옥시염화인 (15 mL)의 혼합물을 80℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물에 포화 중탄산나트륨 수용액을 첨가하여 pH를 7 내지 8로 조정하였다. 수득한 혼합물을 DCM (50 mL)로 추출하였다. 유기층을 염수 (100 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축하였다. 수득한 잔류물을 H₂O/CAN으로 용출하는 C18 역상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 4-클로로-2-(클로로메틸)-6-메틸피리미딘 (1.74 g, Y=83%)을 황색 오일로서 얻었다. LCMS (ESI, m/z): 177 [M+H]⁺.

INT A15: 2-브로모-6-(브로모메틸)-4-플루오로피리딘

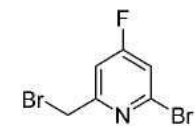
단계 1: 2-브로모-4-플루오로-6-메틸피리딘



피리디늄 플루오라이드 (30 mL) 중 2-브로모-6-메틸피리딘-4-아민 (2.08 g, 11.121 mmol)의 용액에 아질산나트륨 (1.42 g, 20.581 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 55 °C로 가열시키고 3시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 용액을 물로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축하였다. 수득한 잔류물을 H₂O/CAN으로 용출하는 C18 역상 칼

럼 크로마토그래피로 정제하여 2-브로모-4-플루오로-6-메틸피리딘 (669mg, Y=32%)을 황색 오일로서 얻었다. LCMS (ESI, m/z): 190, 192 [M+H]⁺.

[0387] 단계 2: 2-브로모-6-(브로모메틸)-4-플루오로피리딘

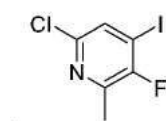


[0388]

INT A1의 합성에 기재된 것과 유사한 절차에 따라, 2-브로모-4-플루오로-6-메틸피리딘 (341 mg, 1.795 mmol)을 적색 오일로서 표제 화합물 (483 g, Y=100%)로 전환하였다. LCMS (ESI, m/z): 270 [M+H]⁺.

[0390] INT A16: 2-(브로모메틸)-6-클로로-4-사이클로프로필-3-플루오로피리딘

[0391] 단계 1: 6-클로로-3-플루오로-4-요오도-2-메틸피리딘

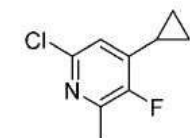


[0392]

THF (30 mL) 중 디이소프로필아민 (13.54 g, 133.809 mmol)의 용액에 헥산 (47 mL, 117.500 mmol) 중 n-부틸리튬 (2.5M)을 -78℃에서 질소 하에 적가하였다. 반응을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. THF (20 mL) 중 6-클로로-3-플루오로-2-메틸피리딘 (10.37 g, 71.241 mmol)의 용액을 -78℃에서 상기 용액에 첨가하였다. 생성된 용액을 -40℃에서 1시간 동안 교반하였다.

[0394] THF (20 mL) 중 요오드 (24.71 g, 97.357 mmol)의 용액을 -78℃에서 첨가하였다. 용액을 -60℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 포화 NH₄Cl 수용액으로 킨칭하였다. 수득한 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축하였다. 수득한 잔류물을 H₂O/CAN으로 용출하는 C18 역상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 6-클로로-3-플루오로-4-요오도-2-메틸피리딘 (13.46g, Y=70%)을 백색 고체로서 얻었다. LCMS (ESI, m/z): 272 [M+H]⁺.

[0395] 단계 2: 6-클로로-4-사이클로프로필-3-플루오로-2-메틸피리딘



[0396]

[0397] 톨루엔 (30 mL) 및 물 (5 mL) 중 6-클로로-3-플루오로-4-요오도-2-메틸피리딘 (2083 mg, 7.673 mmol)의 용액에 사이클로프로필붕산 (1207mg, 14.052mmol), 팔라듐 (II)아세테이트 (353 mg, 1.572 mmol), 트리사이클로헥실포스포늄 테트라플루오로보레이트 (1135 mg, 3.082mmol) 및 K₃PO₄ (6319 mg, 29.769 mmol)을 질소 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 110℃에서 가열시키고 12시간 동안 교반하였다. 반응을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 용액을 물로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축하였다. 수득한 잔류물을 H₂O/CAN으로 용출하는 C18 역상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 6-클로로-4-사이클로프로필-3-플루오로-2-메틸피리딘 (1.30g, Y=91%)을 백색 고체로서 얻었다. LCMS (ESI, m/z): 186 [M+H]⁺.

[0398] 단계 3: 2-(브로모메틸)-6-클로로-4-사이클로프로필-3-플루오로피리딘

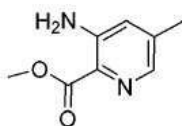


[0399]

[0400] INT A2의 합성에 기재된 것과 유사한 절차에 따라, 6-클로로-4-사이클로프로필-3-플루오로-2-메틸피리딘 (1.30 g, 7.003 mmol)을 황색 오일로서 표제 화합물 (302 mg, Y=16%)로 전환하였다. LCMS (ESI, m/z): 264 [M+H]⁺.

[0401] INT A17: 2-(브로모메틸)-6-클로로-3-플루오로-5-메틸피리딘

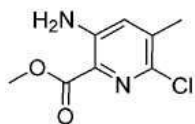
[0402] 단계 1: 메틸 3-아미노-5-메틸피콜리네이트



[0403]

[0404] 12M 염산 수용액 (50 mL) 중 3-아미노-5-메틸피콜리노이트릴 (4.75g, 35.674 mmol)의 용액을 환류에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후, 용매를 증발시켰다. 수득한 잔류물에 메탄올 (100mL) 및 98% 황산 (10 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 24시간 동안 환류하였다. 생성된 용액을 포화 중탄산나트륨 수용액으로 pH를 7 내지 8로 조정하였다. 수득한 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축하여 메틸 3-아미노-5-메틸피콜리네이트 (4.70g, Y=72%)를 황색 고체로서 얻었다. LCMS (ESI, m/z): 167 [M+H]⁺.

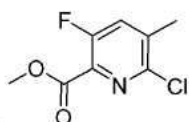
[0405] 단계 2: 메틸 3-아미노-6-클로로-5-메틸피콜리네이트



[0406]

[0407] ACN (100 mL) 중 메틸 3-아미노-5-메틸피콜리네이트 (8.5 g, 51.150 mmol)의 용액에 NCS (9.20 g, 68.897 mmol)을 질소 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 70℃에서 가열시키고 12시간 동안 교반하였다. 반응을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 용액을 물로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 중탄산나트륨 수용액으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축하였다. 수득한 잔류물을 H₂O/CAN으로 용출하는 C18 역상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 메틸 3-아미노-6-클로로-5-메틸피콜리네이트 (6.17g Y=60%)를 황색 고체로서 얻었다. LCMS (ESI, m/z): 201 [M+H]⁺.

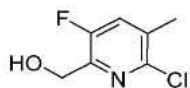
[0408] 단계 3: 메틸 6-클로로-3-플루오로-5-메틸피콜리네이트



[0409]

[0410] INT A15의 합성을 위해 단계 1에 기재된 것과 유사한 절차에 따라, 메틸 3-아미노-6-클로로-5-메틸피콜리네이트 (5.96 g, 29.708 mmol)을 황색 오일로서 표제 화합물 (3.67g, Y=65%)로 전환하였다. LCMS (ESI, m/z): 204 [M+H]⁺.

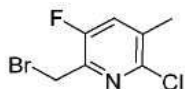
[0411] 단계 4: (6-클로로-3-플루오로-5-메틸피리딘-2-일)메탄올



[0412]

[0413] INT A5의 합성을 위해 단계 4에 기재된 것과 유사한 절차에 따라, 메틸 6-클로로-3-플루오로-5-메틸피리딘네이트 (3.57 g, 18.832 mmol)을 백색 고체로서 표제 화합물 (1.60g, Y=48%)로 전환하였다. LCMS (ESI, m/z): 176 [M+H]⁺.

[0414] 단계 5: 2-(브로모메틸)-6-클로로-3-플루오로-5-메틸피리딘

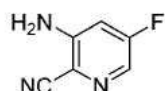


[0415]

[0416] INT A5의 합성을 위해 단계 1에 기재된 것과 유사한 절차에 따라, (6-클로로-3-플루오로-5-메틸피리딘-2-일)메탄올 (1.50 g, 8.543 mmol)을 황색 오일로서 표제 화합물 (1.93 g, Y=95%)로 전환하였다. LCMS (ESI, m/z): 238 [M+H]⁺.

[0417] INT A18: 2-(브로모메틸)-3,5-디플루오로피리딘

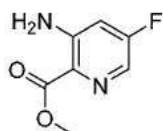
[0418] 단계 1: 3-아미노-5-플루오로피콜리노니트릴



[0419]

[0420] 메탄올 (250 mL) 중 5-플루오로-3-니트로피콜리노니트릴 (20.01 g, 119.751 mmol)의 용액을 질소로 퍼징하고 H₂로 가압하였다. 용액에 Pd/C(9.23 g, 86.732 mmol)을 첨가하고 16시간 동안 교반하였다. 완료 후, 혼합물을 여과하고 메탄올 (200 mLx 3)로 필터 케이크를 세척하였다. 여액을 감압 하에서 제거하여 3-아미노-5-플루오로피콜리노니트릴 (15.42 g, 94%)를 황색 고체로서 얻었다. LCMS (ESI, m/z): 138 [M+H]⁺.

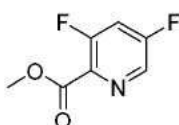
[0421] 단계 2: 메틸 3-아미노-5-플루오로피콜리네이트



[0422]

[0423] 12M 염산 수용액 (250mL) 중 3-아미노-5-플루오로피콜리노니트릴 (17.49g, 127.558 mmol)의 용액을 24시간 동안 환류하였다. 완료 후, 용매를 증발시켰다. 수득한 잔류물에 메탄올 (300mL) 및 98%황산 (60mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 24시간 동안 환류한 후, 이를 실온으로 냉각시켰다. 생성된 용액에 포화 중탄산나트륨 수용액을 첨가하여 pH를 7 내지 8로 조정하였다. 수득한 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축하여 메틸 3-아미노-5-플루오로피콜리네이트 (16.60 g, Y=76%)를 황색 고체로서 얻었다. LCMS (ESI, m/z): 171 [M+H]⁺.

[0424] 단계 3: 메틸-3,5-디플루오로피콜리네이트

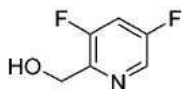


[0425]

[0426] 피리디늄 플루오라이드 (220 mL) 중 메틸 3-아미노-5-플루오로피콜리네이트 (16.60g, 97.566 mmol)의 용액에 아질산나트륨 (13.87 g, 201.028 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 55 °C로 가열시키고 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 용액을 물로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 무수 황

산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축하였다. 수득한 잔류물을 H₂O/CAN으로 용출하는 C18 역상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 메틸-3,5-디플루오로피콜리네이트 (10.86g, Y=64%)을 황색 오일로서 얻었다. LCMS (ESI, m/z): 174 [M+H]⁺.

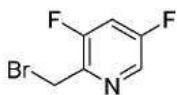
[0427] 단계 4: (3,5-디플루오로피리딘-2-일)메탄올



[0428]

[0429] 메탄올 (100 mL) 및 물 (20mL) 중 메틸-3,5-디플루오로피콜리네이트 (10.86 g, 62.732 mmol)의 용액에 NaBH₄ (7.39 g, 195.335 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 3시간 동안 실온에서 교반하였다. 생성된 용액을 물로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축하였다. 수득한 잔류물을 H₂O/CAN으로 용출하는 C18 역상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 (3,5-디플루오로피리딘-2-일)메탄올 (8.19g Y=90%)을 황색 오일로서 얻었다. LCMS (ESI, m/z): 146 [M+H]⁺.

[0430] 단계 5: 2-(브로모메틸)-3,5-디플루오로피리딘

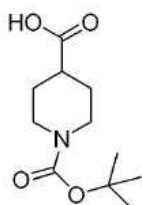


[0431]

[0432] INT A5의 합성을 위해 단계 2에 기재된 것과 유사한 절차에 따라, (3,5-디플루오로피리딘-2-일)메탄올 (8.19 g, 56.441 mmol)을 황색 오일로서 표제 화합물 (9.16 g, Y=78%)로 전환하였다. LCMS (ESI, m/z): 208, 210 [M+H]⁺.

[0433] INT B1: 디-tert-부틸-피페리딘-1,4-디카복실레이트

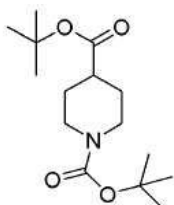
[0434] 단계 1: 1-(tert-부톡시카보닐)피페리딘-4-카복실산



[0435]

[0436] 메탄올 (90 mL) 및 물 (30 mL) 중 1-(tert-부틸)4-메틸 피페리딘-1,4-디카복실레이트 (4.95 g, 20.35 mmol), THF (90 mL)의 용액에 수산화리튬 (2.39 g, 99.715 mmol)을 첨가하였다. 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 수득한 혼합물을 1N HCl 수용액으로 pH를 5로 조정하고, 에틸 아세테이트 (500 mL)로 추출하고 염수로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축하여 1-(tert-부톡시카보닐)피페리딘-4-카복실산 (4.55 g, 조물질)을 백색 고체로서 얻었다. 조 생성물을 직접적으로 추가 정제없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS (ESI, m/z): 230 [M+H]⁺.

[0437] 단계 2: 디-tert-부틸 피페리딘-1,4-디카복실레이트



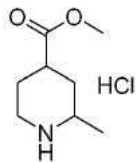
[0438]

[0439] tert-부탄올 (50 mL) 중 1-(tert-부톡시카보닐)피페리딘-4-카복실산 (4.55 g, 조물질), 4-디메틸아미노피리딘 (0.64 g, 5.24 mmol) 및 디-tert-부틸 디카보네이트 (9.02 g, 41.33 mol)의 용액을 실온에서 밤새 교반하였다.

반응 용액을 30℃로 가열시키고 밤새 교반하였다. 용매를 증발 제거하였다. 수득한 잔류물을 EtOAc/헥산 (0 내지 10%)로 용출하는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 디-tert-부틸 피페리딘-1,4-디카복실레이트 (5.23 g, Y=92%)을 백색 고체로서 얻었다 LCMS (ESI, m/z): 286 [M+H]⁺.

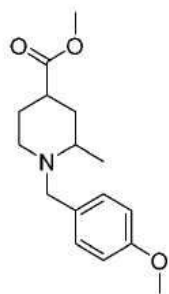
INT B2: 디-tert-부틸 (2R,4R)-2-메틸피페리딘-1,4-디카복실레이트

단계 1: 메틸 2-메틸피페리딘-4-카복실레이트 하이드로클로라이드



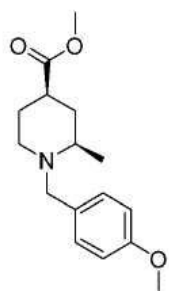
메틸 2-클로로-6-메틸피리딘-4-카복실레이트 (99.10 g, 533.924 mmol), 백금 디옥사이드 (10.46 g, 46.064 mmol) 및 아세트산 (1.0 L)의 용액을 질소로 퍼징하고 H₂로 가압하였다. 반응 혼합물을 65℃에서 24시간 동안 가열하였다. 완료 후, 반응 용액을 여과하고 여액을 감압 하에서 제거하였다. 수득한 잔류물에 메틸 tert-부틸 에테르 (1 L)을 첨가하고 실온에서 교반하였다. 생성된 고체를 메틸 tert-부틸 에테르 (2×500 mL)로 린스하고, 수집하고 진공 하에 건조시켜 표제 화합물을 백색 고체 (101.70 g)로서 제공하였다. LCMS (ESI, m/z): 158 [M+H]⁺.

단계 2: 메틸-1-(4-메톡시벤질)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트



ACN (1.2 L) 중 메틸 2-메틸피페리딘-4-카복실레이트 (99.62g, 514.379 mmol), 탄산칼륨 (284.360 g, 2.058 mol)의 용액을 2시간 동안 환류하였다. 반응을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 용액에 4-메톡시벤질 클로라이드 (80.556 g, 514.379 mmol)을 적가하고 밤새 교반하였다. 완료 후, 혼합물을 여과하고 여액을 감압 하에서 제거하였다. 잔류물을 EtOAc에 용해시키고 4N HCl 수용액을 첨가하여 pH를 1로 조정하였다. 유기층을 분리하고, 포화 중탄산나트륨 수용액 및 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축하였다. 수득한 잔류물을 H₂O/CAN으로 용출하는 C18 역상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 메틸 1-(4-메톡시벤질)-2-메틸-피페리딘-4-카복실레이트 (113.09 g)를 황색 오일로서 얻었다. LCMS (ESI, m/z): 278 [M+H]⁺.

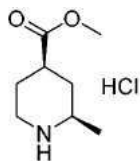
단계 3: 메틸(2R,4R)-1-(4-메톡시벤질)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트



메틸 1-(4-메톡시벤질)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트 (36.67 g)의 2개의 거울상이성질체를 키랄 크로마토그래피를 사용하여 분리하였다. 고정상: CHIRALPAK IA, 칼럼 크기: 0.46 cm I.D. × 15 cm L, 이동상: n-헥산

/EtOH:0.1%DIEA=75/25 (V/V), 유량: 1.0 mL/min, 파장 길이: UV 210nm, 온도: 25 ℃. 제1 용리된 거울상이성질체를 표제 화합물로서 수집하였다 (20.01 g, 54.67% 수율; R_r =2.615 min; LCMS (ESI, m/z): 278 [M+H]⁺), 제2 용리된 거울상이성질체를 수집하여 15.88 g을 얻었다, R_r =4.449 min; LCMS (ESI, m/z): 278 [M+H]⁺.

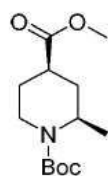
[0450] **단계 4: 메틸-(2R,4R)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트-하이드로클로라이드**



[0451]

[0452] 메탄올 (500 mL) 중 메틸(2R,4R)-1-(4-메톡시 벤질)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트 (50.75g, 182.977 mmol)의 용액에 Pd/C(10.44 g, 98.102 mmol)을 첨가하고, 질소로 퍼징하고 H₂로 가압하였다. 혼합물을 45 ℃로 가열시키고 16시간 동안 교반하였다. 완료 후, 수득한 혼합물을 여과하고 필터 케이크를 메탄올 (200 mL×3)로 세척하였다. 여액을 수집하고 감압 하에서 제거하였다. 수득한 잔류물에 4M HCl/에틸 아세테이트를 첨가하고 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 고체를 수집하였다. 필터 케이크를 에틸 아세테이트로 린스하고 진공 하에 건조시켜 메틸 (2R,4R)-2-메틸 피페리딘-4-카복실레이트 하이드로클로라이드 (32.97 g, Y=93%)을 백색 고체로서 얻었다. LCMS (ESI, m/z): 158 [M+H]⁺.

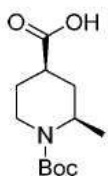
[0453] **단계 5: 1-(tert-부틸)-4-메틸 (2R,4R)-2-메틸피페리딘-1,4-디카복실레이트**



[0454]

[0455] DCM (500 mL) 중 (2R,4R)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트 하이드로클로라이드 (32.87 g, 169.721 mmol), N, N-디이소프로필에틸아민 (102.58 g, 793.702 mmol), N-(4-피리딜)디메틸아민 (3.14 g, 25.703 mmol) 및 디-tert-부틸 디카보네이트 (56.31 g, 258.011 mmol)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 용액을 물로 희석하고 DCM으로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축하였다. 수득한 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (용리액: 0 내지 100%헥산/DCM)로 정제하여 1-(tert-부틸)4-메틸 (2R,4R)-2-메틸피페리딘-1,4-디카복실레이트 (37.11 g, Y=84.97%)을 황색 오일로서 얻었다. LCMS (ESI, m/z): 258 [M+H]⁺.

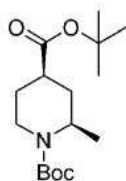
[0456] **단계 6: (2R,4R)-1-(tert-부톡시카보닐)-2-메틸피페리딘-4-카복실산**



[0457]

[0458] THF (260 mL) 및 물 (130 mL) 중 1-(tert-부틸)4-메틸 (2R,4R)-2-메틸피페리딘-1,4-디카복실레이트 (37.11 g, 144.214 mmol)의 혼합물에 수산화리튬 (16.95 g, 707.775 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 용액에 1N HCl 수용액을 첨가하여 pH를 3 내지 4로 조정하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 및 감압 하에서 농축하여 (2R,4R)-1-(tert-부톡시카보닐)-2-메틸 피페리딘-4-카복실산 (39.5 g, 조물질)을 황색 오일로서 얻었다. LCMS (ESI, m/z): 244 [M+H]⁺.

[0459] 단계 7: 디-tert-부틸-(2R,4R)-2-메틸피페리딘-1,4-디카복실레이트



[0460]

[0461] tert-부탄올 (400 mL) 중 (2R,4R)-1-(tert-부톡시카보닐)-2-메틸피페리딘-4-카복실산 (39.5 g, 조물질), N-(4-피리딜)-디메틸아민 (4.84 g, 39.618 mmol) 및 디-tert-부틸-디-카보네이트 (63.94 g, 292.972 mmol)의 용액을 실온에서 밤새 질소 하에 교반하였다. 완료 후, 생성된 용액을 물로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 및 감압 하에서 농축하였다. 수득한 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (용리액: 0 내지 10%에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 디-tert-부틸 (2R,4R)-2-메틸피페리딘-1,4-디-카복실레이트 (35.7 g, Y=73%)을 백색 고체로서 얻었다. LCMS (ESI, m/z): 300 [M+H]⁺.

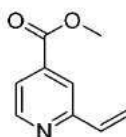
[0462] 다음의 화합물을 상응하는 출발 물질로 상기 절차를 사용하여 합성하였다.

INT B3	
INT B4	

[0463]

[0464] INT B5: 메틸 1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-에틸피페리딘-4-카복실레이트

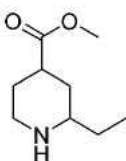
[0465] 단계 1: 메틸 2-비닐이소니코티네이트



[0466]

[0467] 1,4-디옥산 (60 mL) 중 메틸 2-브로모이소니코티네이트 (3.05 g, 14.12 mmol)의 용액에 트리부틸 (비닐)스탄난 (7.44 g, 23.46 mmol), 테트라키스 (트리페닐포스핀)팔라듐 (1.72 g, 1.49 mmol) 및 불소화세슘 (4.37 g, 28.77 mmol)을 질소 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 4시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 수득한 혼합물을 에틸 아세테이트 (50 mL)로 희석하고 여과하였다. 여액을 감압 하에서 농축하였다. 수득한 잔류물을 에틸 아세테이트/헥산 (10% 내지 30%)로 용출하는 실리카겔상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 메틸 2-비닐이소니코티네이트 (1.65 g)를 밝은 황색 오일로서 얻었다. LCMS (ESI, m/z): 164 [M+H]⁺.

[0468] 단계 2: 메틸 2-에틸피페리딘-4-카복실레이트

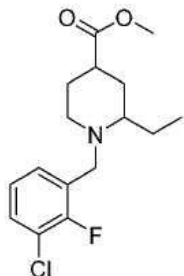


[0469]

[0470] HOAc (30 mL) 중 메틸 2-비닐이소니코티네이트 (1.65 g, 10.11 mmol)의 용액에 PtO₂ (0.48 g, 2.11 mmol)을

첨가하였다. 혼합물을 질소로 퍼징하고 H₂로 가압하였다. 반응 혼합물을 65℃에서 16시간 동안 교반하였다. 수득한 혼합물을 실온으로 냉각시키고 여과하였다. 필터 케이크를 HOAc (3×50 mL)로 세척하고 여액을 진공 하에 농축하여 조 메틸 2-에틸피페리딘-4-카복실레이트 (1.83 g)를 밝은 황색 오일로서 얻었다. LCMS (ESI, m/z): 172 [M+H]⁺.

[0471] **단계 3: 메틸 1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-에틸피페리딘-4-카복실레이트**

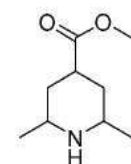


[0472]

[0473] ACN (30 mL) 중 메틸 2-에틸피페리딘-4-카복실레이트 (1.83 g, 10.50 mmol)의 용액에 K₂CO₃ (4.65 g, 33.65 mmol) 및 1-(브로모메틸)-3-클로로-2-플루오로벤젠 (3.05 g, 13.06 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 수득한 혼합물을 에틸 아세테이트 (50 mL)로 희석하고 여과하였다. 필터 케이크를 에틸 아세테이트 (3×50 mL)로 세척하고 여액을 진공 하에 농축하였다. 수득한 잔류물을 에틸 아세테이트/헥산 (0% 내지 30%)로 용출하는 실리카겔상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 메틸 1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-에틸피페리딘-4-카복실레이트 (2.36 g)를 무색 오일로서 얻었다. LCMS (ESI, m/z): 314 [M+H]⁺.

[0474] **INT B6: 메틸 1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2,6-디메틸피페리딘-4-카복실레이트**

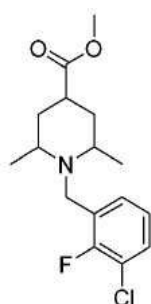
[0475] **단계 1: 메틸 2, 6-디메틸피페리딘-4-카복실레이트**



[0476]

[0477] 아세트산 (20 mL) 중 메틸 2, 6-디메틸이소니코티네이트 (1.92g, 11.623mmol), 백금 디옥사이드 (236 mg, 1.039 mmol)의 용액을 질소로 퍼징하고 H₂로 가압하였다. 반응 혼합물을 65℃에서 24시간 동안 가열하였다. 완료 후, 수득한 혼합물을 여과하고 여액을 감압 하에서 제거하였다. 수득한 잔류물에 메틸 tert-부틸 에테르 (20 mL)을 첨가하고 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 고체를 수집하고 진공에서 건조하여 메틸-2,6-디메틸-피페리딘-4-카복실레이트 (1.72 g Y=94%)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI, m/z): 172 [M+H]⁺.

[0478] **단계 2: 메틸 1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2,6-디메틸피페리딘-4-카복실레이트**

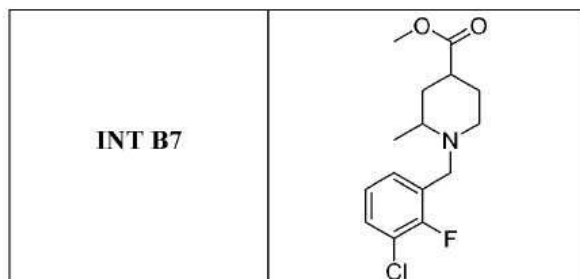


[0479]

[0480] 아세트니트릴 (30ml) 중 메틸 2-메틸피페리딘-4-카복실레이트 (520 mg, 3.037mmol)의 용액에 1-(브로모메틸)-3-클로로-2-플루오로벤젠 (830mg, 3.714mmol) 및 K₂CO₃ (1.26g, 9.117mmol)을 실온에서 첨가하였다. 수득한 혼합물을 3시간 동안 실온에서 교반한 후, 이를 여과하였다. 여액을 감압 하에서 제거하였다. 수득한 잔류물을

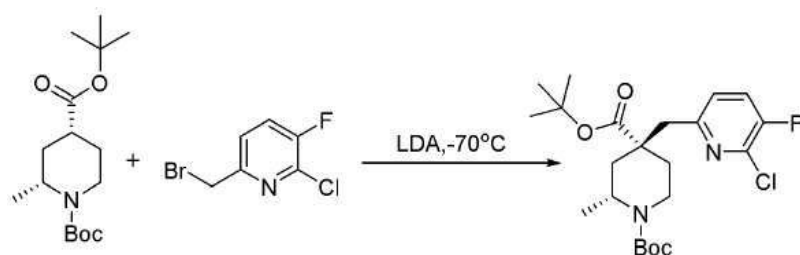
H₂O/CAN으로 용출하는 C18 역상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 메틸-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2,6-디메틸-피페리딘-4-카복실레이트 (500 mg Y=52%)을 황색 오일로서 얻었다. LCMS (ESI, m/z): 314 [M+H]⁺.

[0481] 다음의 화합물을 상응하는 출발 물질로 상기 절차를 사용하여 합성하였다.



[0482]

[0483] INT C1: 디-tert-부틸 (2R,4R)-4-((6-클로로-5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2 메틸피페리딘-1,4-디카복실레이트

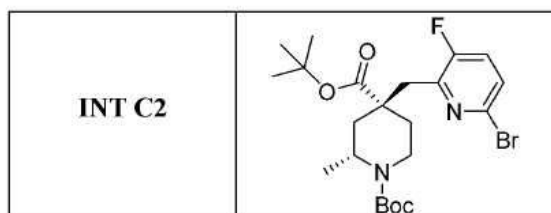


[0484]

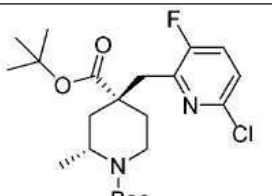
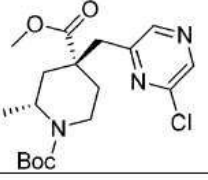
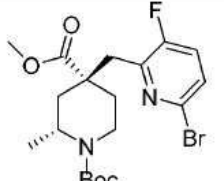
[0485] THF (2 ml) 중 디이소프로필아민 (928 mg, 9.171 mmol)의 용액을 질소 하에 -70 내지 80℃에서로 냉각시켰다. THF (4.0 ml, 10 mmol) 중 n-부틸 리튬 2.5 M을 첨가하고 생성된 용액을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 그 다음 THF (4 ml) 중 INT B2 (1.28 g, 4.275 mmol)의 용액을 천천히 첨가하고 반응을 -50℃ 내지 -70℃에서 1시간 동안 교반하였다.

[0486] INT A2의 용액 (1094 mg, 4.874 mmol)을 상기 용액에 첨가하고 반응 용액을 -70℃ 내지 내지 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 완료 후, 생성된 용액을 포화 염화암모늄 수용액 (50 mL)으로 켄칭하고 EtOAc (100 ml × 3)로 추출하였다. 유기층을 감압 하에서 농축하였다. 수득한 잔류물을 H₂O/ACN으로 용출하는 C18 역상 크로마토그래피로 정제하여 879 mg의 표제 화합물. LCMS (ESI, m/z): 443 [M+H]⁺.

[0487] 다음의 화합물을 상응하는 출발 물질로 상기 절차를 사용하여 합성하였다.

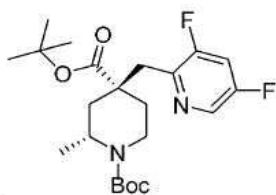


[0488]

INT C3	
INT C4	
INT C5	

INT C6: 디-*tert*-부틸 (2*R*,4*R*)-4-((6-클로로-3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-1,4-디카복실레이트

단계 1: 디-*tert*-부틸-(2*R*,4*R*)-4-((3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸)-2-메틸-피페리딘-1,4-디카복실레이트



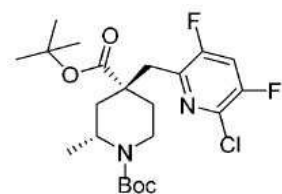
INT C1의 합성에 기재된 것과 유사한 절차에 따라, INT A18 (5.62 g, 27.019 mmol) 및 INT B2 (5.98 g, 19.973 mmol)을 황색 오일로서 표제 화합물 (7.47 g, Y=88%)로 전환하였다. MS: 427 [M+H]⁺.

단계 2: 2-(((2*R*,4*R*)-1,4-비스 (tert-부톡시카보닐)-2-메틸피페리딘-4-일)메틸)-3,5-디플루오로피리딘-1-옥사이드



DCM (60 mL) 중 디-*tert*-부틸 (2*R*,4*R*)-4-((3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸)-2-메틸-피페리딘-1,4-디카복실레이트 (7.47 g, 17.515 mmol)의 용액에 *m*-클로로퍼옥시벤조산 (6.12 g, 35.465 mmol)을 0°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 4시간 동안 실온에서 교반하였다. 생성된 용액을 물로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축하였다. 수득한 잔류물을 H₂O/CAN으로 용출하는 C18 역상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 2-(((2*R*,4*R*)-1,4-비스 (tert-부톡시카보닐)-2-메틸피페리딘-4-일)메틸)-3,5-디플루오로피리딘-1-옥사이드 (2.06 g Y=27%)을 황색 오일로서 얻었다. MS: 443 [M+1]⁺.

단계 3: 디-*tert*-부틸-(2*R*,4*R*)-4-((6-클로로-3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-1,4-디카복실레이트



[0498]

[0499]

DMF (10 mL) 중 2-(((2R,4R)-1,4-비스 (tert-부톡시카보닐)-2-메틸피페리딘-4-일)메틸)-3,5-디플루오로피리딘 1-옥사이드 (2.06 g, 4.656 mmol)의 용액에 옥시염화인 (6.41 g, 41.805 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 4시간 동안 실온에서 교반하였다. 생성된 용액을 물로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축하였다. 수득한 잔류물을 H₂O/CAN으로 용출하는 C18 역상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 디-tert-부틸-(2R,4R)-4-((6-클로로-3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-1,4-디카복실레이트 (1.23 g Y=57%)을 황색 오일로서 얻었다. MS: 461 [M+1]⁺.

[0500]

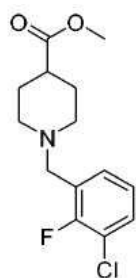
실시예 1

[0501]

1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산

[0502]

단계 1: 메틸 1-(3-클로로-2-플루오로벤질)피페리딘-4-카복실레이트



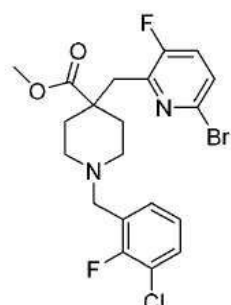
[0503]

[0504]

ACN (10 mL) 중 메틸 피페리딘-4-카복실레이트 (1.04 g, 7.26 mmol)의 용액에 K₂CO₃ (3.15 g, 22.79 mmol) 및 1-(브로모메틸)-3-클로로-2-플루오로벤젠 (1.91 g, 8.55 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (50 mL)로 희석하고 여과하였다. 필터 케이크를 에틸 아세테이트 (3×50 mL)로 세척하고 여액을 조합하고 감압 하에서 농축하였다. 수득한 잔류물을 (에틸 아세테이트/헥산, 0%-30%)을 갖는 실리카겔상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 메틸 1-(3-클로로-2-플루오로벤질)피페리딘-4-카복실레이트 (1.69 g)를 무색 오일로서 얻었다. LCMS (ESI, m/z): 286 [M+H]⁺.

[0505]

단계 2: 메틸 4-((6-브로모-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로-벤질)피페리딘-4-카복실레이트



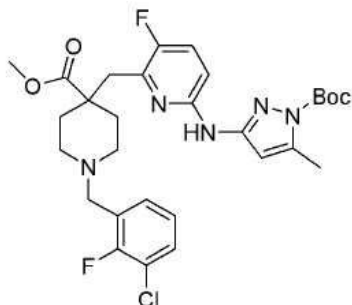
[0506]

[0507]

THF (15 mL) 중 메틸 1-(3-클로로-2-플루오로벤질)피페리딘-4-카복실레이트 (1.18 g, 4.13 mmol)의 용액을 질소 하에 -70℃로 냉각한 후, 헥산 중 LDA (2M, 5 mL)을 적가하였다. 반응 혼합물을 -70℃에서 30분 동안 교반하였다. THF (5 mL) 중 INT A1 (1.43 g, 5.32 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 -70℃에서 90분 동안 교반한 후, 이를 포화 염화암모늄 수용액 (20 mL)로 킬링하고 에틸 아세테이트(3×50 mL)로 추출하였다.

[0508] 조합된 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축하였다. 수득한 잔류물을 에틸 아세테이트/헥산 (0% 내지 30)를 갖는 실리카겔상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 메틸 4-((6-(6-브로모-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-피페리딘-4-카복실레이트 (480 mg)를 밝은 황색 오일로서 얻었다. LCMS (ESI, m/z): 473 [M+H]⁺.

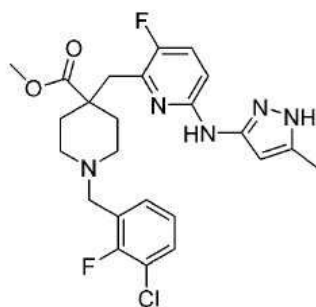
[0509] **단계 3: 메틸 4-((6-((1-(tert-부톡시카보닐)-5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)피페리딘-4-카복실레이트**



[0510]

[0511] 1,4-디옥산 (10 mL) 중 메틸 4-((6-(6-브로모-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)피페리딘-4-카복실레이트 (201 mg, 0.42 mmol)의 용액에 tert-부틸 3-아미노-5-메틸-1H-피라졸-1-카복실레이트 (95 mg, 0.48 mmol), Xphos. Pd. G2 (39 mg, 0.05 mmol), Xphos (25 mg, 0.057 mmol) 및 Cs₂CO₃ (282 mg, 0.87 mmol)을 질소 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 110℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 물 (50 mL)에 부었다. 수득한 혼합물을 에틸 아세테이트(3×50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 감압 하에서 농축하고 수득한 잔류물을 (에틸 아세테이트/헥산=10% 내지 50%)를 갖는 실리카겔상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 메틸 4-((6-((1-(tert-부톡시카보닐)-5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)피페리딘-4-카복실레이트 (79 mg)를 황백색 고체로서 얻었다. LCMS (ESI, m/z): 590 [M+H]⁺.

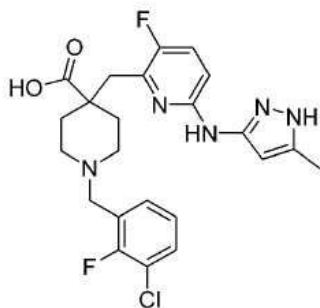
[0512] **단계 4: 메틸 1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실레이트**



[0513]

[0514] DCM (5 mL) 중 메틸 4-((6-((1-(tert-부톡시카보닐)-5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)피페리딘-4-카복실레이트 (79 mg, 0.13 mmol)의 용액에 TFA (5 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 이를 포화 NaHCO₃ 수용액 (20 mL)로 켄칭하였다. 혼합물을 DCM (20 mL)로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 여액을 진공 하에 농축하여 메틸 1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실레이트 (68 mg)를 밝은 황색 고체로서 얻었다. LCMS (ESI, m/z): 490 [M+H]⁺.

[0515] **단계 5: 1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산**



[0516]

[0517]

MeOH(3 mL) 및 물 (1 mL) 중 메틸 1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실레이트 (68 mg, 0.13 mmol)의 용액에 수산화나트륨 (46 mg, 1.15 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 70℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 감압 하에서 농축하였다. 수득한 잔류물에 염산 수용액을 첨가하여 pH=6 내지 7로 조정하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(3×20 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 감압 하에서 농축하였다. 수득한 잔류물을 prep-HPLC로 정제하여 1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산 (38 mg)를 황백색 고체로서 얻었다. LCMS (ESI, m/z): 476 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.72 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 6.4, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.41 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.97-2.89 (m, 2H), 2.89 (s, 2H), 2.30-2.11 (m, 5H), 1.79 (t, J=12.5, 2H).

[0518]

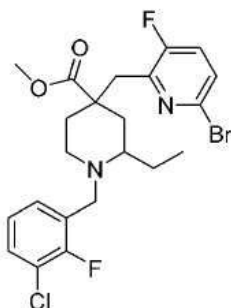
실시예 2

[0519]

1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-에틸-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산

[0520]

단계 1: 메틸 4-((6-브로모-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로-벤질)-2-에틸 피페리딘-4-카복실레이트



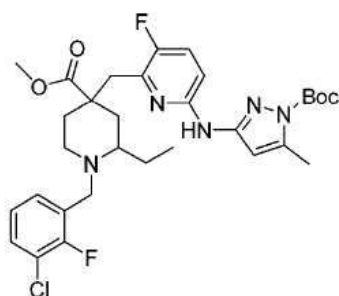
[0521]

[0522]

실시예 1의 합성을 위해 단계 2에 기재된 것과 유사한 절차에 따라, INT B5 (1.10 g, 3.51 mmol) 및 INT A1 (1.19 g, 4.43 mmol)을 밝은 황색 오일로서 표제 화합물 (1.07 g)로 전환하였다. LCMS (ESI, m/z): 501 [M+H]⁺.

[0523]

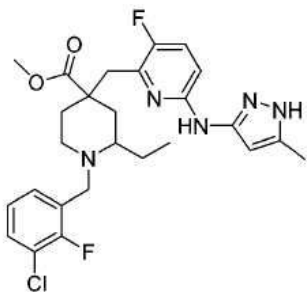
단계 2: 메틸 4-((6-((1-(tert-부톡시카보닐)-5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-에틸피페리딘-4-카복실레이트



[0524]

[0525] 실시예 1의 합성을 위해 단계 3에 기재된 것과 유사한 절차에 따라, 메틸 4-((6-브로모-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-에틸피페리딘-4-카복실레이트 (208 mg, 0.41 mmol)을 무색 오일로서 표제 화합물 (201 mg)로 전환하였다. LCMS (ESI, m/z): 618 [M+H]⁺.

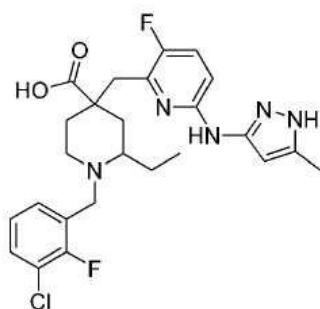
[0526] 단계 3: 메틸 1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-에틸-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실레이트



[0527]

[0528] 실시예 1의 합성을 위해 단계 4에 기재된 것과 유사한 절차에 따라, 메틸 4-((6-((1-(tert-부톡시카보닐)-5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-에틸피페리딘-4-카복실레이트 (201 mg, 0.33 mmol)을 밝은 황색 고체로서 표제 화합물 (170 mg)로 전환하였다. LCMS (ESI, m/z): 518 [M+H]⁺.

[0529] 단계 4: 1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-에틸-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산



[0530]

[0531] 실시예 1의 합성을 위해 단계 5에 기재된 것과 유사한 절차에 따라, 메틸 1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-에틸-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실레이트 (170 mg, 0.33 mmol)을 황백색 고체로서 표제 화합물 (23 mg)로 전환하였다. LCMS (ESI, m/z): 504 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.73-7.67 (m, 1H), 7.64-7.47 (m, 2H), 7.38-7.31 (m, 1H), 6.92-6.88 (m, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.75-3.67 (m, 1H), 3.53-3.36 (m, 3H), 3.27-3.04 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.31-2.05 (m, 3H), 1.91-1.77 (m, 2H), 1.09 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0532] 실시예 3

[0533] 1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2,6-디메틸피페리딘-4-카복실산

[0534] 단계 1: 메틸 4-((6-브로모-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2,6-디메틸피페리딘-4-카복실레이트



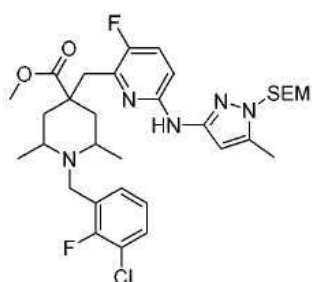
[0535]

[0536]

실시에 1의 합성을 위해 단계 2에 기재된 것과 유사한 절차에 따라, INT B6 (604mg, 1.929mmol)을 황색 오일로 서 표제 화합물 (443 mg, Y=46%)로 전환하였다. LCMS (ESI, m/z): 503 [M+H]⁺.

[0537]

단계 2: 메틸 1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1-((2-(트리메틸실릴)-에톡시)메틸)-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2,6-디메틸피페리딘-4-카복실레이트



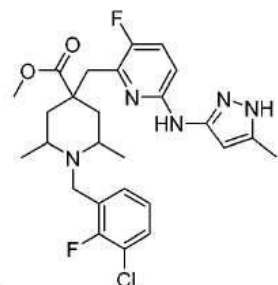
[0538]

[0539]

1,4-디옥산 (20 ml) 중 메틸-4-((6-브로모-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2,6-디메틸피페리딘-4-카복실레이트 (391 mg, 0.779 mmol)의 용액에 5-메틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-3-아민 (328 mg, 1.443 mmol), XPhos. Pd. G2 (98 mg, 0.125 mmol), Xphos (121 mg, 0.254 mmol) 및 Cs₂CO₃ (570 mg, 1.749 mmol)을 질소 하에 첨가하였다. 혼합물을 110℃에서 가열시키고 5시간 동안 교반하였다. 반응을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 용액을 물로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축하였다. 수득한 잔류물을 H₂O/CAN으로 용출하는 C18 역상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 메틸 1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2,6-디메틸피페리딘-4-카복실레이트 (295 mg, Y=58%)을 황색 오일로 얻었다. LCMS (ESI, m/z): 648 [M+H]⁺.

