(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。Int. Cl.[7]
C07D 211/86
C07D 239/22

(11) 공개번호 10-2005-0086516
(43) 공개일자 2005년08월30일

(21) 출원번호 10-2005-7008383
(22) 출원일자 2005년05월11일
번역문 제출일자 2005년05월11일
(86) 국제출원번호 PCT/SE2003/001739
국제출원일자 2003년11월11일
(87) 국제공개번호 WO 2004/043924
국제공개일자 2004년05월27일

(30) 우선권주장 0203348-8 2002년11월12일 스웨덴(SE)
0300388-6 2003년02월12일 스웨덴(SE)
0302120-1 2003년07월22일 스웨덴(SE)

(71) 출원인 아스트라제네카 아베
스웨덴 에스이-151 85 쇠더탈제

(72) 발명자 블라드, 호칸
스웨덴 에스-211 87 룬드 아스트라제네카 에르 앤 데 룬드
클링스테트, 토마스
스웨덴 에스-211 87 룬드 아스트라제네카 에르 앤 데 룬드
라르손, 요아킴
스웨덴 에스-211 87 룬드 아스트라제네카 에르 앤 데 룬드
라비츠, 카롤리나
스웨덴 에스-211 87 룬드 아스트라제네카 에르 앤 데 룬드
레피스퇴, 마티
스웨덴 에스-211 87 룬드 아스트라제네카 에르 앤 데 룬드
륀, 한스
스웨덴 에스-211 87 룬드 아스트라제네카 에르 앤 데 룬드
니키티디스, 그리고리오스
스웨덴 에스-211 87 룬드 아스트라제네카 에르 앤 데 룬드

(74) 대리인 장수길
김영

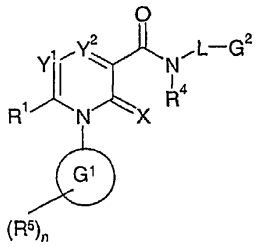
심사청구 : 없음

(54) 호중구 엘라스타제의 억제제로서의 2-피리돈 유도체

요약

본 발명은 하기 화학식 I의 신규 화합물 및 그의 광학 이성질체, 라세미체 및 호변이성질체, 및 그의 제약상 허용되는 염, 및 그의 제조 방법, 그를 함유하는 조성물 및 치료법에서의 그의 용도를 제공한다.

<화학식 I>



식 중,

R^1, R^4, R^5, G^1, G^2, X, L, Y^1, Y^2 및 n은 명세서에 정의된 바와 같다.

상기 화합물은 호중구 엘라스타제의 억제제이다.

색인어

호중구 엘라스타제, 2-피리돈 유도체, 파괴성 효소, 단백질분해성 파괴, 세린 프로테아제, 아주르 친화성 과립, 엘라스틴

명세서

기술분야

본 발명은 신규 2-피리돈 유도체, 그의 제조 방법, 그를 포함하는 제약 조성물, 및 치료법에서의 그의 용도에 관한 것이다.

배경기술

엘라스타제는 아마도 실질적으로 모든 결합 조직 성분을 파괴하는 능력을 갖는 체내에서의 가장 파괴성인 효소이다. 엘라스타제에 의한 제어되지 않는 단백질분해성 파괴는 다수의 병리학적 상태에 관련되어 있다. 세린 프로테아제의 키모트립신 슈퍼패밀리의 구성원인 인간 호중구 엘라스타제 (hNE)는 호중구의 아주르 친화성 과립에 저장된 33-KDa 효소이다. 호중구에서 NE의 농도는 5 mM를 초과하고, 그의 총 세포량은 3 pg 이하로 추측되고 있다. 활성화시에, NE는 과립으로부터 호중구 혈장 막에 결합된 채 있는 일부 부분을 갖는 세포외 공간 내로 급속히 유리된다 (문헌 [Kawabat et al. 2002, Eur. J. Pharmacol. 451, 1-10] 참조). NE의 주요 세포내 생리학적 기능은 호중구에 의해 포식되는 외래 유기 분자의 파괴인 반면, 세포외 엘라스타제에 대한 주요 표적은 엘라스틴이다 [Janoff and Scherer, 1968, J. Exp. Med. 128, 1137-1155]. NE는 거의 모든 세포외 매트릭스 및 중요 혈장 단백질의 파괴능을 갖는 데에서 다른 프로테아제 (예를 들어, 프로테이나제 3)에 비해 특이하다 (문헌 [Kawabat et al., 2002, Eur. J. Pharmacol. 451, 1-10] 참조). 광범위한 세포외 매트릭스 단백질, 예컨대 엘라스틴, 제3형 및 제4형 콜라겐 라미닌, 피프로넥틴, 시토킨 등을 파괴한다 [Ohbayashi, H., 2002, Expert Opin. Investig. Drugs, 11, 965-980]. NE는 상피 손상을 포함하는 만성 폐 질환에서 나타나는 다수의 병리학적 변화의 주요 통상적인 매개체이다 [Stockley, R.A. 1994, Am. J. Resp. Crit. Care Med. 150, 109-113].

NE의 파괴적 역할은 라우렐 (Laurell) 및 에릭슨 (Eriksson)이 혈청 α_1-항트립신의 결손이 있는 만성 기도 폐쇄 및 공기증과의 관련성을 보고할 때 거의 40년 이전에 공고히 되었다 [Laurell and Eriksson, 1963, Scand. J. Clin. Invest. 15, 132-140]. 그 후에, α_1-항트립신이 인간 NE의 가장 중요한 내인성 억제제인 것으로 결정되었다. 인간 NE와 내인성 항프로테아제 간의 불균형은 만성 폐쇄 폐 질환 (COPD)에서 주요 병원성 인자로 여겨지는 폐 조직에서 과잉 인간 NE를 유발하는 것으로 여겨진다. 과잉 인간 NE는 탁월한 파괴성 프로파일을 나타내고, 정상 폐 구조의 파괴에 활성적으로 참여하고, 이어서 호흡 공역 (airspace)이 비가역적으로 확장된다 (공기증에서 주로 나타나는 바와 같음). α_1-프로테이나제 억제제-결손 마우스에서 증가된 폐 엘라스타제 부하 및 공기증과 관련된 폐 내로의 호중구 동원이 증가한다 [Cavarra et al., 1996, Lab. Invest. 75, 273-280]. 기관지 폐포 세척액에서 더 높은 수준의 NE-α_1 프로테아제 억제제 복합체를 갖는 개개인은 더 낮은 수준을 갖는 것에 비해 폐 기능에서 유의하게 가속화된 저하를 나타낸다 [Betsuyaku et al. 2000, Respiration, 67, 261-267]. 래트에서 기관을 통한 인간 NE의 점적은 급성기 동안의 호중구 축적, 폐 출혈 및 만성기 동

안의 공기증 변화를 유발한다 [Karaki et al., 2002, Am. J. Resp. Crit. Care Med., 166, 496-500]. 상기 연구는 햄스터에서 NE에 의해 유발되는 폐 출혈 및 폐 공기증의 급성기가 NE의 억제제에 의한 예비처리에 의해 억제될 수 있다는 것을 관찰하였다 [Fujie et al.,1999, Inflamm. Res. 48, 160-167].

호중구-우세 기도 염증 및 기도의 점액 폐쇄는 낭종 섬유증 및 만성 기관지염을 포함하는, COPD의 주요 병리학적 특징이다. NE는 점액소 생성을 손상시켜 기도의 점액 폐쇄를 유도한다. NE는 주요 호흡 점액소 유전자인 MUC5AC의 발현을 증가시키는 것으로 보고되어 있다 [Fischer, B.M & Voynow, 2002, Am. J. Respir. Cell Biol., 26, 447-452]. 기니피그에 대한 NE의 에어로졸 투여는 접촉 20 분 내에 광범위한 상피를 손상시킨다 [Suzuki et al., 1996, Am. J. Resp. Crit. Care Med., 153, 1405-1411]. 더욱이, NE는 COPD 환자에서 나타나는 감소된 점액섬모성 청소율과 일치하는 [Currie et al., 1984, Thorax, 42, 126-130] 인간 호흡 상피의 시험관내 섬모 운동 빈도수를 감소시킨다 [Smallman et al., 1984, Thorax, 39, 663-667]. 기도 내로의 NE의 점적은 햄스터에서 점액 분비선 과다형성을 유도한다 [Lucey et al., 1985, Am. Resp. Crit. Care Med., 132, 362-366]. NE에 대한 역할은 또한 천식에서의 점액 과다분비와 관련된다. 알레르기항원 민감 기니피그 급성 천식 모델에서, NE의 억제제는 배상 세포 탈과립 및 점액 과다분비를 막았다 [Nadel et al., 1999, Eur. Resp. J., 13, 190-196].

NE는 또한 폐 섬유증의 발병기전에서 역할을 수행하는 것으로 보여지고 있다. NE: α_1-프로테나제 억제제 복합체는 폐 섬유증을 앓고 있는 환자에서 임상 파라미터와 상호관계를 나타내는 이들 환자의 혈청을 증가시킨다 [Yamanouchi et al., 1998, Eur. Resp. J. 11, 120-125]. 인간 폐 섬유증의 마우스 모델에서, NE 억제제는 블레오마이신-유도 폐 섬유증을 경감시킨다 [Taooka et al., 1997, Am. J. Resp. Crit. Care Med., 156, 260-265]. 더욱이 연구자는 NE 결손 마우스가 블레오마이신-유도 폐 섬유증에 내성인 것을 관찰하였다 [Dunsmore et al., 2001, Chest, 120, 35S-36S]. 혈장 NE 수준은 초기 ARDS 질환 발병기전에서 NE의 중요성을 함축하는 ARDS로 진행되는 환자에서 증가되는 것으로 알려져 있다 [Donnelly et al., 1995, Am. J. Res. Crit. Care Med., 151, 428-1433]. 항프로테아제 및 항프로테아제와 복합된 NE는 폐 암 부위에서 증가하였다 [Marchandise et al., 1989, Eur. Resp. J. 2, 623-629]. 최근 연구는 NE 유전자의 프로모터 영역에서의 다형태가 폐 암 발생과 관련된다고 나타내고 있다 [Taniguchi et al., 2002, Clin. Cancer Res., 8, 1115-1120].

실험 동물에서 내독소에 의해 유발되는 급성 폐 손상은 NE의 상승 수준과 관련된다 [Kawabata, et al., 1999, Am. J. Resp. Crit. Care, 161, 2013-2018]. 마우스에서 지질다당류의 기관내 주사에 의해 유발되는 급성 폐 염증은 NE 억제제에 의해 유의하게 억제되는 기관지 폐포 세척액에서 NE 활성을 상승시키는 것으로 보였다 [Fujie et al., 1999, Eur. J. Pharmacol., 374, 117-125; Yasui, et al., 1995, Eur. Resp. J., 8, 1293-1299]. NE는 또한 단리 관류된 래빗 폐에서 종양 괴사 인자 α (TNFα) 및 포르볼 미리스테이트 아세테이트 (PMA)에 의해 유발되는 급성 폐 손상의 모델에서 관찰되는 폐 미세혈관 투과성의 호중구-유도 증가에서 중요한 역할을 수행한다 [Miyazaki et al., 1998, Am. J. Respir. Crit. Care Med., 157, 89-94].

NE에 대한 역할은 또한 모노크로톨린-유도 폐 혈관벽 비후화 및 심장 비대로 제안되고 있다 [Molteni et al., 1989, Biochemical Pharmacol. 38, 2411-2419]. 세린 엘라스타제 억제제는 모노크로탈린-유도 폐 고혈압 및 래트 폐 동맥에서의 리모델링을 역전시킨다 [Cowan et al., 2000, Nature Medicine, 6, 698-702]. 최근 연구는 세린 엘라스타제, 즉 NE 또는 혈관 엘라스타제가 기니피그에서 소폐동맥의 담배 연기-유도 근육화에서 중요하다는 것을 나타내고 있다 [Wright et al., 2002, Am. J. Respir. Crit. Care Med., 166, 954-960].

NE는 실험 뇌 허혈 손상 [Shimakura et al., 2000, Brain Research, 858, 55-60], 허혈-재관류 폐 손상 [Kishima et al., 1998, Ann. Thorac. Surg. 65, 913-918] 및 래트 심장에서의 심근 허혈 [Tiefenbacher et al., 1997, Eur. J. Physiol., 433, 563-570]에서 중요한 역할을 수행한다. 혈장에서의 인간 NE 수준은 염증 장 질환, 예를 들어, 크론병 및 궤양 결장염에서의 정상을 초과하게 유의하게 증가된다 [Adeyemi et al., 1985, Gut, 26, 1306-1311]. 또한, NE는 류마티스성 관절염의 발병기전에 관련되는 것으로 추정되고 있다 [Adeyemi et al., 1986, Rheumatol. Int., 6, 57]. 마우스에서의 콜라겐 유도 관절염의 발병은 NE 억제제에 의해 억제된다 [Kakimoto et al., 1995, Cellular Immunol. 165, 26-32].

따라서, 인간 NE는 가장 파괴성인 세린 프로테아제 중 하나로 공지되어 있고, 각종 염증 질환과 관련되어 있다. 인간 NE의 중요한 내인성 억제제는 α_1-항트립신이다. 인간 NE와 항프로테아제 간의 불균형은 제어되지 않은 조직 파괴를 유발하는 인간 NE의 과잉을 발생시키는 것으로 여겨진다. 프로테아제/항프로테아제 균형은 산화제, 예컨대 담배 연기에 의한 불

활성화를 통해, 또는 충분한 혈청 수준을 생성하는 것에 대한 유전학적 무능력의 결과로서 α_1-항트립신의 감소된 이용성에 의해 전도될 수 있다. 인간 NE는 다수의 질환, 예컨대 폐 공기증, 폐 섬유증, 성인 호흡 곤란 증후군 (ARDS), 허혈 재관류 손상, 류마티스성 관절염 및 폐 고혈압의 촉진 또는 악화와 관련되어 있다.

WO 02/053543에는 카나비노이드 2형 수용체에 대한 친화성을 갖는 피리돈 유도체가 개시되어 있다.

본 발명은 인간 호중구 엘라스타제 및 동종 세린 프로테아제, 예컨대 프로테이나제 3 및 췌장 엘라스타제의 억제제인 신규 2-피리돈 유도체를 개시하고, 이에 의해 치료법에서 유용하다.

발명의 상세한 설명

발명의 개시

본 발명은

N-벤질-5,6-디메틸-2-옥소-1-페닐-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-(2-펜에틸)-5,6-디메틸-2-옥소-1-페닐-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-(2-히드록시에틸)-2,4-디옥소-3-페닐-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드;

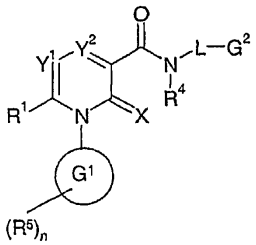
N-[2-(디메틸아미노)에틸]-2,4-디옥소-3-페닐-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드;

4-[2-[[[1,2-디히드로-1-(4-메틸시클로헥실)-2-옥소-3-피리디닐]카르보닐]아미노]에틸]-벤조산; 및

4-[2-[[(1-시클로헥실-1,2-디히드로-2-옥소-3-피리디닐]카르보닐]아미노]에틸]-벤조산을 제외한,

하기 화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

화학식 I



식 중,

X는 O 또는 S를 나타내고;

Y^1은 N 또는 CR^2를 나타내고; R^1이 OH를 나타내는 경우에 Y^1은 또한 호변이성질체 형태로 NR^6을 나타낼 수 있고;

Y^2는 CR^3을 나타내고; Y^1이 CR^2를 나타내는 경우에 Y^2는 또한 N을 나타낼 수 있고;

R^1은 H 또는 C1 내지 6 알킬을 나타내며; 여기서 상기 알킬은 할로겐, CN, CHO, OR^7, NR^8R^9, $S(O)_mR^{10}$ 및 $SO_2NR^{11}R^{12}$로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되고;

Y^1이 N을 나타내는 경우에 R^1은 또한 OH를 나타낼 수 있고;

R^7은 H, C1 내지 6 알킬 또는 페닐을 나타내며; 상기 페닐은 할로겐, C1 내지 6 알킬 및 C1 내지 6 알콕시에 의해 임의로 추가로 치환되고;

R^2는 H, 할로겐 또는 C1 내지 6 알킬을 나타내고;

R^3은 H 또는 F를 나타내고;

G^1은 페닐 또는 O, S 및 N으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원의 헤테로방향족 고리를 나타내고; 또는 G^1은 5- 또는 6-원의 포화 또는 부분적으로 불포화된 시클로알킬 고리를 나타내거나; 또는 G^1은 O, S 및 NR^{13}으로부터 선택되는 1개의 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원의 포화 또는 부분적으로 불포화된 헤테로시클릭 고리를 나타내며, 여기서 R^{13}은 H 또는 C1 내지 6 알킬을 나타내고;

R^5는 H, 할로겐, C1 내지 6 알킬, CN, C1 내지 6 알콕시, NO_2, $NR^{14}R^{15}$, 1개 이상의 F 원자에 의해 치환되는 C1 내지 3 알킬 또는 1개 이상의 F 원자에 의해 치환되는 C1 내지 3 알콕시를 나타내고;

R^{14} 및 R^{15}는 독립적으로 H 또는 C1 내지 3 알킬을 나타내며; 여기서 상기 알킬은 1개 이상의 F 원자에 의해 임의로 추가로 치환되고;

n은 정수 1, 2 또는 3을 나타내고, n이 2 또는 3을 나타내는 경우에 각각의 R^5 기는 독립적으로 선택되고;

R^4 및 R^6은 독립적으로 H 또는 C1 내지 6 알킬을 나타내며; 여기서 상기 알킬은 OH 또는 C1 내지 6 알콕시에 의해 임의로 추가로 치환되거나; 또는

R^4 및 L은 $-NR^4L$기가 O, S 및 NR^{16}으로부터 선택되는 1개의 추가 헤테로원자를 임의로 포함한 5 내지 7원의 아자시클릭 고리를 나타내도록 서로 결합하고;

L은 결합, O, NR^{29} 또는 C1 내지 6 알킬을 나타내며; 여기서 상기 알킬은 O, S 및 NR^{16}으로부터 선택되는 1개의 헤테로원자를 임의로 포함하고; 상기 알킬은 OH 또는 OMe에 의해 임의로 추가로 치환되고;

G^2는

i) 페닐 또는 페녹시,

ii) O, S 및 N으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원의 헤테로방향족 고리,

iii) C3 내지 6 포화 또는 부분적으로 불포화된 시클로알킬, 또는

iv) O, $S(O)_p$ 및 NR^{17}로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하고 카르보닐기를 임의로 추가로 포함하는 C4 내지 7 포화 또는 부분적으로 불포화된 헤테로시클릭 고리

로부터 선택되는 모노시클릭 고리계를 나타내거나; 또는

G^2는 2개의 고리가 각각

i) 페닐,

ii) O, S 및 N으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원의 헤테로방향족 고리,

iii) C3 내지 6 포화 또는 부분적으로 불포화된 시클로알킬, 또는

iv) O, $S(O)_p$ 및 NR^{17}으로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하고 카르보닐기를 임의로 추가로 포함하는 C4 내지 7 포화 또는 부분적으로 불포화된 헤테로시클릭 고리

로부터 독립적으로 선택되는 비시클릭 고리계를 나타내고,

상기 2개의 고리는 함께 융합되거나 또는 함께 직접적으로 결합되거나, 또는 O, $S(O)_q$ 또는 CH_2로부터 선택되는 연결기에 의해 분리되며, 여기서