[0540]

단계 3: 메틸-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2,6-디메틸피페리딘-4-카복실레이트



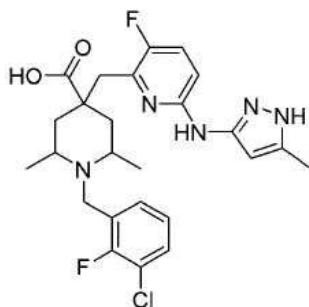
[0541]

[0542]

DCM (1 mL) 중 메틸 1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2,6-디메틸피페리딘-4-카복실레이트 (295mg, 0.455mmol)의 용액에 TFA (10 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 이를 포화 중탄산나트륨 용액 (50 mL)로 켄칭하였다. 그 다음 수득한 혼합물을 DCM (50 mL)로 추출하였다. 유기층을 염수 (100 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축하였다. 수득한 잔류물을 H₂O/CAN으로 용출하는 C18 역상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 메틸-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-

1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2,6-디메틸피페리딘-4-카복실레이트 (171 mg, Y= 73%)을 황색 오일로
서 얻었다. LCMS (ESI, m/z): 518 [M+H]⁺.

[0543] 단계 4: 1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-
2,6-디메틸피페리딘-4-카복실산



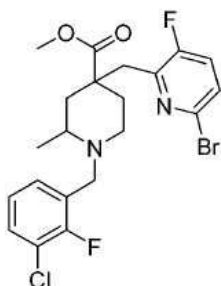
[0544]

[0545] 실시예 1의 합성을 위해 단계 5에 기재된 것과 유사한 절차에 따라, 메틸-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-
((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2,6-디메틸피페리딘-4-카복실레이트 (97
mg, 0.187 mmol)을 백색 고체로서 표제 화합물 (15 mg)로 전환하였다. LCMS (ESI, m/z): 504 [M+H]⁺. ¹H NMR
(400 MHz, DMSO) δ 9.07 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.17 (s, 1H),
4.03 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 2.78 (s, 1H), 2.67 (s, 1H), 2.43 (s, 1H), 2.33 (s, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.05
(d, J = 12.7 Hz, 2H), 1.24 (s, 3H), 0.86 (d, J = 5.7 Hz, 3H).

[0546] 실시예 4

[0547] 1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-(티아졸-2-일아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복
실산

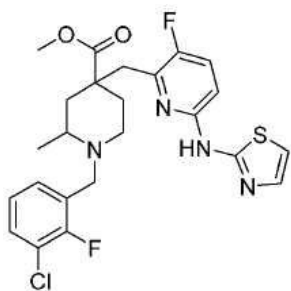
[0548] 단계 1: 메틸 4-((6-브로모-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸피페리딘-4-카복
실레이트



[0549]

[0550] 실시예 1의 합성을 위해 단계 2에 기재된 것과 유사한 절차에 따라, INT B7 (2.12 g, 4.963 mmol) 및 INT A1
(1.52 g, 6.802 mmol)을 황색 오일로서 표제 화합물 (904 mg)로 전환하였다. LCMS (ESI, m/z): 467, 469
[M+H]⁺.

[0551] 단계 2: 메틸 1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-(티아졸-2-일아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피
페리딘-4-카복실레이트



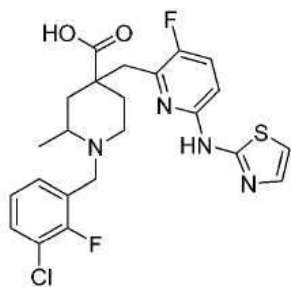
[0552]

[0553]

1,4-디옥산 (5 mL) 중 메틸 4-((6-브로모-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트 (151 mg, 0.31 mmol)의 용액에 티아졸-2-아민 (53 mg, 0.53 mmol), 트리스 (디벤질리텐 아세톤)디팔라듐 (157 mg, 0.17 mmol), brettphos (99 mg, 0.18 mmol) 및 Cs₂CO₃ (346 mg, 1.06 mmol)을 질소 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 110℃에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 물 (50 mL)에 부었다. 혼합물을 에틸 아세테이트(3×50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 감압 하에서 농축하였다. 수득한 잔류물을 (에틸 아세테이트/헥산 =20% 내지 100%)를 갖는 실리카겔상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 메틸 1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-(티아졸-2-일아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트 (130 mg)를 밝은 황색 고체로서 얻었다. LCMS (ESI, m/z): 507 [M+H]⁺.

[0554]

단계 3: 1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-(티아졸-2-일아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산



[0555]

[0556]

실시예 1의 합성을 위해 단계 5에 기재된 것과 유사한 절차에 따라, 메틸 1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-(티아졸-2-일아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트 (130 mg, 0.26 mmol)을 밝은 황색 고체로서 표제 화합물 (14 mg)로 전환하였다. LCMS (ESI, m/z): 493 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.75-7.67 (m, 1H), 7.63-7.53 (m, 2H), 7.46 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.41-7.30 (m, 1H), 7.11-7.01 (m, 2H), 4.40 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 4.04-3.90 (m, 1H), 3.66-3.36 (m, 4H), 2.43-2.19 (m, 2H), 2.11-19.2 (m, 2H), 1.63 (s, 3H).

[0557]

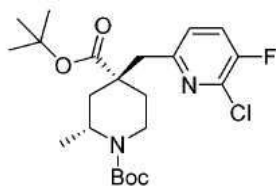
실시예 5

[0558]

(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((5-플루오로-6-((3-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산

[0559]

단계 1: 디-tert-부틸-(2R,4R)-4-((6-클로로-5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-1,4-디카복실레이트



[0560]

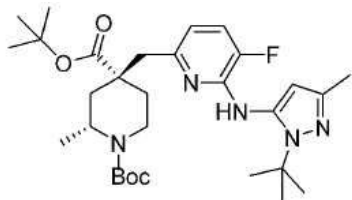
[0561]

THF (2 mL) 중 디이소프로필아민 (928 mg, 9.171 mmol)의 용액을 질소 하에 -70 내지 -80℃로 냉각시켰다. THF (4.0 mL, 10 mmol) 중 n-부틸 리튬 2.5 M을 적가하였다. 생성된 용액을 30분 동안 0℃에서 교반하였다. 그 다음 THF (4 mL) 중 INT B2 (1.28 g, 4.275 mmol)의 용액을 천천히 첨가하고 반응을 -50℃ 내지 -70℃에서 1시간 동

안 교반하였다.

[0562] THF (4 mL) INT A2 (1094 mg, 4.874 mmol)의 용액을 첨가하고 반응 용액을 -70℃ 내지 -80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응을 포화 염화암모늄 용액 (50 mL)로 켄칭하였다. 생성된 용액을 EtOAc (100 ml × 3)로 회석하였다. 유기층을 감압 하에서 농축하고 수득한 잔류물을 H₂O/CAN으로 용출하는 C18 역상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 879 mg의 표제 화합물을 얻었다. LCMS (ESI, m/z): 443 [M+H]⁺.

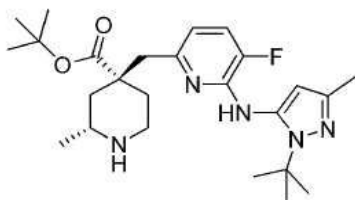
[0563] 단계 2: 디-tert-부틸-(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-부틸)-3-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)-5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-1,4-디카복실레이트



[0564]

[0565] 1,4-디옥산 (30 mL) 중 디-tert-부틸-(2R,4R)-4-((6-클로로-5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2-메틸 피페리딘-1,4-디카복실레이트 (1071 mg, 2.418 mmol), 트리스 (디벤질리덴아세톤)디팔라듐 (553 mg, 603.899 μmol), 디메틸비스디페닐포스피늄산트-헨 (413 mg, 713.771 μmol), 1-tert-부틸-3-메틸-1H-피라졸-5-아민 (398 mg, 2.598 mmol) 및 K₃PO₄ (1442 mg, 6.793 mmol)의 혼합물을 110℃에서 5시간 동안 질소 하에 교반하였다. 생성된 용액을 실온으로 냉각시키고, 염수로 회석하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축하였다. 수득한 잔류물을 H₂O/ACN으로 용출하는 C18 역상 크로마토그래피로 정제하여 0.83 g의 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다. LCMS (ESI, m/z): 560 [M+H]⁺.

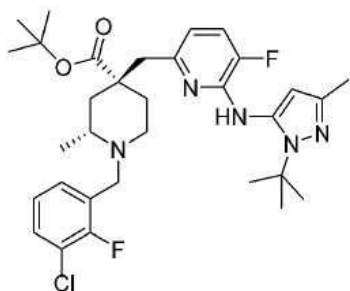
[0566] 단계 3: tert-부틸-(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-부틸)-3-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)-5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트



[0567]

[0568] 디클로로메탄 (24 mL) 중 디-tert-부틸-(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-부틸)-3-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)-5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-1,4-디카복실레이트 (1.98g, 3.538mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산 (4 mL)을 첨가하고 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응을 포화 중탄산나트륨 수용액 (100 mL)으로 켄칭하고 DCM으로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축하였다. 조 생성물을 H₂O/ACN/0.03 포름산으로 용출하는 C18 역상 크로마토그래피로 정제하여 1.24 g의 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다. LCMS (ESI, m/z): 460 [M+H]⁺.

[0569] 단계 4: tert-부틸-(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-부틸)-3-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)-5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트



[0570]

[0571]

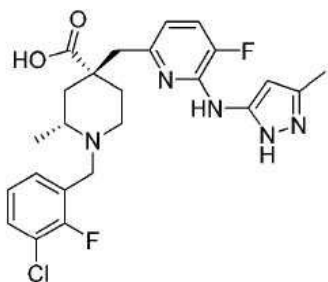
ACN (30 mL) 중 tert-부틸 (2R,4R)-4-((6-((1-(tert-부틸)-3-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)-5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트 (1.19 g, 2.589 mmol), 탄산칼륨 (1.65 g, 11.939 mmol) 및 6-클로로피리딘-3-카보닐트릴 (1.38 g, 9.96 mmol)의 혼합물을 6시간 동안 실온에서 교반하였다. 완료 후, 수득한 혼합물을 여과하고 감압 하에서 농축하였다. 조 생성물을 EtOAc/헥산 (0 내지 30%)로 용출하는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 1.309 g의 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다. LCMS (ESI, m/z): 602 [M+H]⁺.

[0572]

단계

5:

(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((5-플루오로-6-((3-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산



[0573]

[0574]

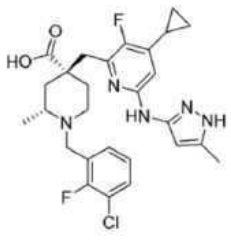
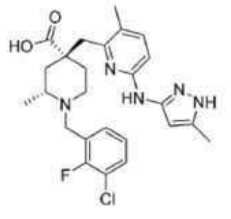
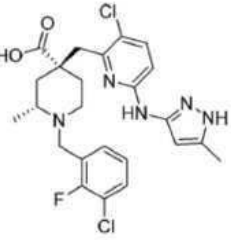
포름산 (20 mL) 중 tert-부틸 (2R,4R)-4-((6-((1-(tert-부틸)-3-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)-5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트 (1.28 g, 2.126 mmol)의 용액을 환류에서 4시간 동안 교반하였다. 완료 후, 생성된 용액을 농축하였다. 수득한 잔류물을 0°C에서 물 (40 mL)에 용해시키고 수산화나트륨 수용액 (5 M)로 pH=6 내지 7로 조정하였다. 수득한 혼합물을 DCM (3×100 mL)로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축하였다. 조 생성물을 MeOH/물로 용출하는 C18 역상 크로마토그래피로 정제하여 658 mg의 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다. LCMS (ESI, m/z): 490 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.56-7.42 (m, 2H), 7.29 (dd, J = 11.1, 8.0 Hz, 1H), 7.23 (t, 1H), 6.68 (dd, J = 8.0, 3.1 Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.41 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.78 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.28-3.16 (m, 2H), 3.12 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 2.97 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 2.86 (t, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.92 (t, 2H), 1.84 (dd, J = 14.2, 10.6 Hz, 2H), 1.32 (d, J = 6.2 Hz, 3H).

[0575] 표 1의 하기 예를 상응하는 출발 물질 및 중간체로 상기 절차를 사용하여 합성하였다.

표 1

실시예 번호	구조	화학명	¹ H NMR & MS: (M+H) ⁺
6.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2,6- 디플루오로벤질)-4-((3- 플루오로-6-((5-메틸-1H- 피라졸-3-일)아미노)피리딘- 2-일)메틸)-2-메틸피페리딘- 4-카복실산	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.57 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.10 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.78 (s, 1H), 4.39 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.84 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.16 (d, J = 66.6 Hz, 3H), 3.00 (s, 1H), 2.87 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.07 – 1.66 (m, 4H), 1.34 (t, J = 18.2 Hz, 3H). MS: 508(M+H) ⁺
7.		4-((3-플루오로-6-((5-메틸- 1H-피라졸-3- 일)아미노)피리딘-2- 일)메틸)-2-메틸-1-((1-메틸- 1H-인다졸-7- 일)메틸)피페리딘-4- 카복실산	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.16 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 10.2, 4.9 Hz, 2H), 6.95 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 4.36 (s, 3H), 4.29 (s, 2H), 3.52 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 3.28 (d, J = 13.5 Hz, 3H), 3.13 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.07 – 1.85 (m, 2H), 1.57 (dd, J = 14.3, 6.1 Hz, 4H). MS: 492(M+H) ⁺
8.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2- 플루오로벤질)-2-에틸-4-((3- 플루오로-6-((5-메틸-1H- 피라졸-3-일)아미노)피리딘- 2-일)메틸)피페리딘-4- 카복실산	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.43 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.13 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.68 (s, 1H), 4.34 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.82 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.18 – 3.08 (m, 2H), 3.03 (s, 2H), 2.87 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.89 (dd, J = 37.2, 15.9 Hz, 6H), 0.85 (dd, J = 18.8, 11.9 Hz, 3H). MS: 504 (M+H) ⁺

[0576]

9.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((4-사이클로프로필-3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 7.68 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.33 (d, $J = 4.2$ Hz, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.39 (s, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.24 (s, 1H), 2.21 (s, 1H), 2.10 (s, 4H), 1.57 (d, $J = 5.8$ Hz, 3H), 1.14 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 0.83 (s, 2H). MS: 530 (M+H)$^+$
10.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸-4-((3-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 7.85 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.67 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.58 (dd, $J = 10.4$, 4.0 Hz, 1H), 7.32 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.41 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 3.96 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 3.54-3.35 (m, 3H), 3.31-3.30 (m, 2H), 2.44-2.07 (m, 10H), 1.57 (s, 3H). MS: 486 (M+H)$^+$
11.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-클로로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ = 7.76 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.70 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.57 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.35 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.39 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.59-3.37 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 2.35-2.04 (m, 4H), 1.60 (d, $J = 6.0$, 3H), 1.43-1.35 (m, 1H). MS: 506 (M+H)$^+$

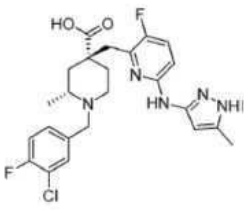
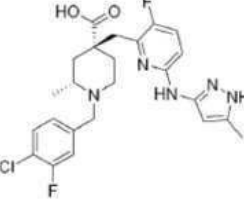
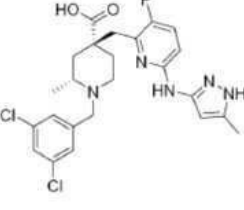
[0577]

12.		(2R,4R)-1-(2,6- 디플루오로벤질)-4-((3- 플루오로-6-((5-메틸-1H- 피라졸-3-일)아미노)피리딘- 2-일)메틸)-2-메틸피페리딘- 4-카복실산	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.5 7 – 7.35 (m, 1H), 7.25 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 6.66 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.69 (s, 1 H), 4.40 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.28 (d, J = 30.3 Hz, 1H), 3.20 – 2.86 (m, 4H) , 2.12 (s, 3H), 1.86 (dd, J = 31.0, 1 9.9 Hz, 4H), 1.30 (t, J = 19.4 Hz, 3H). MS: 474 (M+H) ⁺
13.		(2R,4R)-1-(2,6-디메틸벤질)- 4-((3-플루오로-6-((5-메틸- 1H-피라졸-3- 일)아미노)피리딘-2- 일)메틸)-2-메틸피페리딘-4- 카복실산	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7. 49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.41 – 7.28 (m, 1H), 7.22 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.91 (s, 1 H), 4.42 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 4.02 (s, 1H), 3.45 (s, 2H), 3.30 (s, 3H) , 2.52 (s, 6H), 2.32 (s, 3H), 2.29 – 1.99 (m, 4H), 1.65 (d, J = 5.8 Hz, 3H). MS: 466 (M+H) ⁺
14.		(2R,4R)-1-(2,3- 디클로로벤질)-4-((3- 플루오로-6-((5-메틸-1H- 피라졸-3-일)아미노)피리딘- 2-일)메틸)-2-메틸피페리딘- 4-카복실산	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.6, 1 (s, 2H), 7.40 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 6.80 (s, 1H), 5.80 (s, 1H), 4.59 (d , J = 12.5 Hz, 1H), 4.05 (s, 1H), 3. 66 – 3.38 (m, 2H), 3.08 (d, J = 45. 2 Hz, 3H), 2.18 (d, J = 32.8 Hz, 3 H), 1.99 (d, J = 58.4 Hz, 4H), 1.37' (d, J = 35.4 Hz, 3H). MS: 506 (M+H) ⁺

[0578]

15.		(2R,4R)-1-(2,3- 디플루오로벤질)-4-((3- 플루오로-6-((5-메틸-1H- 피라졸-3-일)아미노)피리딘- 2-일)메틸)-2-메틸피페리딘- 4-카복실산	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.3 5 – 7.17 (m, 3H), 7.14 (s, 1H), 6.6 5 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.69 (s, 1H), 4.36 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.82 (d , J = 13.2 Hz, 1H), 3.22 (s, 1H), 3. 18 – 3.06 (m, 2H), 2.97 (s, 1H), 2. 83 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 2.12 (s, 3 H), 1.89 (dd, J = 35.3, 16.3 Hz, 4 H), 1.29 (d, J = 5.5 Hz, 3H). MS: 474 (M+H) ⁺
16.		(2R,4R)-1-(2-플루오로-3- 메틸벤질)-4-((3-플루오로-6- ((5-메틸-1H-피라졸-3- 일)아미노)피리딘-2- 일)메틸)-2-메틸피페리딘-4- 카복실산	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.3 7 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 7.17 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 5.82 (s, 1H), 4.58 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.09 (d, J = 13.5 Hz, 1H) , 3.60 (s, 1H), 3.30 – 3.10 (m, 4H) , 2.34 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.09 (d , J = 39.6, 20.0 Hz, 4H), 1.49 (d , J = 5.7 Hz, 3H). MS: 470 (M+H) ⁺
17.		(2R,4R)-1-(2,6- 디클로로벤질)-4-((3- 플루오로-6-((5-메틸-1H- 피라졸-3-일)아미노)피리딘- 2-일)메틸)-2-메틸피페리딘- 4-카복실산	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7. 51 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.42 (dd, J = 17.7, 9.9 Hz, 2H), 6.78 (d, J = 7 .3 Hz, 1H), 5.85 (d, J = 34.4 Hz, 1 H), 4.63 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.19 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.47 (s, 1H), 3.29 (s, 2H), 3.07 (s, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.87 (d, J = 13. 8 Hz, 1H), 1.49 (t, J = 12.1 Hz, 3 H). MS: 506 (M+H) ⁺

[0579]

18.		(2R,4R)-1-(3-클로로-4-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.64 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.32 (dd, <i>J</i> = 17.4, 8.6 Hz, 2H), 6.78 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 4.48 (d, <i>J</i> = 13.3 Hz, 1H), 3.85 (d, <i>J</i> = 12.2 Hz, 1H), 3.46 – 3.35 (m, 1H), 3.24 (t, <i>J</i> = 13.1 Hz, 2H), 3.07 (s, 1H), 2.96 (s, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.01 (d, <i>J</i> = 46.3 Hz, 4H), 1.41 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 3H). MS: 490 (M+H)⁺
19.		(2R,4R)-1-(4-클로로-3-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.83 (s, 1H), 7.75 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 7.65 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.77 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 4.59 (d, <i>J</i> = 13.1 Hz, 1H), 3.95 (d, <i>J</i> = 12.7 Hz, 1H), 3.39 (d, <i>J</i> = 22.0 Hz, 1H), 3.25 (t, <i>J</i> = 14.0 Hz, 2H), 3.01 (d, <i>J</i> = 27.8 Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.00 (d, <i>J</i> = 53.4 Hz, 4H), 1.51 – 1.35 (m, 3H). MS: 490 (M+H)⁺
20.		(2R,4R)-1-(3,5-디클로로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.47 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 3H), 7.42 – 7.22 (m, 1H), 6.83 – 6.70 (m, 1H), 5.80 (s, 1H), 4.40 (d, <i>J</i> = 13.5 Hz, 1H), 3.69 (d, <i>J</i> = 13.3 Hz, 1H), 3.30 – 3.14 (m, 3H), 2.96 (s, 1H), 2.85 (t, <i>J</i> = 11.0 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.95 (dd, <i>J</i> = 39.8, 15.4 Hz, 4H), 1.33 (t, <i>J</i> = 8.2 Hz, 3H). MS: 506 (M+H)⁺

[0580]

21.		(2R,4R)-4-((3-(플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸-1-(3-(트리플루오로메틸)벤질)피페리딘-4-카복실산	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.83 (s, 1H), 7.75 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 7.65 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.77 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 4.59 (d, <i>J</i> = 13.1 Hz, 1H), 3.95 (d, <i>J</i> = 12.7 Hz, 1H), 3.39 (d, <i>J</i> = 22.0 Hz, 1H), 3.25 (t, <i>J</i> = 14.0 Hz, 2H), 3.01 (d, <i>J</i> = 27.8 Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.00 (d, <i>J</i> = 53.4 Hz, 4H), 1.51 – 1.35 (m, 3H). MS: 506 (M+H) ⁺
22.		(2R,4R)-1-(3,4-디클로로-5-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.53 (s, 1H), 7.39 (s, 2H), 6.78 (s, 1H), 5.79 (s, 1H), 4.37 (s, 1H), 3.69 (s, 1H), 3.21 (d, <i>J</i> = 51.7 Hz, 3H), 2.84 (s, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.02 (s, 4H), 1.33 (s, 3H). MS: 524 (M+H) ⁺
23.		(2R,4R)-1-(3,5-디클로로-4-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.58 (s, 2H), 7.40 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.79 (s, 1H), 4.39 (s, 1H), 3.81 – 3.62 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.86 (s, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.04 (s, 4H), 1.31 (s, 3H). MS: 524 (M+H) ⁺
24.		(2R,4R)-1-(3,5-디플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.36 (s, 1H), 7.12 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.77 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 5.79 (s, 1H), 4.44 (d, <i>J</i> = 13.3 Hz, 1H), 3.78 (d, <i>J</i> = 13.3 Hz, 1H), 3.35 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 1H), 3.23 (d, <i>J</i> = 11.2 Hz, 2H), 3.01 (s, 1H), 2.89 (s, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.98 (d, <i>J</i> = 43.1 Hz, 4H), 1.36 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 3H). MS: 474 (M+H) ⁺

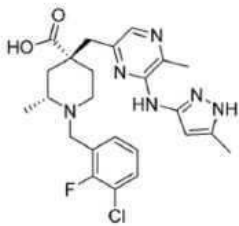
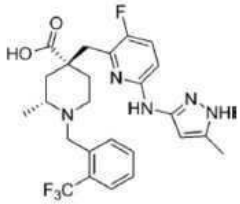
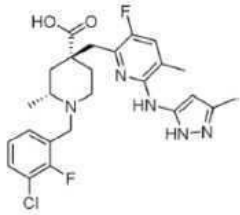
[0581]

25.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸-4-((3-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.05 (s, 1H), 7.48 (dt, J = 14.3, 6.7 Hz, 2H), 7.22 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 5.92 (s, 1H), 3.15 (m, 4H), 2.82 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.14 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.03 (d, J = 14.8 Hz, 2H), 1.91 (m, 2H), 1.34 (d, J = 6.2 Hz, 3H). MS: 487 (M+H) ⁺
26.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸-2-메틸피페리딘-4-카복실산	MS: 491 (M+H) ⁺
27.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2,4-디플루오로벤질)-4-((3-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸-2-메틸피페리딘-4-카복실산	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.50 (dd, J = 14.5, 7.9 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.18 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.77 (s, 1H), 4.38 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.81 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.01 (s, 1H), 2.84 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.10 - 1.77 (m, 4H), 1.35 (d, J = 5.8 Hz, 3H). MS: 508 (M+H) ⁺
28.		(2S,4S)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-에틸-4-((3-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.38 (ddt, J = 60.4, 51.4, 7.7 Hz, 4H), 6.75 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 5.77 (s, 1H), 4.37 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.84 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 3.26 - 3.14 (m, 2H), 3.04 (s, 2H), 2.88 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.11 - 1.78 (m, 5H), 1.72 - 1.48 (m, 1H), 1.04 - 0.81 (m, 3H). MS: 504 (M+H) ⁺

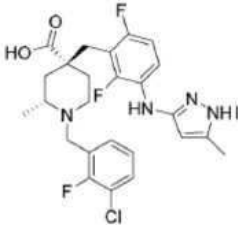
[0582]

29.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸-4-((6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.86 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.68-7.53 (m, 2H), 7.24 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.90-4.78 (m, 2H), 4.38 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.99-3.87 (m, 1H), 3.51-3.40 (m, 2H), 3.29 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.18-1.99 (m, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.25-1.16 (m, 1H). MS: 472 (M+H) ⁺
30.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((4-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.74-7.65 (m, 2H), 7.35 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.46 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.08-3.96 (m, 1H), 3.61-3.46 (m, 3H), 3.42-3.36 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.28-1.99 (m, 4H), 1.61 (s, 3H), 1.35-1.26 (m, 1H). MS: 409 (M+H) ⁺
31.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸-4-((4-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리미딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	MS: 409 (M+H) ⁺
32.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3,5-디메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피라진-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.75 - 7.64 (m, 2H), 7.35 (t, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.52 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.79 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 3.72 - 3.48 (m, 2H), 3.41 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.40 - 2.17 (m, 4H), 1.57 (d, J = 5.6 Hz, 3H). MS: 501(M+H) ⁺

[0583]

33.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸-4-((5-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.76 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.64 – 7.57 (m, 2H), 7.37 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.85 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 3.89 (s, 1H), 3.44-3.40 (s, 1H), 3.08-3.10 (dd, J = 31.8, 13.6 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.09-2.08 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 1.99 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 1.87-1.85 (t, J = 13.2 Hz, 2H), 1.42 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.27 (d, J = 22.2 Hz, 1H). MS: 487(M+H) ⁺
34.		(2R,4R)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸-1-(2-(트리플루오로메틸)벤질)피페리딘-4-카복실산	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.15 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 7.79 (d, J = 64.3 Hz, 4H), 7.43 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.38 – 3.33 (m, 1H), 3.22 (s, 2H), 3.04 – 3.15 (m, 2H), 2.34 – 2.20 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.96 (d, J = 14.0 Hz, 2H), 1.44 (s, 3H). MS: 506(M+H) ⁺
35.		2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-5-메틸-6-((3-메틸-1H-피라졸-2-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.71-7.65 (m, 2H), 7.58 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.45 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.02-3.93 (m, 1H), 3.58-3.35 (m, 4H), 3.32-3.25 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.26-2.11 (m, 2H), 2.11-2.01 (m, 1H), 1.63 (s, 3H). MS: 504(M+H) ⁺

[0584]

36.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-(2,6-디플루오로-3-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)벤질)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.94 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.76 (dd, J = 15.3, 7.6 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.44 – 7.25 (m, 1H), 6.90 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 4.82 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.38 (dd, J = 23.0, 12.8 Hz, 2H), 3.85 (s, 1H), 3.41 (s, 1H), 3.21 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.15 (s, 1H), 2.92 (d, J = 20.5 Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.10 – 2.07 (m, 1H), 1.92 – 1.82 (m, 2H), 1.51 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.33 (d, J = 6.4 Hz, 1H). MS: 507(M+H) ⁺
-----	---	---	---

[0585]

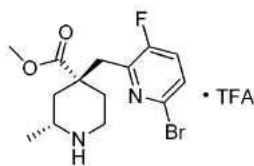
[0586]

실시예 37

[0587]

(2R,4R)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸-1-(2-(트리플루오로메틸)벤조일)피페리딘-4-카복실산

[0588] 단계 1: 메틸 (2R,4R)-4-((6-브로모-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트 트리플루오로아세트레이트



[0589]

[0590] DCM (4 ml) 중 INT C5 (310 mg, 0.898 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산 (2 mL)을 첨가하였다. 생성된 용액을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 생성된 용액을 감압 하에서 제거하여 메틸-(2R,4R)-4-((6-브로모-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2-메틸-1-(2-(트리플루오로메틸)벤조일)피페리딘-4-카복실레이트 하이드로클로라이드 (310 mg)을 황색 오일로서 얻었다. LCMS (ESI, m/z): 517 [M+H]⁺.

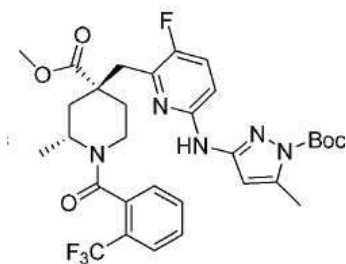
[0591] 단계 2: 메틸-(2R,4R)-4-((6-브로모-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2-메틸-1-(2-(트리플루오로메틸)벤조일)피페리딘-4-카복실레이트



[0592]

[0593] DMF (10ml) 중 메틸 (2R,4R)-4-((6-브로모-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2-메틸 피페리딘-4-카복실레이트 트리플루오로아세트레이트 (310 mg, 0.898 mmol)의 용액에 2-(트리플루오로메틸)벤조산 (255 mg, 1.341 mmol), DIEA (698 mg, 6.911 mmol) 및 HATU (689 mg, 1.812 mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 3시간 동안 실온에서 교반하였다. 수득한 혼합물을 여과하였다. 여액을 감압 하에서 제거하였다. 수득한 잔류물을 H₂O/CAN으로 용출하는 C18 역상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 메틸-(2R,4R)-4-((6-브로모-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2-메틸-1-(2-(트리플루오로메틸)벤조일)피페리딘-4-카복실레이트 (451 mg, Y=97%)을 황색 오일로서 얻었다. LCMS (ESI, m/z): 517 [M+H]⁺.

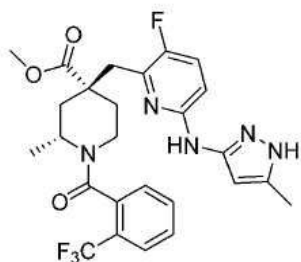
[0594] 단계 3: 메틸-(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-부톡시카보닐)-5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2-메틸-1-(2-(트리플루오로메틸)벤조일)피페리딘-4-카복실레이트



[0595]

[0596] 실시예 1의 합성을 위해 단계 3에 기재된 것과 유사한 절차에 따라, 메틸 1-(2R,4R)-4-((6-브로모-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2-메틸-1-(2-(트리플루오로메틸)벤조일)피페리딘-4-카복실레이트 (451 mg, 0.872 mmol)을 황색 오일로서 표제 화합물 (450 mg)로 전환하였다. LCMS (ESI, m/z): 634 [M+H]⁺.

[0597] 단계 4: 메틸-(2R,4R)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸-1-(2-(트리플루오로메틸)벤조일)피페리딘-4-카복실레이트



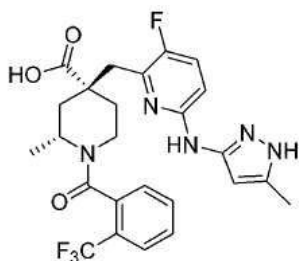
[0598]

[0599]

실시에 1의 합성을 위해 단계 4에 기재된 것과 유사한 절차에 따라, 메틸-(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-부톡시카보닐)-5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-3-플루오로pyridin-2-일)메틸)-2-메틸-1-(2-(트리플루오로메틸)-벤조일)피페리딘-4-카복실레이트 (450 mg, 0.699 mmol)을 황색 오일로서 표제 화합물 (391 mg)로 전환하였다. LCMS (ESI, m/z): 534 [M+H]⁺.

[0600]

단계 5: (2R,4R)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸-1-(2-(트리플루오로메틸)벤조일)피페리딘-4-카복실산



[0601]

[0602]

실시에 1의 합성을 위해 단계 5에 기재된 것과 유사한 절차에 따라, 메틸-(2R,4R)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-피리딘-2-일)메틸)-2-메틸-1-(2-(트리플루오로메틸)벤조일)피페리딘-4-카복실레이트 (191 mg, 0.367 mmol)을 백색 고체로서 표제 화합물 11 mg로 전환하였다. LCMS (ESI, m/z): 520 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.89-7.26 (m, 5H), 6.89 (dd, J = 15.6, 6.3 Hz, 1H), 6.07-5.91 (m, 1H), 3.75-3.34 (m, 2H), 3.25-2.94 (m, 3H), 2.57-2.26 (m, 4H), 2.16-1.77 (m, 2H), 1.52 (dd, J = 27.1, 13.7 Hz, 1H), 1.24 (ddd, J = 31.3, 22.2, 7.1 Hz, 3H).

[0603]

표 2의 예를 상응하는 출발 물질 및 중간체로 상기 절차를 사용하여 합성하였다.

표 2

실시예 번호	구조	화학명	¹ H NMR & MS: (M+H) ⁺
38		(2R,4R)-1-(2-(3-클로로-2-플루오로페닐)아세틸)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피롤리딘-4-카복실산	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.25 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.07 (s, 1H), 6.99 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.65 (s, 1H), 4.25 (s, 1H), 3.66 (dd, J = 34.5, 19.0 Hz, 4H), 2.86 (dd, J = 25.6, 8.9 Hz, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.06 (dd, J = 34.9, 27.2 Hz, 4H), 1.19 (s, 3H). MS: 518 (M+H) ⁺

[0604]

[0605]

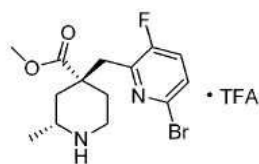
실시예 39

[0606]

(2R,4R)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸-1-(2-(트리플루오로메틸)벤조일)피페리딘-4-카복실산

[0607]

단계 1: 메틸 (2R,4R)-4-((6-브로모-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트 트리플루오로아세트레이트



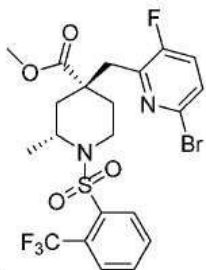
[0608]

[0609]

실시예 37의 합성을 위해 단계 1에 기재된 것과 유사한 절차에 따라, INT C5 (1.54 g, 3.458 mmol)을 황색 오일로서 표제 화합물 (1.33 g)로 전환하였다. LCMS (ESI, m/z): 345, 347 $[M+H]^+$.

[0610]

단계 2: **메틸 (2R,4R)-4-((6-브로모-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2-메틸-1-((2-(트리플루오로메틸)페닐)설포닐)피페리딘-4-카복실레이트**



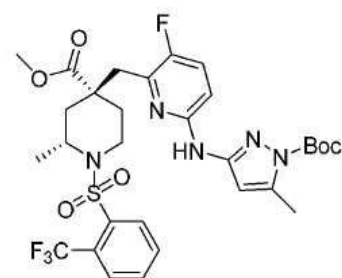
[0611]

[0612]

THF (15 ml) 중 메틸 (2R,4R)-4-((6-브로모-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2-메틸 피페리딘-4-카복실레이트 트리플루오로아세테이트 (1.33 g, 3.853 mmol) 및 K_2CO_3 (1.62 g, 11.721 mmol)의 용액에 2-(트리플루오로메틸)벤젠설포닐 클로라이드 (1.42 g, 5.805 mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 3시간 동안 60°C에서 교반하였다. 수득한 혼합물을 여과하고 여액을 감압 하에서 제거하였다. 수득한 잔류물을 H_2O/CAN 으로 용출하는 C18 역상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 메틸 (2R,4R)-4-((6-브로모-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2-메틸-1-((2-(트리플루오로메틸)페닐)설포닐)피페리딘-4-카복실레이트 (1.07 g)을 황색 오일로서 얻었다. LCMS (ESI, m/z): 553, 555 $[M+H]^+$.

[0613]

단계 3: 메틸 (2R,4R)-4-((6-((1-(tert-부톡시카보닐)-5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2-메틸-1-((2-(트리플루오로메틸)페닐)설포닐)피페리딘-4-카복실레이트



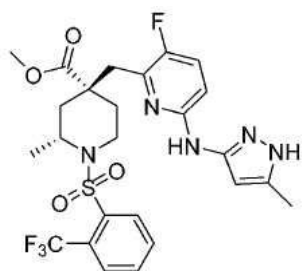
[0614]

[0615]

실시예 1의 합성을 위해 단계 3에 기재된 것과 유사한 절차에 따라, 메틸 (2R,4R)-4-((6-브로모-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2-메틸-1-((2-(트리플루오로메틸)페닐)설포닐)피페리딘-4-카복실레이트 (1.07 g, 1.927 mmol)을 황색 오일로서 표제 화합물 (2.56 g)로 전환하였다. LCMS (ESI, m/z): 670 $[M+H]^+$.

[0616]

단계 4: 메틸 (2R,4R)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸-1-((2-(트리플루오로메틸)페닐)설포닐)피페리딘-4-카복실레이트



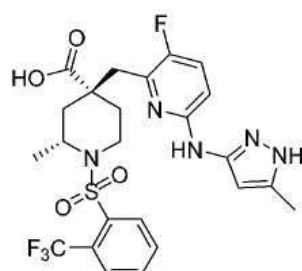
[0617]

[0618]

실시예 1의 합성을 위해 단계 4에 기재된 것과 유사한 절차에 따라, 메틸 (2R,4R)-4-((6-((1-(tert-부톡시카보닐)-5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2-메틸-1-((2-(트리플루오로메틸)페닐)설폰닐)피페리딘-4-카복실레이트 (2.51 g, 3.746 mmol)을 황색 오일로서 표제 화합물 (812 mg)로 전환하였다. LCMS (ESI, m/z): 570 $[M+H]^+$.

[0619]

단계 5: (2R,4R)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸-1-((2-(트리플루오로메틸)페닐)설폰닐)피페리딘-4-카복실산



[0620]

[0621]

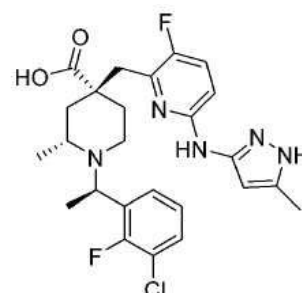
실시예 1의 합성을 위해 단계 5에 기재된 것과 유사한 절차에 따라, 메틸 (2R,4R)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸-1-((2-(트리플루오로메틸)페닐)설폰닐)피페리딘-4-카복실레이트 (812 mg, 1.425 mmol)을 백색 고체로서 표제 화합물 215 mg로 전환하였다. LCMS (ESI, m/z): 556 $[M+H]^+$.
 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.22 (dd, J = 5.6, 3.6 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 5.6, 3.6 Hz, 1H), 7.85-7.77 (m, 2H), 7.59 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 9.0, 3.1 Hz, 1H), 6.01 (d, J = 0.4 Hz, 1H), 4.35-4.20 (m, 1H), 3.69-3.58 (m, 1H), 3.47-3.35 (m, 1H), 3.15 (dd, J = 13.7, 2.8 Hz, 1H), 2.99 (dd, J = 13.7, 2.4 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.37 (s, 1H), 2.21-2.10 (m, 1H), 1.90 (dd, J = 13.9, 5.7 Hz, 1H), 1.54-1.41 (m, 1H), 1.14 (d, J = 7.2 Hz, 3H).

[0622]

실시예 40 및 실시예 41

[0623]

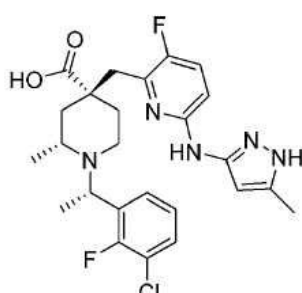
(2R,4R)-1-((S)-1-(3-클로로-2-플루오로페닐)에틸)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산



[0624]

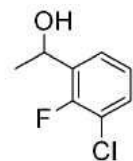
[0625]

실시예 40



실시예 41

[0626] 단계 1: 1-(3-클로로-2-플루오로페닐)에탄-1-올



[0627]

[0628] 메탄올 (20 mL) 중 1-(3-클로로-2-플루오로페닐)에탄-1-올 (2.69 g, 15.587mmol)의 용액에 나트륨 붕소수화물 (1.24 g, 32.778 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 생성된 용액을 0℃에서 1시간 동안 교반한 후, 이를 1 N HCl 수용액 (50 mL)로 킨칭하였다. 생성된 용액을 물로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축하였다. 수득한 잔류물을 EtOAc/헥산 (0 내지 20%)로 용출하는 실리카겔 칼럼 상에 적용하여 2.57 g의 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다.

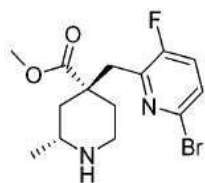
[0629] 단계 2: 1-(1-브로모에틸)-3-클로로-2-플루오로벤젠



[0630]

[0631] DCM (20 mL) 중 1-(3-클로로-2-플루오로페닐)에탄-1-올 (2.57 g, 14.719 mmol), 인 트리브로마이드 (4.03 g, 14.888 mmol) 및 4-디메틸아미노피리딘 (120 mg, 0.982 mmol)의 용액을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 생성된 용액을 감압 하에서 농축하였다. 수득한 잔류물을 EtOAc/헥산 (0 내지 10%)로 용출하는 실리카겔 칼럼 상에 적용하여 2.12 g의 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다.

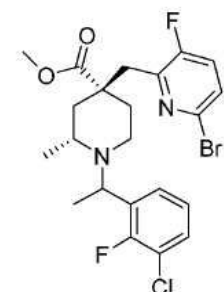
[0632] 단계 3: 메틸 (2R,4R)-4-((6-브로모-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트 하이드로클로라이드



[0633]

[0634] 실시예 37의 합성을 위해 단계 1에 기재된 것과 유사한 절차에 따라, INT C5 (2.10 g, 4.719 mmol)을 황색 오일로서 표제 화합물 (1.75 g)로 전환하였다. LCMS (ESI, m/z): 345, 347 [M+H]⁺.

[0635] 단계 4: 메틸-(2R,4R)-4-((6-브로모-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-1-(1-(3-클로로-2-플루오로페닐)에틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트

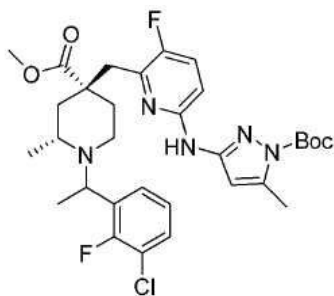


[0636]

[0637] 실시예 1의 합성을 위해 단계 1에 기재된 것과 유사한 절차에 따라, 메틸 (2R,4R)-4-((6-브로모-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트 (1.03 g, 2.984 mmol)을 황색 오일로서 표제 화합물 (756 mg, Y=51%)로 전환하였다. LCMS (ESI, m/z): 501, 503 [M+1]⁺.

[0638] 단계 5: 메틸-(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-부톡시카보닐)-5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-3-플루오로피리딘-2-

일)메틸)-1-(1-(3-클로로-2-플루오로페닐)에틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트



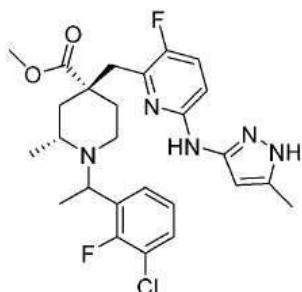
[0639]

[0640]

실시예 1의 합성을 위해 단계 3에 기재된 것과 유사한 절차에 따라, 메틸-(2R,4R)-4-((6-브로모-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-1-(1-(3-클로로-2-플루오로페닐)에틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트 (756 mg, 1.509 mmol)을 황색 오일로서 표제 화합물 (953mg)로 전환하였다. LCMS (ESI, m/z): 618 [M+H]⁺.

[0641]

단계 6: 메틸-(2R,4R)-1-(1-(3-클로로-2-플루오로페닐)에틸)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트



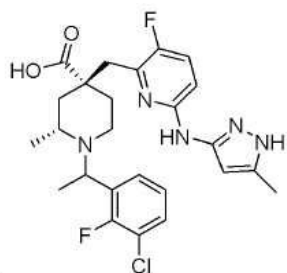
[0642]

[0643]

실시예 1의 합성을 위해 단계 4에 기재된 것과 유사한 절차에 따라, 메틸-(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-부톡시카보닐)-5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-1-(1-(3-클로로-2-플루오로페닐)에틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트 (953 mg, 1.542 mmol)을 황색 고체로서 표제 화합물 (421 mg)로 전환하였다. LCMS (ESI, m/z): 518 [M+H]⁺.

[0644]

단계 7: (2R,4R)-1-(1-(3-클로로-2-플루오로페닐)에틸)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산



[0645]

[0646]

실시예 1의 합성을 위해 단계 5에 기재된 것과 유사한 절차에 따라, 메틸-(2R,4R)-1-(1-(3-클로로-2-플루오로페닐)에틸)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트 (421 mg, 0.813 mmol)을 백색 고체로서 표제 화합물 224 mg로 전환하였다. LCMS (ESI, m/z): 504 [M+H]⁺.

[0647]

(2R,4R)-1-(1-(3-클로로-2-플루오로페닐)에틸)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산을 Prep-HPLC로 추가 정제하여, 실시예 40 (121 mg) 및 실시예 41 (87 mg)을 백색 고체로서 얻었다.

[0648]

실시예 40

[0649]

LCMS (ESI, m/z): 504 [M+H]⁺.

[0650] ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.85-7.53 (m, 3H), 7.37 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 8.9, 2.8 Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 3.92 (s, 1H), 3.64-3.42 (m, 2H), 3.40-3.33 (m, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.19 (d, J = 37.9 Hz, 4H), 1.80 (d, J = 5.3 Hz, 3H), 1.59 (s, 3H).

[0651] 실시예 41

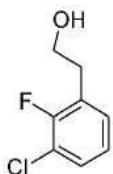
[0652] LCMS (ESI, m/z): 504 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0653] ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.70 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 7.57 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.46 (s, 1H), 3.67 (d, J = 35.9 Hz, 1H), 3.50 (s, 1H), 3.14 (dd, J = 20.5, 12.4 Hz, 2H), 2.90 (s, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.26 (d, J = 14.5 Hz, 2H), 2.11 (d, J = 25.2 Hz, 1H), 1.81 (s, 3H), 1.61 (s, 1H), 1.45-1.11 (m, 3H).

[0654] 실시예 42

[0655] (2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산

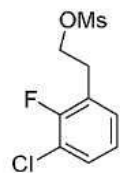
[0656] 단계 1: 2-(3-클로로-2-플루오로페닐)에탄-1-올



[0657]

[0658] THF (5 mL) 중 2-(3-클로로-2-플루오로페닐)아세트산 (510 mg, 2.704 mmol)의 용액에 보란-테트라하이드로푸란 복합체 (5.4 ml)를 첨가하였다. 생성된 용액을 환류에서 3시간 동안 교반하였다. 그 다음 혼합물을 증발시켜 용매를 제거하였다. 수득한 잔류물을 EtOAc/헥산 (0 내지 30%)로 용출하는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 2-(3-클로로-2-플루오로페닐)에탄-1-올 (466 mg)을 오일로서 얻었다.

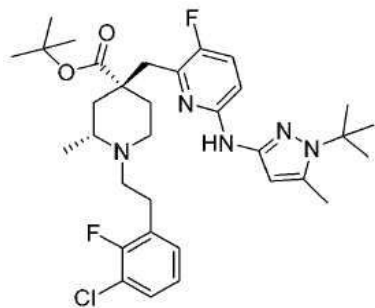
[0659] 단계 2: 3-클로로-2-플루오로페닐 메탄설포네이트



[0660]

[0661] 디클로로메탄 (4 mL) 중 2-(3-클로로-2-플루오로페닐)에탄-1-올 (107 mg, 0.613 mmol) 및 트리에틸아민 (183 mg, 1.808 mmol)의 용액에 메탄설포닐 클로라이드 (129 mg, 1.126 mmol)를 0 내지 5°C에서 적가하였다. 혼합물을 2시간 동안 교반한 후, 이를 물 (10 mL)로 켄칭하였다. 생성된 용액을 DCM (3×30 mL)로 추출하였다. 유기층을 조합하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공 하에 농축하여 3-클로로-2-플루오로페닐 메탄설포네이트 (164 mg, 0.649 mmol)를 황색 오일로서 얻었다. 조 생성물을 추가 정제없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0662] 단계 3: tert-부틸 (2R,4R)-4-((6-((1-(tert-부틸)-5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로페닐)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트



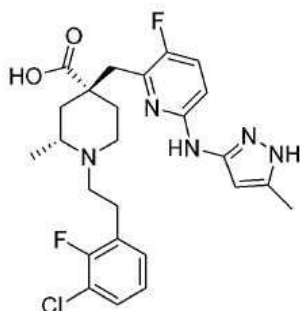
[0663]

[0664]

ACN (4 ml) 중 tert-부틸 (2R,4R)-4-((6-((1-(tert-부틸)-5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트 (97 mg, 0.211 mmol), 탄산칼륨 (138 mg, 0.999 mmol)의 혼합물에 3-클로로-2-플루오로페닐 메탄설포네이트 (164 mg, 0.649 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 15시간 동안 교반한 다음, 고체를 여과 제거하고 생성된 용액을 진공 하에 농축하였다. 수득한 잔류물을 EtOAc/헥산 (0 내지 70%)로 용출하는 실리카겔 칼럼 상에 적용하여 표제 화합물 (17 mg, 0.130 mmol)를 황색 오일로서 얻었다. LCMS (ESI, m/z): 616 [M+1]⁺.

[0665]

단계 4: (2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산



[0666]

[0667]

실시예 5의 단계 5에 기재된 것과 유사한 절차에 따라, tert-부틸 (2R,4R)-4-((6-((1-(tert-부틸)-5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로페닐)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트 (17 mg, 0.130 mmol)을 백색 고체로서 표제 화합물 (12 mg)로 전환하였다. LCMS (ESI, m/z): 504 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.57 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.19 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 9.0, 3.1 Hz, 1H), 6.00 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.68-3.33 (m, 5H), 3.20-3.08 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.21 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 2.05 (s, 2H), 1.44 (s, 3H).

[0668]

표 3의 다음의 예를 상응하는 출발 물질 및 중간체로 상기 절차를 사용하여 합성하였다.

표 3

실시예 번호	구조	화학명	¹ H NMR & MS: (M+H) ⁺
43		(2R,4R)-1-(2,6-디클로로페닐)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.61 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.53-7.43 (m, 2H), 7.32 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 9.0, 3.0 Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 3.84 (s, 1H), 3.68-3.35 (m, 6H), 2.38 (d, J = 3.8 Hz, 3H), 2.19 (t, J = 30.8 Hz, 4H), 1.50 (d, J = 13.7 Hz, 3H), -0.00 (s, 2H). MS: 520 (M+H) ⁺

[0669]

[0670]

실시예 44

[0671]

(2R,4R)-1-(2-(3-클로로-2-플루오로페닐)-2-옥소에틸)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산

[0672] 단계 1: 2-브로모-1-(3-클로로-2-플루오로페닐)에탄-1-온

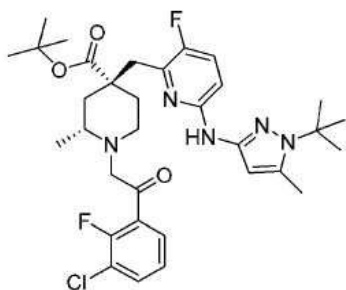


[0673]

[0674] 1-(3-클로로-2-플루오로페닐)에탄-1-온 (1.004 g, 5.817 mmol), NBS (1.393 g, 7.827 mmol), 칼륨 디하이드로 전 포스페이트 (0.282 g, 2.072 mmol) 및 에탄올 (12 mL)의 혼합물을 3시간 동안 환류하였다. 반응 혼합물을 증발시켜 용매를 제거하였다. 수득한 잔류물을 H₂O/CAN으로 용출하는 C18 역상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 2-브로모-1-(3-클로로-2-플루오로 페닐)에탄-1-온 (297 mg, 1.181 mmol)를 갈색 오일로서 얻었다. LCMS (ESI, m/z): 251, 253 [M+1]⁺.

[0675]

단계 2: tert-부틸 (2R,4R)-4-((6-((1-(tert-부틸)-5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-1-(2-(3-클로로-2-플루오로페닐)-2-옥소에틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트

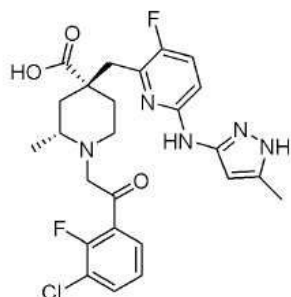


[0676]

[0677] THF (8 ml) 중 tert-부틸 (2R,4R)-4-((6-((1-(tert-부틸)-5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-1-(2-(3-클로로-2-플루오로페닐)-2-옥소에틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트 (156 mg, 0.339 mmol), 2-브로모-1-(3-클로로-2-플루오로페닐)에탄-1-온 (109 mg, 0.433 mmol)의 용액에 트리메틸아민 (362 mg, 3.577 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 증발시켜 용매를 제거하였다. 수득한 잔류물을 EtOAc/헥산 (0 내지 30%)로 용출하는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 (2R,4R)-4-((6-((1-(tert-부틸)-5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-1-(2-(3-클로로-2-플루오로페닐)-2-옥소에틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트 (68 mg, 0.107 mmol)를 황색 오일로서 얻었다. LCMS (ESI, m/z): 630 [M+1]⁺.

[0678]

단계 3: (2R,4R)-1-(2-(3-클로로-2-플루오로페닐)-2-옥소에틸)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산



[0679]

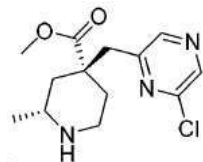
[0680] 실시예 5의 단계 5에 기재된 것과 유사한 절차에 따라, tert-부틸 (2R,4R)-4-((6-((1-(tert-부틸)-5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-1-(2-(3-클로로-2-플루오로페닐)-2-옥소에틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트 (68 mg, 0.107 mmol)를 백색 고체로서 표제 화합물 (34 mg)로 전환하였다. LCMS (ESI, m/z): 518 [M+1]⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.00 (ddd, J = 8.0, 6.4, 1.6 Hz, 1H), 7.92-7.83 (m, 1H), 7.62 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 9.0, 3.1 Hz, 1H), 4.86 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 4.05-3.87 (m, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.56 (t, J = 11.1 Hz, 2H), 3.46 (s, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.24

(s, 2H), 2.10 (d, J = 14.1 Hz, 2H), 1.42 (d, J = 6.3 Hz, 3H).

실시예 45

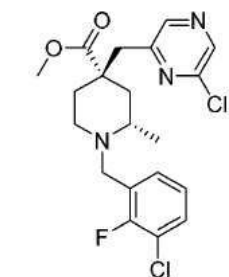
(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸-4-((6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피라진-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산

단계 1: 메틸 (2R,4R)-4-((6-클로로피라진-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트



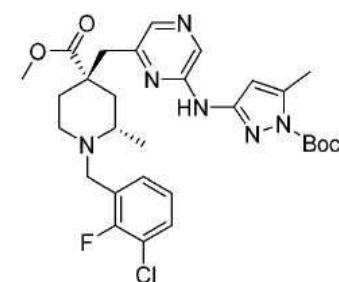
실시예 37의 합성을 위해 단계 1에 기재된 것과 유사한 절차에 따라, INT C4 (298 mg, 0.776 mmol)을 황색 오일로서 표제 화합물 (210 mg)로 전환하였다. LCMS (ESI, m/z): 284 [M+H]⁺.

단계 2: 메틸-(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((6-클로로피라진-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트



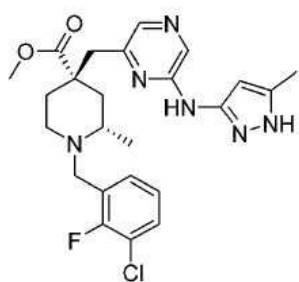
실시예 1의 합성을 위해 단계 1에 기재된 것과 유사한 절차에 따라, 메틸 (2R,4R)-4-((6-클로로피라진-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트 (210 mg, 0.064 mmol)을 황색 오일로서 표제 화합물 (216 mg, 조물질)로 전환하였다. LCMS (ESI, m/z): 426 [M+H]⁺.

단계 3: 메틸-(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-부톡시카보닐)-5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피라진-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트



실시예 1의 합성을 위해 단계 3에 기재된 것과 유사한 절차에 따라, 메틸-(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((6-클로로피라진-2-일)메틸)-2-메틸 피페리딘-4-카복실레이트 (216 mg, 조물질)을 황색 오일로서 표제 화합물 (923 mg)로 전환하였다. LCMS (ESI, m/z): 587 [M+H]⁺.

단계 4: 메틸-(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸-4-((6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피라진-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실레이트



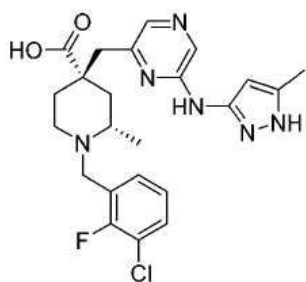
[0693]

[0694]

실시예 1의 합성을 위해 단계 4에 기재된 것과 유사한 절차에 따라, 메틸-(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-부톡시카보닐)-5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피라진-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트 (923 mg)을 황색 오일로서 표제 화합물 (325 mg, 조물질)로 전환하였다. LCMS (ESI, m/z): 487 [M+H]⁺.

[0695]

단계 5: (2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸-4-((6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피라진-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산



[0696]

[0697]

실시예 1의 합성을 위해 단계 5에 기재된 것과 유사한 절차에 따라, 메틸-(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸-4-((6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피라진-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실레이트 (325 mg)을 황색 고체로서 표제 화합물 9 mg로 전환하였다. LCMS (ESI, m/z): 487 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.61 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.77 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.68 (s, 2H), 7.59 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.38 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 6.28 (s, 1H), 3.54 (s, 50H), 3.14 (d, J = 9.9 Hz, 4H), 2.50 (m, 109H), 2.33 (s, 1H), 2.23 (s, 4H), 2.23 (s, 6H), 2.02 (d, J = 13.4 Hz, 3H), 1.88 (m, 4H), 1.48 (d, J = 6.1 Hz, 5H).

[0698]

실시예 46

[0699]

1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-4-(3-하이드록시옥세탄-3-일)-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산

[0700]

단계 1: 1-(tert-부틸)-4-메틸-4-((6-브로모-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)피페리딘-1,4-디카복실레이트



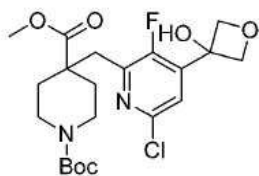
[0701]

[0702]

실시예 5의 합성을 위해 단계 1에 기재된 것과 유사한 절차에 따라, 1-(tert-부틸)-4-메틸 피페리딘-1,4-디카복실레이트 (2.47 g, 10.152 mmol), INT A6 (2.95 g, 13.142mmol)을 황색 오일로서 표제 화합물 (1808 mg, Y=46%)로 전환하였다. LCMS (ESI, m/z): 387 [M+H]⁺.

[0703]

단계 2: 1-(tert-부틸)-4-메틸-4-((6-클로로-3-플루오로-4-(3-하이드록시옥세탄-3-일)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-1,4-디카복실레이트



[0704]

[0705]

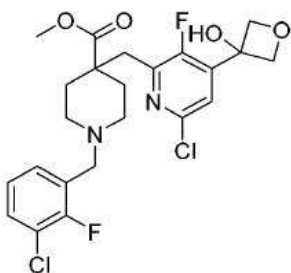
THF (5 mL) 중 디이소프로필아민 (374 mg, 3.696 mmol)의 용액에 질소 하에 -78°C 로 냉각시켰다. 헥산 (1.3 mL, 3.250 mmol) 중 n-부틸 리튬 (2.5M)을 내부 온도를 -40°C 미만으로 유지하면서 10분에 걸쳐 적가하였다. 생성된 용액을 0°C 에서 30분 동안 교반한 후, THF (5 mL) 중 1-(tert-부틸)-4-메틸-4-((6-브로모-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)피페리딘-1,4-디카복실레이트 (777 mg, 2.013 mmol)의 용액을 -78°C 에서 적가하였다. 혼합물을 -40°C 에서 1시간 동안 교반하였다.

[0706]

THF (5 mL) 중 옥세탄-3-온 (295 mg, 4.094 mmol)의 용액을 첨가하였다. 생성된 용액을 -60°C 에서 1시간 동안 교반한 후, 이를 포화 수성 NH_4Cl 수용액으로 킨칭하였다. 수득한 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축하였다. 수득한 잔류물을 $\text{H}_2\text{O}/\text{CAN}$ 으로 용출하는 C18 역상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 1-(tert-부틸)-4-메틸-4-((6-클로로-3-플루오로-4-(3-하이드록시옥세탄-3-일)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-1,4-디카복실레이트 (476 mg, Y=52%)를 황색 오일로서 얻었다. LCMS (ESI, m/z): 459 [M+H]⁺.

[0707]

단계 3: 메틸-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((6-클로로-3-플루오로-4-(3-하이드록시옥세탄-3-일)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실레이트



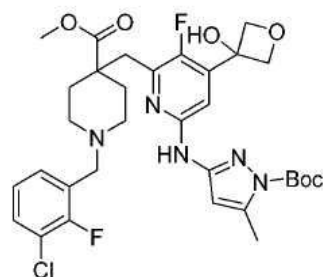
[0708]

[0709]

실시에 5의 합성을 위해 단계 3 및 4에 기재된 것과 유사한 절차에 따라, 1-(tert-부틸)-4-메틸-4-((6-클로로-3-플루오로-4-(3-하이드록시옥세탄-3-일)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-1,4-디카복실레이트 (476 mg, 1.037 mmol)을 황색 오일로서 표제 화합물 (168 mg, Y=32%)로 전환하였다. LCMS (ESI, m/z): 501 [M+H]⁺.

[0710]

단계 4: 메틸-4-((6-((1-(tert-부톡시카보닐)-5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-3-플루오로-4-(3-하이드록시옥세탄-3-일)피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)피페리딘-4-카복실레이트



[0711]

[0712]

실시에 1의 합성을 위해 단계 3에 기재된 것과 유사한 절차에 따라, 메틸-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((6-클로로-3-플루오로-4-(3-하이드록시옥세탄-3-일)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실레이트 (168 mg, 0.335 mmol)을 황색 오일로서 표제 화합물 (255 mg, 조물질)로 전환하였다. LCMS (ESI, m/z): 662 [M+H]⁺.

[0713]

단계 5: 메틸-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-4-(3-하이드록시옥세탄-3-일)-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실레이트



[0714]

[0715]

실시예 1의 합성을 위해 단계 4에 기재된 것과 유사한 절차에 따라, 메틸-4-((6-((1-(tert-부톡시카보닐)-5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-3-플루오로-4-(3-하이드록시옥세탄-3-일)피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)피페리딘-4-카복실레이트 (255 mg, 조물질)을 황색 오일로서 표제 화합물 (65 mg, 조물질)로 전환하였다. LCMS (ESI, m/z): 562 [M+H]⁺.

[0716]

단계 6:
1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-4-(3-하이드록시옥세탄-3-일)-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산



[0717]

[0718]

실시예 1의 합성을 위해 단계 5에 기재된 것과 유사한 절차에 따라, 메틸-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-4-(3-하이드록시옥세탄-3-일)-6-((5-met-hyl-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실레이트 (65 mg)을 황색 고체로서 표제 화합물 10 mg로 전환하였다. LCMS (ESI, m/z): 548 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.69 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.33 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.08 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 4.80 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.53 (m, 3H), 3.17 (d, J = 13.1 Hz, 3H), 2.46 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.93 (s, 2H), 1.31 (s, 2H).

[0719]

표 4의 다음의 예를 상응하는 출발 물질 및 중간체로 상기 절차를 사용하여 합성하였다.

표 4

실시예 번호	구조	화학명	¹ H NMR & MS: (M+H) ⁺
47		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-4-(3-하이드록시옥세탄-3-일)-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.68 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.07 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 4.79 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 4.33 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.44 (d, J = 29.1 Hz, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.15 (dd, J = 73.5, 26.6 Hz, 5H), 1.57 (d, J = 6.0 Hz, 3H). MS: 562 (M+H) ⁺

[0720]

[0721]

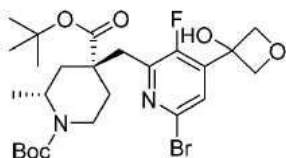
실시예 48

[0722]

(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-4-(3-플루오로옥세탄-3-일)-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산

[0723]

단계 1: 디-tert-부틸-(2R,4R)-4-((6-브로모-3-플루오로-4-(3-하이드록시옥세탄-3-일)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-1,4-디카복실레이트



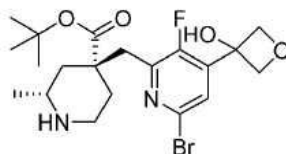
[0724]

[0725]

실시에 43의 합성을 위해 단계 2에 기재된 것과 유사한 절차에 따라, INT C2 (881mg, 1.808mmol)을 황색 오일로서 표제 화합물 (826 mg, Y=83%)로 전환하였다. LCMS (ESI, m/z): 559 [M+H]⁺.

[0726]

단계 2: tert-부틸-(2R,4R)-4-((6-브로모-3-플루오로-4-(3-하이드록시옥세탄-3-일)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트



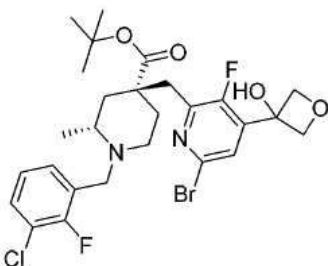
[0727]

[0728]

실시에 5의 합성을 위해 단계 3에 기재된 것과 유사한 절차를 따라, 디-tert-부틸-(2R,4R)-4-((6-브로모-3-플루오로-4-(3-하이드록시옥세탄-3-일)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-1,4-디카복실레이트 (826 mg, 1.476 mmol)을 황색 오일로서 표제 화합물 (669 mg, Y=98%)로 전환하였다. LCMS (ESI, m/z): 459 [M+H]⁺.

[0729]

단계 3: tert-부틸-(2R,4R)-4-((6-브로모-3-플루오로-4-(3-하이드록시옥세탄-3-일)피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트



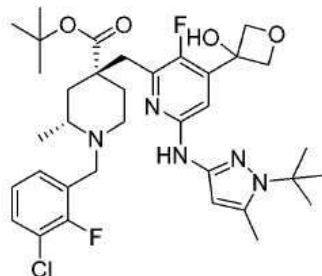
[0730]

[0731]

실시에 5의 합성을 위해 단계 4에 기재된 것과 유사한 절차를 따라, tert-부틸-(2R,4R)-4-((6-브로모-3-플루오로-4-(3-하이드록시옥세탄-3-일)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트 (669 mg, 1.456 mmol)을 황색 오일로서 표제 화합물 (577 mg, Y=66%)로 전환하였다. LCMS (ESI, m/z): 601 [M+H]⁺.

[0732]

단계 4: tert-부틸-(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-부틸)-5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-3-플루오로-4-(3-하이드록시옥세탄-3-일)피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트



[0733]

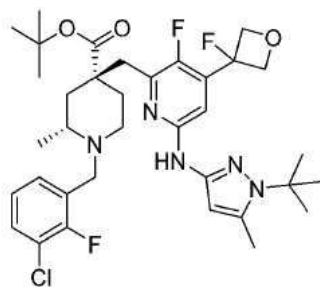
[0734]

실시에 5의 합성을 위해 단계 2에 기재된 것과 유사한 절차에 따라, tert-부틸-(2R,4R)-4-((6-브로모-3-플루오로-4-(3-하이드록시옥세탄-3-일)피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트 (577 mg, 958.62 umol)을 황색 오일로서 표제 화합물 (445 mg, Y=69%)로 전환하였다. LCMS (ESI, m/z): 674 [M+H]⁺.

[0735]

단계 5: tert-부틸-(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-부틸)-5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-3-플루오로-4-(3-플루오로-4-(3-하이드록시옥세탄-3-일)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트

옥세탄-3-일)피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트



[0736]

[0737]

DCM (10 ml) 중 tert-부틸-(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-부틸)-5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-3-플루오로-4-(3-하이드록시옥세탄-3-일)피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트 (194 mg, 0.288 mmol)의 용액에 DAST (0.5 mL)을 첨가하였다. 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 용액을 포화 중탄산나트륨 수용액으로 킨칭하였다. 생성된 용액을 물로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축하였다. 수득한 잔류물을 EtOAc/헥산 (0 내지 30%)로 용출하는 실리카겔 칼럼 상에 적용하여 표제 화합물 (146 mg, Y=75%)을 황색 오일로서 얻었다. LCMS (ESI, m/z): 676 [M+H]⁺.

[0738]

단계 6: (2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-4-(3-플루오로옥세탄-3-일)-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산



[0739]

[0740]

실시에 5의 합성을 위해 단계 5에 기재된 것과 유사한 절차를 따라, tert-부틸-(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-부틸)-5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-3-플루오로-4-(3-플루오로옥세탄-3-일)피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트 (146 mg, 215.909 μmol)을 백색 고체로서 표제 화합물 21 mg로 전환하였다. LCMS (ESI, m/z): 564 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.71 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.07 (m, 4H), 3.97 (d, J = 23.5 Hz, 2H), 3.47 (dd, J = 24.6, 3.3 Hz, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.10 (m, 5H), 1.60 (m, 3H).

[0741]

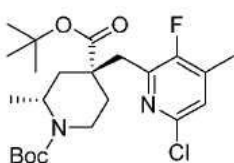
실시에 49

[0742]

(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-4-메틸-6-((5-메틸-1H-pyraz-올-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산

[0743]

단계 1: 디-tert-부틸-(2R,4R)-4-((6-클로로-3-플루오로-4-메틸피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-1,4-디카복실레이트



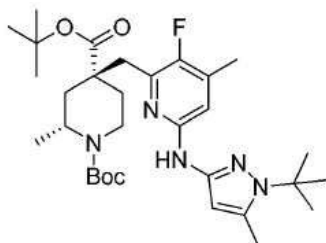
[0744]

[0745]

THF (10 mL) 중 디이소프로필아민 (2.13 g, 21.050 mmol)의 용액을 질소 하에 -78℃로 냉각시켰다. n-헥산 (7.2 mL, 18.286 mmol) 중 n-부틸 리튬 (2.5M)을 첨가하였다. 용액을 0℃에서 30분 동안 교반한 후, 이에 내부 온도를 -40℃ 미만으로 유지하면서 THF (5 mL) 중 INT C2 (4.05 g, 9.143 mmol)의 용액을 10 분에 걸쳐 적가하였다. 생성된 용액을 -40℃에서 1시간 동안 교반하였다.

[0746] THF (5 ml) 중 요오도메탄 (2.22 mg, 15.641 mmol)의 용액을 -70℃ 미만에서 적가하고 1시간 동안 교반하였다. 반응을 포화 NH₄Cl 수용액으로 켄칭하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 H₂O/CAN으로 용출하는 C18 역상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 디-tert-부틸 (2R,4R)-4-((6-클로로-3-플루오로-4-메틸피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-1,4-디카복실레이트 (3.55 g, Y=85%)를 황색 오일로서 얻었다. LCMS (ESI, m/z): 457 [M+H]⁺.

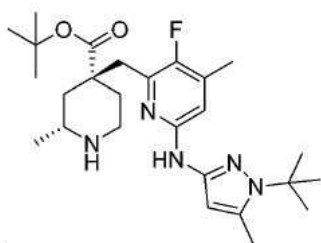
[0747] **단계 2: 디-tert-부틸 (2R,4R)-4-((6-((1-(tert-부틸)-5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-3-플루오로-4-메틸피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-1,4-디카복실레이트**



[0748]

[0749] 1,4-디옥산 (50 ml) 중 디-tert-부틸-(2R,4R)-4-((6-클로로-3-플루오로-4-메틸피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-1,4-디카복실레이트 (3.54 g, 7.747 mmol), 트리스 (디벤질리텐아세톤)디팔라듐 (2.01 g, 2.195 mmol), 디메틸비스디페닐포스피노코산텐 (1.43 g, 2.471 mmol), 1-tert-부틸-3-메틸-1H-피라졸-5-아민 (1.56 mg, 10.181 mmol) 및 K₃PO₄ (5.30 g, 24.969 mmol)의 혼합물을 110℃에서 5시간 동안 질소 하에 교반하였다. 생성된 용액을 실온으로 냉각시키고 염수로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 H₂O/ACN으로 용출하는 C18 역상 크로마토그래피로 정제하여 (4.03 g, 7.024 mmol, Y=91%)의 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다. LCMS (ESI, m/z): 574 [M+H]⁺.

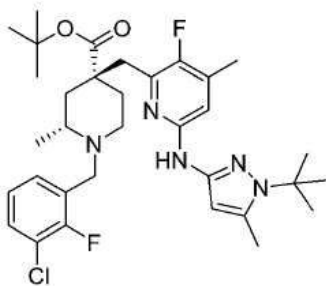
[0750] **단계 3: tert-부틸-(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-부틸)-5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-3-플루오로-4-메틸피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트**



[0751]

[0752] 디클로로메탄 (60 ml) 중 디-tert-부틸 (2R,4R)-4-((6-((1-(tert-부틸)-5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-3-플루오로-4-메틸피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-1,4-디카복실레이트 (3.95 g, 6.885 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산 (6 ml)을 첨가하고 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응을 포화 중탄산나트륨 수용액 (100 ml)으로 켄칭하고 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축하였다. 조 생성물을 H₂O/ACN으로 용출하는 C18 역상 크로마토그래피로 정제하여 (3.47 g, 7.326mmol, Y=106%)의 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다. LCMS (ESI, m/z): 474 [M+H]⁺.

[0753] **단계 4: tert-부틸 (2R,4R)-4-((6-((1-(tert-부틸)-5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-3-플루오로-4-메틸피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트**



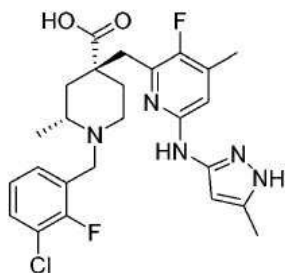
[0754]

[0755]

ACN (10 mL) 중 tert-부틸-(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-부틸)-5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-3-플루오로-4-메틸피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트 (3.39 g, 7.158 mmol), 탄산칼륨 (3.49 g, 25.252 mmol) 및 1-(브로모메틸)-3-클로로-2-플루오로벤젠 (1.48 g, 6.623 mmol)의 혼합물을 6시간 동안 실온에서 교반하였다. 완료 후, 수득한 혼합물을 여과하고 진공 하에 농축하였다. 조 생성물을 EtOAc/헥산 (0 내지 30%)로 용출하는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 (3.02 g, 4.410 mmol, Y=68%)의 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다. LCMS (ESI, m/z): 616 [M+H]⁺.

[0756]

단계 5: (2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-4-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산



[0757]

[0758]

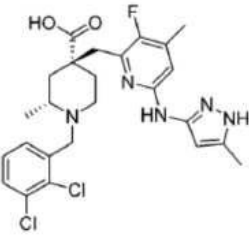
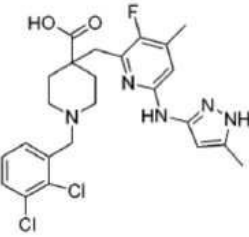
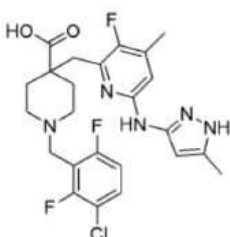
포름산 (10 mL) 중 tert-부틸 (2R,4R)-4-((6-((1-(tert-부틸)-5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-3-플루오로-4-메틸피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트 (1.81 g, 2.937 mmol)의 용액을 환류에서 4시간 동안 교반하였다. 완료 후, 생성된 용액을 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 0℃에서 물 (60 mL)에 용해시키고 수산화나트륨 수용액 (5 M)로 pH=6 내지 7로 조정하였다. 수득한 혼합물을 DCM (3×100 mL)로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축하였다. 조 생성물을 MeOH/물로 용출하는 C18 역상 크로마토그래피로 정제하여 (1.25 g, 2.480mmol, Y=84%)의 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다. LCMS (ESI, m/z): 504 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.71 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.36 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.44 (t, J = 19.8 Hz, 8H), 2.40-2.04 (m, 7H), 1.60 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.31 (s, 1H).

[0759] 표 5의 다음 예를 상응하는 출발 물질 및 중간체로 상기 절차를 사용하여 합성하였다.

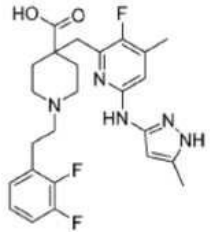
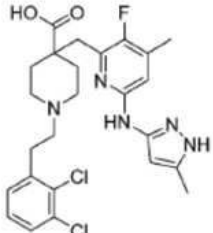
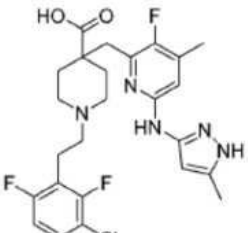
표 5

실시예 번호	구조	화학명	¹ H NMR & MS: (M+H) ⁺
50		(2R,4R)-1-(3-클로로-2,6- 디플루오로벤질)-4-((3- 플루오로-4-메틸-6-((5- 메틸-1H-피라졸-3- 일)아미노)피리딘-2- 일)메틸)-2-메틸피페리딘- 4-카복실산	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.60 (dd, <i>J</i> = 14.3, 8.6 Hz, 1H), 7.13 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.77 (d, <i>J</i> = 17.9 Hz, 1H), 4.41 (d, <i>J</i> = 13.4 Hz, 1H), 3.87 (d, <i>J</i> = 11.7 Hz, 1H), 3.20 (d, <i>J</i> = 38.9 Hz, 3H), 3.03 (s, 1H), 2.88 (d, <i>J</i> = 12.7 Hz, 1H), 2.24 (d, <i>J</i> = 16.1 Hz, 6H), 1.95 (dd, <i>J</i> = 38.0, 18.5 Hz, 4H), 1.43 – 1.37 (m, 3H). MS: 522(M+H) ⁺
51		1-(3-클로로-2- 플루오로벤질)-4-((3- 플루오로-4-메틸-6-((5- 메틸-1H-피라졸-3- 일)아미노)피리딘-2- 일)메틸)피페리딘-4- 카복실산	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.22 (s, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.28 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.81 (s, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.37 (s, 5H), 3.12 (d, <i>J</i> = 22.1 Hz, 3H), 2.37 (s, 2H), 2.27 (s, 4H), 1.86 (s, 2H). MS: 490(M+H) ⁺
52		1-(2,3-디플루오로벤질)-4- ((3-플루오로-4-메틸-6-((5- 메틸-1H-피라졸-3- 일)아미노)피리딘-2- 일)메틸)피페리딘-4- 카복실산	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.27 (s, 1H), 7.47 – 7.16 (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 5.81 (s, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.40 – 3.34 (m, 3H), 3.08 (dd, <i>J</i> = 73.2, 39.5 Hz, 5H), 2.30 (d, <i>J</i> = 35.5 Hz, 6H), 1.82 (s, 2H). MS: 474 (M+H) ⁺

[0760]

53		(2R,4R)-1-(2,3- 디클로로벤질)-4-((3- 플루오로-4-메틸-6-((5- 메틸-1H-피라졸-3- 일)아미노)피리딘-2- 일)메틸)-2-메틸피페리딘- 4-카복실산	¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.47 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 7.25 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.66 (d, <i>J</i> = 17.9 Hz, 1H), 4.39 (d, <i>J</i> = 13.6 Hz, 1H), 3.82 (s, 1H), 3.31 (dd, <i>J</i> = 58.4, 5.0 Hz, 1H), 3.15 (s, 2H), 2.90 (s, 1H), 2.79 (s, 1H), 2.13 (d, <i>J</i> = 14.0 Hz, 6H), 1.83 (d, <i>J</i> = 55.0 Hz, 4H), 1.25 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H). MS: 520 (M+H)⁺
54		1-(2,3-디클로로벤질)-4- ((3-플루오로-4-메틸-6-((5- 메틸-1H-피라졸-3- 일)아미노)피리딘-2- 일)메틸)피페리딘-4- 카복실산	¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.27 (s, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 7.11 (t, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.78 (s, 1H), 4.10 (dd, <i>J</i> = 16.5, 9.4 Hz, 2H), 3.23 – 2.66 (m, 6H), 2.27 (s, 4H), 2.19 (s, 2H), 1.78 (t, <i>J</i> = 11.1 Hz, 2H), 1.44 – 1.16 (m, 2H). MS: 506 (M+H)⁺
55		1-(3-클로로-2,6- 디플루오로벤질)-4-((3- 플루오로-4-메틸-6-((5- 메틸-1H-피라졸-3- 일)아미노)피리딘-2- 일)메틸)피페리딘-4- 카복실산	¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.27 (s, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 7.11 (t, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.78 (s, 1H), 4.10 (dd, <i>J</i> = 16.5, 9.4 Hz, 2H), 3.23 – 2.66 (m, 6H), 2.27 (s, 4H), 2.19 (s, 2H), 1.78 (t, <i>J</i> = 11.1 Hz, 2H), 1.49 – 0.73 (m, 4H). MS: 508 (M+H)⁺

[0761]

56		1-(2,3-디플루오로펜에틸)-4-((3-플루오로-4-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.18 (dd, J = 20.6, 10.0 Hz, 3H), 6.75 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 3.67 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 3.34 (s, 2H), 3.23 – 2.99 (m, 6H), 2.48 (d, J = 14.7 Hz, 2H), 2.33 (d, J = 15.3 Hz, 6H), 1.95 (s, 2H). MS: 488 (M+H)$^+$
57		1-(2,3-디클로로펜에틸)-4-((3-플루오로-4-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.49 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.40 – 7.20 (m, 2H), 6.78 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 3.70 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 3.45 (d, J = 19.0 Hz, 2H), 3.21 (s, 2H), 3.09 (t, J = 12.9 Hz, 2H), 2.50 (t, J = 16.2 Hz, 2H), 2.36 (d, J = 20.6 Hz, 6H), 2.00 (t, J = 13.8 Hz, 2H), 0.00 (d, J = 3.1 Hz, 2H). MS: 520 (M+H)$^+$
58		1-(3-클로로-2,6-디플루오로펜에틸)-4-((3-플루오로-4-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.48 (dd, J = 14.4, 8.6 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 5.96 (s, 1H), 3.69 (d, J = 10.1 Hz, 2H), 3.15 (d, J = 21.2 Hz, 4H), 2.49 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 2.34 (d, J = 17.2 Hz, 6H), 1.95 (s, 2H), 0.01 – -0.01 (m, 4H). MS: 522 (M+H)$^+$

[0762]

59		1-(2,6-디클로로페닐)-4-((3-플루오로-4-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.43 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.29 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.77 (d, <i>J</i> = 4.7 Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 3.75 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 3.39 (t, <i>J</i> = 19.5 Hz, 3H), 3.28 – 3.04 (m, 5H), 2.50 (d, <i>J</i> = 13.3 Hz, 2H), 2.35 (d, <i>J</i> = 18.0 Hz, 6H), 2.01 (d, <i>J</i> = 13.7 Hz, 2H). MS: 520 (M+H) ⁺
60		1-(2,4-디클로로페닐)-4-((3-플루오로-4-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.51 (s, 1H), 7.35 (dd, <i>J</i> = 15.7, 8.1 Hz, 2H), 6.77 (d, <i>J</i> = 4.7 Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 3.69 (d, <i>J</i> = 12.3 Hz, 2H), 3.19 (s, 4H), 3.09 (t, <i>J</i> = 13.3 Hz, 2H), 2.48 (d, <i>J</i> = 14.3 Hz, 2H), 2.35 (d, <i>J</i> = 18.3 Hz, 6H), 1.97 (t, <i>J</i> = 12.9 Hz, 2H), -0.00 (s, 2H). MS: 520 (M+H) ⁺
61		(2R,4R)-1-(2,3-디플루오로벤질)-4-((3-플루오로-4-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.60 (dd, <i>J</i> = 14.3, 8.6 Hz, 1H), 7.13 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.77 (d, <i>J</i> = 17.9 Hz, 1H), 4.41 (d, <i>J</i> = 13.4 Hz, 1H), 3.87 (d, <i>J</i> = 11.7 Hz, 1H), 3.20 (d, <i>J</i> = 38.9 Hz, 3H), 3.03 (s, 1H), 2.88 (d, <i>J</i> = 12.7 Hz, 1H), 2.24 (d, <i>J</i> = 16.1 Hz, 6H), 1.95 (dd, <i>J</i> = 38.0, 18.5 Hz, 4H), 1.43 – 1.37 (m, 3H). MS: 488 (M+H) ⁺

[0763]

[0764]

실시예 62

[0765]

(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-4-(2-하이드록시프로판-2-일)-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산

[0766]

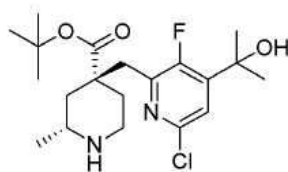
단계 1: 디-*tert*-부틸-(2R,4R)-4-((6-클로로-3-플루오로-4-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-1,4-디카복실레이트

[0767]

THF (5 mL) 중 디이소프로필아민 (365 mg, 3.607 mmol)의 용액에 헥산 (1.2 mL, 3.000 mmol) 중 *n*-부틸 리튬 (2.5M)을 -78℃에서 질소 하에 첨가하였다. 용액을 0℃에서 30분 동안 교반한 후, 이에 THF (5 ml) 중 INT C3 (616 mg, 1.391 mmol)의 용액을 -70℃에서 첨가하였다. 생성된 용액을 -40℃에서 1시간 동안 교반하였다. 내부 온도를 -70℃ 미만으로 유지하면서, 생성된 용액에 THF (5 ml) 중 아세트 (1.17 g, 0.202 mol)의 용액을 10 분에 걸쳐 적가하고 1시간 동안 교반하였다. 반응을 포화 수성 NH₄Cl 용액으로 킨칭하였다. 수득한 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축하였다. 수득한 잔류물을 H₂O/CAN으로 용출하는 C18 역상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 디-*tert*-부틸-(2R,4R)-4-((6-클로로-3-플루오로-4-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-1,4-디카복실레이트 (519 mg, Y=74%)를 황색 오일로서 얻었다. LCMS (ESI, *m/z*): 501 [M+H]⁺.

[0768]

단계 2: *tert*-부틸-(2R,4R)-4-((6-클로로-3-플루오로-4-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트



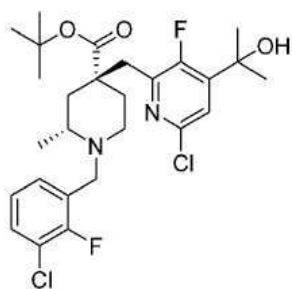
[0769]

[0770]

실시에 5의 합성을 위해 단계 3에 기재된 것과 유사한 절차를 따라, 디-tert-부틸-(2R,4R)-4-((6-클로로-3-플루오로-4-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-1,4-디카복실레이트 (519 mg, 1.036 mmol)을 황색 오일로서 표제 화합물 (326 mg, Y=79%)로 전환하였다. LCMS (ESI, m/z): 401 [M+H]⁺.

[0771]

단계 3: tert-부틸-(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((6-클로로-3-플루오로-4-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트



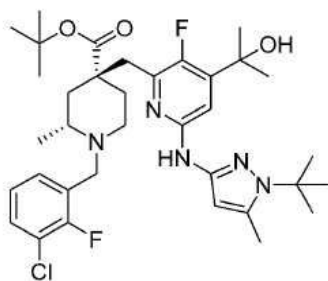
[0772]

[0773]

실시에 5의 합성을 위해 단계 4에 기재된 것과 유사한 절차를 따라, tert-부틸-(2R,4R)-4-((6-클로로-3-플루오로-4-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트 (326 mg, 0.813 mmol)을 황색 오일로서 표제 화합물 (377 mg, Y=85%)로 전환하였다. LCMS (ESI, m/z): 543 [M+H]⁺.