상기 모노시클릭 또는 비시클릭 고리계는 CN, OH, C1 내지 6 알킬, C1 내지 6 알콕시, 할로겐, $NR^{18}R^{19}$, NO_2, OSO_2R^{38}, CO_2R^{20}, $C(=NH)NH_2$, $C(O)NR^{21}R^{22}$, $C(S)NR^{23}R^{24}$, $SC(=NH)NH_2$, $NR^{31}C(=NH)NH_2$, $S(O)_sR^{25}$, $SO_2NR^{26}R^{27}$, 1개 이상의 F 원자에 의해 치환되는 C1 내지 3 알콕시 및 SO_2R^{39} 또는 1개 이상의 F 원자에 의해 치환되는 C1 내지 3 알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환체에 의해 임의로 추가로 치환되거나; 또는

L이 결합을 나타내지 않는 경우에 G^2는 H를 나타낼 수도 있고;

m, p, q, s 및 t는 독립적으로 정수 0, 1 또는 2를 나타내고;

R^8 및 R^9는 독립적으로 H, C1 내지 6 알킬, 포르밀 또는 C2 내지 6 알카노일을 나타내며; 여기서 상기 알킬은 할로겐, C1 내지 6 알킬, C1 내지 6 알콕시 또는 SO_2R^{30}에 의해 임의로 치환되는 페닐에 의해 임의로 추가로 치환되거나; 또는

NR^8R^9기는 함께 O, S 및 NR^{28}로부터 선택되는 1개의 추가 헤테로원자를 임의로 포함하는 5 내지 7원의 아자시클릭 고리를 나타내고;

R^{18} 및 R^{19}는 H, C1 내지 6 알킬, 포르밀, C2 내지 6 알카노일, $S(O)_tR^{32}$ 또는 $SO_2NR^{33}R^{34}$를 독립적으로 나타내며; 여기서 상기 알킬기는 할로겐, CN, C1 내지 4 알콕시 또는 $CONR^{41}R^{42}$에 의해 임의로 추가로 치환되고;

R^{25}는 H, C1 내지 6 알킬 또는 C3 내지 6 시클로알킬을 나타내며; 상기 알킬기는 OH, CN, $CONR^{35}R^{36}$, CO_2R^{37}, $OCOR^{40}$, C3 내지 6 시클로알킬, O, $S(O)_p$ 및 NR^{43}으로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 C4 내지 7 포화 헤테로시클릭 고리, 및 O, S 및 N으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 페닐 또는 5 또는 6원의 헤테로방향족 고리로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 추가로 치환되며; 여기서 상기 방향족 고리는 할로겐, CN, C1 내지 4 알킬, C1 내지 4 알콕시, OH, $CONR^{44}R^{45}$, CO_2R^{46}, $S(O)_sR^{47}$ 및 $NHCOCH_3$으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 추가로 치환되고;

R^{26} 및 R^{27}은 독립적으로 H, C1 내지 6 알킬, 포르밀 또는 C2 내지 6 알카노일을 나타내고;

R^{32}는 H, C1 내지 6 알킬 또는 C3 내지 6 시클로알킬을 나타내고;

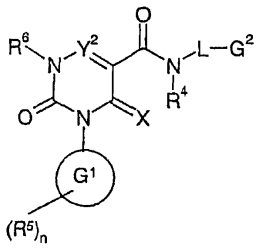
R^{38}은 H, C1 내지 6 알킬 또는 페닐을 나타내며; 여기서 상기 페닐은 할로겐, C1 내지 6 알킬 또는 C1 내지 6 알콕시에 의해 임의로 추가로 치환되고;

R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{16}, R^{17}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24}, R^{28}, R^{29}, R^{30}, R^{31}, R^{33}, R^{34}, R^{35}, R^{36}, R^{37}, R^{39}, R^{40}, R^{41}, R^{42}, R^{43}, R^{44}, R^{45}, R^{46} 및 R^{47}은 독립적으로 H 또는 C1 내지 6 알킬을 나타낸다.

화학식 I의 화합물은 거울상이성질체 형태로 존재할 수 있다. 그의 모든 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 라세미체 및 혼합물이 본 발명의 범위 내에 포함되는 것으로 이해되어야 한다.

화학식 I의 화합물은 각종 호변이성질체 형태로도 존재할 수 있다. 따라서, 예를 들어, R^1이 OH를 나타내고 Y^1이 N을 나타내는 화학식 I의 화합물은 R^6이 H를 나타내는 하기 화학식 Ia의 화합물의 호변이성질체이다.

화학식 Ia



모든 가능한 호변이성질체 형태 및 그의 혼합물은 본 발명의 범위 내에 포함된다. 따라서, R^6이 H 또는 임의로 치환된 C1 내지 6 알킬을 나타내는 화학식 Ia의 화합물은 본 발명의 범위 내에 특히 포함된다.

달리 나타내지 않는 한, 본원에서 언급되는 용어 "C1 내지 6 알킬"은 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 알킬기를 나타낸다. 상기 기의 예에는 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, t-부틸, 펜틸 및 헥실이 포함된다. 용어 "C1 내지 3 알킬" 및 "C1 내지 4 알킬"은 유사하게 해석되어야 한다.

"1개 이상의 F 원자에 의해 치환되는 C1 내지 3 알킬"의 예에는 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 1,1-디플루오로에틸, 펜타플루오로에틸 및 3,3,3-트리플루오로프로필이 포함된다.

달리 나타내지 않는 한, 본원에 언급되는 용어 "C1 내지 6 알콕시"는 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 알킬기에 결합된 산소 치환체를 나타낸다. 상기 기의 예에는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, i-프로폭시, n-부톡시, i-부톡시 및 s-부톡시가 포함된다. 용어 "C1 내지 3 알콕시" 및 "C1 내지 4 알콕시"는 유사하게 해석되어야 한다.

"1개 이상의 F 원자에 의해 치환되는 C1 내지 3 알콕시"의 예에는 플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 2,2,2-트리플루오로에톡시 및 3,3,3-트리플루오로프로폭시가 포함된다.

달리 나타내지 않는 한, 본원에 언급되는 용어 "C2 내지 6 알카노일"은 카르보닐기를 통해 분자에 결합된 1 내지 5 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 알킬기를 나타낸다. 상기 기의 예에는 아세틸, 프로피오닐 및 피발로일이 포함된다.

달리 나타내지 않는 한, 본원에 언급되는 용어 "할로겐"은 불소, 염소, 브롬 및 요오드를 나타낸다.

O, S 및 N으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원의 헤테로방향족 고리의 예에는 푸란, 티오펜, 피롤, 옥사졸, 옥사디아졸, 이속사졸, 이미다졸, 티아졸, 트리아졸, 티아디아졸, 피리딘, 피리미딘 및 피라진이 있다.

달리 나타내지 않는 한, 본원에 언급되는 용어 "C3 내지 6 포화 또는 부분적으로 불포화된 시클로알킬"은 하나 이상의 이중 결합을 임의로 포함하는 3 내지 6원의 비-방향족 카르보시클릭 고리를 나타낸다. 예에는 시클로프로필, 시클로펜틸, 시클로펜테닐, 시클로헥실 및 시클로헥세닐이 포함된다. 용어 "5- 또는 6-원의 포화 또는 부분적으로 불포화된 시클로알킬 고리"는 유사하게 해석되어야 한다.

달리 나타내지 않는 한, 본원에 언급되는 용어 "O, $S(O)_p$ 및 NR^{17}로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하고 카르보닐기를 임의로 추가로 포함하는 C4 내지 7 포화 또는 부분적으로 불포화된 헤테로시클릭 고리"는 하나 이상의 이중 결합을 임의로 포함하고 카르보닐기를 임의로 포함하는 4 내지 7원의 비-방향족 헤테로시클릭 고리를 나타낸다. 예에는 테트라히드로푸란, 티올란 1,1-디옥시드, 테트라히드로피란, 4-옥소-4H-피란, 피롤리딘, 피롤린, 이미다졸리딘, 1,3-디옥솔란, 피페리딘, 피페라진, 모르폴린, 퍼히드로아제핀, 피롤리돈 및 피페리돈이 포함된다. 용어 "O, S 및 NR^{13}으로부터 선택되는 1개의 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원의 포화 또는 부분적으로 불포화된 헤테로시클릭 고리"는 유사하게 해석되어야 한다.

"O, S 및 NR^{16}으로부터 선택되는 1개의 추가 헤테로원자를 임의로 포함하는 5 내지 7원의 아자시클릭 고리"의 예에는 피롤리딘, 피페리딘, 모르폴린, 티오모르폴린 및 피페라진이 포함된다.

L의 정의에서, "알킬이 O, S 및 NR^{16}으로부터 선택되는 1개의 헤테로원자를 임의로 포함되는 C1 내지 6 알킬"은 임의의 2개의 탄소 원자가 O, S 또는 NR^{16}에 의해 임의로 분리되는 1 내지 6개의 탄소 원자의 직쇄 또는 분지쇄 배열을 포함한다. 따라서, 그의 정의에는 예를 들어 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, 헥사메틸렌, 에틸에틸렌, $-CH_2CH_2O-CH_2-$, $-CH_2CH_2O-CH_2-CH_2-$, $-CH_2CH_2S-$ 및 $-CH_2CH_2NR^{16}-$이 포함된다.

2개의 고리가 함께 융합되거나, 또는 직접적으로 함께 결합되거나 또는 O, $S(O)_q$ 또는 CH_2로부터 선택되는 연결기에 의해 분리되는 비시클릭 고리계의 예에는 비페닐, 티에닐페닐, 피라졸릴페닐, 페녹시페닐, 나프틸, 인다닐, 퀴놀릴, 테트라히드로퀴놀릴, 벤조푸라닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 인돌리닐, 벤조푸라닐, 벤조티에닐, 인다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤즈티아졸릴, 푸리닐, 이소퀴놀릴, 크로마닐, 인데닐, 퀴나졸릴, 퀴녹살릴, 크로마닐, 이소크로마닐, 3H-인돌릴, 1H-인다졸릴, 퀴누클리딜, 테트라히드로나프틸, 디히드로벤조푸라닐, 모르폴린-4-일페닐, 1,3-벤조디옥솔릴, 1,1-디옥시도-2,3-디히드로-1-벤조티에닐, 2,3-디히드로-1,4-벤조디옥시닐 및 3,4-디히드로-이소크로메닐이 포함된다.

2개의 고리가 연결기 $S(O)_q$에 의해 분리되는 비시클릭 고리계의 예에는 4-(피페라진-1-일술포닐)페닐, 4-(모르폴린-4-일술포닐)페닐, 4-(피페리딘-1-일술포닐)페닐, 4-(피롤리딘-1-일술포닐)페닐, 4-(4-피리디닐술포닐)페닐, 4-(페닐술포닐)페닐, 4-(티아졸릴술포닐)페닐, 4-(피리미딘-2-일술포닐)페닐, 4-(이미다졸릴술포닐)페닐, 4-(트리아졸릴술포닐)페닐 및 4-(옥사졸릴술포닐)페닐이 포함된다.

일 실시양태에서, R^5는 H, 할로겐, C1 내지 6 알킬, CN, C1 내지 6 알콕시, 1개 이상의 F 원자에 의해 치환되는 C1 내지 3 알킬 또는 1개 이상의 F 원자에 의해 치환되는 C1 내지 3 알콕시를 나타낸다. 또다른 실시양태에서, R^5는 할로겐, C1 내지 6 알킬, CN, 1개 이상의 F 원자에 의해 치환되는 C1 내지 6 알콕시 또는 C1 내지 3 알킬을 나타낸다. 또다른 실시양태에서, R^5는 할로겐, CH_3, CN, OCH_3 또는 CF_3을 나타낸다.

일 실시양태에서, n은 정수 1 또는 2를 나타낸다. 또다른 실시양태에서, n은 정수 1을 나타낸다.

일 실시양태에서, R^5는 할로겐, CN 또는 CF_3을 나타내고; n은 정수 1을 나타내고; G^1은 페닐을 나타낸다.

일 측면에서, 본 발명은 X가 O를 나타내고; Y^1이 CR^2를 나타내고; Y^2가 CR^3을 나타내고; R^1이 임의로 치환된 C1 내지 6 알킬을 나타내고; G^1이 O, S 및 N으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 페닐 또는 5- 또는 6-원의 헤테로방향족 고리를 나타내고; R^4가 H를 나타내고; L이 C1 내지 6 알킬을 나타내고; G^2가

i) 페닐,

ii) O, S 및 N으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원의 헤테로방향족 고리,

iii) C3 내지 6 포화 또는 부분적으로 불포화된 시클로알킬, 또는

iv) O, $S(O)_p$ 및 NR^{17}로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하고 카르보닐기를 임의로 추가로 포함하는 C4 내지 7 포화 또는 부분적으로 불포화된 헤테로시클릭 고리

로부터 선택되는 임의로 치환된 모노시클릭 고리계를 나타내는 화학식 I의 화합물을 제공한다.

또다른 측면에서, 본 발명은 X가 O를 나타내고; Y^1이 CR^2를 나타내고; Y^2가 CR^3을 나타내고; R^1이 C1 내지 6 알킬을 나타내고; R^2 및 R^3이 각각 H를 나타내고; G^1이 O, S 및 N으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 페닐 또는 5- 또는 6-원의 헤테로방향족 고리를 나타내고; R^4가 H를 나타내고; L이 C1 내지 6 알킬을 나타내고; G^2가

i) 페닐,

ii) O, S 및 N으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원의 헤테로방향족 고리,

iii) C3 내지 6 포화 또는 부분적으로 불포화된 시클로알킬, 또는

iv) O, $S(O)_p$ 및 NR^{17}로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하고 카르보닐기를 임의로 추가로 포함하는 C4 내지 7 포화 또는 부분적으로 불포화된 헤테로시클릭 고리

로부터 선택되는 임의로 치환된 모노시클릭 고리계를 나타내는 화학식 I의 화합물을 제공한다.

또다른 측면에서, 본 발명은 X가 O를 나타내고; Y^1이 N 또는 NR^6을 나타내고, R^1이 OH 또는 그의 호변이성질체를 나타내고; Y^2가 CR^3을 나타내고; G^1이 O, S 및 N으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 페닐 또는 5- 또는 6-원의 헤테로방향족 고리를 나타내고; R^4가 H를 나타내고; L이 C1 내지 6 알킬을 나타내고; G^2가

i) 페닐,

ii) O, S 및 N으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원의 헤테로방향족 고리,

iii) C3 내지 6 포화 또는 부분적으로 불포화된 시클로알킬, 또는

iv) O, $S(O)_p$ 및 NR^{17}로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하고 카르보닐기를 임의로 추가로 포함하는 C4 내지 7 포화 또는 부분적으로 불포화된 헤테로시클릭 고리

로부터 선택되는 임의로 치환된 모노시클릭 고리계를 나타내는 화학식 I의 화합물을 제공한다.

또다른 측면에서, 본 발명은 X가 O를 나타내고; Y^1이 CR^2를 나타내고; Y^2가 CR^3을 나타내고; R^1이 C1 내지 6 알킬을 나타내고; R^2 및 R^3이 각각 H를 나타내고; G^1이 페닐 또는 피리딜을 나타내고; R^4가 H를 나타내고; L이 C1 내지 6 알킬을 나타내고; G^2가 임의로 치환된 페닐을 나타내는 화학식 I의 화합물을 제공한다.

또다른 측면에서, 본 발명은 X가 O를 나타내고; Y^1이 CR^2를 나타내고; Y^2가 CR^3을 나타내고; R^1이 C1 내지 6 알킬을 나타내고; R^2 및 R^3이 각각 H를 나타내고; G^1이 페닐 또는 피리딜을 나타내고; R^4가 H를 나타내고; L이 메틸렌을 나타내고; G^2가 임의로 치환된 페닐을 나타내는 화학식 I의 화합물을 제공한다.

일 실시양태에서, 화학식 I에서의 X는 O를 나타낸다.

일 실시양태에서, 본 발명은 Y^1이 CR^2를 나타내고, Y^2가 CR^3을 나타내는 화학식 I의 화합물을 개시하고 있다. 또다른 실시양태에서, 본 발명은 Y^1이 CR^2를 나타내고, Y^2가 CR^3을 나타내고, R^2 및 R^3이 각각 H를 나타내는 화학식 I의 화합물을 개시하고 있다.

또다른 실시양태에서, Y^1는 N을 나타낸다. 또다른 실시양태에서, R^1은 호변이성질체 형태로의 OH를 나타내고, Y^1은 NR^6을 나타낸다.

일 실시양태에서, R^1은 임의로 치환된 C1 내지 6 알킬을 나타낸다. 또다른 실시양태에서, R^1은 C1 내지 6 알킬, 특히 메틸을 나타낸다.

일 실시양태에서, G^1은 O, S 및 N으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 페닐 또는 5- 또는 6-원의 헤테로방향족 고리를 나타낸다. 또다른 실시양태에서, 화학식 I에서의 G^1은 페닐 또는 피리딜을 나타낸다. 또다른 실시양태에서, 화학식 I에서의 G^1은 페닐을 나타낸다. 또다른 실시양태에서, 화학식 I에서의 G^1은 페닐을 나타내고, $(R^5)_n$은 3-위치에서의 CF_3기를 나타낸다.

일 실시양태에서, R^4는 H를 나타낸다.

일 실시양태에서, L은 C1 내지 6 알킬을 나타낸다. 또다른 실시양태에서, L은 $-CH_2-$를 나타낸다. 또다른 실시양태에서, L은 NR^{29}를 나타내고, R^{29}는 H를 나타낸다.

일 실시양태에서, G^2는

i) 페닐,

ii) O, S 및 N으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원의 헤테로방향족 고리,

iii) C3 내지 6 포화 또는 부분적으로 불포화된 시클로알킬, 또는

iv) O, $S(O)_p$ 및 NR^{17}로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하고 카르보닐기를 임의로 추가로 포함하는 C4 내지 7 포화 또는 부분적으로 불포화된 헤테로시클릭 고리

로부터 선택되는 임의로 치환된 모노시클릭 고리계를 나타낸다.

또다른 실시양태에서, G^2는 임의로 치환된 페닐을 나타낸다. 또다른 실시양태에서, G^2는 SO_2R^{39}에 의해 치환된 C1 내지 3 알킬 또는 OSO_2R^{38}, $S(O)_sR^{25}$, $SO_2NR^{26}R^{27}$, $NR^{18}R^{19}$ (여기서, R^{18} 및 R^{19} 중 하나 이상은 $S(O)_tR^{32}$ 또는 $SO_2NR^{33}R^{34}$를 나타냄)에 의해 치환된 페닐을 나타낸다.