[0774]

단계 4: tert-부틸-(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-부틸)-5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-3-플루오로-4-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트



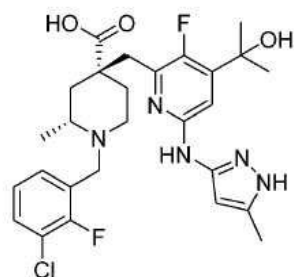
[0775]

[0776]

실시에 5의 합성을 위해 단계 2에 기재된 것과 유사한 절차에 따라, tert-부틸-(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((6-클로로-3-플루오로-4-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트 (243 mg, 0.447 mmol)을 황색 오일로서 표제 화합물 (168 mg, Y=57%)로 전환하였다. LCMS (ESI, m/z): 660 [M+H]⁺.

[0777]

단계 5: (2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-4-(2-하이드록시프로판-2-일)-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산



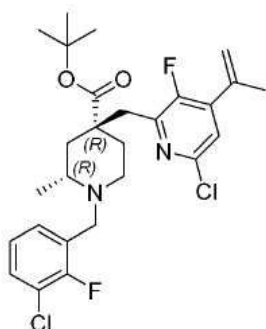
[0778]

[0779] 실시예 5의 합성을 위해 단계 5에 기재된 것과 유사한 절차를 따라, tert-부틸-(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-부틸)-5-메틸-1H-피라졸-3-일)-아미노)-3-플루오로-4-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트 (168 mg, 0.254 mmol)을 백색 고체로서 표제 화합물 (34 mg)로 전환하였다. LCMS (ESI, m/z): 548 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.34 (m, 2H), 7.08 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.56 (s, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.52 (d, J = 17.6 Hz, 2H), 3.12 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.74 (s, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.76 (s, 2H), 1.69 (s, 2H), 1.45 (s, 6H), 1.19 (s, 3H).

[0780] 실시예 63

[0781] (2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-4-이소프로필-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산

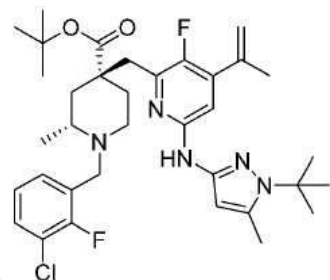
[0782] 단계 1: tert-부틸-(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((6-클로로-3-플루오로-4-(프로프-1-엔-2-일)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트



[0783]

[0784] THF (5 mL) 중 tert-부틸-(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((6-클로로-3-플루오로-4-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트 (185 mg, 0.340 μmol)의 용액에 티오닐 클로라이드 (2.5 ml) 및 피리딘 (1mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 수득한 혼합물을 포화 중탄산나트륨 수용액으로 켄칭하고 DCM (50 mL)로 추출하였다. 유기층을 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축하였다. 수득한 잔류물을 H₂O/CAN으로 용출하는 C18 역상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸-(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((6-클로로-3-플루오로-4-(프로프-1-엔-2-일)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트 (118 mg Y=66%)을 황색 오일로서 얻었다. LCMS (ESI, m/z): 525 [M+H]⁺.

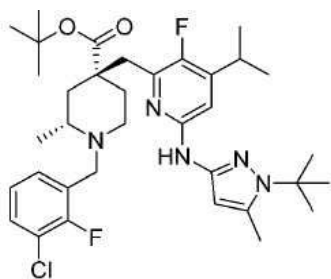
[0785] 단계 2: tert-부틸-(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-부틸)-5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-3-플루오로-4-(프로프-1-엔-2-일)피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트



[0786]

[0787] 실시예 5의 합성을 위해 단계 2에 기재된 것과 유사한 절차에 따라, tert-부틸-(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((6-클로로-3-플루오로-4-(프로프-1-엔-2-일)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트 (118 mg, 0.225 mmol)을 황색 오일로서 표제 화합물 (111 mg, Y=77%)로 전환하였다. LCMS (ESI, m/z): 642 [M+H]⁺.

[0788] 단계 3: tert-부틸-(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-부틸)-5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-3-플루오로-4-이소프로필피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트



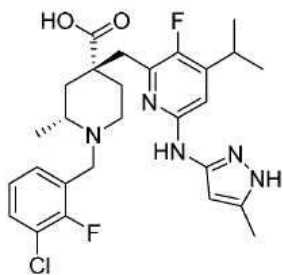
[0789]

[0790]

에틸 아세테이트 (20 mL) 중 tert-부틸-(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-부틸)-5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-3-플루오로-4-(프로프-1-엔-2-일)피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트 (111 mg, 0.173 mmol) 및 Pd/C(32 mg)의 용액을 H₂로 퍼지하고 H₂로 가압하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 완료 후, 수득한 혼합물을 여과하였다. 여액을 감압 하에서 제거하였다. 수득한 잔류물을 H₂O/CAN으로 용출하는 C18 역상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 (2R,4R)-4-((6-((1-(tert-부틸)-5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-3-플루오로-4-이소프로필피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트 (95mg, Y=85%)를 황색 오일로서 얻었다. LCMS (ESI, m/z): 644 [M+H]⁺.

[0791]

단계 4: (2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-4-이소프로필-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산



[0792]

[0793]

실시예 5의 합성을 위해 단계 5에 기재된 것과 유사한 절차를 따라, tert-부틸-(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-부틸)-5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-3-플루오로-4-이소프로필피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트 (95 mg, 0.147 mmol)을 백색 고체로서 표제 화합물 (35mg)로 전환하였다. LCMS (ESI, m/z): 532 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.68 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 16.2, 8.7 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 3.41 (d, J = 5.5 Hz, 4H), 3.20 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.13 (m, 6H), 1.59 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.29 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

[0794]

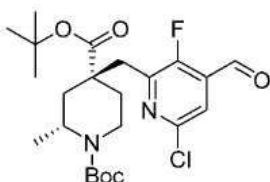
실시예 64

[0795]

(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((4-(디플루오로메틸)-3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산

[0796]

단계 1: 디-tert-부틸-(2R,4R)-4-((6-클로로-3-플루오로-4-포르밀피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-1,4-디카복실레이트



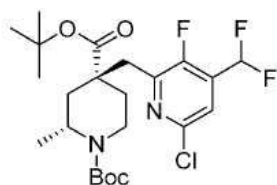
[0797]

[0798]

THF (10 mL) 중 디이소프로필아민 (1.68 g, 16.603 mmol)의 용액에 헥산 (4 mL, 10.00 mmol) 중 n-부틸 리튬 (2.5M)을 -78℃에서 질소 하에 첨가하였다. 용액을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 내부 온도를 -78℃ 미만으로 유지하면서 생성된 용액에 THF (15 ml) 중 INT C3 (2.16 g, 4.876 mmol)의 용액을 10 분에 걸쳐 적가하고 -40℃에서 1시간 동안 교반하였다.

[0799] THF (5 ml) 중 DMF (2.19 g, 29.962 mmol)의 용액을 -78℃에서 상기 용액에 첨가하였다. 생성된 용액을 -78℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응을 포화된 NH_4Cl 수용액으로 켄칭하였다. 수득한 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축하였다. 수득한 잔류물을 $\text{H}_2\text{O}/\text{CAN}$ 으로 용출하는 C18 역상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 디-tert-부틸-(2R,4R)-4-((6-클로로-3-플루오로-4-포르밀피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-1,4-디카복실레이트 (1316 mg, Y=57%)을 황색 오일로서 얻었다. LCMS (ESI, m/z): 471 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

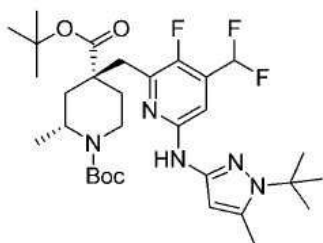
[0800] **단계 2: 디-tert-부틸-(2R,4R)-4-((6-클로로-4-(디플루오로메틸)-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-1,4-디카복실레이트**



[0801]

[0802] DCM (50 ml) 중 디-tert-부틸-(2R,4R)-4-((6-클로로-3-플루오로-4-포르밀피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-1,4-디카복실레이트 (0.189g, 401.307 μmol)의 용액에 DAST (0.5 ml)을 첨가하였다. 반응을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응을 포화 중탄산나트륨 수용액으로 켄칭하였다. 수득한 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축하였다. 수득한 잔류물을 $\text{H}_2\text{O}/\text{CAN}$ 으로 용출하는 C18 역상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 디-tert-부틸-(2R,4R)-4-((6-클로로-4-(디플루오로메틸)-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-1,4-디카복실레이트 (151 mg Y=76%)을 황색 오일로서 얻었다. LCMS (ESI, m/z): 493 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

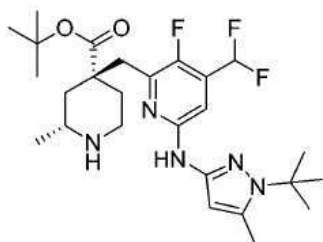
[0803] **단계 3: 디-tert-부틸-(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-부틸)-5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-(디플루오로메틸)-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-1,4-디카복실레이트**



[0804]

[0805] 실시예 5의 합성을 위해 단계 2에 기재된 것과 유사한 절차에 따라, 디-tert-부틸-(2R,4R)-4-((6-클로로-4-(디플루오로메틸)-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-1,4-디카복실레이트 (0.151g, 306.314 μmol)을 황색 오일로서 표제 화합물 (107 mg, Y=57%)로 전환하였다. LCMS (ESI, m/z): 610 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0806] **단계 4: tert-부틸-(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-부틸)-5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-(디플루오로메틸)-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트**

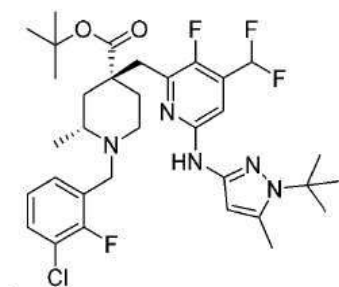


[0807]

[0808] 실시예 5의 합성을 위해 단계 3에 기재된 것과 유사한 절차를 따라, 디-tert-부틸-(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-부틸)-5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-(디플루오로메틸)-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-1,4-디

카복실레이트 (0.107g, 175.490 μmol)을 황색 오일로서 표제 화합물 (72 mg, Y=80%)로 전환하였다. LCMS (ESI, m/z): 510 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0809] 단계 5: *tert*-부틸-(2*R*,4*R*)-4-((6-((1-(*tert*-부틸)-5-메틸-1*H*-피라졸-3-일)아미노)-4-(디플루오로메틸)-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트



[0810]

[0811] 실시예 5의 합성을 위해 단계 4에 기재된 것과 유사한 절차를 따라, *tert*-부틸-(2*R*,4*R*)-4-((6-((1-(*tert*-부틸)-5-메틸-1*H*-피라졸-3-일)아미노)-4-(디플루오로메틸)-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트 (72 mg, 141.176 μmol)을 황색 오일로서 표제 화합물 (68 mg, Y=74%)로 전환하였다. LCMS (ESI, m/z): 652 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0812] 단계 6: (2*R*,4*R*)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((4-(디플루오로메틸)-3-플루오로-6-((5-메틸-1*H*-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산

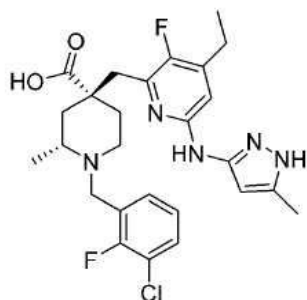


[0813]

[0814] 실시예 5의 합성을 위해 단계 5에 기재된 것과 유사한 절차를 따라, *tert*-부틸-(2*R*,4*R*)-4-((6-((1-(*tert*-부틸)-5-메틸-1*H*-피라졸-3-일)아미노)-4-(디플루오로메틸)-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트 (68 mg, 104.294 μmol)을 백색 고체로서 표제 화합물 (11 mg)로 전환하였다. LCMS (ESI, m/z): 540 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.77 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.30-7.01 (m, 2H), 6.12 (s, 1H), 4.85 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 4.36-4.23 (m, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.28-3.12 (m, 3H), 2.71-2.64 (m, 1H), 2.32 (dd, J = 11.0, 9.2 Hz, 1H), 2.28-2.13 (m, 3H), 1.97-1.81 (m, 2H), 1.42 (t, J = 27.9 Hz, 3H).

[0815] 실시예 65

[0816] (2*R*,4*R*)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((4-에틸-3-플루오로-6-((5-메틸-1*H*-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산



[0817]

[0818]

단계 1: 디-tert-부틸-(2R,4R)-4-((6-클로로-3-플루오로-4-요오도피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-1,4-디카복실레이트



[0819]

[0820]

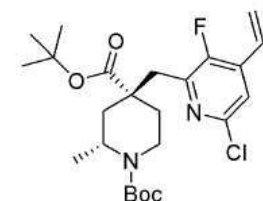
THF (15 mL) 중 디소프로필아민 (1.380 g, 13.636 mmol)의 용액에 헥산 (2.4 mL, 6.00 mmol) 중 n-부틸 리튬 (2.5M)을 -78℃에서 질소 하에 적가하였다. 생성된 용액을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. THF (10 mL) 중 INT C3 (3.02 g, 6.818 mmol)의 용액을 -78℃ 미만에서 첨가하였다. 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 교반하였다.

[0821]

수득한 혼합물을 THF (5 mL) 중 요오드 (2.06 g, 8.116 mmol)의 용액에 -70℃에서 적가하였다. 반응 용액을 -60℃에서 1시간 동안 교반한 후, 이를 포화 NH₄Cl 수용액으로 켄칭하였다. 수득한 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축하였다. 수득한 잔류물을 H₂O/CAN으로 용출하는 C18 역상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 디-tert-부틸-(2R,4R)-4-((6-클로로-3-플루오로-4-요오도피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-1,4-디카복실레이트 (2.8 g, Y=72%)를 황색 고체로서 얻었다. LCMS (ESI, m/z): 569 [M+H]⁺

[0822]

단계 2: 디-tert-부틸 (2R,4R)-4-((6-클로로-3-플루오로-4-비닐피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-1,4-디카복실레이트



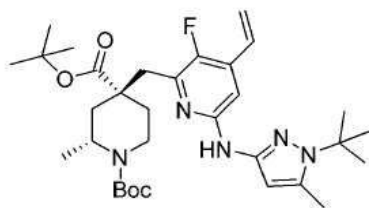
[0823]

[0824]

1,4-디옥산 (15 mL) 중 디-tert-부틸 (2R,4R)-4-((6-클로로-3-플루오로-4-요오도피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-1,4-디카복실레이트 (504 mg, 886.003 μmol), 트리부틸 (비닐)주석(310 mg, 977.619 μmol), C₈F₁₈ (180 mg, 1.185 mmol) 및 테트라키스 (트리페닐포스핀)팔라듐 (112 mg, 737.311 μmol)의 용액을 95℃에서 4시간 동안 질소 하에 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 용액을 EtOAc (130 mL)로 희석하고 염수로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축하였다. 수득한 잔류물을 EtOAc/헥산 (0 내지 10%)로 용출하는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (394 mg, Y=95%)을 백색 오일로서 얻었다. LCMS (ESI, m/z): 469 [M+H]⁺.

[0825]

단계 3: 디-tert-부틸-(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-부틸)-5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-3-플루오로-4-비닐피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-1,4-디카복실레이트



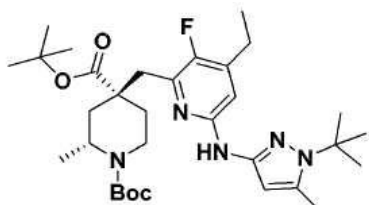
[0826]

[0827]

실시에 5의 합성을 위해 단계 2에 기재된 것과 유사한 절차에 따라, 디-tert-부틸 (2R,4R)-4-((6-클로로-3-플루오로-4-비닐피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-1,4-디카복실레이트 (394 mg, 840.107 μmol)을 백색 오일로서 표제 화합물 (110 mg, Y=22%)로 전환하였다. LCMS (ESI, m/z): 586 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0828]

단계 4: 디-tert-부틸 (2R,4R)-4-((6-((1-(tert-부틸)-5-메틸-1H-피라졸-3-일)-아미노)-4-에틸-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-1,4-디카복실레이트



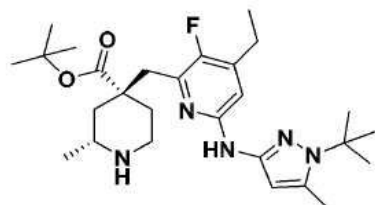
[0829]

[0830]

MeOH(10 mL) 중 디-tert-부틸 (2R,4R)-4-((6-((1-(tert-부틸)-5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-3-플루오로-4-비닐피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-1,4-디카복실레이트 (110 mg, 187.793 μmol) 및 Pd/C(175mg)의 용액을 H_2 로 퍼징하고 H_2 로 가압하였다. 수득한 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 완료 후, 혼합물을 여과하고 필터 케이크를 MeOH로 세척하였다. 여액을 감압 하에서 농축하여 표제 화합물 (110 mg)를 황색 오일로서 얻었다. LCMS (ESI, m/z): 588 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0831]

단계 5: tert-부틸 (2R,4R)-4-((6-((1-(tert-부틸)-5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-에틸-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트



[0832]

[0833]

실시에 5의 합성을 위해 단계 3에 기재된 것과 유사한 절차를 따라, 디-tert-부틸 (2R,4R)-4-((6-((1-(tert-부틸)-5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-에틸-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-1,4-디카복실레이트 (110 mg, 187.15 μmol)을 조 황색 오일로서 표제 화합물 (107 mg)로 전환하였다. LCMS (ESI, m/z): 488 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0834]

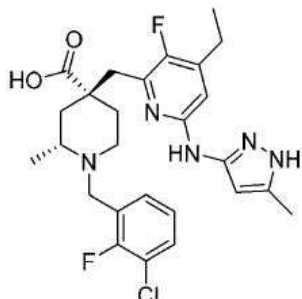
단계 6: tert-부틸 (2R,4R)-4-((6-((1-(tert-부틸)-5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-에틸-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트



[0835]

[0836] 실시예 5의 합성을 위해 단계 4에 기재된 것과 유사한 절차를 따라, tert-부틸 (2R,4R)-4-((6-((1-(tert-부틸)-5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-에틸-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트 (107 mg)을 황색 오일로서 표제 화합물 (70 mg, Y=50%)로 전환하였다. LCMS (ESI, m/z): 616 [M+H]⁺.

[0837] 단계 7: (2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((4-에틸-3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산



[0838]

[0839] 실시예 5의 합성을 위해 단계 5에 기재된 것과 유사한 절차를 따라, tert-부틸 (2R,4R)-4-((6-((1-(tert-부틸)-5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-에틸-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트 (70 mg, 110.074 μmol)을 백색 고체로서 표제 화합물 (38 mg, Y=71%)로 전환하였다. LCMS (ESI, m/z): 518 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.69-7.66 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.56-7.54 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 7.34-7.32 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.36 (s, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.41 (s, 4H), 2.73 (q, J = 7.5 Hz, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.20 (s, 2H), 2.08-2.06 (m, 2H), 1.60-1.57 (s, 3H), 1.29-1.24 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

[0840] 표 6의 다음의 예를 상응하는 출발 물질 및 중간체로 상기 절차를 사용하여 합성하였다.

표 6

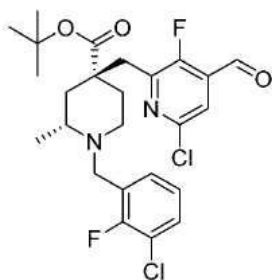
실시예 번호	구조	화학명	¹ H NMR & MS: (M+H) ⁺
66		1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((4-에틸-3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.66 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.32 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.61 - 3.50 (m, 2H), 3.25 (s, 2H), 3.13 (t, J = 12.3 Hz, 2H), 2.73 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.44 (d, J = 14.4 Hz, 5H), 2.12 (t, J = 13.0 Hz, 2H), 1.25 (dt, J = 26.2, 12.3 Hz, 3H). MS: 504 (M+H) ⁺

[0841]

[0842] 실시예 67

[0843] (2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((4-시아노-3-플루오로-6-((3-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산

[0844] 단계 1: tert-부틸(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((6-클로로-3-플루오로-4-포르밀피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트



[0845]

[0846]

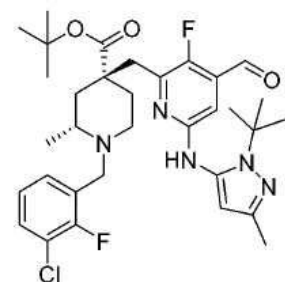
THF (10 mL) 중 tert-부틸-(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((6-클로로-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트 (0.258g, 531.528 μ mol)의 용액에 헥산 (2.0 mL, 4.000 mmol) 중 리튬 디소프로필아미드 (2.0M)을 -78℃에서 질소 하에 첨가하였다. 생성된 용액을 -40℃에서 1시간 동안 교반하였다.

[0847]

THF (10 mL) 중 DMF (0.5 mL)의 용액을 상기 용액에 -78℃에서 적가하였다. 생성된 용액을 -78℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응을 포화 수성 NH₄Cl 수용액으로 켄칭하였다. 수득한 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축하였다. 수득한 잔류물을 H₂O/CAN으로 용출하는 C18 역상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸-(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((6-클로로-3-플루오로-4-포르밀피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트 (78 mg, Y=29%)을 황색 오일로서 얻었다. LCMS (ESI, m/z): 513 [M+H]⁺.

[0848]

단계 2: tert-부틸 (2R,4R)-4-((6-((1-(tert-부틸)-3-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)-3-플루오로-4-포르밀피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트



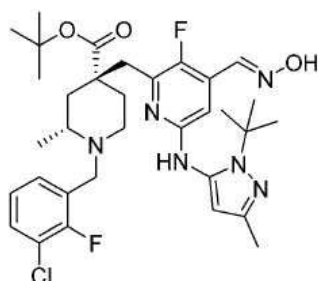
[0849]

[0850]

실시에 5의 합성을 위해 단계 2에 기재된 것과 유사한 절차에 따라, tert-부틸(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((6-클로로-3-플루오로-4-포르밀피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트 (78 mg, 151.927 μ mol)을 황색 오일로서 표제 화합물 (95 mg, Y=100%)로 전환하였다. LCMS (ESI, m/z): 630 [M+H]⁺.

[0851]

단계 3: tert-부틸 (2R,4R)-4-((6-((1-(tert-부틸)-3-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)-3-플루오로-4-((E)-(하이드록시이미노)메틸)피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트



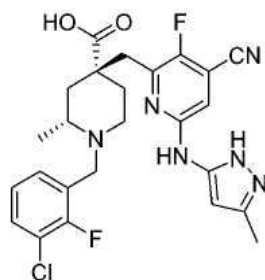
[0852]

[0853]

메탄올 (3 mL) 중 tert-부틸 (2R,4R)-4-((6-((1-(tert-부틸)-3-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)-3-플루오로-4-포르밀피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트 (96 mg, 152.341 μ mol), 하이드록실암모늄클로라이드 (27 mg, 388.541 μ mol) 및 탄산칼륨 (75 mg, 542.670 μ mol)의 용액을 3시간 동안 실온에서 교반하였다. 생성된 용액에 물을 첨가하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축하였다. 수득한 잔류물을 H₂O/CAN으로 용출하는 C18 역상 칼

럼 크로마토그래피로 정제하여 (6-클로로-3-메틸피리딘-2-일)메탄올 (98 mg Y=100%)을 황색 오일로서 얻었다.
LCMS (ESI, m/z): 645 [M+H]⁺.

단계 4: (2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((4-시아노-3-플루오로-6-((3-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산

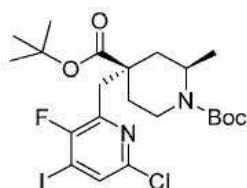


실시예 5의 합성을 위해 단계 5에 기재된 것과 유사한 절차를 따라, tert-부틸-(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-부틸)-3-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)-3-플루오로-4-((E)-(하이드록시이미노)메틸)피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트 (98 mg, 151.895 μ mol)을 백색 고체로서 표제 화합물 (7 mg)로 전환하였다. LCMS (ESI, m/z): 515 [M+H]⁺.

실시예 68

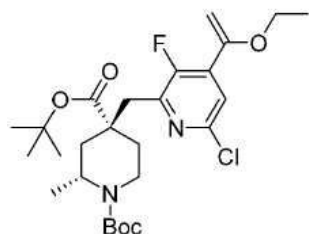
(2R,4R)-4-((4-아세틸-3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸피페리딘-4-카복실산

단계 1: 디-tert-부틸-(2R,4R)-4-((6-클로로-3-플루오로-4-요오도피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-1,4-디카복실레이트



실시예 65의 단계 1에 기재된 것과 유사한 절차에 따라, INT C3 (3.02 g, 6.818 mmol)을 황색 고체로서 표제 화합물 (2.8 g, Y=72%)로 전환하였다. LCMS (ESI, m/z): 569 [M+H]⁺.

단계 2: 디-tert-부틸 (2R,4R)-4-((6-클로로-4-(1-에톡시비닐)-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-1,4-디카복실레이트

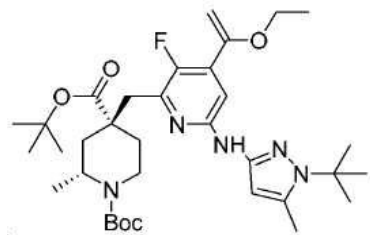


1,4-디옥산 (20 mL) 중 디-tert-부틸 (2R,4R)-4-((6-클로로-3-플루오로-4-요오도피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-1,4-디카복실레이트 (1.54 g, 2.707 mmol)의 용액에 트리부틸 (1-에톡시비닐)-스탄난 (1.11 g, 3.074 mmol)비스 (트리페닐포스핀)팔라듐 (II)클로라이드 (0.39 g, 552.465 μ mol) 및 불소화세슘 (0.84 g, 5.530 mmol)을 질소 하에 첨가하였다. 혼합물을 90℃에서 3시간 동안 환류하였다. 수득한 혼합물을 실온으로 냉각시키고 여과하였다. 여액을 에틸 아세테이트로 희석하고 염수로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축하였다. 수득한 잔류물을 H₂O/CAN으로 용출하는 C18 역상 칼럼 크로마토그래

피로 정제하여 디-*tert*-부틸 (2*R*,4*R*)-4-((6-((1-(*tert*-부틸)-5-메틸-1*H*-피라졸-3-일)아미노)-4-(1-에톡시비닐)-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-1,4-디카복실레이트 (960 mg, Y=72%)을 황색 오일로서 얻었다. LCMS (ESI, *m/z*): 494 [M+H]⁺.

[0865]

단계 3: 디-*tert*-부틸 (2*R*,4*R*)-4-((6-((1-(*tert*-부틸)-5-메틸-1*H*-피라졸-3-일)아미노)-4-(1-에톡시비닐)-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-1,4-디카복실레이트



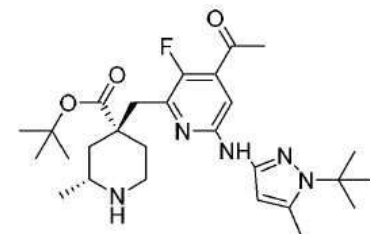
[0866]

[0867]

실시에 5의 단계 2에 기재된 것과 유사한 절차에 따라, 디-*tert*-부틸-(2*R*,4*R*)-4-((6-((1-(*tert*-부틸)-5-메틸-1*H*-피라졸-3-일)아미노)-4-(1-에톡시비닐)-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-1,4-디카복실레이트 (960 mg, 1.871 mmol)을 황색 오일로서 표제 화합물 (1.06 g, Y=90%)로 전환하였다. LCMS (ESI, *m/z*): 630 [M+H]⁺.

[0868]

단계 4: *tert*-부틸 (2*R*,4*R*)-4-((4-아세틸-6-((1-(*tert*-부틸)-5-메틸-1*H*-피라졸-3-일)아미노)-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트



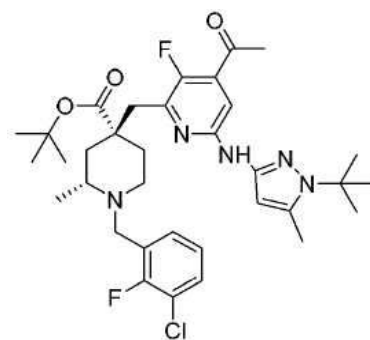
[0869]

[0870]

실시에 5의 단계 3에 기재된 것과 유사한 절차에 따라, 디-*tert*-부틸 (2*R*,4*R*)-4-((6-((1-(*tert*-부틸)-5-메틸-1*H*-피라졸-3-일)아미노)-4-(1-에톡시비닐)-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-1,4-디카복실레이트 (806 mg, 1.280 mmol)을 황색 오일로서 표제 화합물 (766 mg)로 전환하였다. LCMS (ESI, *m/z*): 502 [M+H]⁺.

[0871]

단계 5: *tert*-부틸 (2*R*,4*R*)-4-((4-아세틸-6-((1-(*tert*-부틸)-5-메틸-1*H*-피라졸-3-일)아미노)-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트



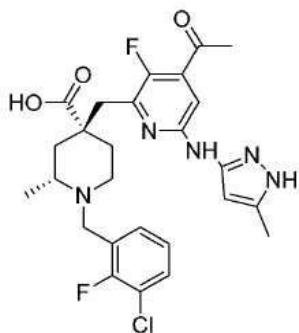
[0872]

[0873]

실시에 5의 단계 4에 기재된 것과 유사한 절차에 따라, *tert*-부틸 (2*R*,4*R*)-4-((4-아세틸-6-((1-(*tert*-부틸)-5-메틸-1*H*-피라졸-3-일)아미노)-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트 (766 mg, 1.527 mmol)을 백색 고체로서 표제 화합물 (420 mg)로 전환하였다. LCMS (ESI, *m/z*): 644 [M+H]⁺.

[0874]

단계 6: (2*R*,4*R*)-4-((4-아세틸-3-플루오로-6-((5-메틸-1*H*-피라졸-3-일)아미노)-피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸피페리딘-4-카복실산



[0875]

[0876]

실시예 5의 단계 5에 기재된 것과 유사한 절차에 따라, tert-부틸 (2R,4R)-4-((4-아세틸-6-((1-(tert-부틸)-5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트 (74 mg, 114.872 μ mol)을 백색 고체로서 표제 화합물 (21 mg)로 전환하였다. LCMS (ESI, m/z): 532 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.42 (s, 1H), 7.49 (dt, J = 23.1, 7.1 Hz, 2H), 7.23 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.44 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.30-3.29 (m, 2H), 3.25 (s, 1H), 3.05 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 2.90 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 2.58 (d, J = 3.5 Hz, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.10-1.81 (m, 4H), 1.37 (d, J = 6.1 Hz, 3H).

[0877]

표 7의 다음 예를 상응하는 출발 물질 및 중간체로 상기 절차를 사용하여 합성하였다.

표 7

실시예 번호	구조	화학명	¹ H NMR & MS: (M+H) ⁺
69		4-((4-아세틸-3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)피페리딘-4-카복실산	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.66 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.32 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.64 - 3.49 (m, 4H), 3.12 (t, J = 12.6 Hz, 2H), 2.64 (d, J = 3.6 Hz, 3H), 2.48 - 2.43 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.15 (t, J = 12.4 Hz, 2H). MS: 518(M+H) ⁺
70		(2R,4R)-4-((4-아세틸-5-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.70 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.42 (s, 1H), 3.99 (s, 1H), 3.42 (d, J = 59.9 Hz, 5H), 2.68 (d, J = 3.5 Hz, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.24 - 1.94 (m, 4H), 1.59 (s, 3H). MS: 532(M+H) ⁺

[0878]

[0879]

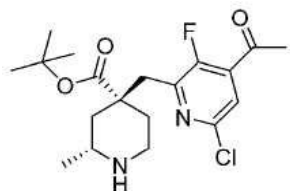
실시예 71

[0880]

(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((4-(1,1-디플루오로에틸)-3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산

[0881]

단계 1: tert-부틸 (2R,4R)-4-((4-아세틸-6-클로로-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트



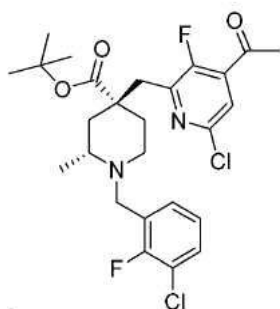
[0882]

[0883]

DCM (15mL) 중 디-tert-부틸 (2R,4R)-4-((6-클로로-4-(1-에톡시비닐)-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-1,4-디카복실레이트 (346 mg, 674.411 μ mol)의 용액에 트리플루오로아세트산 (1.5 mL)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 4시간 동안 교반한 후, 이를 0℃에서 중탄산나트륨 용액으로 켄칭하였다. 수득한 혼합물을 DCM (100 mL)로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축하여 표제 화합물 (340 mg)을 조 황색 오일로서 얻었다. LCMS (ESI, m/z): 385 [M+H]⁺.

[0884]

단계 2: tert-부틸 (2R,4R)-4-((4-아세틸-6-클로로-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트



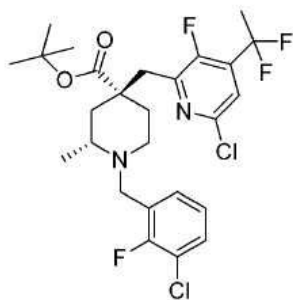
[0885]

[0886]

실시예 5의 합성을 위해 단계 4에 기재된 것과 유사한 절차를 따라, tert-부틸 (2R,4R)-4-((4-아세틸-6-클로로-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트 (340 mg)을 황색 오일로서 표제 화합물 (148 mg, Y=32%)로 전환하였다. LCMS (ESI, m/z): 527 [M+H]⁺.

[0887]

단계 3: tert-부틸 (2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((6-클로로-4-(1,1-디플루오로에틸)-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트



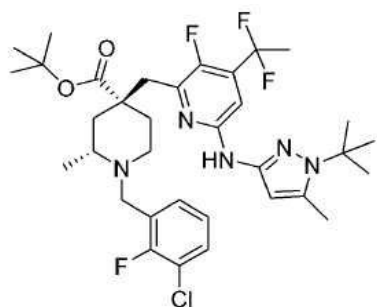
[0888]

[0889]

톨루엔 (5 mL) 중 tert-부틸 (2R,4R)-4-((4-아세틸-6-클로로-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트 (133 mg, 345.570 μ mol)의 용액에 비스 (2-메톡시에틸)아미노설퍼 트리플루오라이드 (377 mg, 1.704 mmol)을 질소 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 75℃에서 10시간 동안 교반한 후, 이를 0℃에서 중탄산나트륨 용액으로 켄칭하였다. 수득한 혼합물을 에틸 아세테이트(50 mL)로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축하였다. 수득한 잔류물을 TLC로 정제하여 표제 화합물 (82mg, Y=43%)을 백색 고체로서 얻었다. LCMS (ESI, m/z): 549 [M+H]⁺.

[0890]

단계 4: tert-부틸 (2R,4R)-4-((6-((1-(tert-부틸)-5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-(1,1-디플루오로에틸)-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트



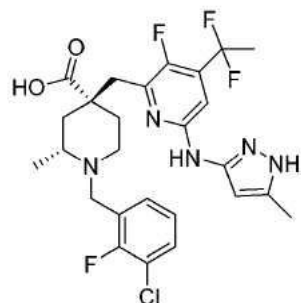
[0891]

[0892]

실시예 5의 합성을 위해 단계 2에 기재된 것과 유사한 절차에 따라, tert-부틸(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((6-클로로-4-(1,1-디플루오로에틸)-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트 (82 mg, 149.246 μ mol)을 백색 고체로서 표제 화합물 (72 mg, 73% 수율)로 전환하였다. LCMS (ESI, m/z): 666 [M+H]⁺.

[0893]

단계 5: (2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((4-(1,1-디플루오로에틸)-3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산



[0894]

[0895]

실시예 5의 합성을 위해 단계 5에 기재된 것과 유사한 절차를 따라, tert-부틸 (2R,4R)-4-((6-((1-(tert-부틸)-5-메틸-1H-피라졸-3-일)-아미노)-4-(1,1-디플루오로에틸)-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트 (72 mg, 108.077 μ mol)을 백색 고체로서 표제 화합물 (21 mg, Y=70%)로 전환하였다. LCMS (ESI, m/z): 554 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.77 (d, J = 28.1 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.80 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.99-4.014.38 (s, 1H), 3.39 (d, J = 14.4 Hz, 3H), 3.28-3.27 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.13-3.11 (s, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.03-2.02 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 2.01-1.95 (d, J = 19.5 Hz, 2H), 1.44 (d, J = 5.3 Hz, 3H), 1.36 -1.15 (m, 1H).

[0896]

실시예 72

[0897]

(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((4-클로로-3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산

[0898]

단계 1: 디-tert-부틸-(2R,4R)-4-((4, 6-디클로로-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-1,4-디카복실레이트



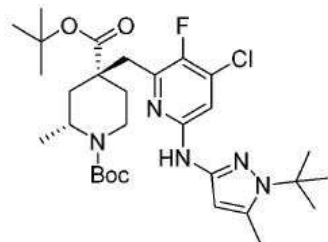
[0899]

[0900]

THF (15 mL) 중 디이소프로필아민 (3.37 g, 33.304 mmol)의 용액에 헥산 (11 mL, 27.5 mmol) 중 n-부틸 리튬 (2.5M)을 -78°C에서 질소 하에 적가하였다. 생성된 용액을 0°C에서 30분 동안 교반한 후, 이에 THF (15 mL) 중 INT C3 (6.30 g, 14.223 mmol)의 용액을 -78°C에서 첨가하였다. 생성된 용액을 -40°C에서 1시간 동안 교반하였다.

[0901] THF (15 ml) 중 헥사클로로에탄 (2.38 g, 10.053 mmol)의 용액을 -78℃에서 상기 용액에 적가하였다. 생성된 용액을 -40℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응을 포화 수성 NH₄Cl 수용액으로 켄칭하였다. 수득한 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 H₂O/CAN으로 용출하는 C18 역상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 디-tert-부틸-(2R,4R)-4-((4, 6-디클로로-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-1,4-디카복실레이트 (2.30 g, Y=34%)를 황색 오일로서 얻었다. LCMS (ESI, m/z): 477 [M+H]⁺.

[0902] 단계 2: 디-tert-부틸-(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-부틸)-5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-클로로-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-1,4-디카복실레이트



[0903]

[0904] N, N-디메틸아세트아미드 (180 ml) 중 디-tert-부틸-(2R,4R)-4-((4, 6-디클로로-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-1,4-디카복실레이트 (2.3 g, 4.818 mmol), 트리소 (디벤질리덴아세톤)디팔라듐 (437 mg, 477.233 μmol), 디메틸비스디페닐포스포노크산텐 (198 mg, 953.955 μmol), 1-tert-부틸-3-메틸-1H-피라졸-5-아민 (797 mg, 5.202 mmol) 및 Cs₂CO₃ (3137 mg, 9.628 mmol)의 혼합물을 110℃에서 5시간 동안 질소 하에 교반하였다. 생성된 용액을 실온으로 냉각시키고, 염수로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 H₂O/ACN으로 용출하는 C18 역상 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (1.38 g, Y=48%)를 황색 고체로서 얻었다. LCMS (ESI, m/z): 594 [M+H]⁺.

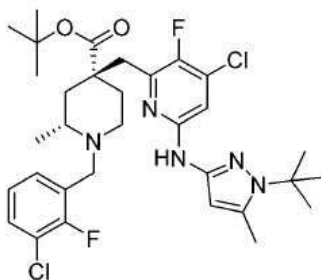
[0905] 단계 3: tert-부틸-(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-부틸)-5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-클로로-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트



[0906]

[0907] 디클로로메탄 (20 ml) 중 디-tert-부틸-(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-부틸)-5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-클로로-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-1,4-디카복실레이트 (1.38 g, 2.323 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산 (2 ml)을 첨가하고 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응을 포화 중탄산나트륨 수용액 (100 ml)으로 켄칭하고 DCM으로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축하였다. 조 생성물을 H₂O/CH₃CN/0.03 포름산으로 용출하는 C18 역상 크로마토그래피로 정제하여 (1.24 g, Y=69%)의 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다. LCMS (ESI, m/z): 494 [M+H]⁺.

[0908] 단계 4: tert-부틸-(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-부틸)-5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-클로로-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트



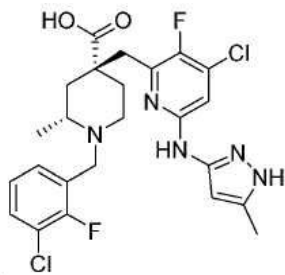
[0909]

[0910]

ACN (20 mL) 중 tert-부틸-(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-부틸)-5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-클로로-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트 (792 mg, 1.603 mmol), 탄산칼륨 (0.69 g, 4.993 mmol) 및 1-(브로모메틸)-3-클로로-2-플루오로벤젠 (0.4 g, 1.790 mmol)의 혼합물을 6시간 동안 실온에서 교반하였다. 완료 후, 수득한 혼합물을 여과하고 진공 하에 농축하였다. 조 생성물을 EtOAc/헥산 (0 내지 30%)로 용출하는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 (910 g, Y=89%)의 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다. LCMS (ESI, m/z): 636 [M+H]⁺.

[0911]

단계 5: (2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((4-클로로-3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산



[0912]

[0913]

포름산 (10 mL) 중 tert-부틸-(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-부틸)-5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-클로로-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸피페리딘-4-카복실산 (910 mg, 1.429 mmol)의 용액을 환류에서 4시간 동안 교반하였다. 완료 후, 생성된 용액을 농축하였다. 잔류물을 0°C에서 물 (40 mL)에 용해시키고 수산화나트륨 수용액 (5 M)로 pH=6 내지 7로 조정하였다. 수득한 혼합물을 DCM (3×100 mL)로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축하였다. 조 생성물을 MeOH/물로 용출하는 C18 역상 크로마토그래피로 정제하여 (612 mg, 1.167mmol, Y=82%)의 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다. LCMS (ESI, m/z): 524 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.50 (dt, J = 18.9, 7.1 Hz, 2H), 7.23 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.40 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.79 (t, J = 18.0 Hz, 1H), 3.23 (s, 2H), 3.23 -3.02 (m, 1H), 3.02 (s, 1H), 2.83 (s, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.08-1.86 (m, 4H), 1.37 (d, J = 6.0 Hz, 3H).

[0914] 표 8의 다음 예를 상응하는 출발 물질 및 중간체로 상기 절차를 사용하여 합성하였다.

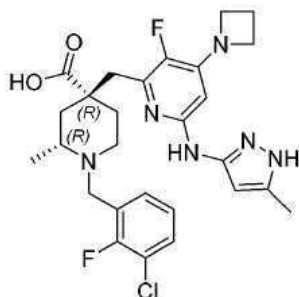
표 8

실시예 번호	구조	화학명	¹ H NMR & MS: (M+H) ⁺
73		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((4-클로로-5-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.67 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.33 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.14 (t, <i>J</i> = 18.3 Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.94 (d, <i>J</i> = 11.1 Hz, 2H), 4.46 (t, <i>J</i> = 21.8 Hz, 1H), 4.08 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 3.69 – 3.38 (m, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.21 – 1.92 (m, 4H), 1.58 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 3H). MS: 524(M+H) ⁺
74		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((4-클로로-3,5-디플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.67 (dt, <i>J</i> = 19.3, 7.0 Hz, 2H), 7.36 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.45 (d, <i>J</i> = 13.0 Hz, 1H), 4.00 (s, 1H), 3.51 (dd, <i>J</i> = 53.6, 35.6 Hz, 4H), 2.44 (s, 3H), 2.26 (d, <i>J</i> = 12.9 Hz, 2H), 2.08 (d, <i>J</i> = 25.5 Hz, 3H), 1.59 (s, 3H). MS: 542(M+H) ⁺

[0915]

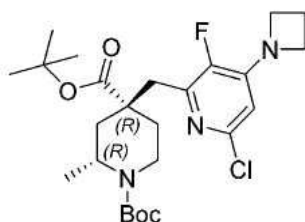
[0916] 실시예 75

[0917] (2R,4R)-4-((4-(아제티딘-1-일)-3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸피페리딘-4-카복실산



[0918]

[0919] 단계 1: 디-*tert*-부틸 (2R,4R)-4-((4-(아제티딘-1-일)-6-클로로-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-1,4-디카복실레이트

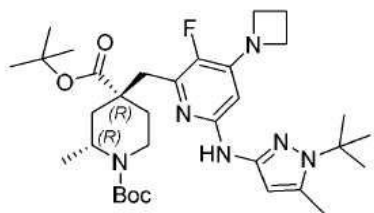


[0920]

[0921] 1-메틸피페리딘-3-온 (5 mL) 중 디-*tert*-부틸 (2R,4R)-4-((4, 6-디클로로-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-1,4-디카복실레이트 (102 mg, 213.659 μmol)의 용액에 아제티딘 (64 mg, 1.121 mmol) 및 N, N-디이소프로필에틸아민 (123 mg, 951.700 μmol)을 첨가하였다. 수득한 혼합물을 110℃에서 2시간 동안 교반한 후, 이를 실온으로 냉각시켰다. 혼합물에 염수 (15 mL)을 첨가하고 EtOAc (60 mL)로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축하였다. 수득한 잔류물을 EtOAc/헥산 (10 내지 20%)로 용출하는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (136 mg, 조물질)을 백색 오

일로서 얻었다. LCMS (ESI, m/z): 498 [M+H]⁺.

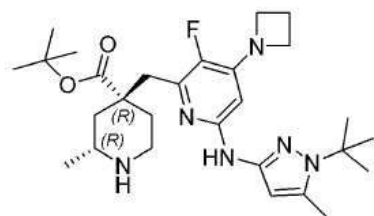
[0922] 단계 2: 디-tert-부틸 (2R,4R)-4-((4-(아제티딘-1-일)-6-((1-(tert-부틸)-5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-1,4-디카복실레이트



[0923]

[0924] 실시예 5의 합성을 위해 단계 2에 기재된 것과 유사한 절차에 따라, 디-tert-부틸 (2R,4R)-4-((4-(아제티딘-1-일)-6-클로로-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2-메틸 피페리딘-1,4-디카복실레이트 (136 mg, 273.076 μmol)을 백색 오일로서 표제 화합물 (132 mg, Y=78%)로 전환하였다. LCMS (ESI, m/z): 615 [M+H]⁺.

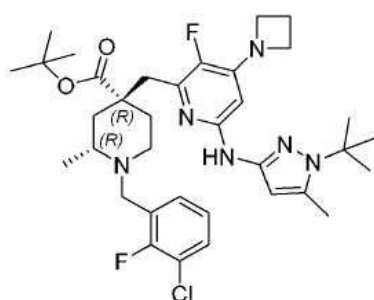
[0925] 단계 3: Tert-부틸 (2R,4R)-4-((4-(아제티딘-1-일)-6-((1-(tert-부틸)-5-메틸-1H-피라졸-3-일)-아미노)-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트



[0926]

[0927] 실시예 5의 합성을 위해 단계 3에 기재된 것과 유사한 절차를 따라, 디-tert-부틸 (2R,4R)-4-((4-(아제티딘-1-일)-6-((1-(tert-부틸)-5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-1,4-디카복실레이트 (132 mg, 214.707 μmol)을 조 황색 오일로서 표제 화합물 (115 mg)로 전환하였다. LCMS (ESI, m/z): 515 [M+H]⁺.

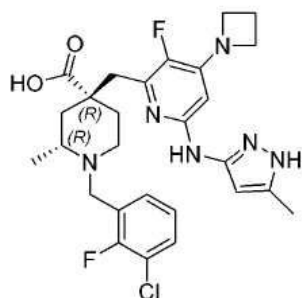
[0928] 단계 4: tert-부틸 (2R,4R)-4-((4-(아제티딘-1-일)-6-((1-(tert-부틸)-5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트



[0929]

[0930] 실시예 5의 합성을 위해 단계 4에 기재된 것과 유사한 절차를 따라, tert-부틸 (2R,4R)-4-((4-(아제티딘-1-일)-6-((1-(tert-부틸)-5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트 (115 mg, 223.441 μmol)을 황색 오일로서 표제 화합물 (102 mg, Y=69%)로 전환하였다. LCMS (ESI, m/z): 657 [M+H]⁺.

[0931] 단계 5: (2R,4R)-4-((4-(아제티딘-1-일)-3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸피페리딘-4-카복실산



[0932]

[0933]

실시예 5의 합성을 위해 단계 5에 기재된 것과 유사한 절차를 따라, tert-부틸 (2R,4R)-4-((4-(아제티딘-1-일)-6-((1-(tert-부틸)-5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트 (102 mg, 155.196 μmol)을 백색 고체로서 표제 화합물 (21 mg, Y=25%)로 전환하였다. LCMS (ESI, m/z): 545 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.71-7.67 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.56-7.54 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.35-7.33 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.73 (s, 1H), 5.65-5.63 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.35 (s, 5H), 3.84 (s, 2H), 3.43 (dd, J = 29.3, 16.3 Hz, 4H), 2.54 (dd, J = 15.3, 7.8 Hz, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.21-2.19 (m, 2H), 2.06-2.05 (m, 1H) 1.60 (s, 3H).

[0934]

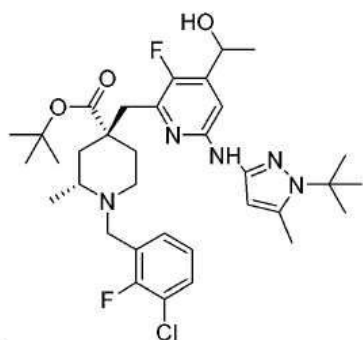
실시예 76

[0935]

(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-4-(1-하이드록시에틸)-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산.

[0936]

단계 1: tert-부틸 (2R,4R)-4-((6-((1-(tert-부틸)-5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-3-플루오로-4-(1-하이드록시에틸)피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트



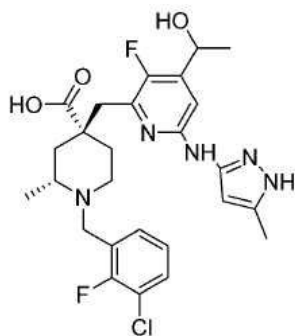
[0937]

[0938]

NaBH₄ (25 mg, 660.809 μmol)을 메탄올 (5 mL) 중 tert-부틸 (2R,4R)-4-((4-아세틸-6-((1-(tert-부틸)-5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트 (180 mg, 279.419 μmol)의 혼합물에 첨가하였다. 수득한 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 완료 후, 생성된 용액을 염수(10ml)로 희석하고 EtOAc (10ml)로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축하여 tert-부틸 (2R,4R)-4-((6-((1-(tert-부틸)-5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-3-플루오로-4-(1-하이드록시에틸)피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트 (222 mg)을 백색 고체로서 얻었다. LCMS (ESI, m/z): 647 [M+H]⁺.

[0939]

단계 2: (2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-4-(1-하이드록시에틸)-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산



[0940]

[0941]

실시예 5의 단계 5에 기재된 것과 유사한 절차에 따라, tert-부틸 (2R,4R)-4-((6-((1-(tert-부틸)-5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-3-플루오로-4-(1-하이드록시에틸)피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트 (64 mg, 99.039 μmol)을 백색 고체로서 표제 화합물 (46 mg)로 전환하였다. LCMS (ESI, m/z): 571 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.68 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 5.06 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.34 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.31 (s, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.16 (t, J = 32.8 Hz, 4H), 1.58 (d, J = 5.6 Hz, 3H), 1.44 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

[0942]

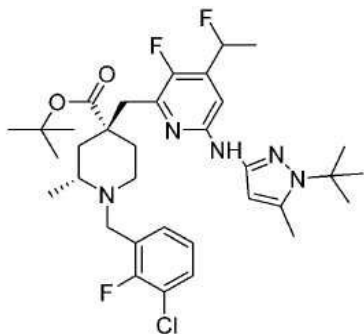
실시예 77

[0943]

(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-4-(1-플루오로에틸)-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산

[0944]

단계 1: tert-부틸 (2R,4R)-4-((6-((1-(tert-부틸)-5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-3-플루오로-4-(1-플루오로에틸)피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트



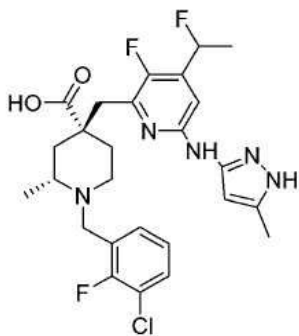
[0945]

[0946]

DAST (64 mg, 397.050 μmol)을 DCM (3 mL) 중 tert-부틸 (2R,4R)-4-((6-((1-(tert-부틸)-5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-3-플루오로-4-(1-하이드록시에틸)피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트 (120 mg, 185.699 μmol)의 용액에 첨가하였다. 생성된 용액을 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. 용액을 포화 NaHCO₃ 수성물로 켄칭하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축하여 tert-부틸 (2R,4R)-4-((6-((1-(tert-부틸)-5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-3-플루오로-4-(1-하이드록시에틸)피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트 (81 mg)를 황색 오일로서 얻었다. LCMS (ESI, m/z): 649 [M+H]⁺.

[0947]

단계 2:
(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-4-(1-플루오로에틸)-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산



[0948]

[0949]

실시예 5의 단계 5에 기재된 것과 유사한 절차에 따라, tert-부틸 (2R,4R)-4-((6-((1-(tert-부틸)-5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-3-플루오로-4-(1-플루오로에틸)피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트 (81 mg, 124.961 μ mol)을 백색 고체로서 표제 화합물 (56 mg)로 전환하였다. LCMS (ESI, m/z): 573 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.68 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.88 (dd, J = 46.9, 6.5 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.36 (d, J = 36.1 Hz, 5H), 2.38 (s, 3H), 2.33 -1.91 (m, 4H), 1.73 -1.47 (m, 6H).

[0950]

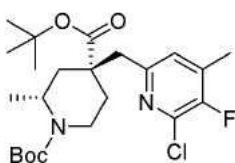
실시예 78

[0951]

(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((5-플루오로-4-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산

[0952]

단계 1: 디-tert-부틸 (2R,4R)-4-((6-클로로-5-플루오로-4-메틸피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-1,4-디카복실레이트



[0953]

[0954]

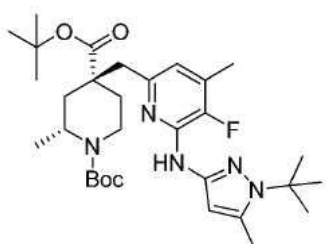
THF (10 ml) 중 디이소프로필아민 (2.46 g, 24.311 mmol)의 용액에 THF (8.4 ml, 21086 mmol) 중 n-부틸 리튬 2.5 M을 -70 내지 -60°C에서 질소 하에 첨가하였다. 용액을 1시간 동안 -10°C 내지 0°C에서 교반하였다. 생성된 용액에 THF (10 ml) 중 INT C1 (4.67 g, 10.543 mmol)을 느리게 첨가하였다. 용액을 -70°C 내지 -60°C에서 1시간 동안 교반하였다.

[0955]

THF (2 ml) 중 요오도메탄 (1.82 g, 12.822 mmol)의 용액을 상기 용액에 첨가하였다. 생성된 용액을 -70°C 내지 -60°C에서 2시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응을 포화 염화암모늄 수용액으로 키텅칭하고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 조합하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 H₂O/ACN으로 용출하는 C18 역상 크로마토그래피로 정제하여 2.84 g의 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다. LCMS (ESI, m/z): 457 [M+H]⁺.

[0956]

단계 2: 디-tert-부틸-(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-부틸)-5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-5-플루오로-4-메틸피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-1,4-디카복실레이트



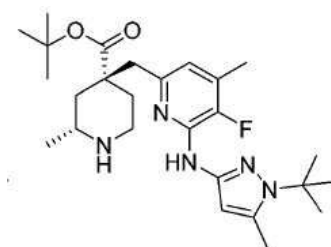
[0957]

[0958]

1,4-디옥산 (30 ml) 중 디-tert-부틸-(2R,4R)-4-((6-클로로-5-플루오로-4-메틸피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-1,4-디카복실레이트 (2.77 g, 6.062 mmol), 트리스 (디벤질리텐아세톤)디팔라듐 (1.63 g, 1.780 mmol), 디메틸비스디페닐포스포노크산텐 (1.06 g, 1.832 mmol), 1-tert-부틸-3-메틸-1H-피라졸-5-아민 (1.22 g, 7.962 mmol) 및 K₃PO₄ (5.56 g, 26.194 mmol)의 혼합물을 110℃에서 5시간 동안 질소 하에 교반하였다. 생성된 용액을 실온으로 냉각시키고, 염수로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 H₂O/ACN으로 용출하는 C18 역상 크로마토그래피로 정제하여 (2.92 g, 5.089mmol, Y=83%)의 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다. LCMS (ESI, m/z): 574 [M+H]⁺.

[0959]

단계 3: tert-부틸-(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-부틸)-5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-5-플루오로-4-메틸피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트



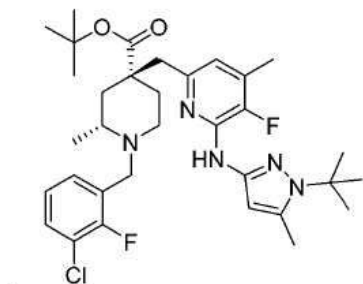
[0960]

[0961]

디클로로메탄 (30 ml) 중 디-tert-부틸-(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-부틸)-5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-5-플루오로-4-메틸피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-1,4-디카복실레이트 (2.92 g, 5.089 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산 (3 ml)을 첨가하고 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응을 포화 중탄산나트륨 수용액 (100 ml)으로 퀀칭하고 DCM으로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축하였다. 조 생성물을 H₂O/CAN/0.03 포름산으로 용출하는 C18 역상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 (1.71 g, 3.610mmol, Y=71%)의 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다. LCMS (ESI, m/z): 474 [M+H]⁺.

[0962]

단계 4: tert-부틸-(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-부틸)-5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-5-플루오로-4-메틸피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트



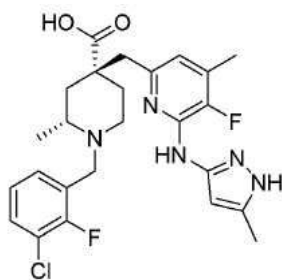
[0963]

[0964]

ACN (20 mL) 중 tert-부틸 (2R,4R)-4-((6-((1-(tert-부틸)-5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-5-플루오로-4-메틸피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트 (1.70 g, 3.589 mmol) 및 탄산칼륨 (2.54 g, 18.387 mmol), 1-(브로모메틸)-3-클로로-2-플루오로벤젠 (0.91 g, 4.072 mmol)의 혼합물을 6시간 동안 실온에서 교반하였다. 완료 후, 수득한 혼합물을 여과하고 감압 하에서 농축하였다. 조 생성물을 EtOAc/n-헥산 (0 내지 30%)로 용출하는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 (1.96 g, 3.818mmol, Y=89%)의 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다. LCMS (ESI, m/z): 616 [M+H]⁺.

[0965]

단계 5: (2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((5-플루오로-4-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산



[0966]

[0967]

포름산 (15 mL) 중 tert-부틸 (2R,4R)-4-((6-((1-(tert-부틸)-5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-5-플루오로-4-메틸피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트 (1.95 g, 3.165 mmol)의 용액을 환류에서 1.5시간 동안 교반하였다. 완료 후, 생성된 용액을 농축하였다. 잔류물을 0℃에서 물 (40 mL)에 용해시키고, 및 수산화나트륨 수용액 (5 M)로 pH=6 내지 7로 조정하였다. 수득한 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축하였다. 조 생성물을 MeOH/물로 용출하는 C18 역상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 (1.595 g, 2.937mmol, Y=93%)의 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다. LCMS (ESI, m/z): 504 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.47 -7.33 (m, 2H), 7.12 (t, 1H), 6.47 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.29 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.68 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.13 (s, 1H), 3.04 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 2.96 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 2.87 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 2.75 (t, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.83 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 1.75 (t, 2H), 1.22 (d, J =6.0 Hz, 3H).

[0968]

표 9의 다음 예를 상응하는 출발 물질 및 중간체로 상기 절차를 사용하여 합성하였다.

표 9

실시예 번호	구조	화학명	¹ H NMR & MS: (M+H) ⁺
79		1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((5-플루오로-4-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.73 - 7.59 (m, 2H), 7.33 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.56 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 3.40 - 3.50 (m, 1H), 3.14 (s, 2H), 3.18 - 3.09 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.40 (d, J = 19.8 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.07 (t, J = 12.8 Hz, 2H). MS: 490(M+H) ⁺

[0969]

[0970]

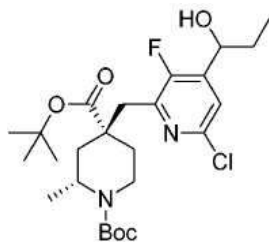
실시예 80

[0971]

(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-프로피오닐피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산

[0972]

단계 1: 디-tert-부틸-(2R,4R)-4-((6-클로로-3-플루오로-4-(1-하이드록시프로필)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-1,4-디카복실레이트



[0973]

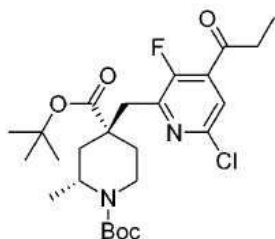
[0974]

THF (2 ml) 중 디이소프로필아민 (228 mg, 2.253 mmol)의 용액을 질소 하에 -78℃로 냉각시켰다. THF 중 n-부틸 리튬 2.5 M (1.0 ml, 2.500 mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 1시간 동안 0℃에서 교반하고 THF (2 ml) 중 INT C3 (4.67 g, 10.543 mmol)의 용액을 천천히 첨가하였다. 생성된 용액을 -30℃ 내지 -40℃에서 1시간 동

안 교반하였다.

[0975] THF (1 ml) 중 프로피온알데하이드 (102 mg, 1.756 mmol)의 용액을 -70℃ 내지 -60℃에서 상기 용액에 첨가하였다. 생성된 용액을 2시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응을 포화 염화암모늄 수용액으로 퀀칭하고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 조합하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축하였다. 수득한 잔류물을 H₂O/ACN으로 용출하는 C18 역상 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (426 mg, Y=74%)을 백색 고체로서 얻었다. LCMS (ESI, m/z): 501 [M+H]⁺.

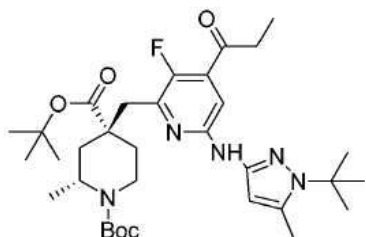
[0976] **단계 2: 디-tert-부틸-(2R,4R)-4-((6-클로로-3-플루오로-4-프로피오닐피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-1,4-디카복실레이트**



[0977]

[0978] DCM (10 ml) 중 디-tert-부틸-(2R,4R)-4-((6-클로로-3-플루오로-4-(1-하이드록시-프로필)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-1,4-디카복실레이트 (483 mg, 964.015 μmol)의 용액에 테스-마틴 페리오디난 (818 mg, 1.929 mmol)을 첨가하였다. 반응을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 수득한 혼합물에 물을 첨가하고 DCM으로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축하였다. 수득한 잔류물을 H₂O/CAN으로 용출하는 C18 역상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 디-tert-부틸 (2R,4R)-4-((6-클로로-3-플루오로-4-프로피오닐 피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-1,4-디카복실레이트 (389 mg, Y=81%)을 황색 오일로서 얻었다. LCMS (ESI, m/z): 499 [M+H]⁺.

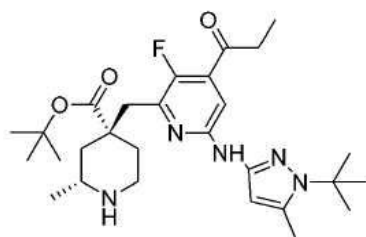
[0979] **단계 3: 디-tert-부틸-(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-부틸)-5-메틸-1H-피라졸-3-일)-아미노)-3-플루오로-4-프로피오닐피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-1,4-디카복실레이트**



[0980]

[0981] 실시예 5의 합성을 위해 단계 2에 기재된 것과 유사한 절차에 따라, 디-tert-부틸-(2R,4R)-4-((6-클로로-3-플루오로-4-프로피오닐피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-1,4-디카복실레이트 (389 mg, 779.538 μmol)을 황색 오일로서 표제 화합물 (122 mg, Y=25%)로 전환하였다. LCMS (ESI, m/z): 616 [M+H]⁺.

[0982] **단계 4: tert-부틸-(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-부틸)-5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-3-플루오로-4-프로피오닐피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트**

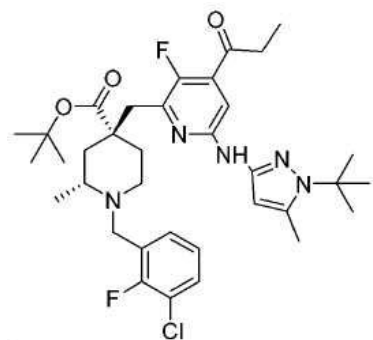


[0983]

[0984] 실시예 5의 합성을 위해 단계 3에 기재된 것과 유사한 절차를 따라, 디-tert-부틸-(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-부틸)-5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-3-플루오로-4-프로피오닐피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-1,4-디카복실

레이트 (177 mg, 287.442 μ mol)을 황색 오일로서 표제 화합물 (148 mg)로 전환하였다. LCMS (ESI, m/z): 516 [M+H]⁺.

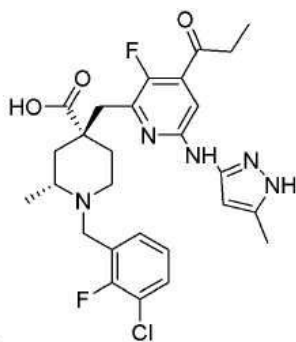
[0985] 단계 5: tert-부틸-(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-부틸)-5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-3-플루오로-4-프로피오닐피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트



[0986]

[0987] 실시예 5의 합성을 위해 단계 4에 기재된 것과 유사한 절차를 따라, tert-부틸-(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-부틸)-5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-3-플루오로-4-프로피오닐피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트 (148 mg, 287.010 μ mol)을 황색 오일로서 표제 화합물 (112 mg, Y=59%)로 전환하였다. LCMS (ESI, m/z): 658 [M+H]⁺.

[0988] 단계 6: (2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-프로피오닐피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산

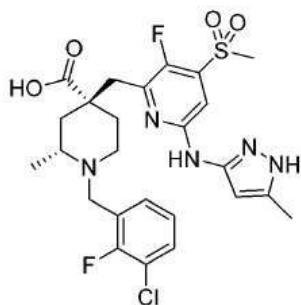


[0989]

[0990] 실시예 5의 합성을 위해 단계 5에 기재된 것과 유사한 절차를 따라, tert-부틸-(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-부틸)-5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-3-플루오로-4-프로피오닐피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트 (112 mg, 170.156 μ mol)을 백색 고체로서 표제 화합물 66 mg로서 전환하였다. LCMS (ESI, m/z): 546 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.62-7.51 (m, 2H), 7.24 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.40-4.28 (m, 1H), 3.92 (s, 1H), 3.61-3.23 (m, 5H), 2.93 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.24-1.94 (m, 4H), 1.49 (t, J = 21.0 Hz, 3H), 1.09 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

[0991] 실시예 81

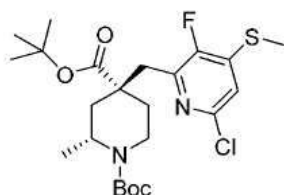
[0992] (2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-(메틸설포닐)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산



[0993]

[0994]

단계 1: 디-tert-부틸 (2R,4R)-4-((6-클로로-3-플루오로-4-(메틸티오)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-1,4-디카복실레이트



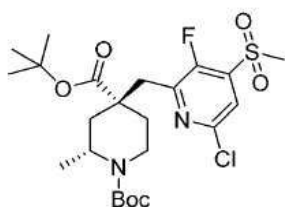
[0995]

[0996]

1,4-디옥산 (15 mL) 중 디-tert-부틸 (2R,4R)-4-((6-클로로-3-플루오로-4-요오도피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-1,4-디카복실레이트 (457mg, 803.397 μ mol)의 용액에 트리스 (디벤질리덴아세트닐)비스-팔라듐 (153 mg, 167.082 μ mol), 나트륨 티오메톡사이드 (168 mg, 2.413 mmol), 디이소프로필에틸아민 (450 mg, 3.482mmol), 디메틸비스디페닐포스피노크산텐 (217 mg, 375.032 μ mol)을 질소 하에 첨가하였다. 혼합물을 3시간 동안 100℃에서 교반하였다. 수득한 혼합물을 실온으로 냉각시키고 물로 희석하였다. 생성된 용액을 에틸 아세테이트 (150 mL)로 추출하였다. 유기층을 중탄산나트륨 용액 및 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축하였다. 수득한 잔류물을 EtOAc/헥산 (10 내지 20%)로 용출하는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (380 mg, Y=90%)을 백색 고체로서 얻었다. LCMS (ESI, m/z): 489 [M+H]⁺.

[0997]

단계 2: 디-tert-부틸 (2R,4R)-4-((6-클로로-3-플루오로-4-(메틸설포닐)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-1,4-디카복실레이트



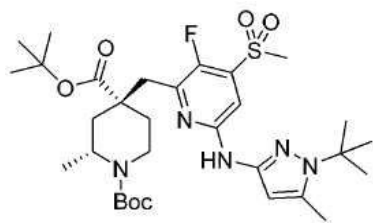
[0998]

[0999]

DCM (20 mL) 중 디-tert-부틸 (2R,4R)-4-((6-클로로-3-플루오로-4-(메틸티오)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-1,4-디카복실레이트 (330 mg, 674.789 μ mol)의 용액에 m-클로로로퍼옥시벤조산 (733 mg, 4.248 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 10시간 동안 교반하였다. 수득한 혼합물을 중탄산나트륨 용액으로 켄칭하고 DCM (100 mL)로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축하였다. 수득한 잔류물을 prep-TLC로 정제하여 표제 화합물 (207 mg, Y=59%)을 백색 고체로서 얻었다. LCMS (ESI, m/z): 521 [M+H]⁺.

[1000]

단계 3: 디-tert-부틸 (2R,4R)-4-((6-((1-(tert-부틸)-5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-3-플루오로-4-(메틸설포닐)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-1,4-디카복실레이트



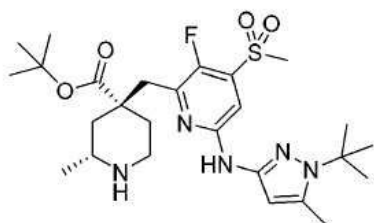
[1001]

[1002]

실시에 5의 합성을 위해 단계 2에 기재된 것과 유사한 절차에 따라, 디-tert-부틸 (2R,4R)-4-((6-클로로-3-플루오로-4-(메틸설포닐)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-1,4-디카복실레이트 (207 mg, 397.282 μmol)을 백색 고체로서 표제 화합물 (212 mg, 83% 수율)로 전환하였다. LCMS (ESI, m/z): 638 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1003]

단계 4: tert-부틸 (2R,4R)-4-((6-((1-(tert-부틸)-5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-3-플루오로-4-(메틸설포닐)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트



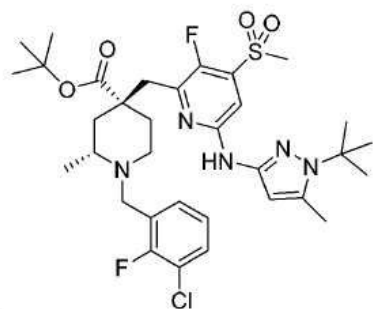
[1004]

[1005]

실시에 5의 합성을 위해 단계 3에 기재된 것과 유사한 절차를 따라, 디-tert-부틸 (2R,4R)-4-((6-((1-(tert-부틸)-5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-3-플루오로-4-(메틸설포닐)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-1,4-디카복실레이트 (212 mg, 332.391 μmol)을 조 백색 고체로서 표제 화합물 (225 mg)로 전환하였다. LCMS (ESI, m/z): 538 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1006]

단계 5: tert-부틸 (2R,4R)-4-((6-((1-(tert-부틸)-5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-3-플루오로-4-(메틸설포닐)피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트



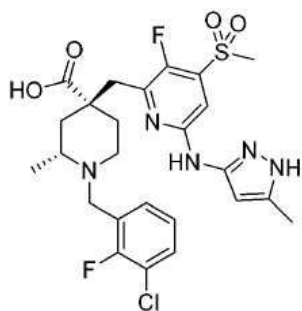
[1007]

[1008]

실시에 5의 합성을 위해 단계 4에 기재된 것과 유사한 절차를 따라, tert-부틸 (2R,4R)-4-((6-((1-(tert-부틸)-5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-3-플루오로-4-(메틸설포닐)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트 (225 mg, 418.458 μmol)을 백색 오일로서 표제 화합물 (122 mg)로서 전환하였다. LCMS (ESI, m/z): 680 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1009]

단계 6: (2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-(메틸설포닐)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산



[1010]

[1011]

실시에 5의 합성을 위해 단계 5에 기재된 것과 유사한 절차를 따라, tert-부틸 (2R,4R)-4-((6-((1-(tert-부틸)-5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-3-플루오로-4-(메틸설포닐)피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트 (122 mg, 418.458 μ mol)을 백색 고체로서 표제 화합물 (92 mg, Y=90%)로 전환하였다. LCMS (ESI, m/z): 568 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.56 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 7.76 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 18.3, 11.0 Hz, 2H), 7.38 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.85 (d, J = 14.1 Hz, 2H), 4.32 (d, J = 14.1 Hz, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.28 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 3.18 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.94-1.84 (m, 2H), 1.45-1.47 (d, J = 5.8 Hz, 3H).

[1012]

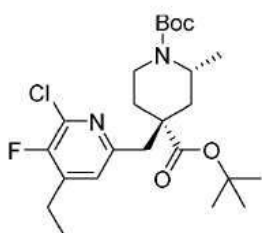
실시에 82

[1013]

(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((4-에틸-5-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산

[1014]

단계 1: 디-tert-부틸-(2R,4R)-4-((6-클로로-4-에틸-5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-1,4-디카복실레이트



[1015]

[1016]

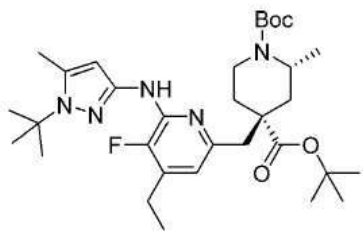
THF (2 mL) 디이소프로필아민 (625 mg, 6.177 mmol)의 용액에 헥산 (2.0 mL, 5.00 mmol) 중 n-부틸 리튬 (2.5M)을 -40°C 미만에서 적가하였다. 용액을 0°C에서 30분 동안 교반하였다. THF (5 mL) 중 INT C3 (831 mg, 1.876 mmol)의 용액을 -70°C 미만에서 첨가하였다. 생성된 용액을 -40°C에서 1시간 동안 교반하였다.

[1017]

THF (2 mL) 중 요오드화메틸 (430 mg, 3.029 mmol)의 용액을 상기 용액에 -70°C 미만에서 적가하였다. 생성된 용액을 -30°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응을 포화 수성 NH₄Cl 수용액으로 키텔하였다. 수득한 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축하였다. 수득한 잔류물을 H₂O/CAN으로 용출하는 C18 역상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 디-tert-부틸-(2R,4R)-4-((6-클로로-4-에틸-5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-1,4-디카복실레이트 (249 mg, Y=28%)를 황색 오일로서 얻었다. LCMS (ESI, m/z): 471 [M+H]⁺.

[1018]

단계 2: 디-tert-부틸-(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-부틸)-5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-에틸-5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-1,4-디카복실레이트



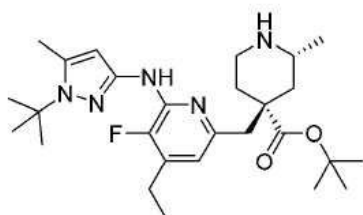
[1019]

[1020]

실시예 5의 합성을 위해 단계 2에 기재된 것과 유사한 절차에 따라, 디-tert-부틸-(2R,4R)-4-((6-클로로-4-에틸-5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-1,4-디카복실레이트 (249 mg, 528.658 μmol)을 황색 오일로서 표제 화합물 (153 mg, Y=61%)로 전환하였다. LCMS (ESI, m/z): 588 [M+H]⁺.

[1021]

단계 3: tert-부틸-(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-부틸)-5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-에틸-5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트



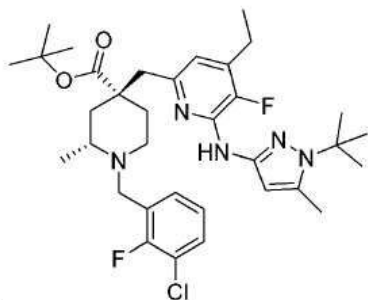
[1022]

[1023]

실시예 5의 합성을 위해 단계 3에 기재된 것과 유사한 절차를 따라, 디-tert-부틸-(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-부틸)-5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-에틸-5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-1,4-디카복실레이트 (153 mg, 253.502 μmol)을 황색 오일로서 표제 화합물 (78 mg, Y=63%)로 전환하였다. LCMS (ESI, m/z): 488 [M+H]⁺.

[1024]

단계 4: tert-부틸-(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-부틸)-5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-에틸-5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트



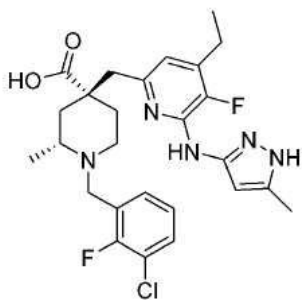
[1025]

[1026]

실시예 5의 합성을 위해 단계 4에 기재된 것과 유사한 절차를 따라, tert-부틸-(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-부틸)-5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-에틸-5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트 (78 mg, 159.836 μmol)을 황색 오일로서 표제 화합물 (61mg, Y=61%)로 전환하였다. LCMS (ESI, m/z): 630 [M+H]⁺.

[1027]

단계 5: (2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((4-에틸-5-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산



[1028]

[1029]

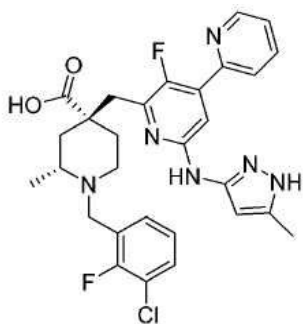
실시예 5의 합성을 위해 단계 5에 기재된 것과 유사한 절차를 따라, tert-부틸-(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-부틸)-5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-에틸-5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트 (61 mg, 96.793 μmol)을 백색 고체로서 표제 화합물 16 mg로 전환하였다. LCMS (ESI, m/z): 518 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.70 (s, 2H), 7.36 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 3.50 (s, 2H), 3.33 (s, 2H), 3.32 (s, 2H), 2.78 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.08 (d, $J = 77.6$ Hz, 5H), 1.62 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 1.30 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H).

[1030]

실시예 83

[1031]

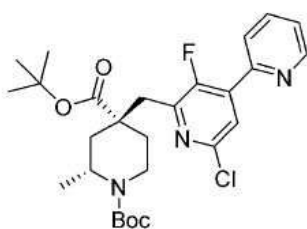
(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3'-플루오로-6'-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-[2,4'-바이피리딘]-2'-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산



[1032]

[1033]

단계 1: 디-tert-부틸 (2R,4R)-4-((6'-클로로-3'-플루오로-[2,4'-바이피리딘]-2'-일)메틸)-2-메틸피페리딘-1,4-디카복실레이트



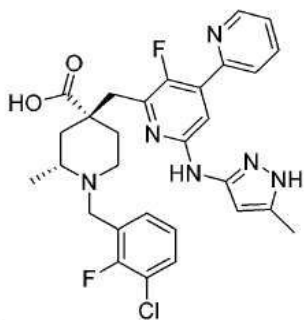
[1034]

[1035]

THF (12 mL) 및 물 (4 mL) 중 디-tert-부틸 (2R,4R)-4-((6-클로로-3-플루오로-4-요오도피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-1,4-디카복실레이트 (450 mg, 791.074 μmol)의 용액에 2-피리딘붕산 (149 mg, 1.212 mmol), 1,1'-비스 (디페닐포스포노)페로센 팔라듐 이염화물 (102 mg, 139.401 μmol), K_3PO_4 (914 mg, 4.306 mmol)을 질소 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 90°C에서 교반하였다. 반응을 실온으로 냉각시켰다. 수득한 혼합물을 물로 희석하고 에틸 아세테이트(100 mL)로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축하였다. 수득한 잔류물을 TLC로 정제하여 표제 화합물 (87 mg, 22% 수율)을 백색 오일로서 얻었다. LCMS (ESI, m/z): 520 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1036]

단계 2: (2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3'-플루오로-6'-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-[2,4'-바이피리딘]-2'-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산



[1037]

[1038]

실시예 5의 단계 2, 단계 3, 단계 4, 단계 5에 기재된 것과 유사한 절차에 따라, 디-tert-부틸 (2R,4R)-4-((6'-클로로-3'-플루오로- [2, 4'-바이피리딘]-2'-일)메틸)-2-메틸피페리딘-1,4-디카복실레이트 (87 mg, 167.296 μ mol)을 백색 고체로서 표제 화합물 (14 mg)로 전환하였다. LCMS (ESI, m/z): 567 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.99-7.96 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.78-7.74 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.63-7.60 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.51-7.48 (dd, J = 7.2, 5.4 Hz, 2H), 7.40-7.35 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.29-6.98 (m, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.86 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 3.94 (s, 1H), 3.45 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 3.31 (t, J = 16.8 Hz, 2H), 3.19 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 2.30 (m, 3H), 1.99-1.80 (m, 1H), 1.48-1.50 (t, J = 10.6 Hz, 3H), 1.39-1.10 (m, 3H).

[1039]

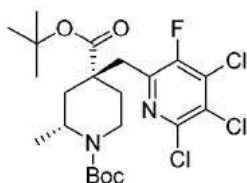
실시예 84

[1040]

(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((4,5-디클로로-3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산

[1041]

단계 1: 디-tert-부틸-(2R,4R)-2-메틸-4-((4,5,6-트리클로로-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)피페리딘-1,4-디카복실레이트



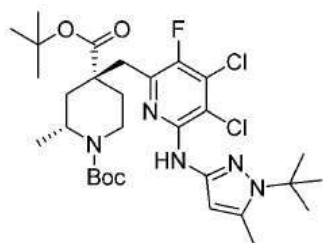
[1042]

[1043]

실시예 72의 합성을 위해 단계 1에 기재된 것과 유사한 절차에 따라, 디-tert-부틸-(2R,4R)-4-((6-클로로-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-1,4-디카복실레이트 (1.50 g, 3.386 mmol)을 황색 오일로서 표제 화합물 (1.38 g, Y=80%)로 전환하였다. LCMS (ESI, m/z): 511 [M+H]⁺.

[1044]

단계 2: 디-tert-부틸-(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-부틸)-5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4,5-디클로로-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-1,4-디카복실레이트



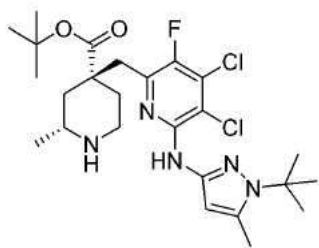
[1045]

[1046]

실시예 5의 합성을 위해 단계 2에 기재된 것과 유사한 절차에 따라, 디-tert-부틸-(2R,4R)-2-메틸-4-((4,5,6-트리클로로-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)피페리딘-1,4-디카복실레이트 (2.10 g, 4.103 mmol)을 황색 오일로서 표제 화합물 (1.21 g, Y=47%)로 전환하였다. LCMS (ESI, m/z): 628 [M+H]⁺.

[1047]

단계 3: tert-부틸-(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-부틸)-5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4,5-디클로로-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트



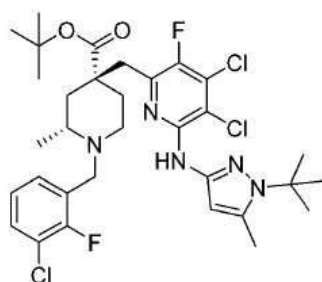
[1048]

[1049]

실시예 5의 합성을 위해 단계 3에 기재된 것과 유사한 절차를 따라, 디-tert-부틸-(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-부틸)-5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4,5-디클로로-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-1,4-디카복실레이트 (1.21g, 1.925 mmol)을 황색 오일로서 표제 화합물 (0.98 g, Y=96%)로 전환하였다. LCMS (ESI, m/z): 528 [M+H]⁺.

[1050]

단계 4: tert-부틸-(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-부틸)-5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4,5-디클로로-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트



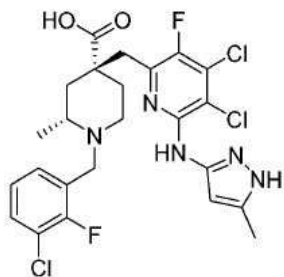
[1051]

[1052]

실시예 5의 합성을 위해 단계 4에 기재된 것과 유사한 절차를 따라, tert-부틸-(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-부틸)-5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4,5-디클로로-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트 (0.98g, 1.856 mmol)을 황색 오일로서 표제 화합물 (0.86 g, Y=69%)로 전환하였다. LCMS (ESI, m/z): 671 [M+H]⁺.

[1053]

단계 5: (2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((4,5-디클로로-3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산



[1054]

[1055]

실시예 5의 합성을 위해 단계 5에 기재된 것과 유사한 절차를 따라, tert-부틸-(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-부틸)-5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4,5-디클로로-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트 (0.86 g, 1.282 mmol)을 백색 고체로서 표제 화합물 589 mg로 전환하였다. LCMS (ESI, m/z): 558 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.70 (dd, J = 14.9, 7.0 Hz, 2H), 7.35 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.53 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 4.18-3.99 (m, 1H), 3.74-3.50 (m, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.28-2.06 (m, 4H), 1.61 (d, J = 6.2 Hz, 3H).

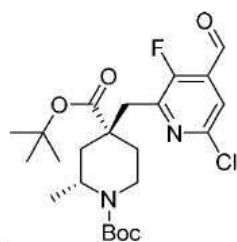
[1056]

실시예 85

[1057]

(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-4-이소부틸릴-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산

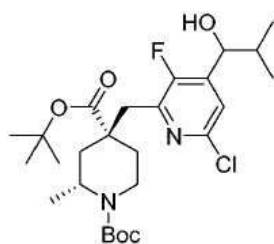
- [1058] 단계 1: 디-tert-부틸 (2R,4R)-4-((6-클로로-3-플루오로-4-포르밀피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-1,4-디카복실레이트



[1059]

- [1060] 실시예 64의 합성을 위해 단계 1에 기재된 것과 유사한 절차에 따라, INT C3 (1.22 g, 2.754 mmol)을 백색 고체로서 표제 화합물 (1.071 g, 2.274 mmol)로 전환하였다. LCMS (ESI, m/z): 471 [M+H]⁺.

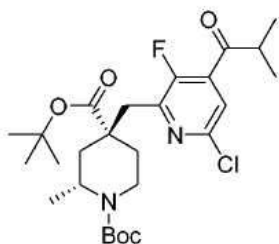
- [1061] 단계 2: 디-tert-부틸 (2R,4R)-4-((6-클로로-3-플루오로-4-(1-하이드록시-2-메틸프로필)-피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-1,4-디카복실레이트



[1062]

- [1063] THF (10 mL) 중 (2R,4R)-4-((6-클로로-3-플루오로-4-포르밀피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-1,4-디카복실레이트 (839 mg, 1.781 mmol)의 용액에 이소프로필마그네슘 브로마이드 (2.8 ml, 1 mol/L)을 0 내지 5℃에서 질소 하에 첨가하였다. 생성된 용액을 2시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응 용액을 포화 염화암모늄 수용액으로 켄칭하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 건조된 무수 황산나트륨 및 감압 하에서 농축하였다. 조 생성물을 구배 에틸 아세테이트/Hex =1/5 용매를 사용하는 prep-TLC로 정제하여 (2R,4R)-4-((6-클로로-3-플루오로-4-(1-하이드록시-2-메틸프로필)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-1,4-디카복실레이트 (323 mg, 0.627mmol)을 백색 고체로서 얻었다. LCMS (ESI, m/z): 515 [M+H]⁺.

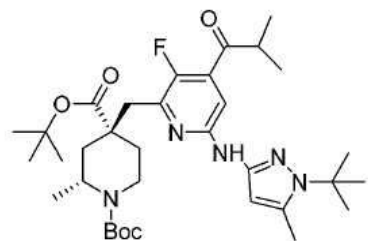
- [1064] 단계 3: 디-tert-부틸 (2R,4R)-4-((6-클로로-3-플루오로-4-이소부티릴피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-1,4-디카복실레이트



[1065]

- [1066] 디클로로메탄 (10 mL) 중 (2R,4R)-4-((6-클로로-3-플루오로-4-(1-하이드록시-2-메틸프로필)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-1,4-디카복실레이트 (323 mg, 627.116 μmol), 데스-마틴 페리오디난 (877.753 mg, 2.069 mmol)의 용액을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 포화된 티오황산나트륨 용액으로 켄칭하고 DCM으로 추출하였다. 유기층을 감압 하에서 농축하였다. 조 생성물을 구배 에틸 아세테이트/Hex=1/5를 사용하는 prep-TLC로 정제하여 디-tert-부틸 (2R,4R)-4-((6-클로로-3-플루오로-4-이소부티릴피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-1,4-디카복실레이트 (315 mg)를 황색 오일로서 얻었다. LCMS (ESI, m/z): 513 [M+H]⁺.