또다른 측면에서, 본 발명은 특히 본원의 실시예에 기재된 하나 이상의 화합물, 또는 그의 비(非)-염 형태 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

특정 화합물에는 하기 화합물이 포함된다:

N-(4-클로로벤질)-1-(4-클로로페닐)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

6-메틸-N-[4-(메틸술포닐)벤질]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

6-메틸-N-(4-모르폴린-4-일벤질)-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

6-메틸-N-[4-(메틸술포닐)페닐]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-[4-(디메틸아미노)벤질]-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-[4-(아미노술포닐)벤질]-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-(4-메톡시벤질)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-벤질-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-(4-클로로벤질)-1-(2-플루오로-5-메틸페닐)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-(3-클로로벤질)-1-(2-플루오로-5-메틸페닐)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

1-(2-플루오로-5-메틸페닐)-N-(4-메톡시벤질)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-(4-메톡시벤질)-1-(3-메톡시페닐)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-(3-클로로벤질)-1-(3-메톡시페닐)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-(4-클로로벤질)-1-(3-메톡시페닐)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-[4-(아미노술포닐)벤질]-1-(3-클로로페닐)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-(4-클로로벤질)-1-(3-클로로-4-메틸페닐)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

1-(3-클로로-4-메틸페닐)-N-(4-메톡시벤질)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-(4-클로로벤질)-1-(2,3-디메틸페닐)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-(4-클로로벤질)-1-(3-클로로-4-플루오로페닐)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

1-(3-클로로-4-플루오로페닐)-N-(4-메톡시벤질)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-(4-클로로벤질)-1-(3-에틸페닐)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

1-(3-브로모페닐)-N-(4-클로로벤질)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

1-(3-브로모페닐)-N-(4-메톡시벤질)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-(2,3-디히드로-1-벤조푸란-5-일메틸)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

6-메틸-2-옥소-N-[3-(2-옥소피롤리딘-1-일)프로필]-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-(4-브로모벤질)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-(4-클로로페닐)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-(4-메톡시벤질)-6-메틸-2-옥소-1-페닐-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-(4-클로로벤질)-6-메틸-2-옥소-1-페닐-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-(4-클로로벤질)-1-(3,5-디메틸페닐)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-[4-(아미노술포닐)벤질]-1-(3,5-디메틸페닐)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

1-(3,5-디메틸페닐)-N-(4-메톡시벤질)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-벤질-1-(3,5-디메틸페닐)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-(4-클로로벤질)-6-메틸-1-(3-메틸페닐)-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-(4-메톡시벤질)-6-메틸-1-(3-메틸페닐)-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-(3-클로로벤질)-6-메틸-1-(3-메틸페닐)-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-(4-클로로벤질)-1-(3-클로로페닐)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-(3-클로로벤질)-1-(3-클로로페닐)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

1-(3-클로로페닐)-N-(4-메톡시벤질)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

메틸 4-[({[1-(3-클로로페닐)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일]카르보닐}아미노)메틸]벤조에이트

4-[({[1-(3-클로로페닐)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일]카르보닐}아미노)메틸]벤조산

1-(3-시아노페닐)-N-(시클로헥실메틸)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

1-(3-시아노페닐)-N-(2-푸릴메틸)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

1-(3-시아노페닐)-6-메틸-2-옥소-N-(피리딘-3-일메틸)-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-벤질-1-(3-시아노페닐)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

1-(3-시아노페닐)-N-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

1-(3-시아노페닐)-N-(2-메톡시벤질)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

1-(3-시아노페닐)-6-메틸-2-옥소-N-(3,4,5-트리메톡시벤질)-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

1-(3-시아노페닐)-N-(2,5-디메톡시벤질)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

1-(3-시아노페닐)-N-(3,4-디메톡시벤질)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

1-(3-시아노페닐)-N-[(1-에틸피롤리딘-2-일)메틸]-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-(4-클로로벤질)-1-(3-시아노페닐)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

1-(3-시아노페닐)-N-(4-메톡시벤질)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-(3-클로로벤질)-1-(3-시아노페닐)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

1-(3-시아노페닐)-6-메틸-2-옥소-N-(티엔-2-일메틸)-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

1-(3-시아노페닐)-N-(시클로프로필메틸)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

1-(3-시아노페닐)-N-(3-메톡시벤질)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

1-(3-시아노페닐)-6-메틸-2-옥소-N-(피리딘-4-일메틸)-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

1-(3-시아노페닐)-N-[2-(3,4-디메톡시페닐)에틸]-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

1-(3-시아노페닐)-6-메틸-N-[2-(1-메틸피롤리딘-2-일)에틸]-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-[2-(3-클로로페닐)에틸]-1-(3-시아노페닐)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

1-(3-시아노페닐)-6-메틸-2-옥소-N-(2-피리딘-2-일에틸)-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-[2-(4-클로로페닐)에틸]-1-(3-시아노페닐)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

1-(3-시아노페닐)-N-[2-(2-메톡시페닐)에틸]-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-[2-(2-클로로페닐)에틸]-1-(3-시아노페닐)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

1-(3-시아노페닐)-N-[2-(3-메톡시페닐)에틸]-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

1-(3-시아노페닐)-N-[2-(4-플루오로페닐)에틸]-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

1-(3-시아노페닐)-N-[2-(2,4-디클로로페닐)에틸]-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

1-(3-시아노페닐)-N-[2-(3-플루오로페닐)에틸]-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

1-(3-시아노페닐)-N-[2-(2-플루오로페닐)에틸]-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

1-(3-시아노페닐)-N-(2-시클로헥스-1-엔-1-일에틸)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-[2-(4-브로모페닐)에틸]-1-(3-시아노페닐)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-(3-브로모벤질)-1-(3-시아노페닐)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-(4-브로모벤질)-1-(3-시아노페닐)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-(2-브로모벤질)-1-(3-시아노페닐)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

1-(3-시아노페닐)-N-(3,4-디히드로-2H-피란-2-일메틸)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

1-(3-시아노페닐)-6-메틸-N-(4-메틸벤질)-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

1-(3-시아노페닐)-6-메틸-N-(1-나프틸메틸)-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

1-(3-시아노페닐)-N-(2-에톡시벤질)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

1-(3-시아노페닐)-6-메틸-N-[4-(메틸술포닐)벤질]-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

1-(3-시아노페닐)-6-메틸-N-(3-메틸벤질)-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

1-(3-시아노페닐)-N-(4-플루오로벤질)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-(1,3-벤조디옥솔-5-일메틸)-1-(3-시아노페닐)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

1-(3-시아노페닐)-N-(2,4-디클로로벤질)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

1-(3-시아노페닐)-6-메틸-N-(2-메틸벤질)-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

1-(3-시아노페닐)-N-(3,4-디플루오로벤질)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

1-(3-시아노페닐)-N-(3,4-디클로로벤질)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

1-(3-시아노페닐)-6-메틸-N-[(5-메틸-2-푸릴)메틸]-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

1-(3-시아노페닐)-6-메틸-2-옥소-N-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-1-일-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

1-(3-시아노페닐)-N-(2,3-디메톡시벤질)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

1-(3-시아노페닐)-N-(3,5-디메톡시벤질)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

1-(3-시아노페닐)-N-[1-(4-플루오로페닐)에틸]-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-[1-(4-클로로페닐)에틸]-1-(3-시아노페닐)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

1-(3-시아노페닐)-N-(2,5-디플루오로벤질)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

1-(3-시아노페닐)-N-(2,3-디히드로-1-벤조푸란-5-일메틸)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

메틸 4-[({[1-(3-시아노페닐)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일]카르보닐}아미노)메틸]벤조에이트

1-(3-시아노페닐)-6-메틸-2-옥소-N-(4-페녹시벤질)-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

1-(3-시아노페닐)-N-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

1-(3-시아노페닐)-6-메틸-2-옥소-N-(티엔-3-일메틸)-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

1-(3-시아노페닐)-6-메틸-N-[(5-메틸이속사졸-3-일)메틸]-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

1-(3-시아노페닐)-N-[(2,5-디메틸-3-푸릴)메틸]-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

1-(3-시아노페닐)-N-(3-푸릴메틸)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

1-(3-시아노페닐)-6-메틸-2-옥소-N-[4-(1H-피라졸-1-일)벤질]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

1-(3-시아노페닐)-6-메틸-2-옥소-N-(4-티엔-2-일벤질)-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-[4-(아미노술포닐)벤질]-1-(3-시아노페닐)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-[2-(1,3-벤조디옥솔-5-일)에틸]-1-(3-시아노페닐)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

1-(3-시아노페닐)-6-메틸-2-옥소-N-(2-티엔-2-일에틸)-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

1-(3-시아노페닐)-N-[2-(2,4-디메틸페닐)에틸]-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

1-(3-시아노페닐)-6-메틸-N-[2-(4-메틸페닐)에틸]-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-{2-[4-(아미노술포닐)페닐]에틸}-1-(3-시아노페닐)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

1-(3-시아노페닐)-6-메틸-2-옥소-N-[(1S)-1-페닐에틸]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-(시클로헥실메틸)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-(2-푸릴메틸)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

6-메틸-2-옥소-N-(피리딘-3-일메틸)-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-(2-메톡시벤질)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

6-메틸-2-옥소-N-(테트라히드로푸란-2-일메틸)-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-N-(3,4,5-트리메톡시벤질)-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-(3-플루오로벤질)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-(2,5-디메톡시벤질)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-[(1-에틸피롤리딘-2-일)메틸]-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-(2-클로로벤질)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-(4-클로로벤질)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-(3-클로로벤질)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

6-메틸-2-옥소-N-(티엔-2-일메틸)-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-(시클로프로필메틸)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-(3-메톡시벤질)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

6-메틸-2-옥소-N-(피리딘-4-일메틸)-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-[2-(3,4-디메톡시페닐)에틸]-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

6-메틸-2-옥소-N-(2-페닐에틸)-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

6-메틸-N-[2-(1-메틸피롤리딘-2-일)에틸]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-[2-(3-클로로페닐)에틸]-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

6-메틸-2-옥소-N-(2-피리딘-2-일에틸)-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-[2-(2-메톡시페닐)에틸]-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-[2-(2-클로로페닐)에틸]-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-[2-(3-메톡시페닐)에틸]-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-[2-(4-플루오로페닐)에틸]-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-[2-(2,4-디클로로페닐)에틸]-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-[2-(3-플루오로페닐)에틸]-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-[2-(2-플루오로페닐)에틸]-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-(2-시클로헥스-1-엔-1-일에틸)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-[2-(4-브로모페닐)에틸]-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

6-메틸-2-옥소-N-[(1S)-1-페닐에틸]-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-(3-브로모벤질)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-(4-브로모벤질)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-(2-브로모벤질)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-(3,4-디히드로-2H-피란-2-일메틸)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

6-메틸-N-(4-메틸벤질)-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

6-메틸-N-(1-나프틸메틸)-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-(2-에톡시벤질)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

6-메틸-N-(3-메틸벤질)-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-(4-플루오로벤질)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-(1,3-벤조디옥솔-5-일메틸)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-(2,4-디클로로벤질)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

6-메틸-N-(2-메틸벤질)-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-(3,4-디플루오로벤질)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-(2-플루오로벤질)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-(2-클로로-4-플루오로벤질)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-(3,4-디클로로벤질)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

6-메틸-N-[(5-메틸-2-푸릴)메틸]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

6-메틸-2-옥소-N-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-1-일-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-(2,3-디메톡시벤질)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-[1-(4-클로로페닐)에틸]-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-(2,5-디플루오로벤질)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

메틸 4-{[({6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-일}카르보닐)아미노]메틸}벤조에이트

6-메틸-2-옥소-N-(4-펜녹시벤질)-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-[(2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메틸]-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

6-메틸-N-[(5-메틸이속사졸-3-일)메틸]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-[(2,5-디메틸-3-푸릴)메틸]-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-(3-푸릴메틸)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

6-메틸-2-옥소-N-[4-(1H-피라졸-1-일)벤질]-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

6-메틸-2-옥소-N-(4-티엔-2-일벤질)-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-[2-(1,3-벤조디옥솔-5-일)에틸]-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

6-메틸-2-옥소-N-(2-티엔-2-일에틸)-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-[2-(4-tert-부틸페닐)에틸]-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

6-메틸-N-[2-(4-메틸페닐)에틸]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-{2-[4-(아미노술포닐)페닐]에틸}-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

6-메틸-2-옥소-N-[(1R)-1-페닐에틸]-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

3-{[4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일]카르보닐}-6-메틸-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]피리딘-2(1H)-온

N-[(4-시아노시클로헥실)메틸]-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

3-{[4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-일]카르보닐}-6-메틸-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]피리딘-2(1H)-온

N-[2-(4'-플루오로-1,1'-비페닐-4-일)에틸]-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-(2-히드록시-1-페닐에틸)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

6-메틸-2-옥소-N-[(2R)-2-페닐시클로프로필]-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-[1-(4-클로로벤질)피페리딘-4-일]-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

6-메틸-N-(2-모르폴린-4-일에틸)-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-[2-(4-클로로페닐)에틸]-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-(2-히드록시-2-페닐에틸)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-시클로펜틸-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-[2-(1H-이미다졸-4-일)에틸]-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-(3,5-디메톡시벤질)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-(4-히드록시시클로헥실)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

6-메틸-2-옥소-N-(2-피리딘-2-일에틸)-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

6-메틸-2-옥소-N-1H-1,2,4-트리아졸-3-일-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-[1-(히드록시메틸)-2-메틸프로필]-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

3-{[3-(3,4-디클로로페녹시)피롤리딘-1-일]카르보닐}-6-메틸-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]피리딘-2(1H)-온

6-메틸-2-옥소-N-(피리딘-3-일메틸)-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-(2-메톡시에틸)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-(2-히드록시프로필)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

에틸 4-[({6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-일}카르보닐)아미노]피페리딘-1-카르복실레이트

N-[3-(1H-이미다졸-1-일)프로필]-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-(4-클로로벤질)-1-(3-메틸페닐)-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-(4-클로로벤질)-6'-메틸-2-옥소-2H-1,2'-비피리딘-3-카르복스아미드

N-(4-메톡시벤질)-1-(3-메틸페닐)-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

메틸 4-[({[1-(3-메틸페닐)-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일]카르보닐}아미노)메틸]벤조에이트

4-[({[1-(3-메틸페닐)-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일]카르보닐}아미노)메틸] 벤조산

N-(4-클로로벤질)-1-(2-플루오로-5-메틸페닐)-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

1-(2-플루오로-5-메틸페닐)-N-(4-메톡시벤질)-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-[4-(디메틸아미노)벤질]-1-(2-플루오로-5-메틸페닐)-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-[4-(아미노술포닐)벤질]-1-(2-플루오로-5-메틸페닐)-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-(4-클로로벤질)-4'-메틸-2-옥소-2H-1,2'-비피리딘-3-카르복스아미드

N-(4-클로로벤질)-1-(2,5-디메틸페닐)-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

1-(2,5-디메틸페닐)-N-(4-메톡시벤질)-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-[4-(디메틸아미노)벤질]-1-(2,5-디메틸페닐)-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-(4-클로로벤질)-1-[2-메틸-5-(트리플루오로메틸)페닐]-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-(4-메톡시벤질)-1-[2-메틸-5-(트리플루오로메틸)페닐]-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-[4-(디메틸아미노)벤질]-1-[2-메틸-5-(트리플루오로메틸)페닐]-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-벤질-5-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-(2-클로로벤질)-5-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

5-메틸-2-옥소-N-(2-페닐에틸)-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-(4-클로로페닐)-5-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

6-에틸-N-[4-(메틸술포닐)벤질]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-[4-(메틸술포닐)벤질]-2-옥소-6-프로필-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

6-부틸-N-[4-(메틸술포닐)벤질]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

6-(메톡시메틸)-N-[4-(메틸술포닐)벤질]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

6-(히드록시메틸)-N-[4-(메틸술포닐)벤질]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-[4-(아미노술포닐)벤질]-2,4-디옥소-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

N-[4-(디메틸아미노)벤질]-2,4-디옥소-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

N-(4-클로로벤질)-2,4-디옥소-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

N-(2,3-디히드로-1-벤조푸란-5-일메틸)-2,4-디옥소-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

N-[4-(메틸술포닐)벤질]-2,4-디옥소-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

N-(4-브로모벤질)-2,4-디옥소-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

N-(4-메톡시벤질)-2,4-디옥소-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

N-(1,3-벤조디옥솔-5-일메틸)-2,4-디옥소-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

N-(3-클로로벤질)-2,4-디옥소-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

1-부틸-N-[4-(메틸술포닐)벤질]-2,4-디옥소-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

1-(2-메톡시에틸)-N-[4-(메틸술포닐)벤질]-2,4-디옥소-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

1-메틸-N-[4-(메틸술포닐)벤질]-2,4-디옥소-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

1-에틸-N-[4-(메틸술포닐)벤질]-2,4-디옥소-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

N-(4-클로로벤질)-1-(2-메톡시에틸)-2,4-디옥소-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

5-요오도-6-메틸-N-[4-(메틸술포닐)벤질]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-(4-클로로벤질)-1-(2-메톡시에틸)-2,4-디옥소-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

N-(4-메톡시벤질)-1-(2-메톡시에틸)-2,4-디옥소-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

1-(2-메톡시에틸)-2,4-디옥소-N-(피리딘-4-일메틸)-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

N-[2-(3,4-디메톡시페닐)에틸]-1-(2-메톡시에틸)-2,4-디옥소-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

1-(2-메톡시에틸)-N-[2-(3-메톡시페닐)에틸]-2,4-디옥소-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

1-(2-메톡시에틸)-N-(4-메틸벤질)-2,4-디옥소-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

1-(2-메톡시에틸)-N-[4-(메틸술포닐)벤질]-2,4-디옥소-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

N-(4-플루오로벤질)-1-(2-메톡시에틸)-2,4-디옥소-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

N-(1,3-벤조디옥솔-5-일메틸)-1-(2-메톡시에틸)-2,4-디옥소-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

N-(2-클로로-4-플루오로벤질)-1-(2-메톡시에틸)-2,4-디옥소-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

N-(3,4-디클로로벤질)-1-(2-메톡시에틸)-2,4-디옥소-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

메틸 4-{[({1-(2-메톡시에틸)-2,4-디옥소-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-일}카르보닐)아미노]메틸}벤조에이트

1-(2-메톡시에틸)-N-[(5-메틸이속사졸-3-일)메틸]-2,4-디옥소-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

1-(2-메톡시에틸)-2,4-디옥소-N-[4-(1H-피라졸-1-일)벤질]-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

N-(4-클로로벤질)-3-(3-클로로페닐)-1-(2-메톡시에틸)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

3-(3-클로로페닐)-N-(4-메톡시벤질)-1-(2-메톡시에틸)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

3-(3-클로로페닐)-1-(2-메톡시에틸)-2,4-디옥소-N-(피리딘-4-일메틸)-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

3-(3-클로로페닐)-N-[2-(3,4-디메톡시페닐)에틸]-1-(2-메톡시에틸)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

3-(3-클로로페닐)-1-(2-메톡시에틸)-N-[2-(3-메톡시페닐)에틸]-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

N-(3-브로모벤질)-3-(3-클로로페닐)-1-(2-메톡시에틸)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

3-(3-클로로페닐)-1-(2-메톡시에틸)-N-(4-메틸벤질)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

3-(3-클로로페닐)-1-(2-메톡시에틸)-N-[4-(메틸술포닐)벤질]-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

3-(3-클로로페닐)-N-(4-플루오로벤질)-1-(2-메톡시에틸)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

N-(1,3-벤조디옥솔-5-일메틸)-3-(3-클로로페닐)-1-(2-메톡시에틸)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

3-(3-클로로페닐)-N-(3,4-디플루오로벤질)-1-(2-메톡시에틸)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

N-(2-클로로-4-플루오로벤질)-3-(3-클로로페닐)-1-(2-메톡시에틸)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

3-(3-클로로페닐)-N-(3,4-디클로로벤질)-1-(2-메톡시에틸)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

메틸 4-[({[3-(3-클로로페닐)-1-(2-메톡시에틸)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-일]카르보닐}아미노)메틸]벤조에이트

3-(3-클로로페닐)-1-(2-메톡시에틸)-N-[(5-메틸이속사졸-3-일)메틸]-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

3-(3-클로로페닐)-1-(2-메톡시에틸)-2,4-디옥소-N-[4-(1H-피라졸-1-일)벤질]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

1-부틸-N-(4-클로로벤질)-3-(3-메톡시페닐)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

1-부틸-3-(3-메톡시페닐)-N-[2-(3-메톡시페닐)에틸]-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

N-(3-브로모벤질)-1-부틸-3-(3-메톡시페닐)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

1-부틸-N-(4-플루오로벤질)-3-(3-메톡시페닐)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

N-(1,3-벤조디옥솔-5-일메틸)-1-부틸-3-(3-메톡시페닐)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

1-부틸-N-(2,4-디클로로벤질)-3-(3-메톡시페닐)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

1-부틸-N-(3,4-디플루오로벤질)-3-(3-메톡시페닐)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

1-부틸-N-(2-클로로-4-플루오로벤질)-3-(3-메톡시페닐)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

1-부틸-N-(2,3-디히드로-1-벤조푸란-5-일메틸)-3-(3-메톡시페닐)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

1-부틸-N-(4-클로로벤질)-3-(3-클로로페닐)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

1-부틸-3-(3-클로로페닐)-N-(4-메톡시벤질)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

1-부틸-3-(3-클로로페닐)-2,4-디옥소-N-(피리딘-4-일메틸)-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

1-부틸-3-(3-클로로페닐)-N-[2-(3,4-디메톡시페닐)에틸]-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

1-부틸-3-(3-클로로페닐)-N-[2-(3-메톡시페닐)에틸]-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

N-(3-브로모벤질)-1-부틸-3-(3-클로로페닐)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

N-(4-브로모벤질)-1-부틸-3-(3-클로로페닐)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

1-부틸-3-(3-클로로페닐)-N-(4-메틸벤질)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

1-부틸-3-(3-클로로페닐)-N-[4-(메틸술포닐)벤질]-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

1-부틸-3-(3-클로로페닐)-N-(4-플루오로벤질)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

N-(1,3-벤조디옥솔-5-일메틸)-1-부틸-3-(3-클로로페닐)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

1-부틸-3-(3-클로로페닐)-N-(2,4-디클로로벤질)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

1-부틸-3-(3-클로로페닐)-N-(3,4-디플루오로벤질)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

1-부틸-N-(2-클로로-4-플루오로벤질)-3-(3-클로로페닐)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

1-부틸-3-(3-클로로페닐)-N-(3,4-디클로로벤질)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

1-부틸-3-(3-클로로페닐)-N-(2,3-디히드로-1-벤조푸란-5-일메틸)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

1-부틸-3-(3-클로로페닐)-N-[(4-시아노시클로헥실)메틸]-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

1-부틸-3-(3-클로로페닐)-N-[(5-메틸이속사졸-3-일)메틸]-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

1-부틸-3-(3-클로로페닐)-2,4-디옥소-N-[4-(1H-피라졸-1-일)벤질]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

1-부틸-3-(3-클로로페닐)-2,4-디옥소-N-[3-(2-옥소피롤리딘-1-일)프로필]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

1-부틸-N-(4-클로로벤질)-3-(3-시아노페닐)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

1-부틸-3-(3-시아노페닐)-N-(4-메톡시벤질)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

1-부틸-3-(3-시아노페닐)-2,4-디옥소-N-(피리딘-4-일메틸)-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

1-부틸-3-(3-시아노페닐)-N-[2-(3,4-디메톡시페닐)에틸]-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

1-부틸-3-(3-시아노페닐)-N-[2-(3-메톡시페닐)에틸]-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

N-(3-브로모벤질)-1-부틸-3-(3-시아노페닐)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

N-(4-브로모벤질)-1-부틸-3-(3-시아노페닐)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

1-부틸-3-(3-시아노페닐)-N-(4-메틸벤질)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

1-부틸-3-(3-시아노페닐)-N-[4-(메틸술포닐)벤질]-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

1-부틸-3-(3-시아노페닐)-N-(4-플루오로벤질)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

N-(1,3-벤조디옥솔-5-일메틸)-1-부틸-3-(3-시아노페닐)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

1-부틸-3-(3-시아노페닐)-N-(2,4-디클로로벤질)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

1-부틸-3-(3-시아노페닐)-N-(3,4-디플루오로벤질)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

1-부틸-N-(2-클로로-4-플루오로벤질)-3-(3-시아노페닐)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

1-부틸-3-(3-시아노페닐)-N-(3,4-디클로로벤질)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

1-부틸-N-[(4-시아노시클로헥실)메틸]-3-(3-시아노페닐)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

1-부틸-3-(3-시아노페닐)-N-[(5-메틸이속사졸-3-일)메틸]-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

1-부틸-3-(3-시아노페닐)-2,4-디옥소-N-[4-(1H-피라졸-1-일)벤질]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

1-부틸-3-(3-시아노페닐)-2,4-디옥소-N-[3-(2-옥소피롤리딘-1-일)프로필]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

1-부틸-N-(4-클로로벤질)-2,4-디옥소-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

1-부틸-N-(4-메톡시벤질)-2,4-디옥소-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

1-부틸-2,4-디옥소-N-(피리딘-4-일메틸)-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

1-부틸-N-[2-(3,4-디메톡시페닐)에틸]-2,4-디옥소-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

1-부틸-N-[2-(3-메톡시페닐)에틸]-2,4-디옥소-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

N-(3-브로모벤질)-1-부틸-2,4-디옥소-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

N-(4-브로모벤질)-1-부틸-2,4-디옥소-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

1-부틸-N-(4-메틸벤질)-2,4-디옥소-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

1-부틸-N-[4-(메틸술포닐)벤질]-2,4-디옥소-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

1-부틸-N-(4-플루오로벤질)-2,4-디옥소-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

N-(1,3-벤조디옥솔-5-일메틸)-1-부틸-2,4-디옥소-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

1-부틸-N-(2,4-디클로로벤질)-2,4-디옥소-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

1-부틸-N-(3,4-디플루오로벤질)-2,4-디옥소-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

1-부틸-N-(2-클로로-4-플루오로벤질)-2,4-디옥소-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

1-부틸-N-(3,4-디클로로벤질)-2,4-디옥소-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

1-부틸-N-(2,3-디히드로-1-벤조푸란-5-일메틸)-2,4-디옥소-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

1-부틸-N-[(4-시아노시클로헥실)메틸]-2,4-디옥소-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

1-부틸-N-[(5-메틸이속사졸-3-일)메틸]-2,4-디옥소-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

1-부틸-2,4-디옥소-N-[4-(1H-피라졸-1-일)벤질]-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

1-부틸-2,4-디옥소-N-[3-(2-옥소피롤리딘-1-일)프로필]-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

6-(클로로메틸)-N-[4-(메틸술포닐)벤질]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-[4-(메틸술포닐)벤질]-6-[(메틸티오)메틸]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-[4-(메틸술포닐)벤질]-6-({[4-(메틸술포닐)벤질]아미노}메틸)-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-[4-(메틸술포닐)벤질]-6-(모르폴린-4-일메틸)-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

6-(시아노메틸)-N-[4-(메틸술포닐)벤질]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

6-이소프로필-N-[4-(메틸술포닐)벤질]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-[4-(에틸술포닐)벤질]-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-[3-클로로-4-(메틸술포닐)벤질]-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

6-메틸-2-옥소-1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-1,2-디히드로-피리딘-3-카르복실산 4-시클로프로판술포닐-벤질아미드

N-[3-메톡시-4-(메틸술포닐)벤질]-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-[3-브로모-4-(메틸술포닐)벤질]-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-[3-시아노-4-(메틸술포닐)벤질]-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)-페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

6-메틸-N-[3-메틸-4-(메틸술포닐)벤질]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)-페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

6-메틸-N-[4-(메틸티오)벤질]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

6-메틸-N-[4-(메틸술피닐)벤질]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-[4-(벤질술포닐)벤질]-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

6-메틸-2-옥소-N-[4-(프로필술포닐)벤질]-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-[4-(부틸술포닐)벤질]-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-[4-(이소부틸술포닐)벤질]-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-[4-(sec-부틸술포닐)벤질]-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-[4-(이소프로필술포닐)벤질]-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

6-메틸-N-{4-[(3-메틸부틸)술포닐]벤질}-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-{4-[(시클로프로필메틸)술포닐]벤질}-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

6-메틸-2-옥소-N-{4-[(테트라히드로푸란-2-일메틸)술포닐]-벤질}-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-{4-[(2-히드록시에틸)술포닐]벤질}-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-{4-[(시아노메틸)술포닐]벤질}-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-{4-[(2-아미노-2-옥소에틸)술포닐]벤질}-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-{4-[(4-시아노벤질)술포닐]벤질}-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-{4-[(2-시아노에틸)술포닐]벤질}-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-{4-[(3-히드록시프로필)술포닐]벤질}-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-(4-{[2-(디메틸아미노)-2-옥소에틸]술포닐}벤질)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

에틸 3-[(4-{[({6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-일}카르보닐)아미노]메틸}페닐)술포닐]프로파노에이트

2-[(4-{[({6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-일}카르보닐)아미노]메틸}페닐)술포닐]에틸 아세테이트

N-{4-[(3-시아노벤질)술포닐]벤질}-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

메틸 3-[(4-{[({6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-일}카르보닐)아미노]메틸}페닐)술포닐]프로파노에이트

6-메틸-N-(4-{[(2-메틸-1,3-티아졸-4-일)메틸]술포닐}벤질)-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

6-메틸-2-옥소-N-{4-[(피리딘-4-일메틸)술포닐]벤질}-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-{4-[(3-시아노프로필)술포닐]벤질}-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-(4-{[(3,5-디메틸이속사졸-4-일)메틸]술포닐}벤질)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-(4-{[4-(아세틸아미노)벤질]술포닐}벤질)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

6-메틸-N-[4-({2-[(5-메틸-1,3,4-티아디아졸-2-일)아미노]-2-옥소에틸}술포닐)벤질]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

6-메틸-N-[4-(메틸술포닐)페녹시]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

6-메틸-2-옥소-1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-1,2-디히드로-피리딘-3-카르복실산 (4-브로모-페녹시)-아미드

6-메틸-2-옥소-N-페녹시-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-(4-아미노벤질)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로프롤린-3-카르복스아미드

6-메틸-N-{4-[(메틸술포닐)아미노]벤질}-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-{4-[비스(메틸술포닐)아미노]벤질}-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-[[4-[[(디메틸아미노)술포닐]아미노]페닐]메틸]-1,2-디히드로-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-3-피리딘카르복스아미드

6-메틸-N-{4-[메틸(메틸술포닐)아미노]벤질}-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-[[4-[부틸(메틸술포닐)아미노]페닐]메틸]-1,2-디히드로-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-3-피리딘카르복스아미드

1,2-디히드로-6-메틸-N-[[4-[(1-메틸에틸)(메틸술포닐)-아미노]페닐]메틸]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-3-피리딘카르복스아미드

N-{4-[(2-메톡시에틸)(메틸술포닐)아미노]벤질}-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-{4-[(2-시아노에틸)(메틸술포닐)아미노]벤질}-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-{4-[에틸(메틸술포닐)아미노]벤질}-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

1,2-디히드로-6-메틸-N-[[4-[(메틸술포닐)프로필아미노]-페닐]메틸]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-3-피리딘카르복스아미드

N-[[4-[(3-아미노-3-옥소프로필)(메틸술포닐)아미노]페닐]-메틸]-1,2-디히드로-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-3-피리딘카르복스아미드

1,2-디히드로-6-메틸-N-[[4-[(메틸술포닐)옥시]페닐]메틸]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-3-피리딘카르복스아미드

2-프로판술폰산, 4-[[[[1,2-디히드로-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-3-피리디닐]카르보닐]아미노]메틸]페닐 에스테르

N-[(1,1-디옥시도-2,3-디히드로-1-벤조티엔-5-일)메틸]-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-[(1,1-디옥시도-2,3-디히드로-1-벤조티엔-5-일)메틸]-5-요오도-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

5-요오도-N-{4-[이소프로필(메틸술포닐)아미노]벤질}-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

1,2-디히드로-6-메틸-N-[[4-[(메틸술포닐)메틸]페닐]-메틸]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-3-피리딘카르복스아미드

6-클로로-5-메틸-4-(3-메틸페닐-N-[4-(메틸술포닐)벤질]-3-옥소-3,4-디히드로피라진-2-카르복스아미드

5-브로모-6-(디플루오로메틸)-N-[4-(메틸술포닐)벤질]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

6-(디플루오로메틸)-N-[4-(메틸술포닐)벤질]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-(2,3-디히드로-1,4-벤조디옥신-6-일메틸)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

6-메틸-N-[3-(메틸술포닐)벤질]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

6-메틸-N'-[4-(메틸술포닐)페닐]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2 디히드로피리딘-3-카르보히드라지드

N'-(4-브로모페닐)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르보히드라지드

N-[(5-메톡시-4-옥소-4H-피란-2-일)메틸]-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-(4-시아노벤질)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-{[3-(4-메톡시페닐)이속사졸-5-일]메틸}-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N'-(4-시아노페닐)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르보히드라지드

6-메틸-2-옥소-N-[(1-페닐-1H-피라졸-4-일)메틸]-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-(2,3-디히드로-1,4-벤조디옥신-2-일메틸)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

6-메틸-N-{[1-(3-메틸페닐)-1H-피라졸-4-일]메틸}-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N'-(4-클로로페닐)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르보히드라지드

6-메틸-2-옥소-N-[2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)에틸]-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-[(1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸]-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-[(4-벤질모르폴린-2-일)메틸]-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

6-메틸-N-[3-(2-메틸피페리딘-1-일)프로필]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

메틸 2-{[({6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-일}카르보닐)아미노]메틸}-3-푸로에이트

6-메틸-N-[(1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-(3-아제판-1-일프로필)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

6-메틸-N-(3-모르폴린-4-일프로필)-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

6-메틸-2-옥소-N-(3-피페리딘-1-일프로필)-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-[3-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)프로필]-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-[3-(2-에틸피페리딘-1-일)프로필]-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

6-메틸-N-[2-(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)에틸]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-[(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸]-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-[4-(아세틸아미노)벤질]-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

6-메틸-2-옥소-N-[3-(1H-피라졸-1-일)프로필]-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

6-메틸-2-옥소-N-(피리딘-2-일메틸)-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

6-메틸-N-{[1-(4-메틸페닐)-1H-피라졸-4-일]메틸}-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

6-메틸-N'-(4-메틸페닐)-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르보히드라지드

6-메틸-N-[3-(4-메틸피페리딘-1-일)프로필]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

6-메틸-2-옥소-N-[3-(5-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸-4-일)프로필]-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

에틸 5-메틸-4-{[({6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-일}카르보닐)아미노]메틸}-2-푸로에이트

N-[(6-플루오로-4H-1,3-벤조디옥신-8-일)메틸]-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

6-메틸-2-옥소-N-(2-피리딘-3-일에틸)-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-[(1,3-디메틸-1H-피라졸-4-일)메틸]-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

6-메틸-2-옥소-N-(2-피리딘-4-일에틸)-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N'-(4-플루오로페닐)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르보히드라지드

6-메틸-N-[(1-메틸-1H-피롤-2-일)메틸]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

6-메틸-2-옥소-N'-페닐-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르보히드라지드

N-[(1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸]-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

6-메틸-N-[2-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)에틸]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-[2-(1,3-디옥솔란-2-일)에틸]-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-(1-벤조티엔-3-일메틸)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-[(1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)메틸]-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-[2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)에틸]-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-[2-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)에틸]-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-(3,4-디히드로-1H-이소크로멘-1-일메틸)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-{[(2R)-1-에틸피롤리딘-2-일]메틸}-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

6-메틸-2-옥소-N-[(2R)-테트라히드로푸란-2-일메틸]-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

5-클로로-N-{4-[(디메틸아미노)술포닐]벤질}-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-{4-[(디메틸아미노)술포닐]벤질}-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)-페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

5-클로로-6-메틸-2-옥소-N-[4-(피페라진-1-일술포닐)벤질]-1-[3-(트리플루오로-메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

6-메틸-2-옥소-N-[4-(피페라진-1-일술포닐)벤질]-1-[3-(트리플루오로메틸)-페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

6-메틸-N-[4-(모르폴린-4-일술포닐)벤질]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

6-메틸-2-옥소-N-[4-(피페리딘-1-일술포닐)벤질]-1-[3-(트리플루오로메틸)-페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

6-메틸-N-{4-[(메틸아미노)술포닐]벤질}-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)-페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

6-메틸-2-옥소-N-[4-(피롤리딘-1-일술포닐)벤질]-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

5-클로로-6-메틸-2-옥소-N-[4-(피롤리딘-1-일술포닐)벤질]-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

5-클로로-6-메틸-N-[4-(메틸술포닐)벤질]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)-페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-{4-[(아세틸아미노)술포닐]벤질}-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)-페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-[4-(이소프로필술포닐)벤질]-5-요오도-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-[4-(시클로프로필술포닐)벤질]-5-요오도-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

1,2-디히드로-6-메틸-N-[[4-[(메틸술포닐)옥시]페닐]메틸]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-3-피리딘카르복스아미드

N-[4-(1,1-디옥시도이소티아졸리딘-2-일)벤질]-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

6-메틸-2-옥소-N-[[4-(4-피리디닐술포닐)페닐]메틸]-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

6-메틸-2-옥소-N-[4-(페닐술포닐)벤질]-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

6-메틸-2-옥소-N-[4-(1,3-티아졸-2-일술포닐)벤질]-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

6-메틸-2-옥소-N-[4-(피리미딘-2-일술포닐)벤질]-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-[4-(1H-이미다졸-2-일술포닐)벤질]-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

6-메틸-N-{4-[(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)술포닐]벤질}-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

6-메틸-N-{4-[(5-메틸-1,3-옥사졸-4-일)술포닐]벤질}-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

6-메틸-N-{[6-(메틸술포닐)피리딘-3-일]메틸}-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

5-플루오로-6-메틸-N-[4-(메틸술포닐)벤질]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-[4-(메틸술포닐)벤질]-2-옥소-6-(2-옥소에틸)-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

5-에틸-6-메틸-N-[4-(메틸술포닐)벤질]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드 및 이들의 제약상 허용되는 염.

본 발명은 염, 특히 산 부가 염의 형태로의 화학식 I의 화합물을 포함한다. 적합한 염에는 유기 및 무기 산 모두로 형성되는 것이 포함된다. 이러한 산 부가 염은 보통 제약상 허용될 것이지만 비-제약상 허용되는 산의 염도 해당 화합물의 제조 및 정제에 이용성이 있을 수 있다. 따라서, 바람직한 염에는 염산, 브롬화수소산, 황산, 인산, 시트르산, 타르타르산, 락트산, 피루브산, 아세트산, 숙신산, 푸마르산, 말레산, 메탄술폰산 및 벤젠술폰산으로부터 형성되는 것이 포함된다.

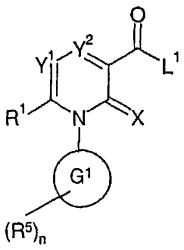
추가 측면에서, 본 발명은

하기 화학식 II의 화합물을 하기 화학식 III의 아민 또는 그의 염과 반응시키는 것, 및

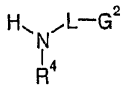
경우에 따라 또는 필요한 경우, 생성된 화학식 I의 화합물 또는 그의 또다른 염을 그의 제약상 허용되는 염으로 전환시키거나; 또는 화학식 I의 화합물을 화학식 I의 또다른 화합물로 전환시키는 것; 및 경우에 따라, 생성된 화학식 I의 화합물을 그의 광학 이성질체로 전환시키는 것

을 포함하는, 화학식 I의 화합물의 제조 방법을 제공한다.

화학식 II



화학식 III



식 중,

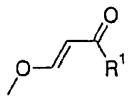
R^1, R^4, R^5, Y^1, Y^2, X, G^1, G^2, L 및 n은 화학식 I에 정의된 바와 같고,

L^1은 이탈기를 나타낸다.