- [1067] 단계 4: 디-tert-부틸 (2R,4R)-4-((6-((1-(tert-부틸)-5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-3-플루오로-4-이소부티릴피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-1,4-디카복실레이트



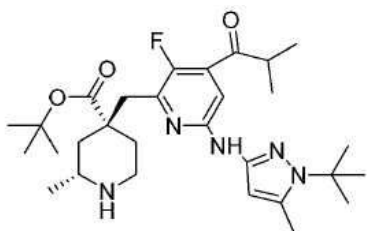
[1068]

[1069]

실시예 5의 단계 2에 기재된 것과 유사한 절차에 따라, 디-tert-부틸 (2R,4R)-4-((6-클로로-3-플루오로-4-이소부틸피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-1,4-디카복실레이트 (315 mg, 0.613 mmol)을 황색 고체로서 표제 화합물 (333 mg)로 전환하였다. LCMS (ESI, m/z): 630 [M+H]⁺.

[1070]

단계 5: tert-부틸 (2R,4R)-4-((6-((1-(tert-부틸)-5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-3-플루오로-4-이소부틸피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트



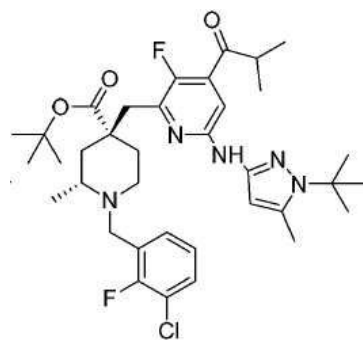
[1071]

[1072]

실시예 5의 단계 3에 기재된 것과 유사한 절차에 따라, 디-tert-부틸 (2R,4R)-4-((6-((1-(tert-부틸)-5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-3-플루오로-4-이소부틸피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-1,4-디카복실레이트 (333 mg, 0.529 mmol)을 황색 고체로서 표제 화합물 (233 mg)로 전환하였다. LCMS (ESI, m/z): 530 [M+H]⁺.

[1073]

단계 6: tert-부틸 (2R,4R)-4-((6-((1-(tert-부틸)-5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-3-플루오로-4-이소부틸피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트



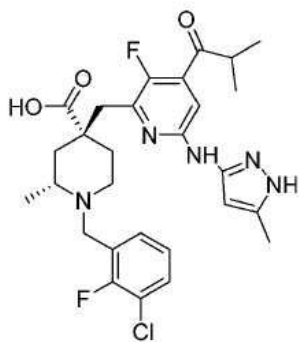
[1074]

[1075]

실시예 5의 단계 4에 기재된 것과 유사한 절차에 따라, tert-부틸 (2R,4R)-4-((6-((1-(tert-부틸)-5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-3-플루오로-4-이소부틸피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트 (233 mg, 0.440 mmol)을 황색 고체로서 표제 화합물 (375 mg)로 전환하였다. LCMS (ESI, m/z): 672 [M+H]⁺.

[1076]

단계 7: (2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-4-이소부틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산



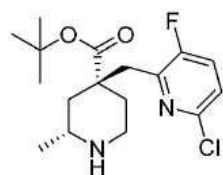
[1077]

[1078] 실시예 5의 단계 5에 기재된 것과 유사한 절차에 따라, tert-부틸 (2R,4R)-4-((6-((1-(tert-부틸)-5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-3-플루오로-4-이소부틸피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트 (375 mg, 0.558 mmol)을 백색 고체로서 표제 화합물 (94 mg)로 전환하였다. LCMS (ESI, m/z): 560 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.47 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 16.7, 10.6 Hz, 1H), 6.30 (dd, J = 16.7, 1.9 Hz, 1H), 5.81 (dd, J = 10.6, 1.9 Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.60-4.37 (m, 2H), 3.83 (t, J = 13.6 Hz, 2H), 2.89-2.69 (m, 2H), 2.03 (d, J = 10.7 Hz, 3H), 1.51 (d, J = 4.1 Hz, 2H), 1.46 (t, J = 6.7 Hz, 3H), 1.29 (s, 1H), 1.18 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.00 (dd, J = 12.2, 6.8 Hz, 3H).

[1079] 실시예 86

[1080] 2-(((2R,4R)-4-카복시-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸피페리딘-4-일)메틸)-3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)이소니코틴산

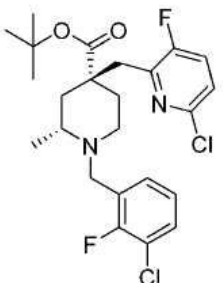
[1081] 단계 1: tert-부틸-(2R,4R)-4-((6-클로로-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트



[1082]

[1083] 실시예 5의 합성을 위해 단계 3에 기재된 것과 유사한 절차를 따라, INT C3 (3.79 g, 8.556 mmol)을 황색 오일로서 표제 화합물 (2.63 g, Y=89%)로 전환하였다. LCMS (ESI, m/z): 343 [M+H]⁺.

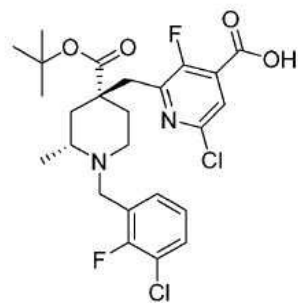
[1084] 단계 2: tert-부틸-(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((6-클로로-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트



[1085]

[1086] 실시예 5의 합성을 위해 단계 4에 기재된 것과 유사한 절차를 따라, tert-부틸-(2R,4R)-4-((6-클로로-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트 (2.63 g, 7.671 mmol)을 황색 오일로서 표제 화합물 (2.09 g, Y=56%)로 전환하였다. LCMS (ESI, m/z): 485 [M+H]⁺.

[1087] 단계 3: 2-(((2R,4R)-4-(tert-부톡시카보닐)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸피페리딘-4-일)메틸)-6-클로로-3-플루오로이소니코틴산



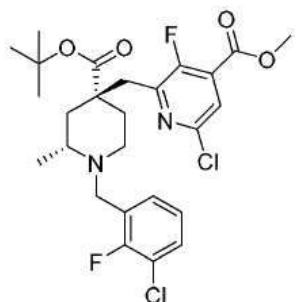
[1088]

[1089]

THF (5 mL) 중 디이소프로필아민 (1.18 g, 11.661 mmol)의 용액에 hexan (3.5 mL, 8.75 mmol) 중 n-부틸 리튬 (2.5M)을 -78℃에서 질소 하에 첨가하였다. 용액을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. THF (5 mL) 중 tert-부틸-((2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((6-클로로-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트 (2.09 g, 4.306 mmol)의 용액을 상기 용액에 적가하였다. 생성된 용액을 -40℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이산화탄소로 반응에 기포가 생기게 하고 용액을 -60℃에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 용액을 포화 수성 NH₄Cl 수용액으로 퀀칭하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축하였다. 수득한 잔류물을 H₂O/CAN으로 용출하는 C18 역상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 2-(((2R,4R)-4-(tert-부톡시카보닐)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸피페리딘-4-일)메틸)-6-클로로-3-플루오로이소니코틴산 (906 mg, Y=40%)을 백색 고체로서 얻었다. LCMS (ESI, m/z): 529 [M+H]⁺.

[1090]

단계 4: 메틸-2-(((2R,4R)-4-(tert-부톡시카보닐)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸피페리딘-4-일)메틸)-6-클로로-3-플루오로이소니코티네이트



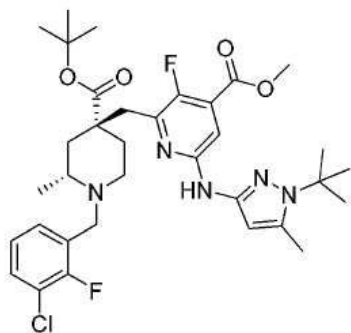
[1091]

[1092]

DMF (30ml) 중 2-(((2R,4R)-4-(tert-부톡시카보닐)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸피페리딘-4-일)메틸)-6-클로로-3-플루오로이소니코틴산 (906 mg, 1.711 mmol)의 용액에 요오드화메틸 (408 mg, 2.874 mmol), K₂CO₃ (489 mg, 3.538 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 용액을 3시간 동안 실온에서 교반하였다. 수득한 혼합물을 여과하였다. 여액을 감압 하에서 제거하였다. 수득한 잔류물을 H₂O/CAN으로 용출하는 C18 역상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 메틸-2-(((2R,4R)-4-(tert-부톡시카보닐)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸피페리딘-4-일)메틸)-6-클로로-3-플루오로이소니코티네이트 (607 mg Y=65%)을 황색 오일로서 얻었다. LCMS (ESI, m/z): 543 [M+H]⁺.

[1093]

단계 5: 메틸-2-(((2R,4R)-4-(tert-부톡시카보닐)-1-(3-클로로-2-플루오로-벤질)-2-메틸피페리딘-4-일)메틸)-6-((1-(tert-부틸)-5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-3-플루오로이소니코티네이트



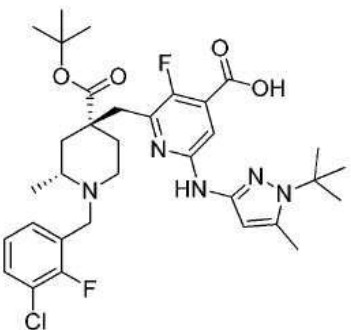
[1094]

[1095]

실시에 5의 합성을 위해 단계 2에 기재된 것과 유사한 절차에 따라, 메틸-2-(((2R,4R)-4-(tert-부톡시카보닐)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸피페리딘-4-일)메틸)-6-클로로-3-플루오로이소니코티네이트 (426 mg, 783.911 μ mol)을 황색 오일로서 표제 화합물 (433mg, Y=84%)로 전환하였다. LCMS (ESI, m/z): 660 [M+H]⁺.

[1096]

단계 6: 2-(((2R,4R)-4-(tert-부톡시카보닐)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸피페리딘-4-일)메틸)-6-((1-(tert-부틸)-5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-3-플루오로이소니코틴산



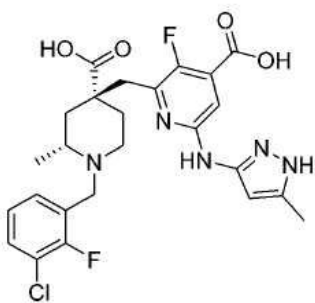
[1097]

[1098]

메탄올 (10 mL) 및 물 (10 mL) 중 메틸-2-(((2R,4R)-4-(tert-부톡시카보닐)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸피페리딘-4-일)메틸)-6-((1-(tert-부틸)-5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-3-플루오로이소니코티네이트 (433 mg, 655.870 μ mol), 수산화리튬 (122 mg, 2.907 mmol)의 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 생성된 용액에 1N HCl aq.을 첨가하여 pH를 5로 조정하고 에틸 아세테이트(100 mL)로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축하여 2-(((2R,4R)-4-(tert-부톡시카보닐)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸피페리딘-4-일)메틸)-6-((1-(tert-부틸)-5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-3-플루오로이소니코틴산 (402 mg, 조물질)을 황색 고체로서 얻었다. 조 생성물을 정제하지 않았고 다음 단계를 위해 직접 사용하였다. LCMS (ESI, m/z): 646 [M+H]⁺.

[1099]

단계 7: 2-(((2R,4R)-4-카복시-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸피페리딘-4-일)메틸)-3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)이소니코틴산



[1100]

[1101]

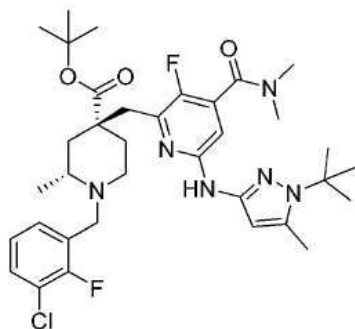
실시에 5의 합성을 위해 단계 5에 기재된 것과 유사한 절차를 따라, 2-(((2R,4R)-4-(tert-부톡시카보닐)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸피페리딘-4-일)메틸)-6-((1-(tert-부틸)-5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-3-플루오로이소니코틴산 (47 mg, 72.737 μ mol)을 백색 고체로서 표제 화합물 (24 mg)로 전환하였다. LCMS (ESI,

m/z : 534 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.68 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.32 (m, 2H), 6.09 (s, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.41 (t, J = 25.3 Hz, 4H), 2.42 (s, 3H), 2.21 (m, 5H), 1.61 (s, 3H).

[1102] 실시예 87

[1103] (2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((4-(디메틸카바모일)-3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산

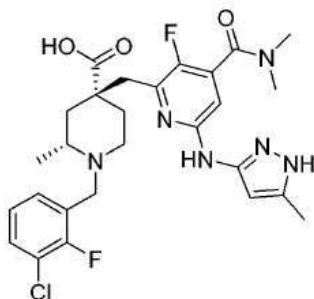
[1104] 단계 1: tert-부틸-(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-부틸)-5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-(디메틸카바모일)-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트



[1105]

[1106] ACN (30ml) 중 2-(((2R,4R)-4-(tert-부톡시카보닐)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸피페리딘-4-일)메틸)-6-((1-(tert-부틸)-5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-3-플루오로이소니코틴산 (100 mg, 154.759 μ mol)의 용액에 디메틸아민 (20.931 mg, 464.277 μ mol), 트리에틸아민 (46.980 mg, 464.277 μ mol) 및 HATU (117.688 mg, 309.518 μ mol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 3시간 동안 실온에서 교반하였다. 수득한 혼합물을 여과하였다. 여액을 감압 하에서 제거하였다. 수득한 잔류물을 H₂O/CAN으로 용출하는 C18 역상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸-(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-부틸)-5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-(디메틸카바모일)-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트 (72 mg Y=69%)을 황색 오일로서 얻었다. LCMS (ESI, m/z): 673 $[M+H]^+$.

[1107] 단계 2:
(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((4-(디메틸카바모일)-3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산



[1108]

[1109] 실시예 5의 합성을 위해 단계 5에 기재된 것과 유사한 절차를 따라, tert-부틸-(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-부틸)-5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-(디메틸카바모일)-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트 (72 mg, 106.984 μ mol)을 백색 고체로서 표제 화합물 (24 mg)을 백색 고체로서 얻었다. LCMS (ESI, m/z): 561 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.64 (dt, J = 13.8, 7.1 Hz, 2H), 7.34 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.41 (t, J = 24.0 Hz, 4H), 3.13 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.26 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 2.05 (dd, J = 67.0, 21.9 Hz, 4H), 1.61 (d, J = 5.7 Hz, 3H).

[1110] 표 10의 다음 예를 상응하는 출발 물질 및 중간체로 상기 절차를 사용하여 합성하였다.

표 10

실시예 번호	구조	화학명	¹ H NMR & MS: (M+H) ⁺
88		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-(모폴린-4-카보닐)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.49 (dd, <i>J</i> = 15.1, 7.3 Hz, 2H), 7.22 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 3.76 (s, 4H), 3.67 (s, 2H), 3.39 (s, 2H), 3.16 (m, 4H), 2.77 (s, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.02 (m, 5H), 1.33 (d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 3H). MS: 603(M+H) ⁺
89		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-(4-메틸피페라진-1-카보닐)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.66 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H), 7.33 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 3.75 (d, <i>J</i> = 26.1 Hz, 2H), 3.56 (d, <i>J</i> = 67.8 Hz, 8H), 3.34 (s, 2H), 3.21 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.14 (t, <i>J</i> = 47.8 Hz, 5H), 1.59 (s, 3H). MS: 616(M+H) ⁺

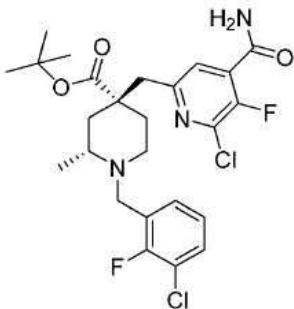
[1111]

[1112] 실시예 90

[1113] (2R, 4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((4-시아노-5-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산

[1114]

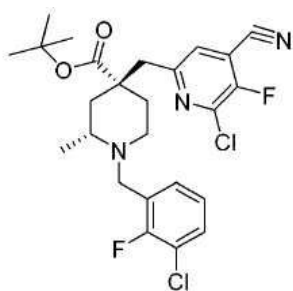
단계 1: *tert*-부틸 (2R, 4R)-4-((4-카바모일-6-클로로-5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트



[1115]

[1116] DMF (8 mL), 염화암모늄 (204 mg, 3.814 mmol), 1-하이드록시 벤조트리아졸 무수 (191 mg, 1.414 mmol), N-(3-(디메틸아미노)프로필)프로피온이미드하이드로클로라이드 (423 mg, 2.207 mmol), 트리에틸아민 (315 mg, 3.113 mmol) 중 6-(((2R, 4R)-4-(*tert*-부톡시카보닐)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸피페리딘-4-일)메틸)-2-클로로-3-플루오로이소니코틴산 (699 mg, 1.320 mmol)의 용액을 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응 용액을 염수로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축하였다. 수득한 잔류물을 H₂O/CAN으로 용출하는 C18 역상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 *tert*-부틸 (2R, 4R)-4-((4-카바모일-6-클로로-5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸 피페리딘-4-카복실레이트 (573 mg)를 백색 고체로서 얻었다. LCMS (ESI, *m/z*): 530 [M+H]⁺.

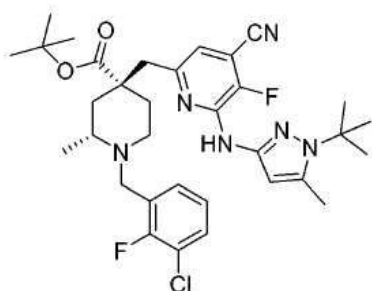
- [1117] 단계 2: *tert*-부틸 (2*R*,4*R*)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((6-클로로-4-시아노-5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트



[1118]

- [1119] THF (6 mL) 중 *tert*-부틸 (2*R*,4*R*)-4-((4-카바모일-6-클로로-5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트 (473 mg, 893.459 μ mol) 및 피리딘 (298 mg, 3.767 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산 무수물 (530 mg, 2.523)을 0 내지 5°C에서 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응을 포화 중탄산나트륨 용액으로 켄칭하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축하였다. 수득한 잔류물을 H₂O/CAN으로 용출하는 C18 역상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 *tert*-부틸 (2*R*,4*R*)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((6-클로로-4-시아노-5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트 (547mg)을 얻었다. LCMS (ESI, *m/z*): 510 [M+H]⁺.

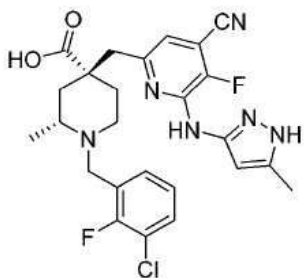
- [1120] 단계 3: *tert*-부틸 (2*R*,4*R*)-4-((6-((1-(*tert*-부틸)-5-메틸-1*H*-피라졸-3-일)아미노)-4-시아노-5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트



[1121]

- [1122] 실시예 5의 단계 2에 기재된 것과 유사한 절차에 따라, *tert*-부틸 (2*R*,4*R*)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((6-클로로-4-시아노-5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트 (547 mg, 1.072 mmol)을 백색 고체로서 표제 화합물 (87 mg)을 백색 고체로서 얻었다. LCMS (ESI, *m/z*): 627 [M+H]⁺.

- [1123] 단계 4: (2*R*,4*R*)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((4-시아노-5-플루오로-6-((5-메틸-1*H*-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산



[1124]

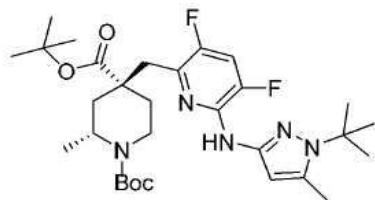
- [1125] 실시예 5의 단계 5에 기재된 것과 유사한 절차에 따라, *tert*-부틸 (2*R*,4*R*)-4-((6-((1-(*tert*-부틸)-5-메틸-1*H*-피라졸-3-일)아미노)-4-시아노-5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트 (87 mg, 0.139 mmol)을 황색 고체로서 표제 화합물 (47 mg)로 전환하였다. LCMS (ESI, *m/z*): 515 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.67 (dt, *J* = 14.1, 7.0 Hz, 2H), 7.35 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.17

(s, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.44 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.50 (s, 1H), 3.50 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.18 (dd, J = 51.9, 37.7 Hz, 4H), 1.56 (s, 3H).

[1126] 실시예 91

[1127] (2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3,5-디플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산

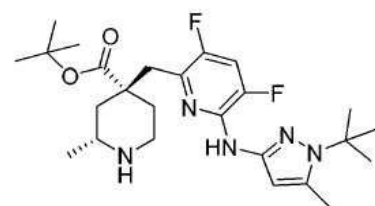
[1128] 단계 1: 디-tert-부틸-(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-부틸)-5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-1,4-디카복실레이트



[1129]

[1130] 실시예 5의 합성을 위해 단계 2에 기재된 것과 유사한 절차에 따라, INT C6 (275 mg, 596.606 μ mol)을 황색 오일로서 표제 화합물 (178 mg, Y=52%)로 전환하였다. LCMS (ESI, m/z): 578 [M+H]⁺.

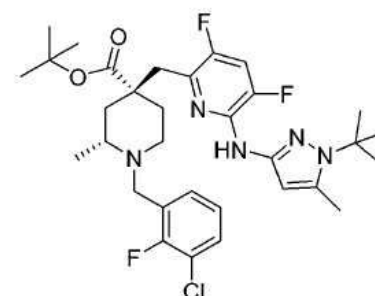
[1131] 단계 2: (2R,4R)-4-((6-((1-(tert-부틸)-5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트



[1132]

[1133] 실시예 5의 합성을 위해 단계 3에 기재된 것과 유사한 절차를 따라, 디-tert-부틸-(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-부틸)-5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-1,4-디카복실레이트 (178 mg, 308.116 μ mol)을 황색 오일로서 표제 화합물 (131 mg, Y=89%)로 전환하였다. LCMS (ESI, m/z): 478 [M+H]⁺.

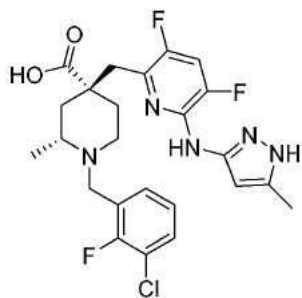
[1134] 단계 3: tert-부틸-(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-부틸)-5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트



[1135]

[1136] 실시예 5의 합성을 위해 단계 4에 기재된 것과 유사한 절차를 따라, (2R,4R)-4-((6-((1-(tert-부틸)-5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트 (131 mg, 274.294 μ mol)을 황색 오일로서 표제 화합물 (77 mg, Y=45%)로 전환하였다. LCMS (ESI, m/z): 620 [M+H]⁺.

[1137] 단계 4: (2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3,5-디플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산



[1138]

[1139]

실시예 5의 합성을 위해 단계 5에 기재된 것과 유사한 절차를 따라, tert-부틸-(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-부틸)-5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트 (77 mg, 124.164 μ mol)을 백색 고체로서 표제 화합물 48 mg로 전환하였다. LCMS (ESI, m/z): 508 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.59 (m, 3H), 7.24 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 3.44 (s, 2H), 3.22 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 3.20 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.06 (dd, J = 30.2, 18.6 Hz, 5H), 1.52 (d, J = 6.2 Hz, 3H).

[1140]

표 11의 다음 예를 상응하는 출발 물질 및 중간체로 상기 절차를 사용하여 합성하였다.

표 11

실시예 번호	구조	화학명	¹ H NMR & MS: (M+H) ⁺
92		1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3,5-디플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.67 (ddd, J = 20.1, 14.1, 8.2 Hz, 3H), 7.32 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.56 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 3.25 (s, 2H), 3.11 (t, J = 12.8 Hz, 2H), 2.43 (d, J = 18.8 Hz, 5H), 2.08 (t, J = 12.3 Hz, 2H). MS: 494(M+H) ⁺

[1141]

[1142]

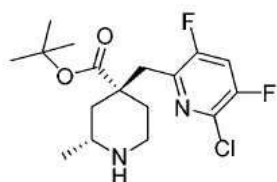
실시예 93

[1143]

(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3,5-디플루오로-4-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산

[1144]

단계 1: tert-부틸-(2R,4R)-4-((6-클로로-3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트



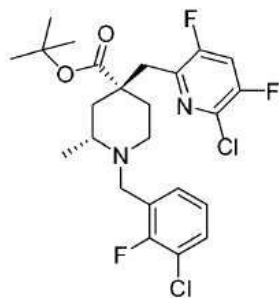
[1145]

[1146]

디클로로메탄 (18 ml) 중 INT C6 (1.23 g, 2.668 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산 (2 ml)을 첨가하고 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응을 포화 중탄산나트륨 용액 (100 ml)으로 퀀칭하고 DCM으로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축하여 (0.93 g, 2.577 mmol, Y=97%)의 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다. LCMS (ESI, m/z): 361 [M+H]⁺.

[1147]

단계 2: tert-부틸-(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((6-클로로-3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트



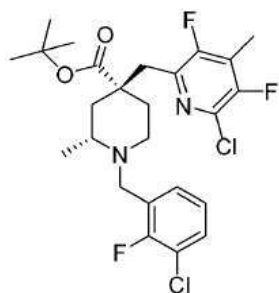
[1148]

[1149]

ACN (10 mL) 중 *tert*-부틸-(2*R*,4*R*)-4-((6-클로로-3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트 (0.93 g, 2.577 mmol), 탄산칼륨 (0.91 g, 6.584 mmol) 및 1-(브로모메틸)-3-클로로-2-플루오로벤젠 (0.59 g, 2.640 mmol)의 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 완료 후, 수득한 혼합물을 여과하고 진공 하에 농축하였다. 조 생성물을 EtOAc/헥산 (0 내지 30%)로 용출하는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 (0.91 g, Y=70%)의 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다. LCMS (ESI, *m/z*): 503 [M+H]⁺.

[1150]

단계 3: *tert*-부틸-(2*R*,4*R*)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((6-클로로-3,5-디플루오로-4-메틸피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트



[1151]

[1152]

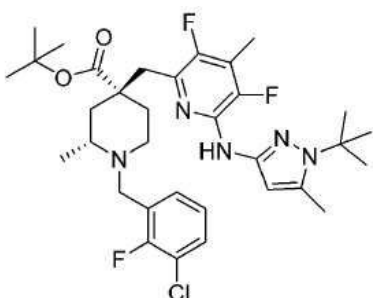
THF (3 mL) 중 디이소프로필아민 (527 mg, 5.208 mmol)의 용액에 THF (1.5 mL, 3.75 mmol) 중 *n*-부틸리튬 2.5 M에 -70 내지 -60°C에서 질소 하에 첨가하였다. 용액을 1시간 동안 -10°C 내지 0°C에서 교반하였다. 생성된 용액에 *tert*-부틸-(2*R*,4*R*)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((6-클로로-3,5-디플루오로피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트 (0.91 g, 1.808 mmol)에 느리게 첨가하였다. 용액을 -70°C 내지 -60°C에서 1시간 동안 교반하였다.

[1153]

THF (3 mL) 중 요오도메탄 (450 mg, 3.170 mmol)의 용액을 상기 용액에 첨가하였다. 생성된 용액을 -70°C 내지 -60°C에서 2시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응을 포화 염화암모늄 용액 (100 mL)로 킨칭하고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 조합하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 H₂O/ACN으로 용출하는 C18 역상 크로마토그래피로 정제하여 (0.92 g, 1.778 mmol, Y=98%)의 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다. LCMS (ESI, *m/z*): 517 [M+H]⁺.

[1154]

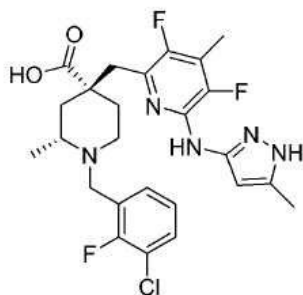
단계 4: *tert*-부틸-(2*R*,4*R*)-4-((6-((1-(*tert*-부틸)-5-메틸-1*H*-피라졸-3-일)아미노)-3,5-디플루오로-4-메틸피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트



[1155]

[1156] 1,4-디옥산 (15 ml) 중 tert-부틸-(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((6-클로로-3,5-디플루오로-4-메틸피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트 (0.92 g, 1.778 mmol), 트리스 (디벤질리덴아세톤)디팔라듐 (488.467 mg, 533.426 μ mol), 디메틸브뤼스디페닐포스포노크산텐 (411.533 mg, 711.235 μ mol), 1-tert-부틸-3-메틸-1H-피라졸-5-아민 (354.180 mg, 2.312 mmol) 및 K_3PO_4 (754.856 mg, 3.556 mmol)의 혼합물을 110°C에서 5시간 동안 질소 하에 교반하였다. 생성된 용액을 실온으로 냉각시키고 염수로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 H_2O/CH_3CN 로 용출하는 C18 역상 크로마토그래피로 정제하여 (714 mg, 1.126mmol, Y=63%)의 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다. LCMS (ESI, m/z): 634 [M+H]⁺.

[1157] 단계 5: (2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3,5-디플루오로-4-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산



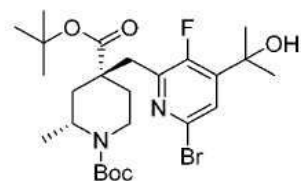
[1158]

[1159] 포름산 (15 mL) 중 tert-부틸-(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-부틸)-5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-3,5-디플루오로-4-메틸피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트 (714 mg, 1.126 mmol)의 용액을 환류에서 4시간 동안 교반하였다. 완료 후, 생성된 용액을 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 0°C에서 물 (40 mL)에 용해시키고 수산화나트륨 수용액 (5 M)로 pH=6 내지 7로 조정하였다. 수득한 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축하였다. 조 생성물을 MeOH/물로 용출하는 C18 역상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 (349 mg, 668.632 μ mol, Y=59%)의 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다. LCMS (ESI, m/z): 522 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.35 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.18 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.06 (s, 2H), 2.95 (s, 1H), 2.80 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 2.59 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 2.13 (s, 6H), 1.83 (t, J = 11.1 Hz, 2H), 1.73 (s, 2H), 1.19 (d, J = 6.1 Hz, 3H).

[1160] 실시예 94

[1161] (2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-4-(2-플루오로프로판-2-일)-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산

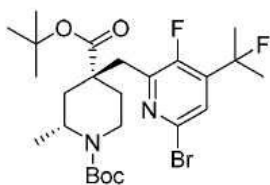
[1162] 단계 1: 디-tert-부틸-(2R,4R)-4-((6-브로모-3-플루오로-4-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-1,4-디카복실레이트



[1163]

[1164] 의 합성을 위해 단계 1에 기재된 것과 유사한 절차에 따라 실시예 62, INT C2 (635 mg, 1.303mmol)을 황색 오일로서 표제 화합물 (431mg, Y=61%)로 전환하였다. LCMS (ESI, m/z): 545 [M+H]⁺.

[1165] 단계 2: 디-tert-부틸-(2R,4R)-4-((6-브로모-3-플루오로-4-(2-플루오로프로판-2-일)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-1,4-디카복실레이트



[1166]

[1167]

DCM (20 ml) 중 디-tert-부틸-(2R,4R)-4-((6-브로모-3-플루오로-4-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-1,4-디카복실레이트 (431 mg, 790.128 μ mol)의 용액에 DAST (0.5 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 용액을 포화 중탄산나트륨 수용액으로 켄칭하고 DCM (50 mL)로 추출하였다. 유기층을 염수 (100 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축하였다. 수득한 잔류물을 H₂O/CAN으로 용출하는 C18 역상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 디-tert-부틸-(2R,4R)-4-((6-브로모-3-플루오로-4-(2-플루오로프로판-2-일)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸 피페리딘-1,4-디카복실레이트 (387 mg, Y=89%)을 황색 오일로서 얻었다. LCMS (ESI, m/z): 547 [M+H]⁺.

[1168]

단계 3: tert-부틸-(2R,4R)-4-((6-브로모-3-플루오로-4-(2-플루오로프로판-2-일)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트



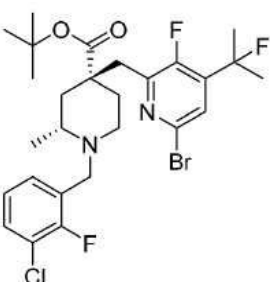
[1169]

[1170]

실시에 5의 합성을 위해 단계 3에 기재된 것과 유사한 절차를 따라, 디-tert-부틸 (2R,4R)-4-((6-브로모-3-플루오로-4-(2-플루오로프로판-2-일)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸 피페리딘-1,4-디카복실레이트 (387 mg, 706.885 μ mol)을 황색 오일로서 표제 화합물 (268 mg, Y=85%)로 전환하였다. LCMS (ESI, m/z): 447 [M+H]⁺.

[1171]

단계 4: tert-부틸-(2R,4R)-4-((6-브로모-3-플루오로-4-(2-플루오로프로판-2-일)피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트



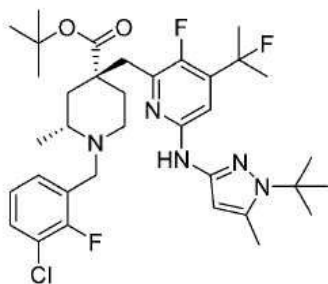
[1172]

[1173]

실시에 5의 합성을 위해 단계 4에 기재된 것과 유사한 절차를 따라, tert-부틸-(2R,4R)-4-((6-브로모-3-플루오로-4-(2-플루오로프로판-2-일)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트 (268 mg, 599.075 μ mol)을 황색 오일로서 표제 화합물 (167 mg, Y=47%)로 전환하였다. LCMS (ESI, m/z): 589 [M+H]⁺.

[1174]

단계 5: tert-부틸-(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-부틸)-5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-3-플루오로-4-(2-플루오로프로판-2-일)피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트



[1175]

[1176]

실시예 5의 합성을 위해 단계 2에 기재된 것과 유사한 절차에 따라, tert-부틸-(2R,4R)-4-((6-브로모-3-플루오로-4-(2-플루오로프로판-2-일)피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트 (167 mg, 283.092 μmol)을 황색 오일로서 표제 화합물 (168 mg, Y=89%)로 전환하였다. LCMS (ESI, m/z): 662 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1177]

단계 6: (2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-4-(2-플루오로프로판-2-일)-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산



[1178]

[1179]

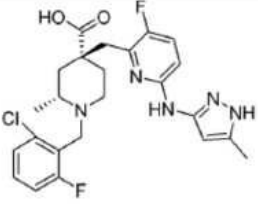
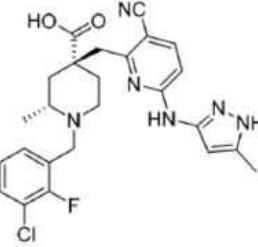
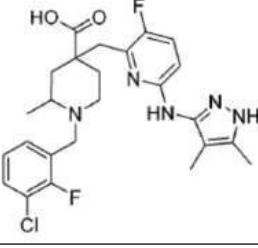
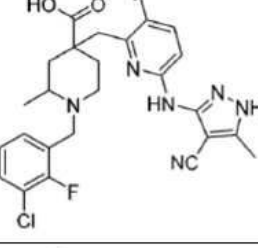
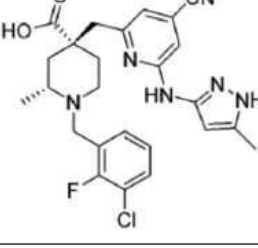
실시예 5의 합성을 위해 단계 5에 기재된 것과 유사한 절차를 따라, tert-부틸-(2R,4R)-4-(((1-(tert-부틸)-5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-3-플루오로-4-(2-플루오로프로판-2-일)피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸피페리딘-4-카복실레이트 (168 mg, 253.690 μmol)을 백색 고체로서 표제 화합물 (27 mg)로 전환하였다. LCMS (ESI, m/z): 550 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.70 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 3.42 (s, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.19 (dd, J = 43.0, 16.1 Hz, 5H), 1.74 (d, J = 22.7 Hz, 6H), 1.58 (d, J = 6.1 Hz, 3H).

[1180] 표 12의 하기 예는 상응하는 출발 물질을 사용하여 상기 절차 또는 변형된 절차를 사용하여 합성하였다.

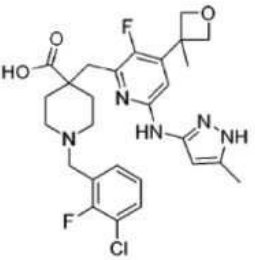
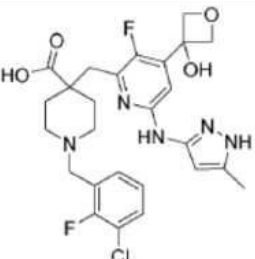
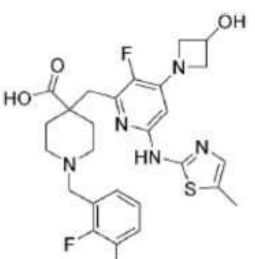
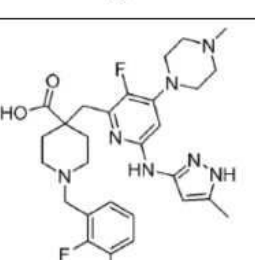
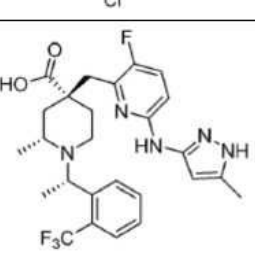
표 12

실시예 번호	구조	화학명	MS: (M+H) ⁺
95.		(1R,5S)-8-(3-클로로-2-플루오로벤질)-3-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-4-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-카복실산	502
96.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-((4-플루오로-5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	508
97.		1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-(트리플루오로메틸)피페리딘-4-카복실산	544
98.		4-(3-클로로-2-플루오로벤질)-7-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-4-아자스피로[2.5] 옥탄-7-카복실산	502
99.		(2R,4S)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)옥시)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	492

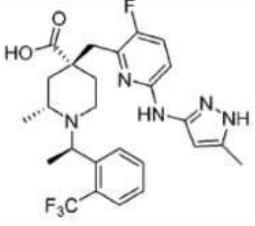
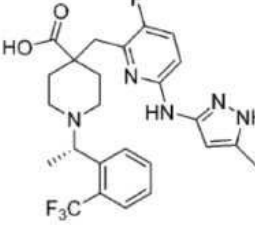
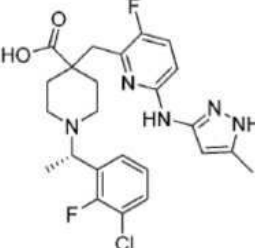
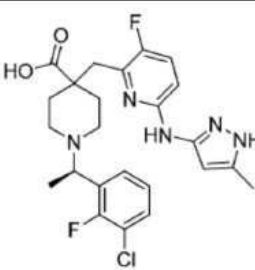
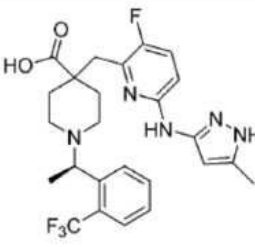
[1181]

100.		(2R,4R)-1-(2-클로로-6-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	490
101.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-시아노-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	497
102.		1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((6-((4,5-디메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	504
103.		1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((6-((4-시아노-5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	515
104.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((4-시아노-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	497

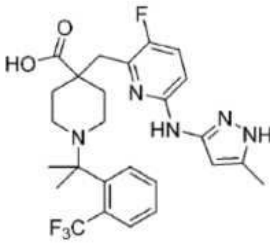
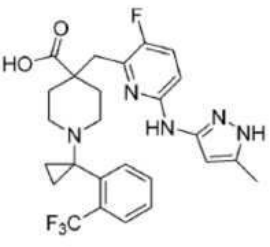
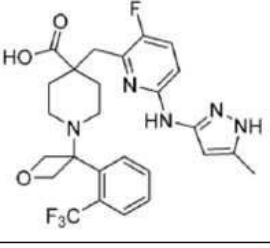
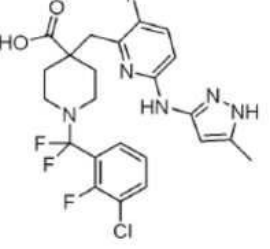
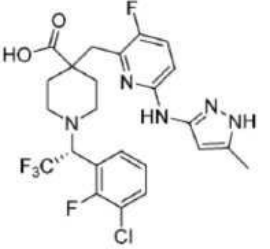
[1182]

105.		1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-(3-메틸옥세탄-3-일)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	546
106.		1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-4-(3-하이드록시옥세탄-3-일)-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	548
107.		1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-4-(3-하이드록시아제티딘-1-일)-6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	564
108.		1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	574
109.		(2R,4R)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸-1-((S)-1-(2-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피페리딘-4-카복실산	520

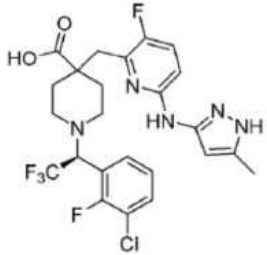
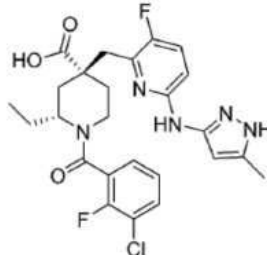
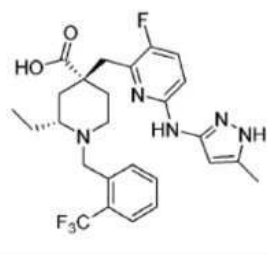
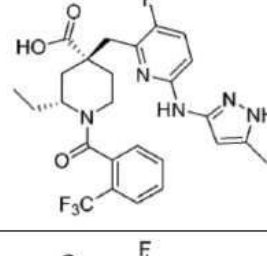
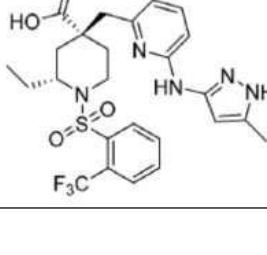
[1183]

110.		(2R,4R)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸-1-((R)-1-(2-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피페리딘-4-카복실산	520
111.		(S)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-1-(1-(2-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피페리딘-4-카복실산	505
112.		(S)-1-(1-(3-클로로-2-플루오로페닐)에틸)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	490
113.		(R)-1-(1-(3-클로로-2-플루오로페닐)에틸)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	490
114.		(R)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-1-(1-(2-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피페리딘-4-카복실산	506

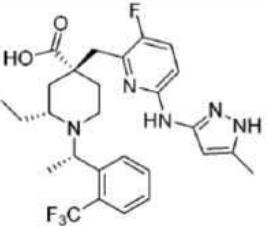
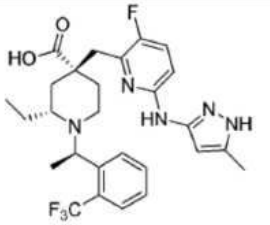
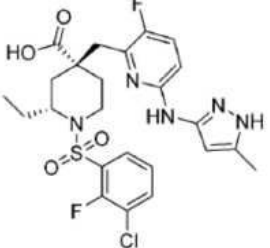
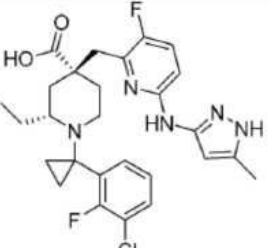
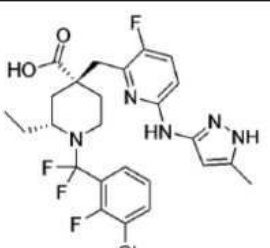
[1184]

115.		4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-1-(2-(2-(트리플루오로메틸)페닐)프로판-2-일)피페리딘-4-카복실산	520
116.		4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-1-(1-(2-(트리플루오로메틸)페닐)사이클로프로필)피페리딘-4-카복실산	518
117.		4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-1-(3-(2-(트리플루오로메틸)페닐)옥세탄-3-일)피페리딘-4-카복실산	534
118.		1-((3-클로로-2-플루오로페닐)디플루오로메틸)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	512
119.		(R)-1-(1-(3-클로로-2-플루오로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	544