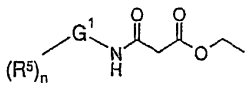
상기 방법은 적합한 용매, 예컨대 디클로로메탄 또는 N-메틸피롤리디논 중에 적합한 온도, 일반적으로 0 ℃ 내지 용매의 비점에서 수행된다. 상기 방법은 염기 및(또는) 커플링제, 예컨대 HATU, HOAT, HOBT 또는 DIEA의 존재하에 임의로 수행된다. 적합한 이탈기 L^1에는 OH 및 할로겐, 특히 OH가 포함된다.

Y^1이 CR^2이고, Y^2가 CR^3이고, L^1이 OH이고, R^2 및 R^3이 모두 수소인 화학식 II의 화합물은 적합한 용매, 예컨대 에탄올 중에 적합한 염기, 예컨대 나트륨 메톡시드의 존재하에 하기 화학식 IV의 화합물을 하기 화학식 V의 화합물로 축합시키고, 이어서 적합한 염기, 예컨대 수산화나트륨으로 가수분해시킴으로써 제조할 수 있다.

화학식 IV



화학식 V



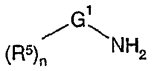
식 중,

R^1, G^1, R^5 및 n은 화학식 I에 정의된 바와 같다.

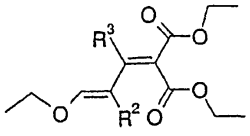
일반적으로, 화학식 IV 및 V의 화합물은 공지되어 있거나 또는 당업자에게 용이하게 인식될 방법을 사용하여 제조할 수 있다. 예를 들어, 화학식 IV의 화합물은 문헌 [S.M Brombridge et al., *Synthetic Communications*, 1993, **23**, 487-494]의 방법에 따라 제조할 수 있다. 또한, 화학식 V의 화합물은 문헌 [Igor V. Ukrainets et al., *Tetrahedron*, 1994, **50**, 10331-10338]의 방법에 따라 제조할 수 있다.

Y^1이 CR^2이고, Y^2가 CR^3이고, L^1이 OH이고, R^1이 수소인 화학식 II의 화합물은 하기 화학식 VI의 화합물을 하기 화학식 VII의 화합물과 적합한 온도, 예컨대 160 ℃에서 반응시키고, 이어서 염기 촉진 고리화하고 산 가수분해함으로써 제조할 수 있다. 화학식 VII의 화합물은 US 3,838,155에 따라 제조할 수 있다.

화학식 VI



화학식 VII

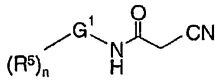


식 중,

G^1, R^5 및 n, 및 R^2 또는 R^3은 화학식 I에 정의된 바와 같다.

Y^1이 CR^2이고, Y^2가 CR^3이고, L^1이 OH이고, R^1이 메틸이고, R^2 및 R^3이 모두 수소인 화학식 II의 화합물은 적합한 용매, 예컨대 디에틸렌글리콜 모노메틸 에테르 중에 적합한 온도에서 적합한 염기, 예컨대 1,4-디아자비시클로[2.2.2]옥탄의 존재하에 하기 화학식 VIII의 화합물을 4-메톡시-3-부텐-2-온으로 축합시키고, 이어서 산 가수분해시킴으로써 제조할 수 있다.

화학식 VIII

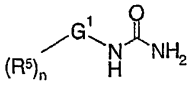


식 중,

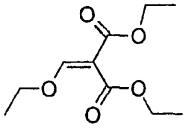
G^1, R^5 및 n은 화학식 I에 정의된 바와 같다.

R^1이 OH이고, Y^1이 질소이고, Y^2가 CR^3인 화학식 II의 화합물은 적합한 용매, 예컨대 에탄올 중에 적합한 온도에서 적합한 염기, 예컨대 나트륨 에톡시드의 존재하에 하기 화학식 IX의 화합물을 하기 화학식 X의 화합물로 축합시킴으로써 제조할 수 있다.

화학식 IX



화학식 X



식 중,

G^1, R^5 및 n은 화학식 I에 정의된 바와 같다.

화학식 IX의 화합물은 아세토니트릴 중의 암모니아로 처리함으로써 상응하는 이소시아네이트 유도체로부터 제조할 수 있다.

화학식 I의 화합물의 염은 유리 염기, 또는 그의 염, 거울상이성질체, 호변이성질체 또는 보호된 유도체를 1 당량 이상의 적절한 산과 반응시킴으로써 형성될 수 있다. 반응은 염이 불용성인 용매 또는 매질, 또는 염이 가용성인 용매에서 수행하고, 이어서 용매를 진공에서 제거하거나 또는 동결 건조로 제거할 수 있다. 적합한 용매에는 예를 들어 물, 디옥산, 에탄올, 2-프로판올, 테트라히드로푸란 또는 디에틸 에테르, 또는 이들의 혼합물이 포함된다. 반응은 상호교환 방법일 수 있거나 또는 이온 교환 수지 상에서 수행될 수 있다.

화학식 I의 화합물 및 그에 대한 중간체 화합물은 상기 형태 또는 보호된 형태로서 제조될 수 있다. 관능기의 보호 및 탈보호는 예를 들어 문헌 ['Protective Groups in Organic Chemistry', edited by J. W. F. McOmie, Plenum Press (1973)], 및 ['Protective Groups in Organic Synthesis', 3rd edition, T. W. Greene & P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience (1999)]에 기재되어 있다.

본 발명의 화합물 및 중간체는 그의 반응 혼합물로부터 단리될 수 있고, 필요에 따라 표준 기술을 사용하여 추가로 정제될 수 있다.

화학식 I의 화합물은 거울상이성질체성 또는 부분입체이성질체성 형태 또는 그의 혼합물로 존재할 수 있으며, 이들 모두는 본 발명의 범위 내에 포함된다. 각종 광학 이성질체는 통상적인 기술, 예를 들어 분획 결정화 또는 HPLC를 사용하여 화합물의 라세미 혼합물을 분리함으로써 단리될 수 있다. 또는, 개별 거울상이성질체는 라세미화를 유발하지 않을 반응 조건하에 적절한 광학적 활성 출발 물질을 반응시킴으로써 제조될 수 있다.

중간체 화합물은 거울상이성질체성 형태로 존재할 수도 있고, 정제된 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 라세미체 또는 그의 혼합물로서 사용될 수 있다.

본 발명의 추가 측면에 따라, 본 발명자들은 의약으로서 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염은 동물에서 약리학적 활성을 가지기 때문에 유용하다. 화학식 I의 화합물은 제약, 특히 인간 호중구 엘라스타제 및 동종 세린 프로테아제, 예컨대 프로테이나제 3 및 췌장 엘라스타제의 조정자로서 활성을 가지고, 그 자체로서 치료법에 유용할 것으로 예상된다. 화학식 I의 화합물은 인간 호중구 엘라스타제의 억제제로서 특히 유용하다. 따라서, 화학식 I의 화합물은 염증 질환 및 상태의 치료 또는 예방에 사용될 수 있다.

이들 상태의 예에는 성인 호흡 곤란 증후군 (ARDS), 낭종 섬유증, 폐 공기증, 만성 폐쇄 폐 질환 (COPD) 및 허혈성-재관류 손상이 있다. 본 발명의 화합물은 아테롬성경화증, 당뇨병, 심근 경색증을 유발하고(거나) 증식하는 내인성 및(또는) 외인성 생물학적 자극제의 조절에서; T 림프구, B 림프구, 흉선을 포함하지만 이에 제한되지 않는 림프 기원의 염증 질환, 경화증, 전신 루푸스 홍반을 포함하지만 이에 제한되지 않는 간 질병; 자가면역 질환, 골수; 관절의 염증 (특히, 류마티스성 관절염, 골관절염 및 통풍); 위장관의 염증 (특히, 염증성 장 질환, 궤양성 결장염, 췌장염 및 위염); 피부의 염증 (특히, 건선, 습진, 피부염); 종양 전이 또는 침습; 세포외 매트릭스의 제어되지 않는 분해와 관련된 질환, 예컨대 골관절염에서; 골흡수성 질환 (예컨대, 골다공증 및 파젯병)에서; 혈관신생 이상과 관련된 질환; 당뇨병과 관련된 상승된 콜라겐 리모델링, 치주 질환 (예컨대 치은염), 각막 궤양형성, 피부의 궤양형성, 수술후 상태 (예컨대, 결장 연결) 및 피부 상처 치유; 중추 및 말초 신경계의 탈수초성 질환 (예컨대, 다발 경화증); 연령 관련 질병, 예컨대 치매, 심장혈관 기원의 염증 질환; 육아종성

질환; 신장염 및 다발동맥염을 포함하지만 이에 제한되지 않는 신장 질환; 암; 폐 고혈압, 섭취된 독극물, 피부 접촉, 자상(stings), 교상 (bites); 천식; 비염; HIV 질환 진행에서; 인간 기관을 포함하지만 이에 제한되지 않는 기관 이식술에서 기관 거부에 대한 영향의 최소화를 위해; 및 프로테이나제 억제제의 대치 치료법에서도 유용할 수 있다.

따라서, 본 발명의 또다른 측면은 호중구 엘라스타제 활성의 억제가 유익한 질환 또는 증상의 치료용 또는 예방용 의약의 제조에서 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도; 및 호중구 엘라스타제 활성의 억제가 유익한 질환 또는 증상을 앓고 있거나 또는 그의 위험이 있는 인간에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 질환 또는 증상의 치료 또는 경감 방법을 제공한다.

또다른 측면에서, 본 발명은 염증 질환 또는 증상의 치료용 또는 예방용 의약의 제조에서 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도; 및 염증 질환 또는 증상을 앓고 있거나 또는 그의 위험이 있는 인간에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 질환 또는 증상의 치료 또는 경감 방법을 제공한다.

특히, 본 발명의 화합물은 성인 호흡 곤란 증후군 (ARDS), 낭종 섬유증, 폐 공기증, 만성 폐쇄 폐 질환 (COPD), 폐 고혈압, 천식, 비염, 허혈성-재관류 손상, 류마티스성 관절염, 골관절염, 암, 아테롬성경화증 및 위 점막 손상의 치료에 사용될 수 있다.

예방은 해당 질환 또는 증상의 경력이 있거나 또는 달리 증가된 위험에 있는 것으로 고려되는 인간의 치료에 특히 적절한 것으로 기대된다. 특정 질환 또는 증상의 발병 위험이 있는 인간에는 일반적으로 질환 또는 증상의 가족력을 가진 인간, 또는 질환 또는 증상의 발병에 특히 민감한 것으로 유전학적 시험 또는 스크리닝에 의해 확인된 인간이 포함된다.

상기 치료 징후의 경우, 투여될 화합물의 투여량은 사용되는 화합물, 치료되는 질환, 투여 방식, 환자의 연령, 체중 및 성별에 따라 달라질 것이다. 상기 인자는 주치의에 의해 결정될 수 있다. 그러나, 일반적으로, 화합물이 인간에게 0.1 mg/kg 내지 100 mg/kg (활성제로서 측정됨)의 일일 투여량으로 투여되는 경우에 만족스러운 결과를 얻는다.

화학식 I의 화합물은 그 자체로, 또는 본 발명의 화합물을 제약상 허용되는 희석제, 보조제 또는 담체와 조합하여 포함하는 적절한 제약 제제의 형태로 사용될 수 있다. 역반응, 예를 들어 알레르기 반응을 유발할 수 있는 물질을 함유하지 않는 조성물이 특히 바람직하다. 적합한 제약 제제의 선별 및 제제에 대한 통상적인 방법은 예를 들어, 문헌 ["Pharmaceuticals - The Science of Dosage Form Designs", M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988]에 기재되어 있다.

본 발명에 따라, 바람직하게는 95 중량% 미만, 더 바람직하게는 50 중량% 미만의 화학식 I의 화합물을 제약상 허용되는 희석제 또는 담체와의 혼합물로 포함하는 제약 제제가 제공된다.

본 발명자들은 또한 성분들을 혼합하는 것을 포함하는 상기 제약 제제의 제조 방법을 제공한다.

화합물은 국소적으로, 예를 들어 용액제, 현탁액제, HFA 에어로졸제 또는 건조 분말 제제, 예를 들어 투르부할러 (Turbuhaler (등록상표))로서 공지된 흡입기 장치 중의 제제의 형태로의 폐 및(또는) 기도 투여로; 또는 전신으로, 예를 들어 정제, 환제, 캡슐제, 시럽제, 산제 또는 과립제의 형태로의 경구 투여로; 또는 예를 들어 멸균 비경구 용액 또는 현탁액제의 형태로의 비경구 투여로; 또는 예를 들어 좌제의 형태로의 직장 투여로 투여될 수 있다.

본 발명의 화합물의 건조 분말 제제 및 압축 HFA 에어로졸제는 경구 또는 비강 흡입에 의해 투여될 수 있다. 흡입의 경우에, 화합물은 바람직하게는 미세하게 분할된다. 미세하게 분할된 화합물은 바람직하게는 10 ㎛ 미만의 질량 중간 직경을 가지고, 분산제, 예컨대 C_8-C_{20} 지방 산 또는 그의 염, (예를 들어, 올레산), 담즙산 염, 인지질, 알킬 사카라이드, 과불화되거나 또는 폴리에톡실화된 표면활성제, 또는 다른 제약상 허용되는 분산제의 조력으로 추진제 혼합물 중에 현탁될 수 있다.

본 발명의 화합물은 건조 분말 흡입기에 의해 투여될 수도 있다. 흡입기는 단일 또는 다중 투여 흡입기일 수 있고, 호흡 가동 건조 분말 흡입기일 수 있다.

하나의 가능성은 미세하게 분할된 화합물을 담체 물질, 예를 들어, 모노-, 디- 또는 폴리사카라이드, 당 알콜, 또는 기타 폴리올과 혼합하는 것이다. 적합한 담체는 당, 예를 들어, 락토스, 글루코스, 라피노스, 멜레지토스, 락티톨, 말티톨, 트레할로스, 수크로스, 만니톨; 및 전분이다. 또는, 미세하게 분할된 화합물은 또다른 물질에 의해 코팅될 수 있다. 분말 혼합물은 목적하는 투여량의 활성 화합물을 각각 함유하는 경질 젤라틴 캡슐 내로 분배될 수도 있다.

또다른 가능성은 흡입 과정 동안 파괴되는 구형으로 미세하게 분할된 분말을 프로세싱하는 것이다. 이 구형화된 분말은 예를 들어 투여량 단위를 이 후에 환자에 의해 흡입될 목적하는 투여량으로 계량하는 투르부할러 (등록상표)로서 공지된 다중투여 흡입기의 약물 저장소 내로 충전될 수 있다. 이 시스템으로 활성 화합물을 담체 물질과 함께 또는 없이 환자에게 전달한다.

경구 투여의 경우에, 활성 화합물을 보조제 또는 담체, 예를 들어, 락토스, 사카로스, 소르비톨, 만니톨; 전분, 예를 들어, 감자 전분, 옥수수 전분 또는 아밀로펙틴; 셀룰로스 유도체; 결합제, 예를 들어, 젤라틴 또는 폴리비닐피롤리돈; 및(또는) 윤활제, 예를 들어, 마그네슘 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트, 폴리에틸렌 글리콜, 왁스, 파라핀 등과 혼합하고, 이어서 정제로 압착할 수 있다. 코팅된 정제가 요구되는 경우에, 상기 기재한 바와 같이 제조한 코어를 예를 들어 아라비아 검, 젤라틴, 활석, 이산화티탄 등을 함유할 수 있는 농축 당 용액으로 코팅할 수 있다. 또는, 정제를 쉽게 휘발하는 유기 용매에 용해한 적합한 중합체로 코팅할 수 있다.

연질 젤라틴 캡슐을 제조하는 경우에, 상기 화합물을 예를 들어, 식물성 오일 또는 폴리에틸렌 글리콜과 혼합할 수 있다. 경질 젤라틴 캡슐은 정제에 대해 상기 기재한 부형제를 사용하여 화합물의 과립을 함유할 수 있다. 또한, 약물의 액체 또는 반고형 제제를 경질 젤라틴 캡슐 내에 충전할 수 있다.

경구 투여용 액체 제제는 화합물, 균형된 당, 및 에탄올, 물, 글리세롤 및 프로필렌 글리콜의 혼합물을 함유하는 용액과 같은 시럽 또는 현탁액의 형태일 수 있다. 임의로 상기 액체 제제는 농후제 또는 당업자에게 공지된 기타 부형제로서 착색제, 향미제, 사카린 및(또는) 카르복시메틸셀룰로스를 함유할 수 있다.

본 발명의 화합물은 상기 증상의 치료에 사용되는 다른 화합물과 함께 투여될 수도 있다.

하기 실시예는 설명하기 위함이지 본 발명의 범위를 제한하려는 것이 아니다.

실시예

일반 방법

^{1}H NMR 및 ^{13}C NMR은 바리안 이노바 (Varian *Inova*) 400 MHz 또는 바리안 머큐리-VX (Varian *Mercury*-VX) 300 MHz 기기 상에서 기록하였다. 내부 기준물을 사용하는 사용하는 경우에 클로로포름-*d* (δ_H 7.27 ppm), 디메틸술폭시드-d_6 (δ_H 2.50 ppm), 아세토니트릴-d_3 (δ_H 1.95 ppm) 또는 메탄올-d_4 (δ_H 3.31 ppm)의 중앙 피크를 사용하였다. 저해상도 질량 스펙트럼은 APCI 이온화 챔버를 장착한 아길렌트 (Agilent) 100 LC-MS 시스템 상에서 얻었다. 칼럼 크로마토그래피는 실리카 겔 (0.040-0.063 mm, 머크 (Merck))을 사용하여 수행하였다. 달리 언급하지 않는 한, 출발 물질은 상업적으로 입수가능하였다. 모든 용매 및 시판 시약은 실험실용 등급이고, 수취된 대로 사용하였다. 달리 언급하지 않는 한, 유기 용액은 무수 Na_2SO_4를 사용하여 건조시켰다.

달리 언급하지 않는 한, 하기 방법을 HPLC 및 LC/MS 분석에 대해 사용하였다:

LC/MS-방법 A

기기 아길렌트 1100; 칼럼 워터스 시머트리 (Colums Waters Symmetry) 2.1 x 30 mm; 질량 APCI; 유속 0.7 ml/분; 파장 254 nm; 용매 A: 물 + 0.1% TFA; B: 아세토니트릴 + 0.1% TFA; 구배 15-95%/B 8 분, 95% B 1 분.

LC-방법 B

기기 아길렌트 1100; 칼럼 KR100-5C18 150 x 4.6 mm; 유속 1.0 ml/분; 파장 220 nm; 용매 A: 물 + 0.1% TFA; B: 아세토니트릴 + 0.1% TFA; 구배 20 내지 100%/B 8 분, 100% B 2 분.

하기 약자를 사용한다:

HBTU O-(벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트

HATU O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트

HOBT 1-히드록시벤조트리아졸

HOAT 1-히드록시-7-아자벤조트리아졸

DIEA N,N-디이소프로필에틸아민

NMP 1-N-메틸-2-피롤리디논

THF 테트라히드로푸란

TFA 트리플루오로아세트산

실시예 1 N-(4-클로로벤질)-1-(4-클로로페닐)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

a) 에틸 3-[(4-클로로페닐)아미노]-3-옥소프로파노에이트

표제 화합물을 본질적으로 문헌 [I. V. Ukrainets et al., Tetrahedron, 1994, 50, 10331-10338]에 기재된 바와 같이 제조하였다.

b) 에틸 1-(4-클로로페닐)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복실레이트

에탄올 (10 ml) 중의 에틸 3-[(4-클로로페닐)아미노]-3-옥소프로파노에이트 (1 g, 4 mmol), 4-메톡시-3-부텐-2-온 (0.42 g, 4.2 mmol) 및 나트륨 메톡시드 (0.22 g, 4.1 mmol)의 혼합물을 5 시간 동안 가열 환류시켰다. 냉각 후에, 용매를 증발시켰다. 잔류물을 헵탄/에틸 아세테이트 (1:1 내지 1:5)를 용리액으로서 사용함으로써 실리카 상에서 크로마토그래피하여, 표제 화합물을 수득하였다 (297 mg, 25%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8.17 (1H, d); 7.49 (2H, d); 7.13 (2H, d); 6.21 (1H, d); 4.34 (2H, q); 2.03 (3H, s); 1.35 (3H, t).

c) 1-(4-클로로페닐)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복실산

에틸 1-(4-클로로페닐)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복실레이트 (297 mg, 1.0 mmol)를 1M 수산화나트륨 용액 (6 ml) 및 THF (5 ml)의 혼합물에 용해시켰다. 반응 혼합물을 2.5 시간 동안 실온에서 교반하고, 이어서 5M 염산을 사용하여 pH 2로 산성화시키고, 이어서 디클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기상을 물로 세척하고, 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 표제 화합물을 수득하였다 (268 mg, 100%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8.51 (1H, d); 7.59 (2H, d); 7.18 (2H, d); 6.53 (1H, d); 2.15 (3H, s).

d) N-(4-클로로벤질)-1-(4-클로로페닐)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

NMP (1 ml) 중의 1-(4-클로로페닐)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복실산 (100 mg, 0.38 mmol), HBTU (59 mg, 0.42 mmol), HOBT (64 mg, 0.42 mmol) 및 DIEA (195 ㎕, 1.14 mmol)의 혼합물을 NMP (0.5 ml) 중의 4-클로로벤질아민 (108 mg, 0.76 mmol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 18 시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 분취 HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다 (60 mg, 41%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 9.91 (1H, brs); 8.54 (1H, d); 7.53 (2H, d); 7.24 (4H, s); 7.13 (2H, d); 6.42 (1H, d); 4.53 (2H, d); 2.07 (3H, s).

실시예 1에 기재된 일반 방법을 사용하여, 실시예 1.1 내지 1.27의 화합물을 제조하였다:

실시예 1.1 6-메틸-N-[4-(메틸술포닐)벤질]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 9.96 (1H, t); 8.57 (1H, d); 7.85 (2H, d); 7.80 (1H, d); 7.73 (1H, t); 7.50 (3H, brd); 7.42 (1H, d); 6.46 (1H, d); 4.65 (2H, d); 3.00 (3H, s); 2.07 (3H, s).

실시예 1.2 6-메틸-N-(4-모르폴린-4-일벤질)-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.69 (1H, brt); 8.38 (1H, d); 7.89-7.87 (2H, m); 7.79 (1H, t); 7.70 (1H, d); 7.15 (2H, d); 6.87 (2H, d); 6.62 (1H, d); 4.36 (2H, d); 3.72-3.69 (4H, m) 3.05-3.03; (4H, m); 2.00 (3H, s).
APCI-MS m/z: 472 [MH^+].

실시예 1.3 6-메틸-N-[4-(메틸술포닐)페닐]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 12.00 (1H, s); 8.66 (1H, d); 7.92-7.85 (5H, m); 7.79 (1H, t); 7.56 (1H, s); 7.49 (1H, d); 6.55 (1H, d); 3.04 (3H, s); 2.13 (3H, s).
APCI-MS m/z: 451[MH^+].

실시예 1.4 N-[4-(디메틸아미노)벤질]-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 9.67 (1H, brs); 8.57 (1H, d); 7.78 (1H, d); 7.71 (1H, t); 7.49 (1H, s); 7.41 (1H, d); 7.21 (2H, brd); 6.72 (2H, brs); 6.43 (1H, d); 4.50 (2H, d); 2.91 (6H, s); 2.05 (3H, s).

실시예 1.5 N-[4-(아미노술포닐)벤질]-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.89 (1H, brs); 8.37 (1H, d); 7.91 (1H, s); 7.89 (1H, d); 7.80 (1H, t); 7.75 (2H, d); 7.72 (1H, d); 7.45 (2H, d); 7.27 (2H, s); 6.62 (1H, d); 4.54 (2H, s); 2.02 (3H, s).

실시예 1.6 N-(4-메톡시벤질)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 9.72 (1H, brs); 8.59 (1H, d); 7.79 (1H, d); 7.72 (1H, t); 7.49 (1H, s); 7.42 (1H, d); 7.24 (2H, d); 6.82 (2H, d); 6.44 (1H, d); 4.52 (2H, d); 3.76 (3H, s); 2.05 (3H, s).

실시예 1.7 N-벤질-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 9.85 (1H, brs); 8.62 (1H, d); 7.81 (1H, d); 7.74 (1H, t); 7.52 (1H, s); 7.44 (1H, d); 7.36-7.21 (5H, m); 6.47 (1H, d); 4.61 (2H, d); 2.08 (3H, s).

실시예 1.8 N-(4-클로로벤질)-1-(2-플루오로-5-메틸페닐)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8.48 (1H, d); 7.40-7.36 (1H, m); 7.30 (4H, s); 7.25 (1H, t); 7.19 (1H, dd); 6.62 (1H, d); 4.56 (2H, q); 2.39 (3H, s); 2.13 (3H, s).

실시예 1.9 N-(3-클로로벤질)-1-(2-플루오로-5-메틸페닐)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8.48 (1H, d); 7.40-7.36 (1H, m); 7.33-7.32 (1H, m); 7.29-7.22 (4H, m); 7.20 (1H, dd); 6.62 (1H, d); 4.57 (2H, q); 2.39 (3H, s); 2.13 (3H, s).

실시예 1.10 1-(2-플루오로-5-메틸페닐)-N-(4-메톡시벤질)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8.48 (1H, d); 7.40-7.36 (1H, m); 7.27-7.21 (3H, m); 7.02 (1H, dd); 6.86 (2H, d); 6.62 (1H, d); 4.50 (2H, q); 3.75 (3H, s); 2.39 (3H, s); 2.12 (3H, s).
APCI-MS m/z: 381 [MH^+].

실시예 1.11 N-(4-메톡시벤질)-1-(3-메톡시페닐)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 9.86 (1H, brs); 8.54 (1H, d); 7.45 (1H, t); 7.23 (2H, d); 7.04-7.01 (1H, m); 6.80 (2H, d); 6.78-6.75 (1H, m); 6.70 (1H, t); 6.39 (1H, d); 4.51 (2H, d); 3.82 (3H, s); 3.76 (3H, s); 2.09 (3H, s).
APCI-MS m/z: 379 [MH^+].

실시예 1.12 N-(3-클로로벤질)-1-(3-메톡시페닐)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 10.00 (1H, brs); 8.55 (1H, d); 7.47 (1H, t); 7.30 (1H, brs); 7.19 (3H, brs); 7.05-7.01 (1H, m); 6.80-6.75 (1H, m); 6.72 (1H, t); 6.41 (1H, d); 4.55 (2H, d); 3.83 (3H, s); 2.11 (3H, s).

실시예 1.13 N-(4-클로로벤질)-1-(3-메톡시페닐)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 10.00 (1H, brs); 8.56 (1H, d); 7.48 (1H, t); 7.28 (4H, s); 7.07-7.03 (1H, m); 6.81-6.77 (1H, m); 6.73 (1H, t); 6.41 (1H, d); 4.56 (2H, d); 3.85 (3H, s); 2.12 (3H, s).

실시예 1.14 N-[4-(아미노술포닐)벤질]-1-(3-클로로페닐)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 9.99 (1H, t); 8.55 (1H, d); 7.84 (2H, d); 7.53-7.49 (2H, m); 7.46 (1H, d); 7.25-7.24 (1H, m); 7.14-7.10 (1H, m); 6.44 (1H, d); 4.72 (2H, brs); 4.64 (2H, d); 2.10 (3H, s).

실시예 1.15 N-(4-클로로벤질)-1-(3-클로로-4-메틸페닐)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 9.93 (1H, brs); 8.56 (1H, d); 7.44 (1H, d); 7.28 (4H, s); 7.24 (1H, d); 7.03 (1H, dd); 6.43 (1H, d); 4.56 (2H, d); 2.46 (3H, s); 2.12 (3H, s).

실시예 1.16 1-(3-클로로-4-메틸페닐)-N-(4-메톡시벤질)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 9.80 (1H, brs); 8.54 (1H, d); 7.40 (1H, d); 7.23 (2H, d); 7.20 (1H, d); 7.00 (1H, dd); 6.81 (2H, d); 6.39 (1H, d); 4.51 (2H, d); 3.76 (3H, s); 2.43 (3H, s); 2.09 (3H, s).

실시예 1.17 N-(4-클로로벤질)-1-(2,3-디메틸페닐)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 10.04 (1H, brs); 8.58 (1H, d); 7.31-7.24 (6H, m); 6.96-6.94 (1H, m); 6.45 (1H, d); 4.63-4.50 (2H, m); 2.38 (3H, s); 2.03 (3H, s); 1.95 (3H, s).

실시예 1.18 N-(4-클로로벤질)-1-(3-클로로-4-플루오로페닐)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 9.83 (1H, brs); 8.57 (1H, d); 7.38-7.32 (2H, m); 7.27 (4H, s); 7.15-7.11 (1H, m); 6.45 (1H, d); 4.57 (2H, d); 2.12 (3H, s).
APCI-MS m/z: 405.1, 407 [MH^+].

실시예 1.19 1-(3-클로로-4-플루오로페닐)-N-(4-메톡시벤질)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 9.72 (1H, brs); 8.58 (1H, d); 7.39-7.31 (2H, m); 7.26 (2H, d); 7.14-7.10 (1H, m); 6.84 (2H, d); 6.43 (1H, d); 4.54 (2H, d); 3.79 (3H, s); 2.11 (3H, s).

실시예 1.20 N-(4-클로로벤질)-1-(3-에틸페닐)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 10.03 (1H, brs); 8.56 (1H, d); 7.49 (1H, t); 7.36 (1H, d); 7.28 (4H, s); 7.02 (2H, d); 6.42 (1H, d); 4.61-4.50 (2H, m); 2.75 (2H, q); 2.09 (3H, s); 1.29 (3H, t).

실시예 1.21 1-(3-브로모페닐)-N-(4-클로로벤질)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 9.86 (1H, brs); 8.55 (1H, d); 7.67-7.64 (1H, m); 7.45 (1H, t); 7.39 (1H, t); 7.25 (4H, s); 7.17-7.15 (1H, m); 6.42 (1H, d); 4.54 (2H, d); 2.09 (3H, s).
APCI-MS m/z: 431.1, 433 [MH^+].

실시예 1.22 1-(3-브로모페닐)-N-(4-메톡시벤질)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 9.74 (1H, brs); 8.55 (1H, d); 7.65-7.63 (1H, m); 7.44 (1H, t); 7.38 (1H, t); 7.23 (2H, d); 7.16-7.14 (1H, m); 6.81 (2H, d); 6.40 (1H, d); 4.52 (2H, d); 3.76 (3H, s); 2.07 (3H, s).

실시예 1.23 N-(2,3-디히드로-1-벤조푸란-5-일메틸)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 9.70 (1H, brs); 8.59 (1H, d); 7.79 (1H, d); 7.73 (1H, t); 7.50 (1H, s); 7.43 (1H, d); 7.17 (1H, s); 7.05 (1H, d); 6.69 (1H, d); 6.44 (1H, d); 4.56-4.50 (4H, m); 3.16 (2H, t); 2.06 (3H, s).
APCI-MS m/z: 429 [MH^+].

실시예 1.24 6-메틸-2-옥소-N-[3-(2-옥소피롤리딘-1-일)프로필]-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 9.55 (1H, brs); 8.55 (1H, d); 7.82 (1H, d); 7.75 (1H, t); 7.52 (1H, s); 7.45 (1H, d); 6.45 (1H, d); 3.44-3.33 (6H, m); 2.38 (2H, t); 2.05-1.98 (2H, m); 2.08 (3H, s); 1.86-1.79 (2H, m).
APCI-MS m/z: 422 [MH^+].

실시예 1.25 N-(4-브로모벤질)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 9.84 (1H, brs); 8.58 (1H, d); 7.81 (1H, d); 7.73 (1H, t); 7.51 (1H, s); 7.43 (1H, d); 7.41 (2H, d); 7.20 (2H, d); 6.46 (1H, d); 4.59-4.49 (2H, m); 2.08 (3H, s).
APCI-MS m/z: 465.1, 467 [MH^+].

실시예 1.26 N-(4-클로로페닐)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 407 [MH^+].

실시예 1.27 6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 297 [MH^+].

실시예 2 N-(4-메톡시벤질)-6-메틸-2-옥소-1-페닐-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

a) 6-메틸-2-옥소-1-페닐-1,2-디히드로피리딘-3-카르보니트릴

디에틸렌글리콜 모노메틸에테르 중의 시아노아세트아닐리드 (0.80 g, 5 mmol), 4-메톡시-3-부텐-2-온 (1 g, 10 mmol) 및 1,4-디아자비시클로[2,2,2]옥탄 (0.55 g, 5 mmol)의 혼합물을 125 ℃로 5 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄 (100 ml)과 2M 염산 (100 ml) 사이에서 분배하였다. 유기층을 분리하고, 물로 세척하고, 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 헵탄/에틸 아세테이트 (1:1)를 용리액으로서 사용함으로써 실리카 상에서 크로마토그래피하여 표제 화합물을 수득하였다 (660 mg, 63%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.78 (1H, d); 7.52 (3H, m); 7.17 (2H, dd); 6.22 (1H, d); 2.06 (3H, s).

b) 6-메틸-2-옥소-1-페닐-1,2-디히드로피리딘-3-카르복실산

6-메틸-2-옥소-1-페닐-1,2-디히드로피리딘-3-카르보니트릴 (300 mg, 1.4 mmol)을 2.5M 황산 (10 ml)에서 용해시켰다. 혼합물을 100 ℃로 16 시간 동안 가열하였다. 냉각 후에, 용액을 물에 붓고, 5M 수산화나트륨 용액로 알칼리화시켰다. 수상을 디클로로메탄으로 세척하고, 이어서 2M 염산으로 pH 2 내지 3으로 산성화시켰다. 산성화된 수상을 디클로로메탄으로 추출하고, 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 표제 화합물을 수득하였다 (300 mg, 92%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 13.96 (1H, s); 8.50 (1H, d); 7.59 (3H, m); 7.23 (2H, dd); 6.53 (1H, d); 2.13 (3H, s).

c) N-(4-메톡시벤질)-6-메틸-2-옥소-1-페닐-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

표제 화합물을 실시예 1 단계 (d)에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 6-메틸-2-옥소-1-페닐-1,2-디히드로피리딘-3-카르복실산 및 4-메톡시벤질아민으로부터 제조하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 9.87 (1H, brs); 8.56 (1H, brd); 7.52 (3H, m); 7.23 (2H, d); 7.18 (2H, d); 6.79 (2H, d); 6.40 (1H, d); 4.51 (2H, d); 3.75 (3H, s); 2.04 (3H, s).

실시예 2.1 내지 2.174의 화합물을 실시예 1 또는 2에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 2.1 N-(4-클로로벤질)-6-메틸-2-옥소-1-페닐-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 9.96 (1H, s); 8.54 (1H, d); 7.54 (3H, m); 7.23 (4H, s); 7.18 (2H, d); 6.41 (1H, d); 4.54 (2H, d); 2.06 (3H, s).

실시예 2.2 N-(4-클로로벤질)-1-(3,5-디메틸페닐)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 10.01 (1H, brs); 8.52 (1H, d); 7.23 (4H, s); 7.11 (1H, s); 6.78 (2H, s); 6.38 (1H, d); 4.53 (2H, d); 2.36 (6H, s); 2.07 (3H, s).

실시예 2.3 N-[4-(아미노술포닐)벤질]-1-(3,5-디메틸페닐)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 10.14 (1H, brs); 8.51 (1H, d); 7.82 (2H, d); 7.45 (2H, d); 7.12 (1H, s); 6.79 (2H, s); 6.41 (1H, d); 4.72 (2H, s); 4.62 (2H, d); 2.36 (6H, s); 2.09 (3H, s).

실시예 2.4 1-(3,5-디메틸페닐)-N-(4-메톡시벤질)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 9.90 (1H, brs); 8.54 (1H, d); 7.24 (2H, s); 7.11 (1H, s); 6.81 (2H, d); 6.79 (2H, s); 6.38 (1H, d); 4.52 (2H, d); 3.77 (3H, s); 2.37 (6H, s); 2.07 (3H, s).

실시예 2.5 N-벤질-1-(3,5-디메틸페닐)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 9.98 (1H, brs); 8.57 (1H, d); 7.36-7.19 (5H, m); 7.13 (1H, s); 6.82 (2H, s); 6.41 (1H, d); 4.61 (2H, d); 2.39 (6H, s); 2.10 (3H, s).

실시예 2.6 N-(4-클로로벤질)-6-메틸-1-(3-메틸페닐)-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8.46 (1H, d); 7.47 (1H, t); 7.36 (1H, d); 7.30 (4H, s); 7.10 (1H, s); 7.06 (1H, d); 6.60 (1H, d); 4.56 (2H, s); 2.42 (3H, s); 2.09 (3H, s).
APCI-MS m/z: 367 [MH^+].

실시예 2.7 N-(4-메톡시벤질)-6-메틸-1-(3-메틸페닐)-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8.45 (1H, d); 7.44 (1H, t); 7.33 (1H, d); 7.22 (2H, d); 7.07 (1H, s); 7.03 (1H, d); 6.84 (2H, d); 6.58 (1H, d); 4.49 (2H, s); 3.74 (3H, s); 2.41 (3H, s); 2.07 (3H, s).
APCI-MS m/z: 363 [MH^+].

실시예 2.8 N-(3-클로로벤질)-6-메틸-1-(3-메틸페닐)-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8.46 (1H, d); 7.46 (1H, t); 7.35 (1H, d); 7.32-7.21 (4H, m); 7.10 (1H, s); 7.06 (1H, d); 6.60 (1H, d); 4.56 (2H, s); 2.42 (3H, s); 2.09 (3H, s).

실시예 2.9 N-(4-클로로벤질)-1-(3-클로로페닐)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.86 (1H, t); 8.35 (1H, d); 7.59-7.58 (3H, m); 7.39-7.29 (5H, m); 6.60 (1H, d); 4.46 (2H, d); 2.04 (3H, s).
APCI-MS m/z: 387.1, 389 [MH^+].

실시예 2.10 N-(3-클로로벤질)-1-(3-클로로페닐)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.88 (1H, t); 8.36 (1H, d); 7.59-7.58 (3H, m); 7.39-7.32 (4H, m); 7.25 (1H, d); 6.60 (1H, d); 4.48 (2H, d); 2.04 (3H, s).
APCI-MS m/z: 387.1, 389 [MH^+].

실시예 2.11 1-(3-클로로페닐)-N-(4-메톡시벤질)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.73 (1H, t); 8.34 (1H, d); 7.56 (2H, d); 7.34-7.31 (1H, m); 7.19 (2H, d); 6.85 (2H, d); 6.58 (1H, d); 6.60 (1H, d); 4.38 (2H, d); 3.69 (3H, s); 2.01 (3H, s).
APCI-MS m/z: 383 [MH^+].

실시예 2.12 메틸 4-[({[1-(3-클로로페닐)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일]카르보닐}아미노)메틸]벤조에이트

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.92 (1H, t); 8.36 (1H, d); 7.91 (2H, d); 7.60-7.58 (3H, m); 7.41 (2H, d); 7.38-7.35 (1H, m); 6.60 (1H, d); 4.56 (2H, d); 3.83 (3H, s); 2.04 (3H, s).
APCI-MS m/z: 411 [MH^+].

실시예 2.13 4-[({[1-(3-클로로페닐)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일]카르보닐}아미노)메틸]벤조산

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 12.82 (1H, brs); 9.91 (1H, t); 8.36 (1H, d); 7.88 (2H, d); 7.59-7.58 (3H, m); 7.39 (2H, d); 7.38-7.35 (1H, m); 6.60 (1H, d); 4.55 (2H, d); 2.04 (3H, s).
APCI-MS m/z: 397 [MH^+].

실시예 2.14 1-(3-시아노페닐)-N-(시클로헥실메틸)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 350 [MH^+].

실시예 2.15 1-(3-시아노페닐)-N-(2-푸릴메틸)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 334 [MH^+].

실시예 2.16 1-(3-시아노페닐)-6-메틸-2-옥소-N-(피리딘-3-일메틸)-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 345 [MH^+].

실시예 2.17 N-벤질-1-(3-시아노페닐)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 344 [MH^+].

실시예 2.18 1-(3-시아노페닐)-N-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 370 [MH^+].

실시예 2.19 1-(3-시아노페닐)-N-(2-메톡시벤질)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 374 [MH^+].

실시예 2.20 1-(3-시아노페닐)-6-메틸-2-옥소-N-(3,4,5-트리메톡시벤질)-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 434 [MH^+].

실시예 2.21 1-(3-시아노페닐)-N-(2,5-디메톡시벤질)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 404 [MH^+].

실시예 2.22 1-(3-시아노페닐)-N-(3,4-디메톡시벤질)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 404 [MH^+].

실시예 2.23 1-(3-시아노페닐)-N-[(1-에틸피롤리딘-2-일)메틸]-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 365 [MH^+].

실시예 2.24 N-(4-클로로벤질)-1-(3-시아노페닐)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 378 [MH^+].

실시예 2.25 1-(3-시아노페닐)-N-(4-메톡시벤질)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 374 [MH^+].

실시예 2.26 N-(3-클로로벤질)-1-(3-시아노페닐)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 378 [MH^+].

실시예 2.27 1-(3-시아노페닐)-6-메틸-2-옥소-N-(티엔-2-일메틸)-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 350 [MH^+].

실시예 2.28 1-(3-시아노페닐)-N-(시클로프로필메틸)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 308 [MH^+].

실시예 2.29 1-(3-시아노페닐)-N-(3-메톡시벤질)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 374 [MH^+].

실시예 2.30 1-(3-시아노페닐)-6-메틸-2-옥소-N-(피리딘-4-일메틸)-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 345 [MH^+].

실시예 2.31 1-(3-시아노페닐)-N-[2-(3,4-디메톡시페닐)에틸]-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 417 [MH^+].

실시예 2.32 1-(3-시아노페닐)-6-메틸-N-[2-(1-메틸피롤리딘-2-일)에틸]-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 365 [MH^+].

실시예 2.33 N-[2-(3-클로로페닐)에틸]-1-(3-시아노페닐)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 392 [MH^+].

실시예 2.34 1-(3-시아노페닐)-6-메틸-2-옥소-N-(2-피리딘-2-일에틸)-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 359 [MH^+].

실시예 2.35 N-[2-(4-클로로페닐)에틸]-1-(3-시아노페닐)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 392 [MH^+].

실시예 2.36 1-(3-시아노페닐)-N-[2-(2-메톡시페닐)에틸]-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 388 [MH^+].

실시예 2.37 N-[2-(2-클로로페닐)에틸]-1-(3-시아노페닐)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 392 [MH^+].

실시예 2.38 1-(3-시아노페닐)-N-[2-(3-메톡시페닐)에틸]-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 388 [MH^+].

실시예 2.39 1-(3-시아노페닐)-N-[2-(4-플루오로페닐)에틸]-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 376 [MH^+].

실시예 2.40 1-(3-시아노페닐)-N-[2-(2,4-디클로로페닐)에틸]-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 426 [MH^+].

실시예 2.41 1-(3-시아노페닐)-N-[2-(3-플루오로페닐)에틸]-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 376 [MH^+].

실시예 2.42 1-(3-시아노페닐)-N-[2-(2-플루오로페닐)에틸]-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 376 [MH^+].

실시예 2.43 1-(3-시아노페닐)-N-(2-시클로헥스-1-엔-1-일에틸)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 362 [MH^+].

실시예 2.44 N-[2-(4-브로모페닐)에틸]-1-(3-시아노페닐)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 438 [MH^+].

실시예 2.45 N-(3-브로모벤질)-1-(3-시아노페닐)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 424 [MH^+].

실시예 2.46 N-(4-브로모벤질)-1-(3-시아노페닐)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 424 [MH^+].

실시예 2.47 N-(2-브로모벤질)-1-(3-시아노페닐)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 424 [MH^+].

실시예 2.48 1-(3-시아노페닐)-N-(3,4-디히드로-2H-피란-2-일메틸)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 350 [MH^+].

실시예 2.49 1-(3-시아노페닐)-6-메틸-N-(4-메틸벤질)-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 358 [MH^+].

실시예 2.50 1-(3-시아노페닐)-6-메틸-N-(1-나프틸메틸)-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 394 [MH^+].

실시예 2.51 1-(3-시아노페닐)-N-(2-에톡시벤질)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 388 [MH^+].

실시예 2.52 1-(3-시아노페닐)-6-메틸-N-[4-(메틸술포닐)벤질]-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 422 [MH^+].

실시예 2.53 1-(3-시아노페닐)-6-메틸-N-(3-메틸벤질)-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 358 [MH^+].

실시예 2.54 1-(3-시아노페닐)-N-(4-플루오로벤질)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 362 [MH^+].

실시예 2.55 N-(1,3-벤조디옥솔-5-일메틸)-1-(3-시아노페닐)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 388 [MH^+].

실시예 2.56 1-(3-시아노페닐)-N-(2,4-디클로로벤질)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 412 [MH^+].

실시예 2.57 1-(3-시아노페닐)-6-메틸-N-(2-메틸벤질)-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 358 [MH^+].

실시예 2.58 1-(3-시아노페닐)-N-(3,4-디플루오로벤질)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 380 [MH^+].

실시예 2.59 1-(3-시아노페닐)-N-(3,4-디클로로벤질)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 412 [MH^+].

실시예 2.60 1-(3-시아노페닐)-6-메틸-N-[(5-메틸-2-푸릴)메틸]-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 348 [MH^+].

실시예 2.61 1-(3-시아노페닐)-6-메틸-2-옥소-N-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-1-일-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 384 [MH^+].

실시예 2.62 1-(3-시아노페닐)-N-(2,3-디메톡시벤질)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 404 [MH^+].

실시예 2.63 1-(3-시아노페닐)-N-(3,5-디메톡시벤질)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 404 [MH^+].

실시예 2.64 1-(3-시아노페닐)-N-[1-(4-플루오로페닐)에틸]-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 376 [MH^+].

실시예 2.65 N-[1-(4-클로로페닐)에틸]-1-(3-시아노페닐)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 392 [MH^+].

실시예 2.66 1-(3-시아노페닐)-N-(2,5-디플루오로벤질)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 380 [MH^+].

실시예 2.67 1-(3-시아노페닐)-N-(2,3-디히드로-1-벤조푸란-5-일메틸)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 386 [MH^+].

실시예 2.68 메틸 4-[({[1-(3-시아노페닐)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일]카르보닐}아미노)메틸]벤조에이트

APCI-MS m/z: 402 [MH^+].

실시예 2.69 1-(3-시아노페닐)-6-메틸-2-옥소-N-(4-페녹시벤질)-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 436 [MH^+].

실시예 2.70 1-(3-시아노페닐)-N-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 370 [MH^+].

실시예 2.71 1-(3-시아노페닐)-6-메틸-2-옥소-N-(티엔-3-일메틸)-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 350 [MH^+].

실시예 2.72 1-(3-시아노페닐)-6-메틸-N-[(5-메틸이속사졸-3-일)메틸]-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 349 [MH^+].

실시예 2.73 1-(3-시아노페닐)-N-[(2,5-디메틸-3-푸릴)메틸]-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 362 [MH^+].

실시예 2.74 1-(3-시아노페닐)-N-(3-푸릴메틸)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 334 [MH^+].

실시예 2.75 1-(3-시아노페닐)-6-메틸-2-옥소-N-[4-(1H-피라졸-1-일)벤질]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 410 [MH^+].

실시예 2.76 1-(3-시아노페닐)-6-메틸-2-옥소-N-(4-티엔-2-일벤질)-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 426 [MH^+].

실시예 2.77 N-[4-(아미노술포닐)벤질]-1-(3-시아노페닐)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 423 [MH^+].

실시예 2.78 N-[2-(1,3-벤조디옥솔-5-일)에틸]-1-(3-시아노페닐)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 402 [MH^+].

실시예 2.79 1-(3-시아노페닐)-6-메틸-2-옥소-N-(2-티엔-2-일에틸)-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 364 [MH^+].

실시예 2.80 1-(3-시아노페닐)-N-[2-(2,4-디메틸페닐)에틸]-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 386 [MH^+].

실시예 2.81 1-(3-시아노페닐)-6-메틸-N-[2-(4-메틸페닐)에틸]-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 372 [MH^+].

실시예 2.82 N-{2-[4-(아미노술포닐)페닐]에틸}-1-(3-시아노페닐)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 437 [MH^+].

실시예 2.83 1-(3-시아노페닐)-6-메틸-2-옥소-N-[(1S)-1-페닐에틸]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 358 [MH^+].

실시예 2.84 N-(시클로헥실메틸)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 393 [MH^+].

실시예 2.85 N-(2-푸릴메틸)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 377 [MH^+].

실시예 2.86 6-메틸-2-옥소-N-(피리딘-3-일메틸)-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 388 [MH^+].

실시예 2.87 N-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 413 [MH^+].

실시예 2.88 N-(2-메톡시벤질)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 417 [MH^+].

실시예 2.89 6-메틸-2-옥소-N-(테트라히드로푸란-2-일메틸)-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 381 [MH^+].

실시예 2.90 6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-N-(3,4,5-트리메톡시벤질)-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 477 [MH^+].

실시예 2.91 N-(3-플루오로벤질)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 405 [MH^+].

실시예 2.92 N-(2,5-디메톡시벤질)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 447 [MH^+].

실시예 2.93 N-[(1-에틸피롤리딘-2-일)메틸]-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 408 [MH^+].

실시예 2.94 N-(2-클로로벤질)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 421 [MH^+].

실시예 2.95 N-(4-클로로벤질)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 421 [MH^+].

실시예 2.96 N-(3-클로로벤질)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 421 [MH^+].

실시예 2.97 6-메틸-2-옥소-N-(티엔-2-일메틸)-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 393 [MH^+].

실시예 2.98 N-(시클로프로필메틸)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 351 [MH^+].

실시예 2.99 N-(3-메톡시벤질)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 417 [MH^+].

실시예 2.100 6-메틸-2-옥소-N-(피리딘-4-일메틸)-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 388 [MH^+].

실시예 2.101 N-[2-(3,4-디메톡시페닐)에틸]-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 461 [MH^+].

실시예 2.102 N-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 431 [MH^+].

실시예 2.103 6-메틸-2-옥소-N-(2-페닐에틸)-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 401 [MH^+].

실시예 2.104 6-메틸-N-[2-(1-메틸피롤리딘-2-일)에틸]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 408 [MH^+].

실시예 2.105 N-[2-(3-클로로페닐)에틸]-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 435 [MH^+].

실시예 2.106 6-메틸-2-옥소-N-(2-피리딘-2-일에틸)-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 402 [MH^+].

실시예 2.107 N-[2-(2-메톡시페닐)에틸]-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 431 [MH^+].

실시예 2.108 N-[2-(2-클로로페닐)에틸]-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 435 [MH^+].

실시예 2.109 N-[2-(3-메톡시페닐)에틸]-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 431 [MH^+].

실시예 2.110 N-[2-(4-플루오로페닐)에틸]-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 419 [MH^+].

실시예 2.111 N-[2-(2,4-디클로로페닐)에틸]-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 469 [MH^+].

실시예 2.112 N-[2-(3-플루오로페닐)에틸]-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z:419 [MH^+].

실시예 2.113 N-[2-(2-플루오로페닐)에틸]-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 418 [MH^+].

실시예 2.114 N-(2-시클로헥스-1-엔-1-일에틸)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 405 [MH^+].

실시예 2.115 N-[2-(4-브로모페닐)에틸]-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 481 [MH^+].

실시예 2.116 6-메틸-2-옥소-N-[(1S)-1-페닐에틸]-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 401 [MH^+].

실시예 2.117 N-(3-브로모벤질)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 467 [MH^+].

실시예 2.118 N-(4-브로모벤질)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 467 [MH^+].

실시예 2.119 N-(2-브로모벤질)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 467 [MH^+].

실시예 2.120 N-(3,4-디히드로-2H-피란-2-일메틸)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 393 [MH^+].

실시예 2.121 6-메틸-N-(4-메틸벤질)-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 401 [MH^+].

실시예 2.122 6-메틸-N-(1-나프틸메틸)-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 437 [MH^+].

실시예 2.123 N-(2-에톡시벤질)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 431 [MH^+].

실시예 2.124 6-메틸-N-(3-메틸벤질)-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 401 [MH^+].

실시예 2.125 N-(4-플루오로벤질)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 405 [MH^+].

실시예 2.126 N-(1,3-벤조디옥솔-5-일메틸)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 431 [MH^+].

실시예 2.127 N-(2,4-디클로로벤질)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 456 [MH^+].

실시예 2.128 6-메틸-N-(2-메틸벤질)-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 401 [MH^+].

실시예 2.129 N-(3,4-디플루오로벤질)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 423 [MH^+].

실시예 2.130 N-(2-플루오로벤질)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 405 [MH^+].

실시예 2.131 N-(2-클로로-4-플루오로벤질)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 439 [MH^+].

실시예 2.132 N-(3,4-디클로로벤질)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 456 [MH^+].

실시예 2.133 6-메틸-N-[(5-메틸-2-푸릴)메틸]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 391 [MH^+].

실시예 2.134 6-메틸-2-옥소-N-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-1-일-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 427 [MH^+].

실시예 2.135 N-(2,3-디메톡시벤질)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 447 [MH^+].

실시예 2.136 N-[1-(4-클로로페닐)에틸]-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 434 [MH^+].

실시예 2.137 N-(2,5-디플루오로벤질)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 423 [MH^+].

실시예 2.138 메틸 4-{[({6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-일}카르보닐)아미노]메틸}벤조에이트

APCI-MS m/z: 445 [MH^+].

실시예 2.139 6-메틸-2-옥소-N-(4-페녹시벤질)-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 479 [MH^+].

실시예 2.140 N-[(2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메틸]-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 411 [MH^+].

실시예 2.141 6-메틸-N-[(5-메틸이속사졸-3-일)메틸]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 392 [MH^+].

실시예 2.142 N-[(2,5-디메틸-3-푸릴)메틸]-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 405 [MH^+].

실시예 2.143 N-(3-푸릴메틸)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 377 [MH^+].

실시예 2.144 6-메틸-2-옥소-N-[4-(1H-피라졸-1-일)벤질]-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 453 [MH^+].

실시예 2.145 6-메틸-2-옥소-N-(4-티엔-2-일벤질)-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 469 [MH^+].

실시예 2.146 N-[2-(1,3-벤조디옥솔-5-일)에틸]-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 445 [MH^+].

실시예 2.147 6-메틸-2-옥소-N-(2-티엔-2-일에틸)-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 407 [MH^+].

실시예 2.148 N-[2-(4-Tert-부틸페닐)에틸]-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 457 [MH^+].

실시예 2.149 6-메틸-N-[2-(4-메틸페닐)에틸]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 415 [MH^+].

실시예 2.150 N-{2-[4-(아미노술포닐)페닐]에틸}-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 480 [MH^+].

실시예 2.151 6-메틸-2-옥소-N-[(1R)-1-페닐에틸]-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 401 [MH^+].

실시예 2.152 3-{[4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일]카르보닐}-6-메틸-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]피리딘-2(1H)-온

APCI-MS m/z: 472 [MH^+].

실시예 2.153 N-[(4-시아노시클로헥실)메틸]-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 418 [MH^+].

실시예 2.154 3-{[4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-일]카르보닐}-6-메틸-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]피리딘-2(1H)-온

APCI-MS m/z: 460 [MH^+].

실시예 2.155 N-[2-(4'-플루오로-1,1'-비페닐-4-일)에틸]-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 495 [MH^+].

실시예 2.156 N-(2-히드록시-1-페닐에틸)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 417 [MH^+].

실시예 2.157 6-메틸-2-옥소-N-[(2R)-2-페닐시클로프로필]-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 413 [MH^+].

실시예 2.158 N-[1-(4-클로로벤질)피페리딘-4-일]-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 504 [MH^+].

실시예 2.159 6-메틸-N-(2-모르폴린-4-일에틸)-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 410 [MH^+].

실시예 2.160 N-[2-(4-클로로페닐)에틸]-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 435 [MH^+].

실시예 2.161 N-(2-히드록시-2-페닐에틸)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 417 [MH^+].

실시예 2.162 N-시클로펜틸-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 365 [MH^+].

실시예 2.163 N-[2-(1H-이미다졸-4-일)에틸]-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 391 [MH^+].

실시예 2.164 N-(3,5-디메톡시벤질)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 447 [MH^+].

실시예 2.165 N-(4-히드록시시클로헥실)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 395 [MH^+].

실시예 2.166 6-메틸-2-옥소-N-(2-피리딘-2-일에틸)-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 402 [MH^+].

실시예 2.167 6-메틸-2-옥소-N-1H-1,2,4-트리아졸-3-일-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 364 [MH^+].

실시예 2.168 N-[1-(히드록시메틸)-2-메틸프로필]-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 383 [MH^+].

실시예 2.169 3-{[3-(3,4-디클로로페녹시)피롤리딘-1-일]카르보닐}-6-메틸-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]피리딘-2(1H)-온

APCI-MS m/z: 512 [MH^+].

실시예 2.170 6-메틸-2-옥소-N-(피리딘-3-일메틸)-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 388 [MH^+].

실시예 2.171 N-(2-메톡시에틸)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 355 [MH^+].

실시예 2.172 N-(2-히드록시프로필)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 355 [MH^+].

실시예 2.173 에틸 4-[({6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-일}카르보닐)아미노]피페리딘-1-카르복실레이트

APCI-MS m/z: 452 [MH^+].

실시예 2.174 N-[3-(1H-이미다졸-1-일)프로필]-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 405 [MH^+].

실시예 3 N-(4-클로로벤질)-1-(3-메틸페닐)-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

a) 디에틸 [3-에톡시프로프-2-에닐리덴]말로네이트

디에틸 말로네이트 (160 g, 1.0 mol)를 1,1,3,3-테트라에톡시프로판 (330 g, 1.5 mol), 아세트산 무수물 (306 g, 2.0 mol) 및 염화아연 (10 g, 0.073 mol)의 교반 환류 용액에 30 분에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 1 시간 동안 가열하고, 딘-스타르크 (Dean-Stark) 기기를 연결한 후에, 저비점 성분을 증류해냈다. 추가 아세트산 무수물 (150 ml)을 첨가하고, 환류를 1 시간 동안 지속하였다. 반응 혼합물을 증류시켜 표제 화합물을 황색 오일로서 수득하였다 (182 g, 75%) (0.8 mm Hg에서의 비점 139 내지 143 ℃).