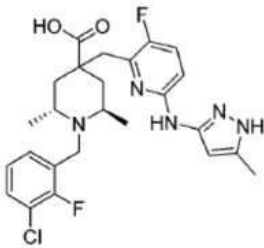
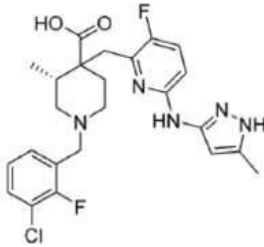
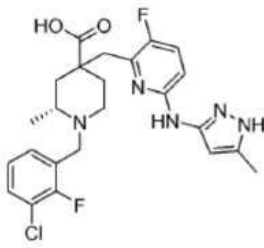
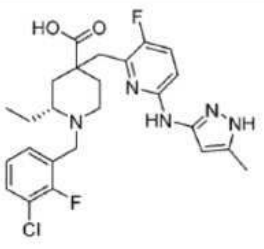
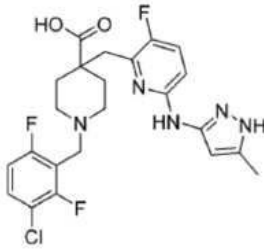
[1185]

120.		(S)-1-(1-(3-클로로-2-플루오로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	544
121.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤조일)-2-에틸-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	518
122.		(2R,4R)-2-에틸-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-1-(2-(트리플루오로메틸)벤질)피페리딘-4-카복실산	520
123.		(2R,4R)-2-에틸-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-1-(2-(트리플루오로메틸)벤조일)피페리딘-4-카복실산	534
124.		(2R,4R)-2-에틸-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-1-(2-(트리플루오로메틸)페닐)설폰일)피페리딘-4-카복실산	570

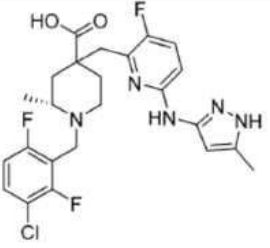
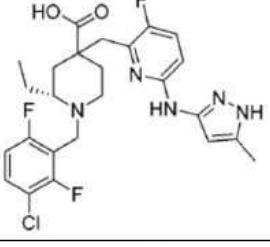
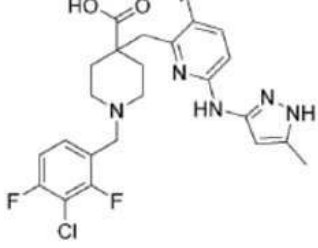
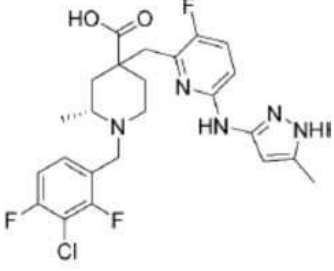
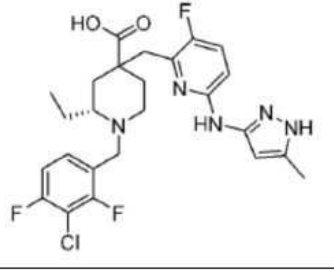
[1186]

125.		(2R,4R)-2-에틸-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-1-((S)-1-(2-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피페리딘-4-카복실산	534
126.		(2R,4R)-2-에틸-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-1-((R)-1-(2-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피페리딘-4-카복실산	534
127.		(2R,4R)-1-((3-클로로-2-플루오로페닐)설폰닐)-2-에틸-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	554
128.		(2R,4R)-1-(1-(3-클로로-2-플루오로페닐)사이클로프로필)-2-에틸-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	530
129.		(2R,4R)-1-((3-클로로-2-플루오로페닐)디플루오로메틸)-2-에틸-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	540

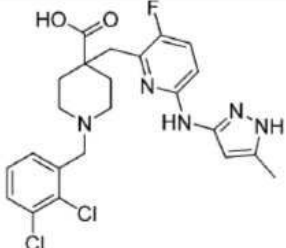
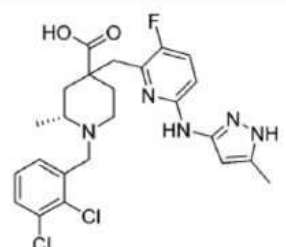
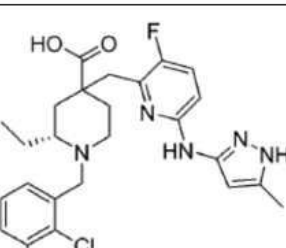
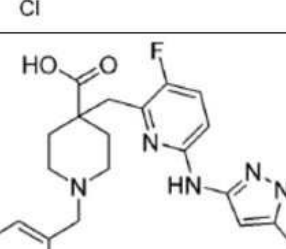
[1187]

130.		(2R,6R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2,6-디메틸피페리딘-4-카복실산	504
131.		(3R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-3-메틸피페리딘-4-카복실산	490
132.		(2R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	490
133.		(2R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-에틸-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	504
134.		1-(3-클로로-2,6-디플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	494

[1188]

135.		(2R)-1-(3-클로로-2,6-디플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	508
136.		(2R)-1-(3-클로로-2,6-디플루오로벤질)-2-에틸-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	522
137.		1-(3-클로로-2,4-디플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	494
138.		(2R)-1-(3-클로로-2,4-디플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	508
139.		(2R)-1-(3-클로로-2,4-디플루오로벤질)-2-에틸-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	522

[1189]

140.		1-(2,3-디클로로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	492
141.		(2R)-1-(2,3-디클로로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	506
142.		(2R)-1-(2,3-디클로로벤질)-2-에틸-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	520
143.		1-(2,3-디플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	460

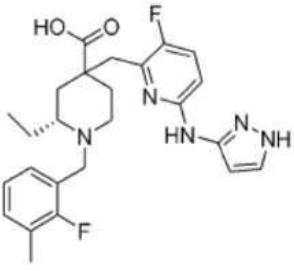
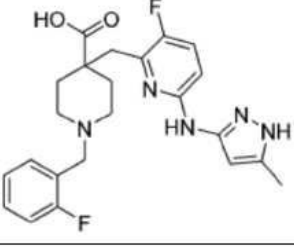
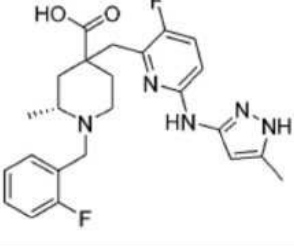
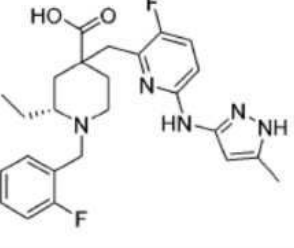
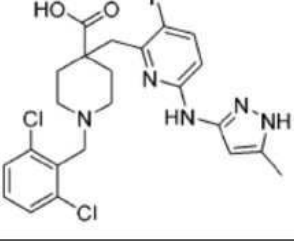
[1190]

144.		(2R)-1-(2,3-디플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	474
145.		(2R)-1-(2,3-디플루오로벤질)-2-에틸-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	488
146.		1-(3-클로로-2-플루오로-6-메틸벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	490
147.		(2R)-1-(3-클로로-2-플루오로-6-메틸벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	504
148.		(2R)-1-(3-클로로-2-플루오로-6-메틸벤질)-2-에틸-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	518

[1191]

149.		1-(3-클로로-2-메틸벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	472
150.		(2R)-1-(3-클로로-2-메틸벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	486
151.		(2R)-1-(3-클로로-2-메틸벤질)-2-에틸-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	500
152.		4-((6-((1H-피라졸-3-일)아미노)-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-1-(2-플루오로-3-메틸벤질)피페리딘-4-카복실산	442
153.		(2R)-4-((6-((1H-피라졸-3-일)아미노)-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-1-(2-플루오로-3-메틸벤질)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	456

[1192]

154.		(2R)-4-((6-((1H-피라졸-3-일)아미노)-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2-에틸-1-(2-플루오로-3-메틸벤질)피페리딘-4-카복실산	470
155.		4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-1-(2-플루오로벤질)피페리딘-4-카복실산	442
156.		(2R)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-1-(2-플루오로벤질)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	456
157.		(2R)-2-에틸-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-1-(2-플루오로벤질)피페리딘-4-카복실산	470
158.		1-(2,6-디클로로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	492

[1193]

159.		(2R)-1-(2,6-디클로로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)에틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	506
160.		(2R)-1-(2,6-디클로로벤질)-2-에틸-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)에틸)피페리딘-4-카복실산	520
161.		1-(2,6-디플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)에틸)피페리딘-4-카복실산	560
162.		(2R)-1-(2,6-디플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)에틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	474
163.		(2R)-1-(2,6-디플루오로벤질)-2-에틸-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)에틸)피페리딘-4-카복실산	488

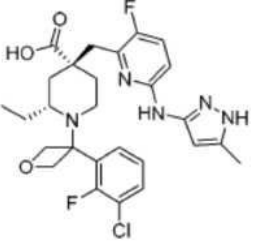
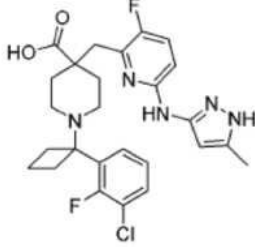
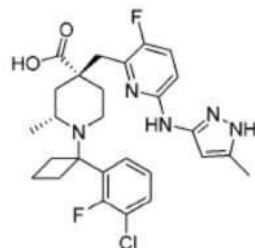
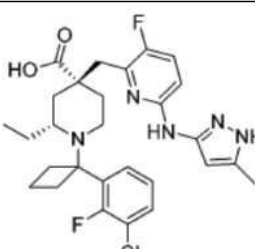
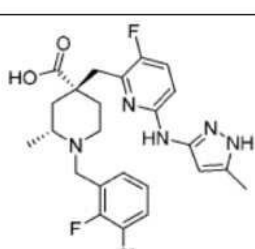
[1194]

164.		1-(3-클로로-2-플루오로-4-메틸벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	490
165.		(2R)-1-(3-클로로-2-플루오로-4-메틸벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	504
166.		(2R)-1-(3-클로로-2-플루오로-4-메틸벤질)-2-에틸-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	518
167.		1-(2-(3-클로로-2-플루오로페닐)프로판-2-일)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	504
168.		(2R,4R)-1-(2-(3-클로로-2-플루오로페닐)프로판-2-일)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	518

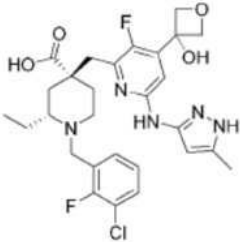
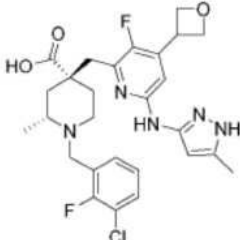
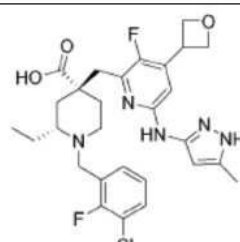
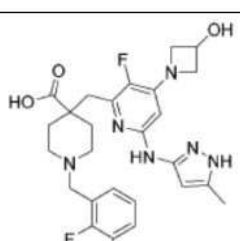
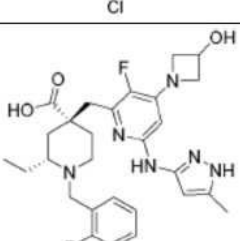
[1195]

169.		(2R,4R)-1-(2-(3-클로로-2-플루오로페닐)프로판-2-일)-2-에틸-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	532
170.		1-(1-(3-클로로-2-플루오로페닐)사이클로프로필)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	502
171.		(2R,4R)-1-(1-(3-클로로-2-플루오로페닐)사이클로프로필)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	516
172.		1-(3-(3-클로로-2-플루오로페닐)옥세탄-3-일)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	518
173.		(2R,4R)-1-(3-(3-클로로-2-플루오로페닐)옥세탄-3-일)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	532

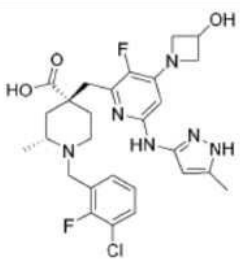
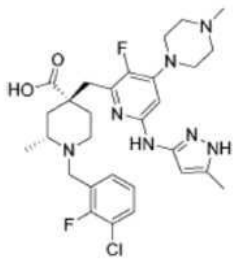
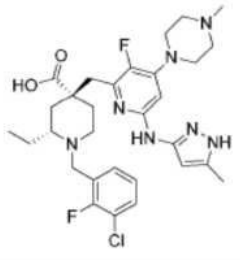
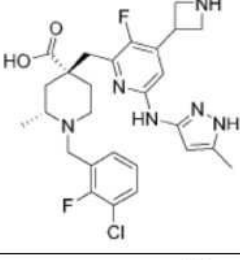
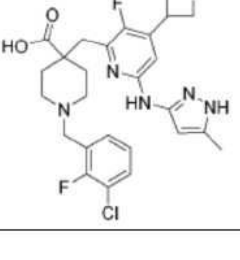
[1196]

174.		(2R,4R)-1-(3-(3-클로로-2-플루오로페닐)옥세탄-3-일)-2-에틸-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	545
175.		1-(1-(3-클로로-2-플루오로페닐)사이클로부틸)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	516
176.		(2R,4R)-1-(1-(3-클로로-2-플루오로페닐)사이클로부틸)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	530
177.		(2R,4R)-1-(1-(3-클로로-2-플루오로페닐)사이클로부틸)-2-에틸-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	544
178.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	490

[1197]

179.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-에틸-4-((3-플루오로-4-(3-하이드록시옥세탄-3-일)-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	576
180.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-(옥세탄-3-일)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	546
181.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-에틸-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-(옥세탄-3-일)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	560
182.		1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-4-(3-하이드록시아제티딘-1-일)-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	547
183.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-에틸-4-((3-플루오로-4-(3-하이드록시아제티딘-1-일)-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	575

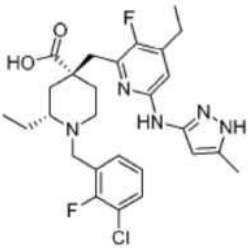
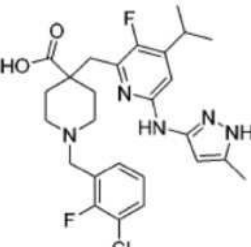
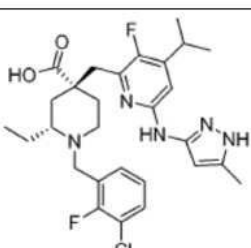
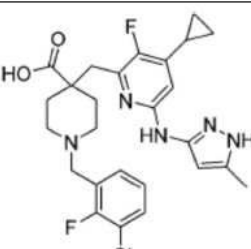
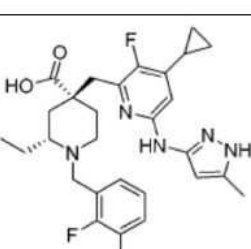
[1198]

184.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-4-(3-하이드록시아제티딘-1-일)-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	561
185.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	588
186.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-에틸-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	602
187.		(2R,4R)-4-((4-(아제티딘-3-일)-3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	545
188.		4-((4-(아제티딘-3-일)-3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)피페리딘-4-카복실산	531

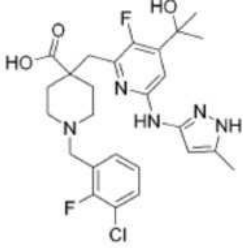
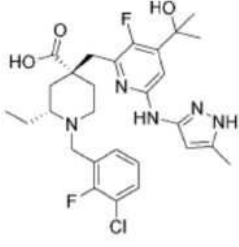
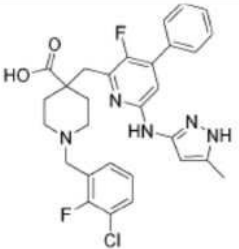
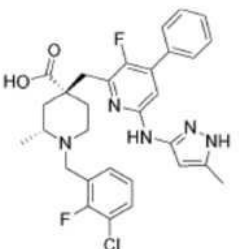
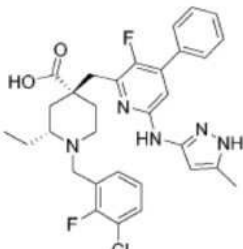
[1199]

189.		(2R,4R)-4-((4-(아제티딘-3-일)-3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-에틸피페리딘-4-카복실산	559
190.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-(1-메틸아제티딘-3-일)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	559
191.		1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-(1-메틸아제티딘-3-일)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	545
192.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-에틸-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-(1-메틸아제티딘-3-일)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	573
193.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-에틸-4-((3-플루오로-4-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	518

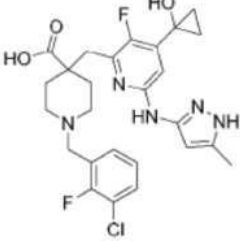
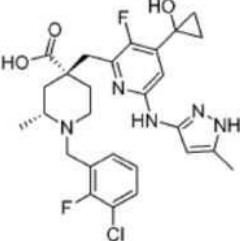
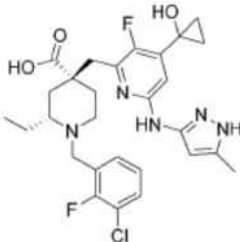
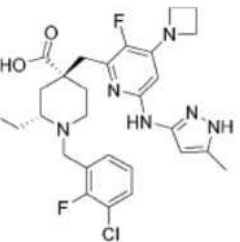
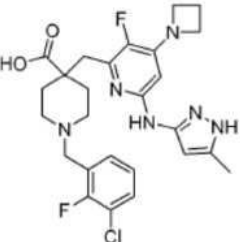
[1200]

194.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-에틸-4-((4-에틸-3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	532
195.		1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-4-이소프로필-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	518
196.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-에틸-4-((3-플루오로-4-이소프로필-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	546
197.		1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((4-사이클로프로필-3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	516
198.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((4-사이클로프로필-3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-에틸피페리딘-4-카복실산	544

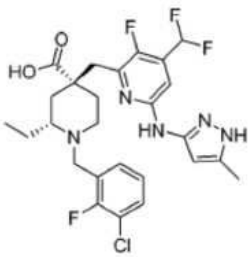
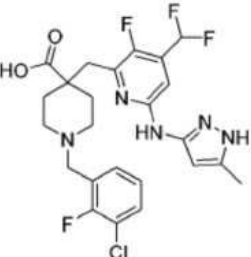
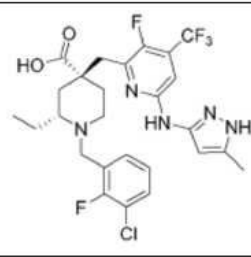
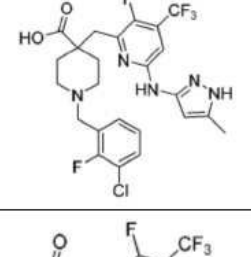
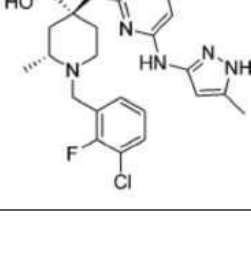
[1201]

199.		1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-4-(2-하이드록시프로판-2-일)-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	534
200.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-에틸-4-((3-플루오로-4-(2-하이드록시프로판-2-일)-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	562
201.		1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-페닐피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	552
202.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-페닐피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	566
203.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-에틸-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-페닐피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	580

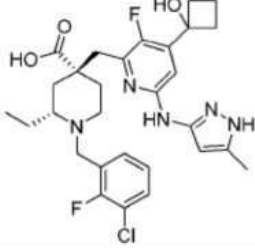
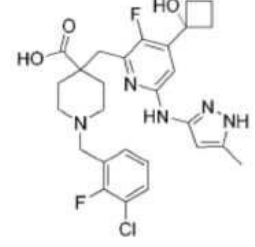
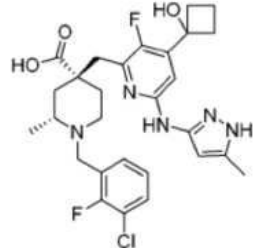
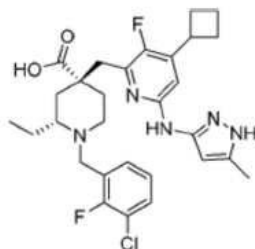
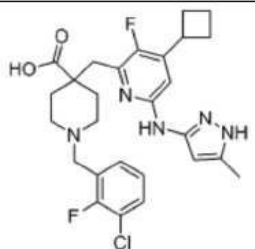
[1202]

204.		1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-4-(1-하이드록시사이클로프로필)-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	532
205.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-4-(1-하이드록시사이클로프로필)-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	546
206.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-에틸-4-((3-플루오로-4-(1-하이드록시사이클로프로필)-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	560
207.		(2R,4R)-4-((4-(아제티딘-1-일)-3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-에틸피페리딘-4-카복실산	559
208.		4-((4-(아제티딘-1-일)-3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)피페리딘-4-카복실산	531

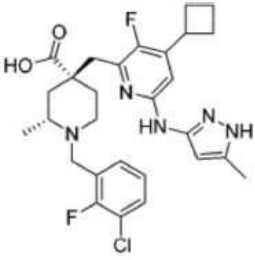
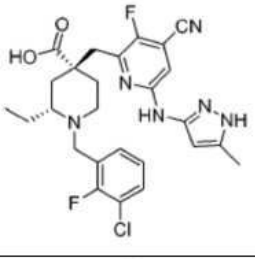
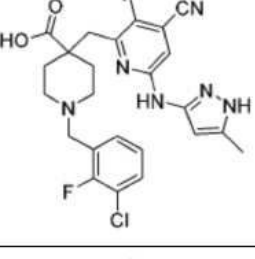
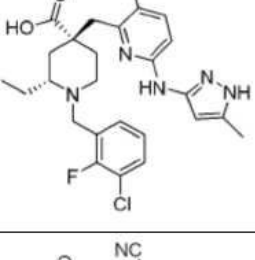
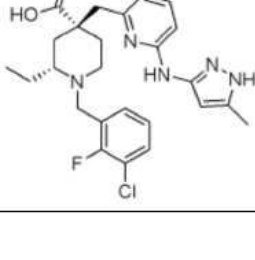
[1203]

209.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((4-(디플루오로메틸)-3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-에틸피페리딘-4-카복실산	554
210.		1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((4-(디플루오로메틸)-3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	526
211.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-에틸-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	572
212.		1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	544
213.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	558

[1204]

214.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-에틸-4-((3-플루오로-4-(1-하이드록시사이클로부틸)-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	574
215.		1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-4-(1-하이드록시사이클로부틸)-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	546
216.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-4-(1-하이드록시사이클로부틸)-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	560
217.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((4-사이클로부틸-3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-에틸피페리딘-4-카복실산	558
218.		1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((4-사이클로부틸-3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	530

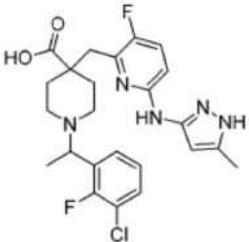
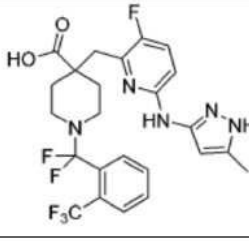
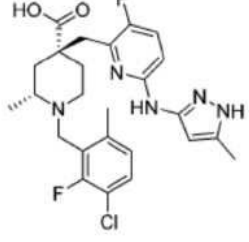
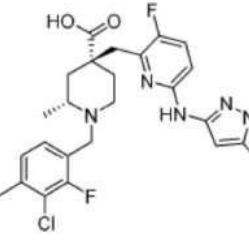
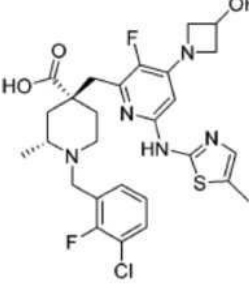
[1205]

219.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((4-사이클로부틸-3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	544
220.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((4-시아노-3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	529
221.		1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((4-시아노-3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	501
222.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-에틸-4-((3-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	500
223.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-시아노-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	511

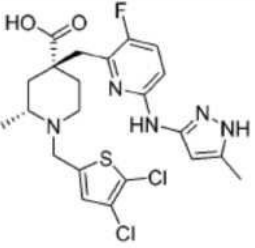
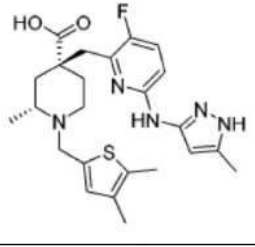
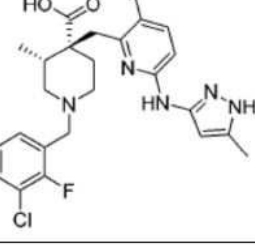
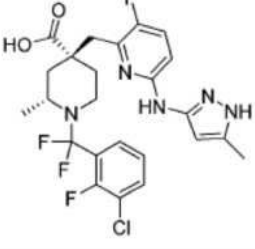
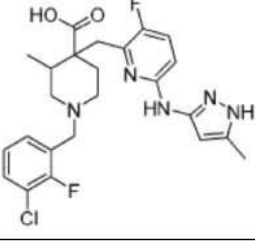
[1206]

224.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-클로로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)에틸)피페리딘-4-카복실산	520
225.		1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)에틸)피페리딘-4-카복실산	472
226.		1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-시아노-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)에틸)피페리딘-4-카복실산	483
227.		1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-클로로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)에틸)피페리딘-4-카복실산	492
228.		(2S)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-에틸-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)에틸)피페리딘-4-카복실산	504

[1207]

229.		1-(1-(3-클로로-2-플루오로페닐)에틸)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	490
230.		1-(디플루오로(2-(트리플루오로메틸)페닐)메틸)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	527
231.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로-6-메틸벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	504
232.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로-4-메틸벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	504
233.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-4-(3-하이드록시아제티딘-1-일)-6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	578

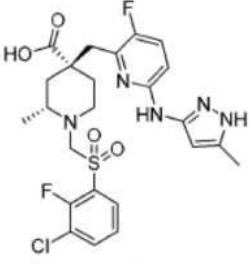
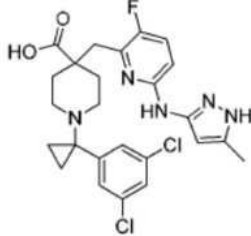
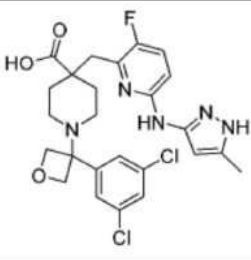
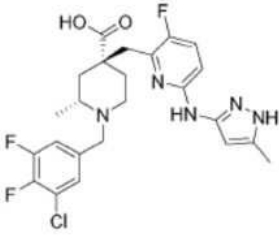
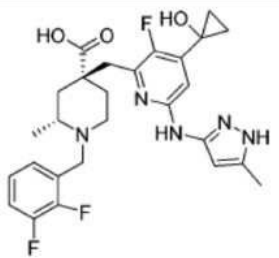
[1208]

234.		(2R,4R)-1-((4,5-디클로로티오펜-2-일)메틸)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	512
235.		(2R,4R)-1-((4,5-디메틸티오펜-2-일)메틸)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	472
236.		(3R,4S)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-3-메틸피페리딘-4-카복실산	490
237.		(2R,4R)-1-((3-클로로-2-플루오로페닐)디플루오로메틸)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	526
238.		1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-3-메틸피페리딘-4-카복실산	490

[1209]

239.		(3S,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-3-메틸피페리딘-4-카복실산	490
240.		1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-4-(1-플루오로사이클로프로필)-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	534
241.		1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-(메틸아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	505
242.		1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-4-이소프로폭시-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	534

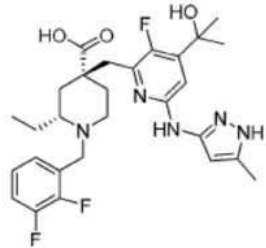
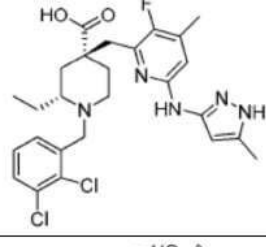
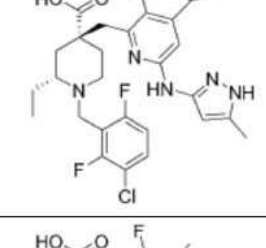
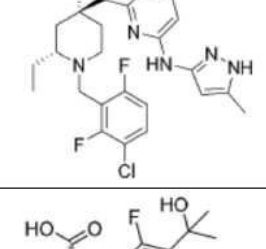
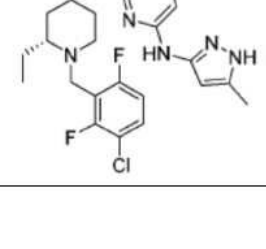
[1210]

243.		(2R,4R)-1-(((3-클로로-2-플루오로페닐)설폰닐)메틸)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	554
244.		1-(1-(3,5-디클로로페닐)사이클로프로필)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	518
245.		1-(3-(3,5-디클로로페닐)옥세탄-3-일)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	534
246.		(2R,4R)-1-(3-클로로-4,5-디플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	508
247.		(2R,4R)-1-(2,3-디플루오로벤질)-4-((3-플루오로-4-(1-하이드록시사이클로프로필)-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	530

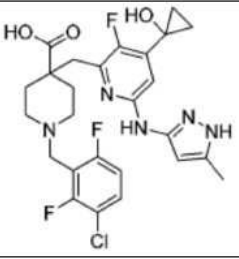
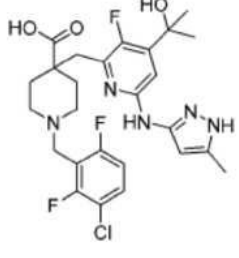
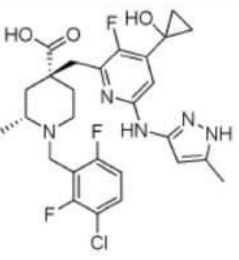
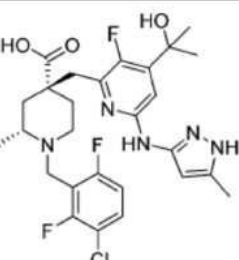
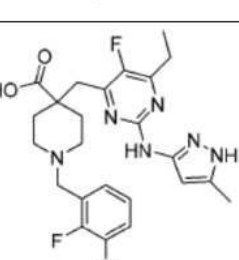
[1211]

248.		(2R,4R)-1-(2,3-디플루오로벤질)-4-((3-플루오로-4-(2-하이드록시프로판-2-일)-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	532
249.		1-(2,3-디플루오로벤질)-4-((3-플루오로-4-(1-하이드록시사이클로프로필)-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	516
250.		1-(2,3-디플루오로벤질)-4-((3-플루오로-4-(2-하이드록시프로판-2-일)-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	518
251.		(2R,4R)-1-(2,3-디플루오로벤질)-2-에틸-4-((3-플루오로-4-(1-하이드록시사이클로프로필)-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	544
252.		(2R,4R)-1-(2,3-디플루오로벤질)-2-에틸-4-((3-플루오로-4-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	502

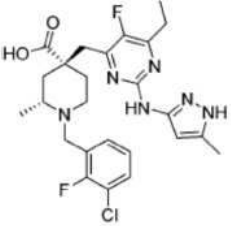
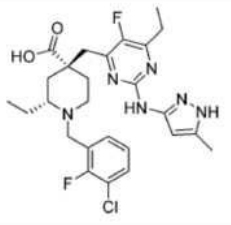
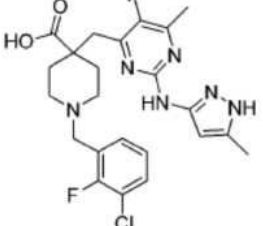
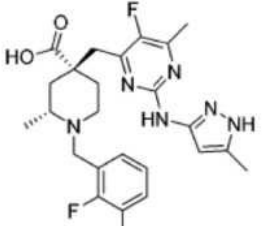
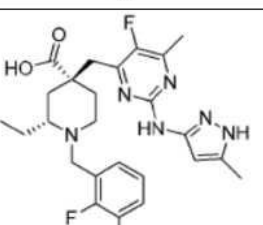
[1212]

253.		(2R,4R)-1-(2,3-디플루오로벤질)-2-에틸-4-((3-플루오로-4-(2-하이드록시프로판-2-일)-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	546
254.		(2R,4R)-1-(2,3-디클로로벤질)-2-에틸-4-((3-플루오로-4-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	534
255.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2,6-디플루오로벤질)-2-에틸-4-((3-플루오로-4-(1-하이드록시사이클로프로필)-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	578
256.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2,6-디플루오로벤질)-2-에틸-4-((3-플루오로-4-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	536
257.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2,6-디플루오로벤질)-2-에틸-4-((3-플루오로-4-(2-하이드록시프로판-2-일)-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	580

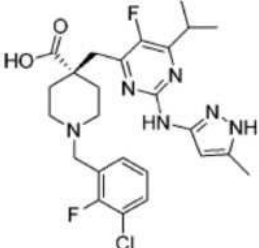
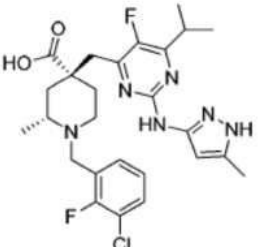
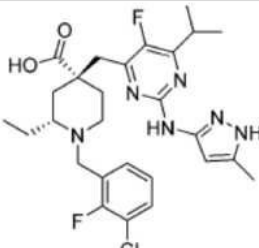
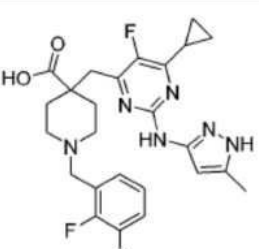
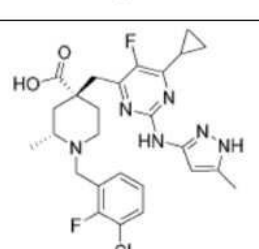
[1213]

258.		1-(3-클로로-2,6-디플루오로벤질)-4-((3-플루오로-4-(1-하이드록시사이클로프로필)-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	550
259.		1-(3-클로로-2,6-디플루오로벤질)-4-((3-플루오로-4-(2-하이드록시프로판-2-일)-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	552
260.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2,6-디플루오로벤질)-4-((3-플루오로-4-(1-하이드록시사이클로프로필)-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	564
261.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2,6-디플루오로벤질)-4-((3-플루오로-4-(2-하이드록시프로판-2-일)-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	566
262.		1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((6-에틸-5-플루오로-2-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리미딘-4-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	505

[1214]

263.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((6-에틸-5-플루오로-2-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리미딘-4-일)에틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	519
264.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-에틸-4-((6-에틸-5-플루오로-2-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리미딘-4-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	533
265.		1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((5-플루오로-6-메틸-2-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리미딘-4-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	491
266.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((5-플루오로-6-메틸-2-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리미딘-4-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	505
267.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-에틸-4-((5-플루오로-6-메틸-2-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리미딘-4-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	519

[1215]

268.		1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((5-플루오로-6-이소프로필-2-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리미딘-4-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	519
269.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((5-플루오로-6-이소프로필-2-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리미딘-4-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	533
270.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-에틸-4-((5-플루오로-6-이소프로필-2-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리미딘-4-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	547
271.		1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((6-사이클로프로필-5-플루오로-2-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리미딘-4-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	517
272.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((6-사이클로프로필-5-플루오로-2-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리미딘-4-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	531

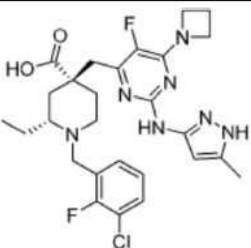
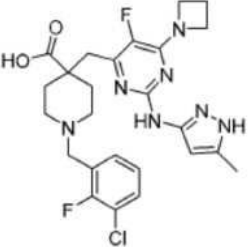
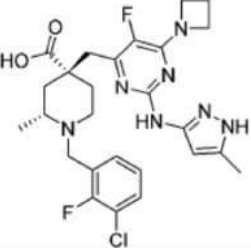
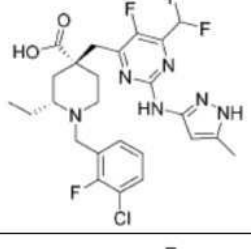
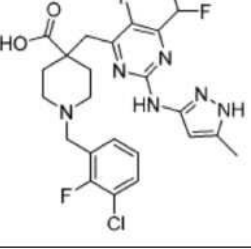
[1216]

273.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((6-사이클로프로필-5-플루오로-2-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리미딘-4-일)메틸)-2-에틸피페리딘-4-카복실산	545
274.		1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((5-플루오로-6-(2-하이드록시프로판-2-일)-2-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리미딘-4-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	535
275.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((5-플루오로-6-(2-하이드록시프로판-2-일)-2-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리미딘-4-일)메틸)-2-에틸피페리딘-4-카복실산	549
276.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-에틸-4-((5-플루오로-6-(2-하이드록시프로판-2-일)-2-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리미딘-4-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	563
277.		1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((5-플루오로-2-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-6-페닐피리미딘-4-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	553

[1217]

278.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((5-플루오로-2-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-6-페닐피리미딘-4-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	567
279.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-에틸-4-((5-플루오로-2-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-6-페닐피리미딘-4-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	581
280.		1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((5-플루오로-6-(1-하이드록시사이클로프로필)-2-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리미딘-4-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	533
281.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((5-플루오로-6-(1-하이드록시사이클로프로필)-2-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리미딘-4-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	547
282.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-에틸-4-((5-플루오로-6-(1-하이드록시사이클로프로필)-2-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리미딘-4-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	561

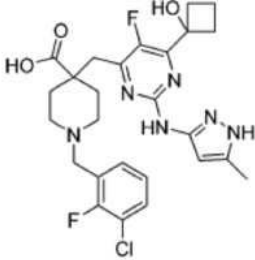
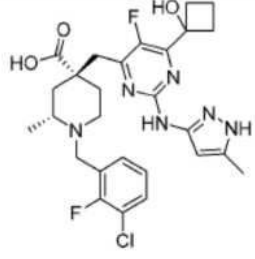
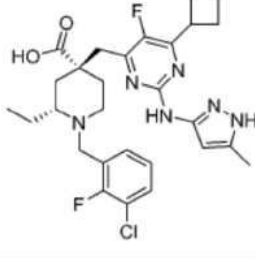
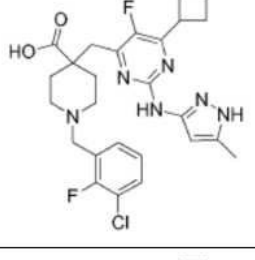
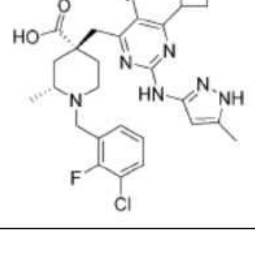
[1218]

283.		(2R,4R)-4-((6-(아세트아미노-5-플루오로-2-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리미딘-4-일)에틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-에틸피페리딘-4-카복실산	560
284.		4-((6-(아세트아미노-5-플루오로-2-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리미딘-4-일)에틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)피페리딘-4-카복실산	532
285.		(2R,4R)-4-((6-(아세트아미노-5-플루오로-2-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리미딘-4-일)에틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-에틸피페리딘-4-카복실산	546
286.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((6-(디플루오로메틸)-5-플루오로-2-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리미딘-4-일)에틸)-2-에틸피페리딘-4-카복실산	555
287.		1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((6-(디플루오로메틸)-5-플루오로-2-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리미딘-4-일)에틸)피페리딘-4-카복실산	527

[1219]

288.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((6-(디플루오로메틸)-5-플루오로-2-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리미딘-4-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	541
289.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-에틸-4-((5-플루오로-2-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-6-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	573
290.		1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((5-플루오로-2-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-6-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	545
291.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((5-플루오로-2-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-6-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	559
292.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-에틸-4-((5-플루오로-6-(1-하이드록시사이클로부틸)-2-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리미딘-4-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	575

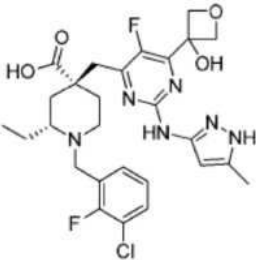
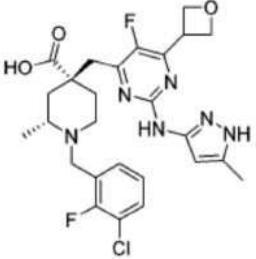
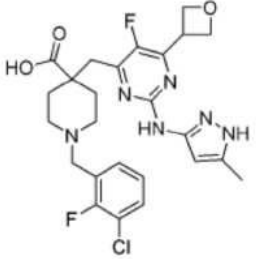
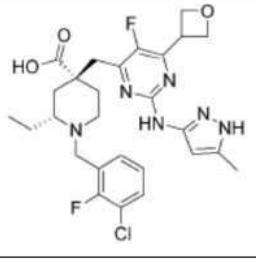
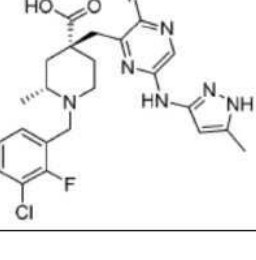
[1220]

293.		1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((5-플루오로-6-(1-하이드록시사이클로부틸)-2-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리미딘-4-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	547
294.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((5-플루오로-6-(1-하이드록시사이클로부틸)-2-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리미딘-4-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	561
295.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((6-사이클로부틸-5-플루오로-2-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리미딘-4-일)메틸)-2-에틸피페리딘-4-카복실산	559
296.		1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((6-사이클로부틸-S-플루오로-2-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리미딘-4-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	531
297.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((6-사이클로부틸-5-플루오로-2-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리미딘-4-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	545

[1221]

298.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((6-시아노-5-플루오로-2-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리미딘-4-일)메틸)-2-에틸피페리딘-4-카복실산	530
299.		1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((6-시아노-5-플루오로-2-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리미딘-4-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	502
300.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((6-시아노-5-플루오로-2-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리미딘-4-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	516
301.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((5-플루오로-6-(3-하이드록시옥세탄-3-일)-2-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리미딘-4-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	563
302.		1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((5-플루오로-6-(3-하이드록시옥세탄-3-일)-2-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리미딘-4-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	549

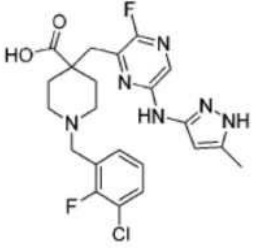
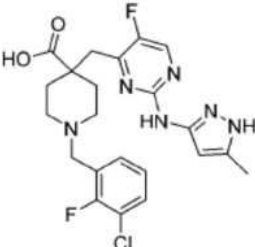
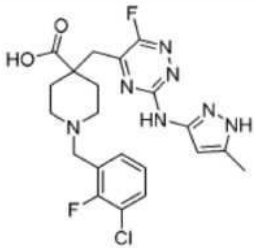
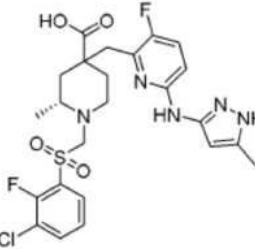
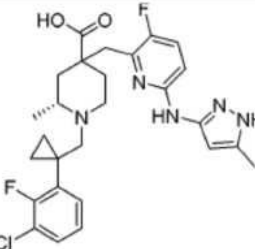
[1222]

303.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-에틸-4-((5-플루오로-6-(3-하이드록시옥세탄-3-일)-2-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리미딘-4-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	577
304.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((5-플루오로-2-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-6-(옥세탄-3-일)피리미딘-4-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	547
305.		1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((5-플루오로-2-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-6-(옥세탄-3-일)피리미딘-4-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	533
306.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-에틸-4-((5-플루오로-2-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-6-(옥세탄-3-일)피리미딘-4-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	561
307.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피라진-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	491

[1223]

308.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-에틸-4-((5-메틸-2-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리미딘-4-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	487
309.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((6-플루오로-3-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-1,2,4-트리아진-5-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	492
310.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-에틸-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피라진-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	505
311.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-에틸-4-((5-플루오로-2-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리미딘-4-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	505
312.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-에틸-4-((6-플루오로-3-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-1,2,4-트리아진-5-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	506

[1224]

313.		1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	477
314.		1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((5-플루오로-2-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	477
315.		1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((6-플루오로-3-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-1,2,4-트리아진-5-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	478
316.		(2R)-1-(((3-클로로-2-플루오로페닐)설폰닐)메틸)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	554
317.		(2R)-1-((1-(3-클로로-2-플루오로페닐)사이클로프로필)메틸)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	530

[1225]

318.		(2R)-1-((1-(3-클로로-2-플루오로벤질)사이클로부틸)메틸)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	544
319.		(2R)-1-((3-(3-클로로-2-플루오로벤질)옥세탄-3-일)메틸)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	546
320.		(2R)-1-((1-(3-클로로-2-플루오로벤질)사이클로프로필)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	530
321.		(2R)-1-((1-(3-클로로-2-플루오로벤질)사이클로부틸)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	544
322.		(2R)-1-((3-(3-클로로-2-플루오로벤질)옥세탄-3-일)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	546