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.38 (1H, d, J=12.1 Hz); 7.04 (1H, d, J=12.2 Hz); 6.19 (1H, t, J=12.1 Hz); 4.27 (2H, q); 4.21 (2H, q); 3.96 (2H, q); 1.36-1.24 (9H, m).

b) 디에틸 {3-[(3-메틸페닐)아미노]프로프-2-에닐리덴}말로네이트

디에틸 [3-에톡시프로프-2-에닐리덴]말로네이트 (9.7 g, 40 mmol) 및 m-툴루이딘 (4.3 g, 40 mmol)을 에탄올 (150 ml)에 용해하고, 실온에서 3 일 동안 교반하였다. 용매를 증발시켰다. 헵탄/에틸 아세테이트 (4:1)를 용리액으로서 사용하여 실리카 상에서 칼럼 크로마토그래피함으로써 표제 화합물을 오일로서 수득하고, 이는 2 일 동안 정치시킨 후에 고체화되었다 (10 g, 83%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.65 (1H, d, J=12.4 Hz); 7.39 (2H, brd, J=7.7 Hz); 7.19 (1H, t, J=7.7 Hz); 6.85 (1H, d, J=7.7 Hz); 6.75 (1H, s); 6.73 (1H, d, J=6.5 Hz); 6.46 (1H, m, J=12.4, 6.5 Hz); 4.32 (2H, q); 4.25 (2H, q); 2.35 (3H, s); 1.36 (3H, t) 1.33 (3H, t). ·
APCI-MS m/z: 304 [MH^+].

c) 1-(3-메틸페닐)-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복실산

디에틸 {3-[(3-메틸페닐)아미노]프로프-2-에닐리덴}말로네이트 (10 g, 33 mmol)를 2M 수산화나트륨 용액 (100 ml)과 혼합하고, 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출 (세척)하고, 수상을 염산으로 pH 3 내지 4로 산성화시켰다. 오렌지색 침전물이 나타나고, 여과해내고, 물로 세척하고, 건조시켜 표제 화합물을 수득하였다 (7.3 g, 97%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 14.08 (1H, s); 8.64 (1H, dd, J=7.2, 2.2 Hz); 7.72 (1H, dd, J=6.7, 2.2 Hz); 7.47 (1H, t, J=7.7 Hz); 7.37 (1H, d, J=7.7 Hz); 7.23 (1H, s); 7.21 (1H, brd); 6.67 (1H, t, J=7.2, 6.7 Hz); 2.47 (3H, s).
APCI-MS m/z: 230 [MH^+].

d) N-(4-클로로벤질)-1-(3-메틸페닐)-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

디클로로메탄 (2.5 ml) 중의 1-(3-메틸페닐)-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복실산 (115 mg, 0.5 mmol), HATU (209 mg, 0.55 mmol), HOAT (75 mg, 0.55 mmol) 및 DIEA (275 ㎕, 1.6 mmol)의 혼합물에 디클로로메탄 (1

ml) 중의 4-클로로벤질아민 (71 mg, 0.5 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 1 시간 동안 실온에서 교반하였다. 디클로로메탄을 더 첨가하고, 조 생성물을 수성 탄산수소나트륨, 0.5M 수성 시트르산 및 물로 2회 세척하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 잔류물을 디클로로메탄/에틸 아세테이트 (4:1)를 용리액으로서 사용하여 실리카 상에서 칼럼 크로마토그래피함으로써 정제하여 표제 화합물을 거의 정량적 수율로 수득하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 10.10 (1H, brt); 8.68 (1H, dd); 7.58 (1H, dd); 7.43 (1H, t); 7.33-7.25 (5H, m); 7.20-7.14 (2H, m); 6.53 (1H, t); 4.59 (2H, d); 2.45 (3H, s).
APCI-MS m/z: 353 [MH^+].

실시예 4 N-(4-클로로벤질)-6'-메틸-2-옥소-2H-1,2'-비피리딘-3-카르복스아미드

a) 디에틸 {3-[(6-메틸피리딘-2-일)아미노]프로프-2-에닐리덴}말로네이트

디에틸 [3-에톡시프로프-2-에닐리덴]말로네이트 (1.7 g, 7 mmol) 및 2-아미노-6-메틸피리딘 (1.08 g, 10 mmol)을 (용매 없이) 140 ℃에서 6 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실시예 3 (b)에 기재된 바와 같이 후처리하여 표제 화합물을 수득하였다.

APCI-MS m/z: 305 [MH^+].

b) 6'-메틸-2-옥소-2H-1,2'-비피리딘-3-카르복실산

표제 화합물을 실시예 3(c)에 기재된 방법을 사용하여 디에틸 {3-[(6-메틸피리딘-2-일)아미노]프로프-2-에닐리덴}말로네이트로부터 제조하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 14.02 (1H, brs); 8.65 (1H, dd); 8.20 (1H, dd); 7.84 (1H, t); 7.68 (1H, d); 7.33 (1H, d); 6.72 (1H, t); 2.64 (3H, s).
APCI-MS m/z: 231 [MH^+].

c) N-(4-클로로벤질)-6'-메틸-2-옥소-2H-1,2'-비피리딘-3-카르복스아미드

표제 화합물을 실시예 3 (d)에 기재된 방법을 사용하여 6'-메틸-2-옥소-2H-1,2'-비피리딘-3-카르복실산 및 4-클로로벤질아민으로부터 제조하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 10.04 (1H, brt); 8.68 (1H, dd); 7.95 (1H, dd); 7.79 (1H, t); 7.55 (2H, d); 7.29 (5H, brd); 6.58 (1H, t); 4.61 (2H, d); 2.62 (3H, s).
APCI-MS m/z: 354 [MH^+].

실시예 4.1 내지 4.18의 화합물을 실시예 4에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 4.1 N-(4-메톡시벤질)-1-(3-메틸페닐)-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 9.98 (1H, brt); 8.68 (1H, dd); 7.56 (1H, dd); 7.42 (1H, t); 7.32-7.25 (3H, m); 7.18-7.13 (2H, m); 6.84 (2H, d); 6.52 (1H, t); 4.56 (2H, d); 3.79 (3H, s); 2.43 (3H, s).
APCI-MS m/z: 349 [MH^+].

실시예 4.2 메틸 4-[({[1-(3-메틸페닐)-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일]카르보닐}아미노)메틸]벤조에이트

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 10.17 (1H, brt); 8.69 (1H, dd); 7.98 (2H, d); 7.59 (1H, dd); 7.46-7.40 (3H, m); 7.32 (1H, d); 7.20-7.16 (2H, m); 6.54 (1H, t); 4.69 (2H, d); 3.92 (3H, s); 2.45 (3H, s).
APCI-MS m/z: 377 [MH^+].

실시예 4.3 4-[({[1-(3-메틸페닐)-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일]카르보닐}아미노)메틸] 벤조산

메탄올 (20 ml) 및 물 (10 ml) 중의 메틸 4-[({[1-(3-메틸페닐)-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일]카르보닐}아미노)메틸] 벤조에이트 (120 mg, 0.32 mmol) 및 2M 수산화나트륨 용액 (0.5 ml)의 현탁액을 40 ℃에서 밤새 교반하였다. 메탄올을 증발시키고, 수성 용액을 1M 염산 (1 ml)으로 산성화시켰다. 베이지색 침전물이 나타나고, 이를 여과해내고, 물로 2회 세척하고, 건조시켜 표제 화합물을 수득하였다 (110 mg, 95%).

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 12.84 (1H, s); 10.05 (1H, t); 8.45 (1H, dd); 7.99 (1H, dd); 7.88 (2H, d); 7.43-7.38 (3H, m); 7.30 (1H, d); 7.27 (1H, s); 7.24 (1H, d); 6.61 (1H, t); 4.57 (2H, d); 2.35 (3H, s).
APCI-MS m/z: 363 [MH^+].

실시예 4.4 N-(4-클로로벤질)-1-(2-플루오로-5-메틸페닐)-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 9.97 (1H, brt); 8.69 (1H, dd); 7.51 (1H, dd); 7.31-7.26 (5H, m); 7.21-7.15 (2H, m); 6.56 (1H, t); 4.59 (2H, brs); 2.40 (3H, s).
APCI-MS m/z: 371 [MH^+].

실시예 4.5 1-(2-플루오로-5-메틸페닐)-N-(4-메톡시벤질)-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 9.86 (1H, brt); 8.69 (1H, dd); 7.49 (1H, dd); 7.30-7.25 (3H, m); 7.20-7.14 (2H, m); 6.84 (2H, d); 6.54 (1H, t); 4.56 (2H, brd); 3.79 (3H, s); 2.39 (3H, s).
APCI-MS m/z: 367 [MH^+].

실시예 4.6 N-[4-(디메틸아미노)벤질]-1-(2-플루오로-5-메틸페닐)-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 9.78 (1H, brt); 8.69 (1H, dd); 7.47 (1H, dd); 7.27 (1H, dd); 7.22 (2H, d); 7.19-7.13 (2H, m); 6.68 (2H, d); 6.53 (1H, t); 4.53 (2H, brd); 2.92 (6H, s); 2.39 (3H, s).
APCI-MS m/z: 380 [MH^+].

실시예 4.7 N-[4-(아미노술포닐)벤질]-1-(2-플루오로-5-메틸페닐)-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 10.11 (1H, brt); 8.69 (1H, dd); 7.86 (2H, d); 7.54 (1H, dd); 7.48 (2H, d); 7.30 (1H, dd); 7.20 (2H, d); 7.17 (2H, brd); 6.58 (1H, t); 4.68 (2H, brd); 2.41 (3H, s).
APCI-MS m/z: 416 [MH^+].

실시예 4.8 N-(4-클로로벤질)-4'-메틸-2-옥소-2H-1,2'-비피리딘-3-카르복스아미드

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 10.02 (1H, brt); 8.68 (1H, dd); 8.48 (1H, d); 7.94 (1H, dd); 7.58 (1H, s); 7.30-7.28 (4H, m); 7.23 (1H, d); 6.58 (1H, t); 4.61 (2H, d); 2.48 (3H, s).
APCI-MS m/z: 354 [MH^+].

실시예 4.9 N-(4-클로로벤질)-1-(2,5-디메틸페닐)-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 10.11 (1H, brt); 8.69 (1H, dd); 7.47 (1H, dd); 7.29-7.20 (6H, m); 7.02 (1H, s); 6.54 (1H, t); 4.59 (2H, m); 2.38 (3H, s); 2.09 (3H, s).
APCI-MS m/z: 367 [MH^+].

실시예 4.10 1-(2,5-디메틸페닐)-N-(4-메톡시벤질)-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 9.97 (1H, brt); 8.67 (1H, dd); 7.43 (1H, dd); 7.27-7.16 (4H, m); 6.99 (1H, s); 6.81 (2H, d); 6.50 (1H, t); 4.53 (2H, m); 3.77 (3H, s); 2.35 (3H, s); 2.07 (3H, s).
APCI-MS m/z: 363 [MH^+].

실시예 4.11 N-[4-(디메틸아미노)벤질]-1-(2,5-디메틸페닐)-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 9.91 (1H, brt); 8.69 (1H, dd); 7.43 (1H, dd); 7.26-7.19 (4H, m); 7.01 (1H, s); 6.68 (2H, d); 6.52 (1H, t); 4.52 (2H, m); 2.92 (6H, s); 2.37 (3H, s); 2.08 (3H, s).
APCI-MS m/z: 376 [MH^+].

실시예 4.12 N-(4-클로로벤질)-1-[2-메틸-5-(트리플루오로메틸)페닐]-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 9.94 (1H, brt); 8.72 (1H, dd); 7.69 (1H, dd); 7.53 (1H, d); 7.50 (1H, s); 7.46 (1H, dd); 7.28 (4H, s); 6.60 (1H, t); 4.59 (2H, m); 2.23 (3H, s).
APCI-MS m/z: 421 [MH^+].

실시예 4.13 N-(4-메톡시벤질)-1-[2-메틸-5-(트리플루오로메틸)페닐]-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 9.80 (1H, brt); 8.71 (1H, dd); 7.65 (1H, dd); 7.50 (1H, d); 7.47 (1H, s); 7.42 (1H, dd); 7.27-7.24 (4H, m); 6.82 (2H, d); 6.56 (1H, t); 4.54 (2H, m); 3.76 (3H, s); 2.19 (3H, s).
APCI-MS m/z: 417 [MH^+].

실시예 4.14 N-[4-(디메틸아미노)벤질]-1-[2-메틸-5-(트리플루오로메틸)페닐]-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 9.75 (1H, brt); 8.73 (1H, dd); 7.67 (1H, dd); 7.52 (1H, d); 7.49 (1H, s); 7.42 (1H, dd); 7.23 (2H, d); 6.69 (2H, d); 6.57 (1H, t); 4.53 (2H, m); 2.92 (6H, s); 2.21 (3H, s).
APCI-MS m/z: 430 [MH^+].

실시예 4.15 N-벤질-5-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 387 [MH^+].

실시예 4.16 N-(2-클로로벤질)-5-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 421 [MH^+].

실시예 4.17 5-메틸-2-옥소-N-(2-페닐에틸)-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 401 [MH^+].

실시예 4.18 N-(4-클로로페닐)-5-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 407 [MH^+].

실시예 5 6-에틸-N-[4-(메틸술포닐)벤질]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

a) 6-에틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복실산

표제 화합물을 실시예 1 단계 (a) 및 (b)에 기재된 방법을 사용하여 에틸 3-옥소-3-{[3-(트리플루오로메틸)페닐] 아미노}프로파노에이트 및 1-메톡시펜트-1-엔-3-온으로부터 제조하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 13.75 (1H, brs); 8.59 (1H, d); 7.87 (1H, d); 7.79 (1H, t); 7.55 (1H, s); 7.49 (1H, d); 6.61 (1H, d); 2.37 (2H, q); 1.20 (3H, t).
APCI-MS m/z: 312 [MH^+].

b) 6-에틸-N-[4-(메틸술포닐)벤질]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

표제 화합물을 실시예 3 (d)에 기재된 방법을 사용하여 6-에틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복실산 및 4-(메틸술포닐) 벤질아민 히드로클로라이드로부터 제조하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 10.00 (1H, brt); 8.64 (1H, d); 7.88 (2H, d); 7.82 (1H, d); 7.75 (1H, t); 7.53 (2H, d); 7.52 (1H, s); 7.45 (1H, d); 6.51 (1H, d); 4.68 (2H, m); 3.02 (3H, s); 2.31 (2H, q); 1.17 (3H, t).
APCI-MS m/z: 479 [MH^+].

실시예 5.1 및 5.2의 화합물을 실시예 5에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 5.1 N-[4-(메틸술포닐)벤질]-2-옥소-6-프로필-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 10.00 (1H, brt); 8.62 (1H, d); 7.88 (2H, d); 7.83 (1H, d); 7.75 (1H, t); 7.53 (2H, d); 7.52 (1H, s); 7.45 (1H, d); 6.49 (1H, d); 4.68 (2H, m); 3.02 (3H, s); 2.26 (2H, t); 1.55 (2H, sxt); 0.87 (3H, t).
APCI-MS m/z: 493 [MH^+].

실시예 5.2 6-부틸-N-[4-(메틸술포닐)벤질]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 10.00 (1H, brt); 8.62 (1H, d); 7.88 (2H, d); 7.83 (1H, d); 7.75 (1H, t); 7.54 (2H, d); 7.52 (1H, s); 7.45 (1H, d); 6.49 (1H, d); 4.68 (2H, m); 3.03 (3H, s); 2.29 (2H, t); 1.49 (2H, qv); 1.24 (2H, sxt); 0.80 (3H, t).
APCI-MS m/z: 507 [MH^+].

실시예 6 6-(메톡시메틸)-N-[4-(메틸술포닐)벤질]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

a) 6-(브로모메틸)-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복실산

표제 화합물을 사염화탄소/클로로포름 (2:1, 5 ml) 중의 6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸) 페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복실산 (297 mg, 1 mmol), N-브로모숙신이미드 (240 mg, 1.3 mmol) 및 2,2'-아조비스-2-메틸프로피오니트릴 (AIBN) (15 mg)을 밤새 환류시켜 제조하였다. 용매를 증발시켜 표제 화합물을 수득하였다.

APCI-MS m/z: 376/378 [MH^+].

b) 6-(메톡시메틸)-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복실산

표제 화합물을 조 6-(브로모메틸)-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복실산을 메탄올 중의 과량의 나트륨 메톡시드와 함께 40 ℃에서 15 분 동안 가열함으로써 제조하였다. 유기 용매를 제거하고, 물을 첨가하고, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 세척하였다. 수상을 염산으로 pH 3 내지 4로 산성화시켰다. 황색 침전물이 나타나고, 이를 여과해내고, 세척하고 (물 및 물/메탄올, 1:1), 건조시켜 표제 화합물을 수득하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 13.66 (1H, brs); 8.63 (1H, d); 7.87 (1H, d); 7.77 (1H, t); 7.58 (1H, s);
7.50 (1H, d); 6.84 (1H, d); 3.96 (2H, d); 3.27 (3H, s).
APCI-MS m/z: 328 [MH^+].

c) 6-(메톡시메틸)-N-[4-(메틸술포닐)벤질]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

표제 화합물을 실시예 3 (d)에 기재된 방법을 사용하여 6-(메톡시메틸)-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복실산 및 4-(메틸술포닐) 벤질아민 히드로클로라이드로부터 제조하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 9.98 (1H, brt); 8.67 (1H, d); 7.87 (2H, d); 7.82 (1H, d); 7.73 (1H, t);
7.53 (3H, m); 7.47 (1H, d); 6.72 (1H, d); 4.67 (2H, m); 3.92 (2H, d); 3.23 (3H, s); 3.01
(3H, s).
APCI-MS m/z: 495 [MH^+].

실시예 7 6-(히드록시메틸)-N-[4-(메틸술포닐)벤질]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

a) 6-(히드록시메틸)-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복실산

표제 화합물을 메탄올 중의 6-(브로모메틸)-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복실산 및 묽은 수산화나트륨을 수 분 동안 가열함으로써 제조하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 세척하였다. 수상을 염산으로 산성화시켰다. 침전물이 나타나고, 이를 에틸 아세테이트/메탄올로부터 수회 재결정화시켜 표제 화합물을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 13.99 (1H, brs); 8.53 (1H, d); 8.00 (1H, s); 7.94 (1H, d); 7.83 (1H,
t); 7.81 (1H, d); 6.94 (1H, d); 5.85 (1H, t); 3.99 (2H, d).
APCI-MS m/z: 314 [MH^+].

b) 6-(히드록시메틸)-N-[4-(메틸술포닐)벤질]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

표제 화합물을 실시예 3 (d)에 기재된 방법을 사용하여 6-(히드록시메틸)-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복실산 및 4-(메틸술포닐) 벤질아민 히드로클로라이드로부터 제조하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.92 (1H, brt); 8.49 (1H, d); 7.92-7.81 (4H, m); 7.78 (1H, t); 7.71 (1H, d); 7.53 (2H, d); 6.78 (1H, d); 5.71 (1H, t); 4.57 (2H, brd); 3.95 (2H, brd); 3.16 (3H, s).
APCI-MS m/z: 481 [MH^+].

실시예 8 N-[4-(아미노술포닐)벤질]-2,4-디옥소-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

a) 2,4-디옥소-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복실산

3-(트리플루오로메틸)페닐 이소시아네이트 (3.52 g, 22 mmol)를 아세토니트릴 (40 ml) 중의 수성 암모니아 (10 ml