[1226]

323.		(2R)-1-(2-(3-클로로-2-플루오로페닐)-2,2-디플루오로에틸)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	540
324.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-(메틸아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	519
325.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-4-이소프로폭시-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	548
326.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-4-(1-플루오로사이클로프로필)-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	548
327.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-4-(2-하이드록시에틸)-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	534

[1227]

328.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-4,5-디메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	518
329.		(2R,4R)-1-(2,3-디플루오로페닐)-4-((3-플루오로-4,5-디메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	487
330.		(2R,4R)-1-(2,3-디클로로페닐)-4-((3-플루오로-4,5-디메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	520
331.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)-4-((3-플루오로-4,5-디메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	522
332.		(2R,4R)-1-(2,4-디클로로페닐)-4-((3-플루오로-4,5-디메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	520

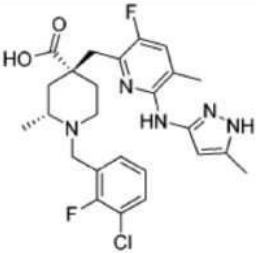
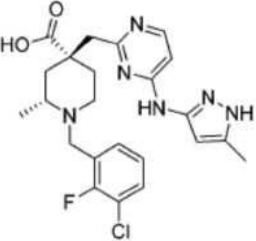
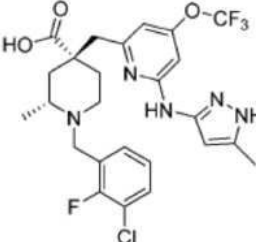
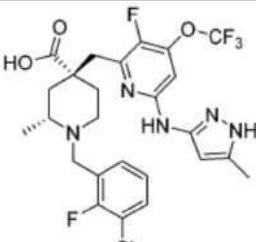
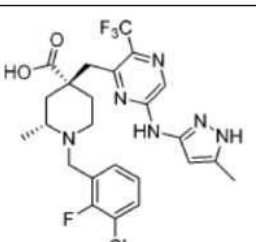
[1228]

333.		(2R,4R)-1-(2-(3-클로로-2-플루오로페닐)-2,2-디플루오로에틸)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	540
334.		3(2R,4R)-1-((1-(3-클로로-2-플루오로페닐)사이클로프로필)메틸)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	530
335.		3(2R,4R)-1-((1-(3-클로로-2-플루오로페닐)사이클로부틸)메틸)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	544
336.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-4-(2-플루오로-1,3-디하이드록시프로판-2-일)-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	582
337.		3(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸-4-((6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	540

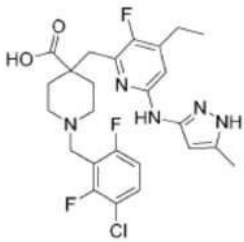
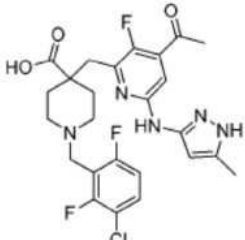
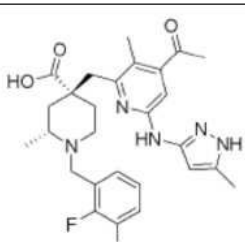
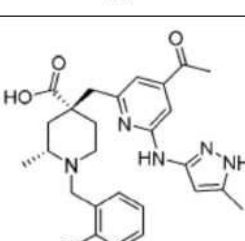
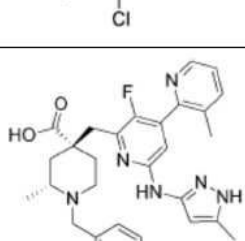
[1229]

338.		3(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-모폴리노피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	575
339.		(2R,4R)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸-1-((2-(트리플루오로메틸)페닐)설폰닐)피페리딘-4-카복실산	654
340.		(2R,4R)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-(1-메틸아제티딘-3-일)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸-1-((2-(트리플루오로메틸)페닐)설폰닐)피페리딘-4-카복실산	625
341.		(2R,4R)-4-((4-(아제티딘-1-일)-3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸-1-((2-(트리플루오로메틸)페닐)설폰닐)피페리딘-4-카복실산	611
342.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-(3-메틸옥세탄-3-일)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	560

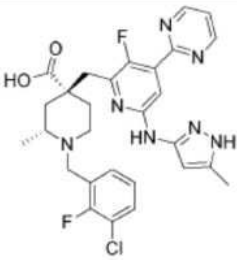
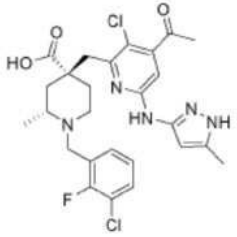
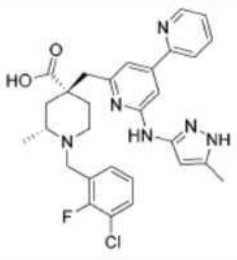
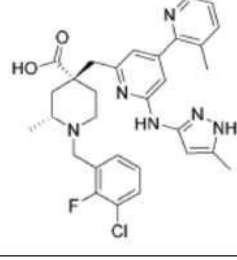
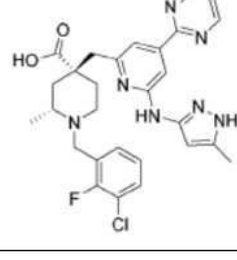
[1230]

343.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-5-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	504
344.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸-4-((4-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리미딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	473
345.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸-4-((6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-(트리플루오로메톡시)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	556
346.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-(트리플루오로메톡시)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	574
347.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸-4-((6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-3-(트리플루오로메틸)피라진-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	541

[1231]

348.		1-(3-클로로-2,6-디플루오로벤질)-4-((4-에틸-3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	522
349.		4-((4-아세틸-3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2,6-디플루오로벤질)피페리딘-4-카복실산	536
350.		(2R,4R)-4-((4-아세틸-3-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	528
351.		(2R,4R)-4-((4-아세틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	514
352.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3'-플루오로-3-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-[2,4'-바이피리딘]-2'-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	581

[1232]

353.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	568
354.		(2R,4R)-4-((4-아세틸-3-클로로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	548
355.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸-4-((6'-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-[2,4'-바이피리딘]-2'-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	549
356.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸-4-((3-메틸-6'-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-[2,4'-바이피리딘]-2'-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	563
357.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸-4-((6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	550

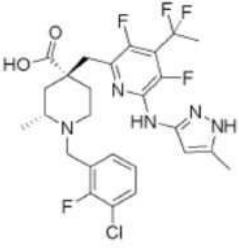
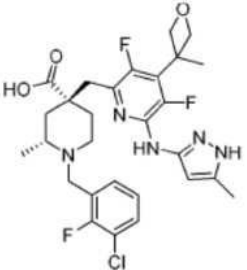
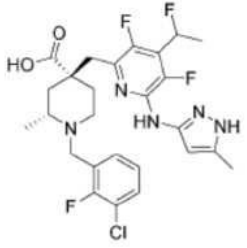
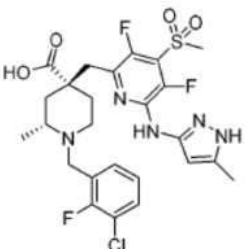
[1233]

358.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸-4-((3'-메틸-6'-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-[2,4'-바이피리딘]-2'-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	563
359.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3,3'-디메틸-6'-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-[2,4'-바이피리딘]-2'-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	577
360.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸-4-((3-메틸-6'-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-피리미딘-2-일)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	564
361.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3'-클로로-6'-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-[2,4'-바이피리딘]-2'-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	583

[1234]

362.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3'-클로로-3-메틸-6'-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-[2,4'-바이피리딘]-2'-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	598
363.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-클로로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	584
364.		1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-(2,6-디플루오로-3-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)벤질)피페리딘-4-카복실산	493
365.		(2R,4R)-4-((4-아세틸-3,5-디플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	550
366.		(2R,4R)-4-((4-아세틸-3-플루오로-5-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	546

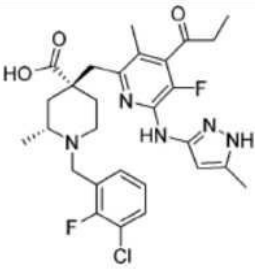
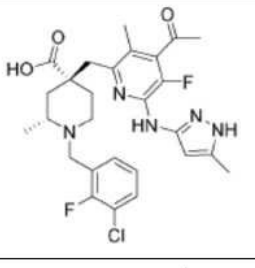
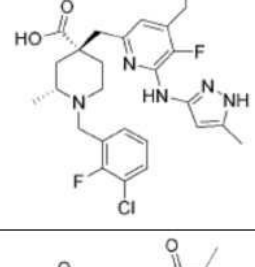
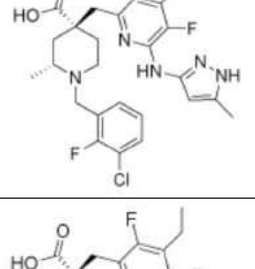
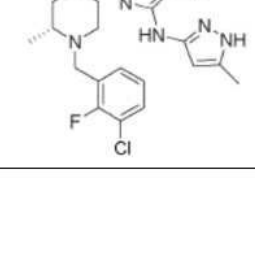
[1235]

367.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((4-(1,1-디플루오로에틸)-3,5-디플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	572
368.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3,5-디플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-(3-메틸옥세탄-3-일)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	578
369.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3,5-디플루오로-4-(1-플루오로에틸)-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	554
370.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3,5-디플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-(메틸설폰닐)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	586

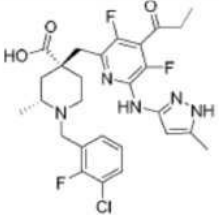
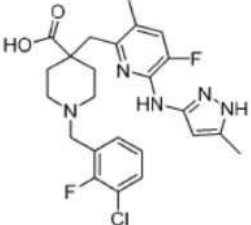
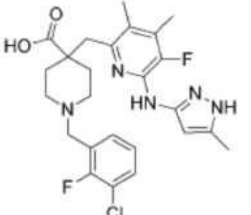
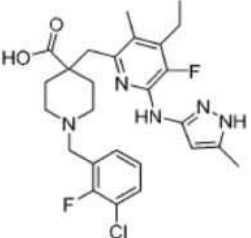
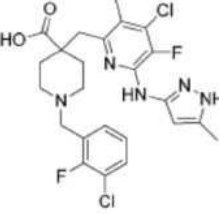
[1236]

371.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((4-(1,1-디플루오로에틸)-3-플루오로-5-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)에틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	568
372.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-5-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-(3-메틸옥세탄-3-일)피리딘-2-일)에틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	574
373.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((5-플루오로-3-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)에틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	504
374.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((4-에틸-5-플루오로-3-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)에틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	532
375.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((4-클로로-3-메틸-5-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)에틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	538

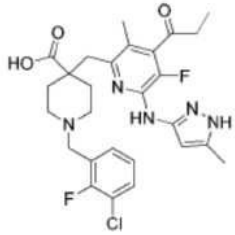
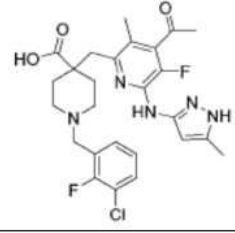
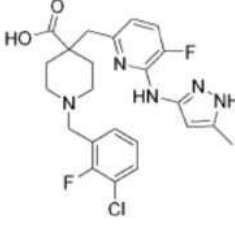
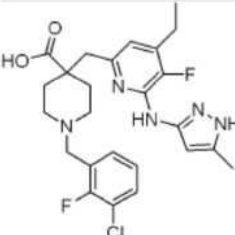
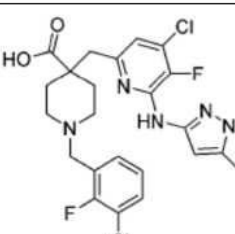
[1237]

376.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((5-플루오로-3-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-프로피오닐피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	560
377.		(2R,4R)-4-((4-아세틸-3-메틸-5-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	546
378.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((4-에틸-5-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	518
379.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((5-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-프로피오닐피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	546
380.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((4-에틸-3,5-디플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	536

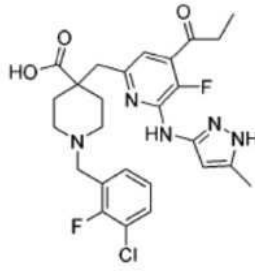
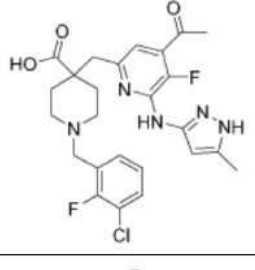
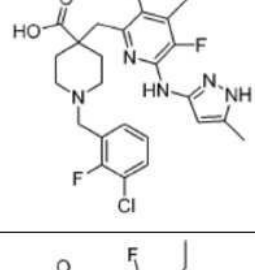
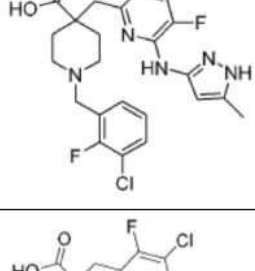
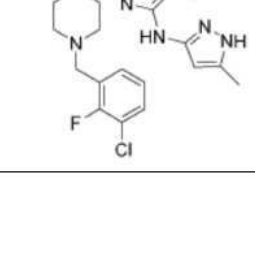
[1238]

381.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3,5-디플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-프로피오닐피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	564
382.		1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-메틸-5-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	490
383.		1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-메틸-5-플루오로-4-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	504
384.		1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((4-에틸-5-플루오로-3-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	518
385.		1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((4-클로로-3-메틸-5-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	524

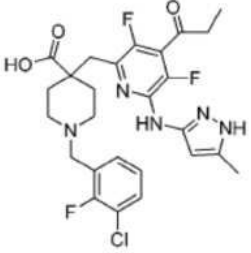
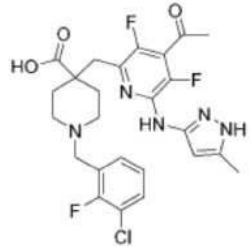
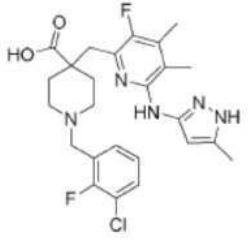
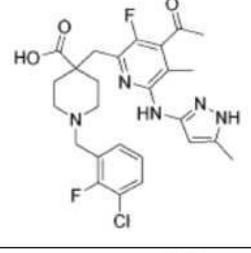
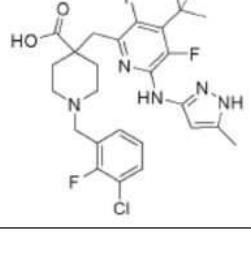
[1239]

386.		1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-메틸-5-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-프로피오닐피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	546
387.		4-((4-아세틸-3-메틸-5-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)피페리딘-4-카복실산	532
388.		1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((5-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	476
389.		1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((4-에틸-5-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	504
390.		1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((4-클로로-5-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	510

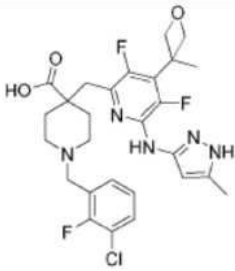
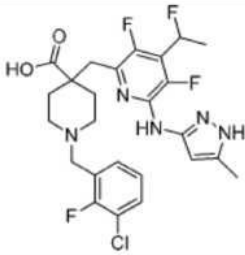
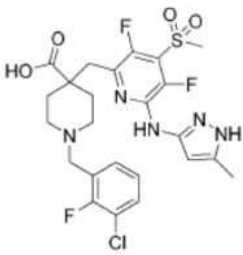
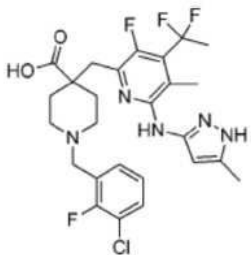
[1240]

391.		1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((5-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-프로피오닐피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	532
392.		4-((4-아세틸-5-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)피페리딘-4-카복실산	518
393.		1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3,5-디플루오로-4-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	508
394.		1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((4-에틸-3,5-디플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	522
395.		1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((4-클로로-3,5-디플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	528

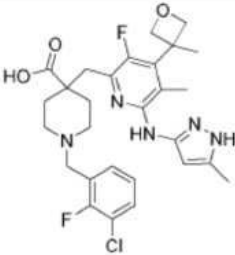
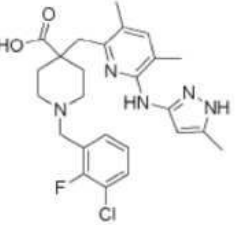
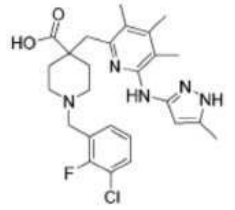
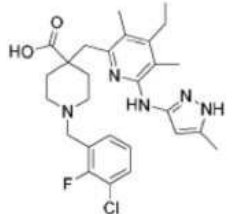
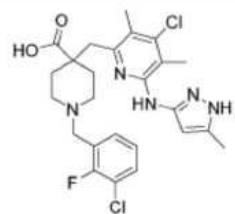
[1241]

396.		1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3,5-디플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-프로피오닐피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	550
397.		4-((4-아세틸-3,5-디플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)피페리딘-4-카복실산	536
398.		1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-4,5-디메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	504
399.		4-((4-아세틸-3-플루오로-5-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)피페리딘-4-카복실산	532
400.		1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((4-(1,1-디플루오로에틸)-3,5-디플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	558

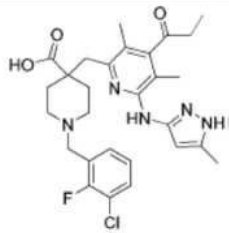
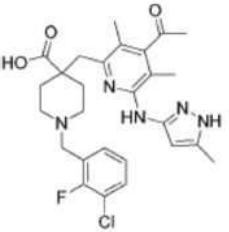
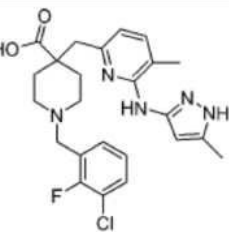
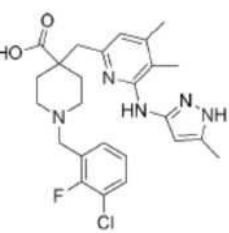
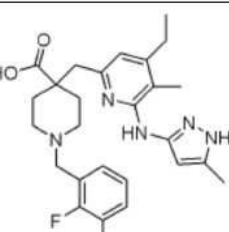
[1242]

401.		1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3,5-디플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-(3-메틸옥세탄-3-일)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	564
402.		1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3,5-디플루오로-4-(1-플루오로에틸)-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	540
403.		1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3,5-디플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-(메틸설포닐)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	572
404.		1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((4-(1,1-디플루오로에틸)-3-플루오로-5-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	554

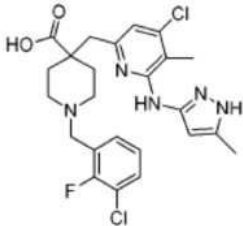
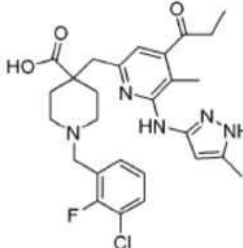
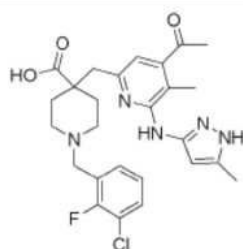
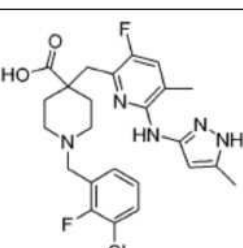
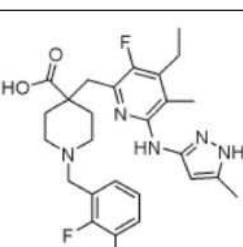
[1243]

405.		1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-5-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-(3-메틸옥세탄-3-일)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	560
406.		1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3,5-디메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	486
407.		1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3,4,5-트리메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	500
408.		1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((4-에틸-3,5-디메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	514
409.		1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((4-클로로-3,5-디메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	520

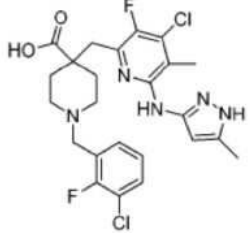
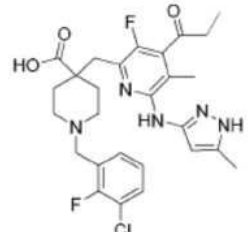
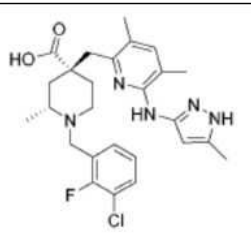
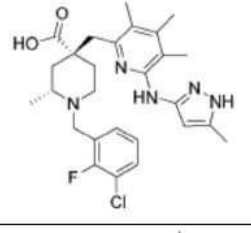
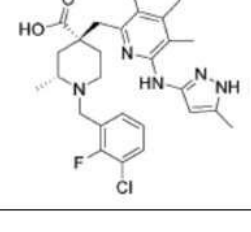
[1244]

410.		1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3,5-디메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-프로피오닐피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	542
411.		4-((4-아세틸-3,5-디메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)피페리딘-4-카복실산	528
412.		1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((5-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	472
413.		1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((4,5-디메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	486
414.		1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((4-에틸-5-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	500

[1245]

415.		1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((4-클로로-5-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	506
416.		1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((5-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-프로피오닐피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	528
417.		4-((4-아세틸-5-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)피페리딘-4-카복실산	514
418.		1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-5-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	490
419.		1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((4-에틸-3-플루오로-5-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	518

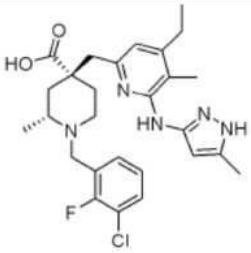
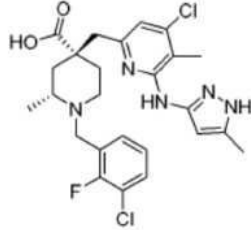
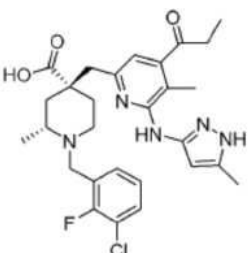
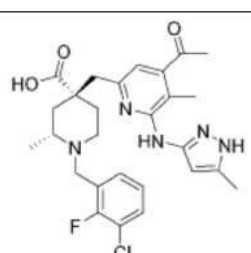
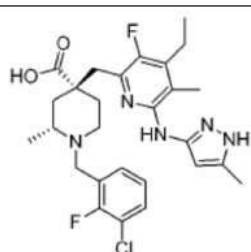
[1246]

420.		1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((4-클로로-3-플루오로-5-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	524
421.		1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-5-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-프로피오닐피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	546
422.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3,5-디메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	500
423.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸-4-((3,4,5-트리메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	514
424.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((4-에틸-3,5-디메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	528

[1247]

425.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((4-클로로-3,5-디메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	534
426.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3,5-디메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-프로피옥시피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	556
427.		(2R,4R)-4-((4-아세틸-3,5-디메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	542
428.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸-4-((5-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	486
429.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((4,5-디메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	500

[1248]

430.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((4-에틸-5-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	514
431.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((4-클로로-5-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	520
432.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸-4-((5-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-프로피오닐피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	542
433.		(2R,4R)-4-((4-아세틸-5-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	528
434.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((4-에틸-3-플루오로-5-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	532

[1249]

435.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((4-클로로-3-플루오로-5-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	538
436.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-5-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-프로피오닐피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	560
437.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((5-플루오로-4-((R)-1-플루오로에틸)-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	536
438.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((5-플루오로-4-((S)-1-플루오로에틸)-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	536
439.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((4-(1,1-디플루오로에틸)-5-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	554

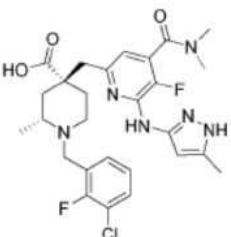
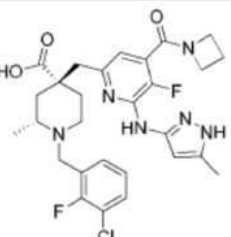
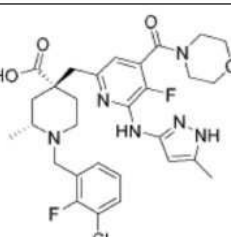
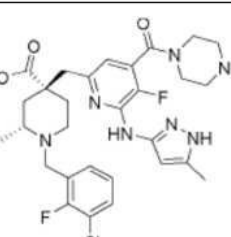
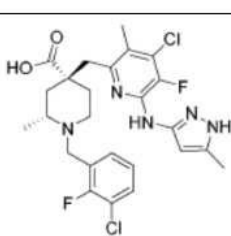
[1250]

440.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((5-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-(3-메틸옥세탄-3-일)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	560
441.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((5'-플루오로-6'-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-[2,4'-바이피리딘]-2'-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	567
442.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((5-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	568
443.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((5'-플루오로-3-메틸-6'-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-[2,4'-바이피리딘]-2'-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	581
444.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((5'-플루오로-6'-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-[3,4'-바이피리딘]-2'-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	567

[1251]

445.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((5-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-(피리다진-3-일)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	567
446.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((5-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-(옥사졸-2-일)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	557
447.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((5-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-(티아졸-2-일)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	573
448.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((5-플루오로-4-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	570
449.		6-(((2R,4R)-4-카복시-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸피페리딘-4-일)메틸)-3-플루오로-2-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)이소닉틴산	534

[1252]

450.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((4-(디메틸카바모일)-5-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	561
451.		(2R,4R)-4-((4-(아제티딘-1-카보닐)-5-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	573
452.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((5-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-(모폴린-4-카보닐)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	603
453.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((5-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-(4-메틸피페라진-1-카보닐)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	616
454.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((4-클로로-5-플루오로-3-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	538

[1253]

455.		(2R,4R)-4-((4-아세틸-5-플루오로-3-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	546
456.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((5-플루오로-4-이소부틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	560
457.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((5-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-피발로일피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	574
458.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3'-플루오로-5'-메틸-6'-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-[2,4'-바이피리딘]-2'-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	581
459.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-5-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-피리미딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	582

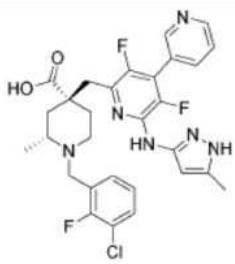
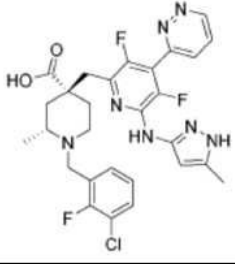
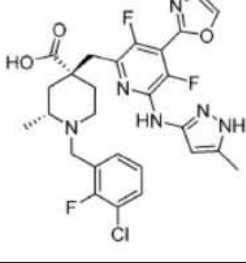
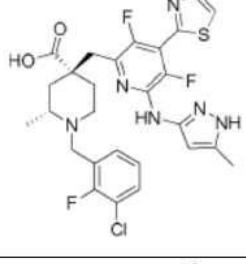
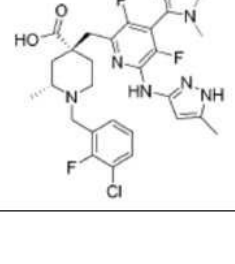
[1254]

460.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-5-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-(옥사졸-2-일)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	571
461.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((5-플루오로-4-이소부틸-3-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	574
462.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((5-플루오로-3-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-피발로일피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	588
463.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-4-이소부틸-5-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	574
464.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-5-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-피발로일피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	588

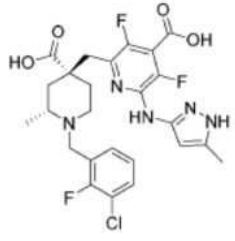
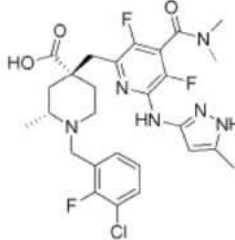
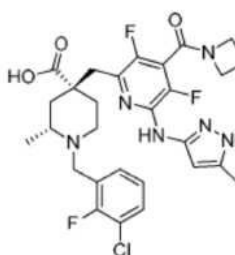
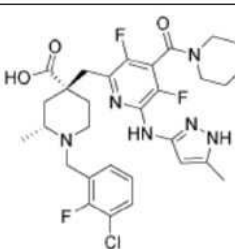
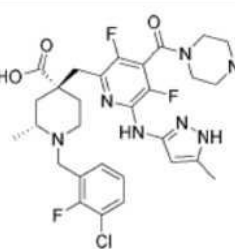
[1255]

465.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3,5-디플루오로-4-((R)-1-플루오로에틸)-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	554
466.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3,5-디플루오로-4-((S)-1-플루오로에틸)-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	554
467.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3',5'-디플루오로-6'-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-[2,4'-바이피리딘]-2'-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	585
468.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3,5-디플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	586
469.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3',5'-디플루오로-3-메틸-6'-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-[2,4'-바이피리딘]-2'-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	599

[1256]

470.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3',5'-디플루오로-6'-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-[3,4'-바이피리딘]-2'-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	585
471.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3,5-디플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-피리다진-3-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	586
472.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3,5-디플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-옥사졸-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	575
473.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3,5-디플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-티아졸-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	591
474.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3,5-디플루오로-4-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	588

[1257]

475.		2-(((2R,4R)-4-카복시-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸피페리딘-4-일)메틸)-3,5-디플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)이소니코틴산	552
476.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((4-(디메틸카바모일)-3,5-디플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	579
278.		(2R,4R)-4-((4-(아제티딘-1-카보닐)-3,5-디플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	591
478.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3,5-디플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-(모폴린-4-카보닐)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	621
479.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3,5-디플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-(4-메틸피페라진-1-카보닐)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	634

[1258]

480.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3,5-디플루오로-4-이소부틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	578
481.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3,5-디플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-피발로일피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	592
482.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-4-((R)-1-플루오로에틸)-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	536
483.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-4-((S)-1-플루오로에틸)-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	536
484.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3'-플루오로-6'-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-[3,4'-바이피리딘]-2'-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	567

[1259]

485.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-피리다진-3-일)피리딘-2-일)메틸-2-메틸피페리딘-4-카복실산	568
486.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-옥사졸-2-일)피리딘-2-일)메틸-2-메틸피페리딘-4-카복실산	557
487.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-티아졸-2-일)피리딘-2-일)메틸-2-메틸피페리딘-4-카복실산	573
488.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-4-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸-2-메틸피페리딘-4-카복실산	570
489.		(2R,4R)-4-((4-(아제티딘-1-카보닐)-3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	573

[1260]

490.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-피발로일피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	574
491.		1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((4-(1,1-디플루오로에틸)-3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-카복실산	540
492.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3,4-디플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	508
493.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((4-하이드록시-6-((3-메틸-1H-피라졸-2-일)아미노)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	508
494.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-(2,2,2-트리플루오로아세틸)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	586

[1261]

495.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((3-플루오로-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-(옥세탄-3-카보닐)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	574
496.		(2R,4R)-1-(3-클로로-2-플루오로벤질)-4-((2-플루오로-5-((5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)아미노)벤질)-2-메틸피페리딘-4-카복실산	490

[1262]

[1263]

약리학적 테스트

[1264] 현재 임상 개발 중인 오로라 A 선택적 억제제인 LY3295668을 대조 화합물로 사용하였다.

[1265] **실시예 A: 오로라 A 및 오로라 B 억제 효과의 평가 - 키나제 검정**

[1266] 오로라 A 및 오로라 B에 대한 테스트 화합물의 억제 활성을 하기 방법에 따라 측정하였다.

[1267] 오로라 A 및 오로라 B 키나제의 IC₅₀ 값은 Mobility 이동 검정을 사용하여 Sundia MediTech Co. Ltd.에 의해 수행되었다. 결과는 표 A에 보여진다.

[1268] **실험 방법:**

[1269] (1) 1x 키나제 완충제[50mM 4-(2-히드록시에틸)-1-피페라진에탄설폰산(HEPES), PH 7.5, 0.01% Brij-35, 10 mM MgCl₂, 2 mM 디티오프레이톨(DTT)]를 제조한다.

[1270] (2) 화합물을 제조한다:

[1271] 테스트 화합물을 DMSO로 용해시켰다. 테스트 화합물을 384-웰 플레이트에서 최종 농도의 최대 100배까지 희석하였다. Echo 550을 사용하여 250 nL의 화합물 희석액을 384-웰 분석 플레이트에 옮긴다. 250 nL의 100% DMSO를 음성 대조군 웰과 양성 대조군 웰에 첨가하였다.

[1272] (3) 상기 1x 키나제 완충액을 사용하여 2.5x 효소 용액을 제조한다.

[1273] (4) 10 μL의 2.5x 효소 용액을 화합물 웰과 384-웰 검정 플레이트의 양성 대조군 웰에 추가한다. 10 μL의 1x 키나제 완충액을 음성 대조군 웰에 추가한다.

[1274] (5) 384-웰 플레이트를 1000 rpm에서 30초 동안 원심분리하고 상온에서 10분 동안 인큐베이션하였다.

[1275] (6) 25/15x의 최종 농도를 갖는 ATP와 키나제 기질 21의 혼합물을 1x 키나제 완충액에 의해 제조하였다.

[1276] (7) 25/15x ATP와 키나제 기질 용액 21의 혼합물 15 μL를 추가하여 반응을 시작하였다.

[1277] (8) 384-웰 플레이트를 1000 rpm에서 30초 동안 원심분리하고 실온에서 인큐베이션하였다.

[1278] (9) 30 μL의 정지 및 검출 완충액을 첨가하여 키나제 반응을 멈추고 1000 rpm에서 30초 동안 원심분리하였다.

[1279] (10) Caliper EZ Reader ±에서 데이터를 수집하였.

[1280] **데이터 분석:**

[1281]
$$\text{억제율\%} = \frac{\text{전환율\%}_{\text{max}} - \text{전환율\%}_{\text{샘플}}}{\text{전환율\%}_{\text{max}} - \text{전환율\%}_{\text{min}}} \times 100$$

[1282] 전환율%_샘플은 샘플의 전환율 데이터이다. 전환율%_min은 음성 대조군의 평균 값이다(효소 활성화가 없는 전환율 데이터). 전환율%_max는 평균 양성 대조군이다(화합물이 없는 전환율 데이터).

[1283] **곡선 피팅:**

[1284] 농도의 로그는 X 축에 있고 백분율 억제는 Y 축에 있다. GraphPad Prism5에서 로그(억제제) 대 반응-가변 기울기를 갖는 정량적 효과 곡선을 피팅하여 IC₅₀ 값을 획득하였다. 사용된 방정식은 $Y = \text{바닥} + (\text{최상부} - \text{바닥}) / (1 + 10^{((\text{LogIC}_{50} - X) * \text{Hill기울기}))}$ 이다.

실시예	오로라 A IC ₅₀ /nM	IC ₅₀ 비 Aur B/ Aur A
1	1.3	2288
2	2.9	1236
5	0.59	1311
6	0.33	6112
8	1.2	1288
10	1.0	979
11	0.64	2264
12	2.4	2560
15	0.55	1755
16	1.7	1812
17	3.2	2974
21	3.1	1789
23	0.91	613
26	2.9	1499
27	0.81	622
29	1.4	586
30	1.1	782
73	0.76	779
74	0.67	3358
78	0.37	1219
79	0.61	2036
81	0.77	1353
84	1.4	4026

실시예	오로라 A IC ₅₀ /nM	IC ₅₀ 비 Aur B/ Aur A
33	1.5	3757
35	1.9	2403
38	0.85	986
39	0.57	3019
41	2.7	3682
45	0.88	523
49	0.7	443
50	0.52	845
51	0.22	2833
52	1.3	1285
53	0.55	562
54	0.43	2041
55	0.88	3835
66	0.57	716
67	1.6	759
69	0.91	1444
72	0.64	582
90	0.54	1479
91	1.1	451
92	0.74	4393
102	0.93	804
LY3295668	1.0	741

[1285]

[1286]

그 결과, 본 발명의 화합물은 대조 화합물인 LY3295668과 비교하여 오로라 A에 대해 높은 억제 활성을 나타내었고 오로라 B에 대해서는 낮은 억제 활성을 나타내었다. 본 발명의 화합물은 오로라 A에 대한 선택성을 갖는 것으로 입증되었다.

[1287]

실시예 B: 세포 증식 검정

[1288]

NCI-H2171 및 NCI-H446 세포 증식 분석은 CellTiter-Glo(Promega, Cat#G1111)에 의해 수행되었다. 세포는 대수 성장 기간 동안 각각 수확되고 혈구계로 계수된다. 세포 생존율은 트리판 블루 배제에 의해 90% 초과이다. NCI-H2171 및 NCI-H446 세포 농도를 완전 배지(10%(v/v) 우태 혈청이 보충된 RPMI-1640 배지)를 사용하여 1.0×10^5 개의 세포/mL로 조정하였다. 100 μ L/세포 현탁액을 96-웰 플레이트에 첨가하고, 최종 세포 밀도는 1.0×10^4 개의 세포/웰이었다. 플레이트는 37°C에서 5% CO₂ 및 95% 습도에서 밤새 배양된다. 다음날, 테스트 화합물을 DMSOas 스톱 용액에 용해시켰다. 그 다음 상이한 농도의 화합물을 96-웰 플레이트에 첨가하였다. 플레이트를 5 일 동안 배양한 다음, CellTiter-Glo 검정에 의해 측정한다. 50 μ L/세포 CellTiter-Glo 시약을 96-웰 플레이트에 첨가하였다. 5분 동안 쇼크(shock) 인큐베이션한 다음, 실온에서 10분 동안 인큐베이션한다. 마이크로플레이트 분광광도계(Spark, Tecan)를 사용하여 광도 값을 기록한다. GraphPad 8.0을 사용하여 데이터를 피팅하고 IC₅₀ 값을 얻는다.

[1289]

공식:

[1290]

$$\text{생존율}(\%) = (\text{Lum}_{\text{테스트}} - \text{Lum}_{\text{배지 대조군}}) / (\text{Lum}_{\text{세포 대조군}} - \text{Lum}_{\text{배지 대조군}}) \times 100\%$$

[1291] 본 발명의 화합물의 IC₅₀ 결과는 표 B에 나타낸다.

[1292] 표 B

실시예	NCI-H2171 IC ₅₀ /nM	NCI-H446 IC ₅₀ /nM	실시예	NCI-H2171 IC ₅₀ /nM	NCI-H446 IC ₅₀ /nM
5	30	80	53	57	154
6	55	103	69	41	87
8	75	119	72	23	56
30	62	128	73	27	63
49	18	24	78	13	32
50	25	73	LY3295668	47	67

[1293]

[1294] 그 결과, 본 발명에 따른 화합물은 우수한 세포 성장 억제 효과를 나타내었다.

[1295] 실시예 C: 생체 내 검정

[1296] 이 연구는 BALB/c 누드 마우스에서 NCI-H446 및 NCI-H69 인간 소세포 폐암 이종이식 모델에서 테스트 화합물의 항종양 효능을 조사하기 위한 것이다. 종양 발달을 위해 0.1 mL의 PBS 및 매트릭젤 (1:1) 중 NCI-H446(3×10^6) 및 NCI-H69 세포(5×10^6)를 각 마우스의 오른쪽 옆구리 부위에 피하 접종하였다. 마우스를 종양 크기와 무게에 따라 무작위 배정했으며 평균 종양 크기가 100 내지 200mm³에 도달했을 때 치료를 시작하였다. 항종양 활성은 상대 종양 억제율(TGI)에 따라 평가되었다.

[1297] 종양 부피는 캘리퍼스를 사용하여 2차원으로 측정했으며 다음 공식을 사용하여 부피를 mm³로 표시하였다. $V = 0.5a \times b^2$, 여기서 a와 b는 각각 종양의 장경과 단경이다. 그룹 중 종양 부피의 차이에 대한 통계적 분석은 일원(one-way) ANOVA를 사용하여 수행되었다. 모든 데이터는 SPSS 22.0 소프트웨어를 사용하여 분석되었다. $p < 0.05$ 는 통계적으로 유의한 것으로 간주되었다.

[1298] 결과는 표 C에 나타나 있다.

[1299] 표 C

실시예	용량 mg/kg	투여	투여 빈도	치료/일	TV (mm ³) ^a	TGI TV(%)	p^b
비히클	--	po.	BIDx10일, QDx19일	29	1551±126	-	-
5	15	po.		29	27±5	98	0.000
49	15	po.		29	160±26	90	0.000
72	15	po.		29	176±25	89	0.000
78	15	po.		29	65±14	96	0.000
LY3295668	15	po.		29	245±27	84	0.000

[1300]

[1301] 참고: 평균±sem; b. 대 비히클

[1302] 실시예 D: 랫트의 PK

[1303] 화합물을 10% DMSO, 30% PEG400 및 60% 염수에 용해시켜 용액을 얻었다. SD 수컷 랫트에게 화합물을 경구로 및 정맥내로 주사하였다. 그 다음, 혈장 샘플을 투여 후 0 시간(투여 전), 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 7, 24시간에 수집하였다. 혈장 약물 농도는 LC-MS/MS에 의해 검출되었다. 비구획 모델이 있는 WinNonlin 소프트웨어를 사용하여 약동학적 파라미터를 계산하였다.

[1304] 결과는 표 D에 나타나 있다.

[1305] 표 D

실시예	IV: 3 mg/kg		PO: 10 mg/kg			
	CL (mL/min/kg)	Vss (L/kg)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (h*ng/mL)	F%	t _{1/2} (h)
5	2.74	0.56	26600	179482	168	4.25
6	0.67	0.18	34900	215445	86	6.3
49	1.05	0.22	21033	201715	127	2.95
50	1.45	0.26	16100	172609	140	3.62
78	0.585	0.22	28900	235572	85.8	4.61
LY3295668	1.52	0.29	15033	91211	81	3.37

[1306]

[1307] 상기로부터, 본 발명에 따른 화합물은, 오로라 A 선택적 억제 활성화에 기초한 우수한 세포 성장 억제 작용을 나타내기 때문에, 항종양제로서 유용한 것으로 여겨진다. 또한 생체 내 모델에서 뛰어난 항종양 효능을 보여주었다.

[1308]

본 발명의 화합물은 바람직하게는 다양한 경로로 투여되는 약제학적 조성물로서 제형화된다. 가장 바람직하게는, 이러한 조성물은 경구 투여용이다. 이러한 약제학적 조성물 및 이를 제조하는 방법은 당업계에 잘 알려져 있다. 예를 들어, 문헌[REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY(A. Gennaro, 등, eds., 제 19판, Mack Publishing Co., 1995)]을 참조한다. 화학식 I, II, III, IV, V, VI 또는 VII의 화합물은 일반적으로 광범위한 투여량 범위에 걸쳐 효과적이다.

[1309]

예를 들어, 1일 투여량은 일반적으로 약 1 mg 내지 약 200 mg 총 1일 용량, 바람직하게는 0.2 mg 내지 50 mg 총 1일 용량, 보다 바람직하게는 0.2 mg 내지 20 mg 총 1일 용량의 범위 내에 속한다. 어떤 경우에는, 상기 범위의 하한보다 낮은 용량 수준이 적절할 수 있지만, 다른 경우에는 여전히 더 많은 용량이 사용될 수 있다. 상기 투여량 범위는 어떤 식으로든 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 의도되지 않는다. 실제로 투여되는 화합물의 양은 치료될 병태, 선택된 투여 경로, 투여되는 실제 화합물 또는 화합물들, 개별 환자의 연령, 체중 및 반응, 및 환자 증상의 중증도를 포함한 관련 상황에 비추어 의사에 의해 결정될 것으로 이해될 것이다.

【심사관 직권보정사항】

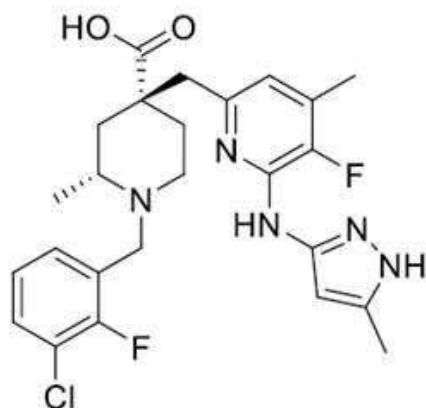
【직권보정 1】

【보정항목】 청구범위

【보정세부항목】 청구항 1

【변경전】

다음의 화학식으로 나타낸 화합물, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



【변경후】

다음의 화학식으로 나타낸 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:

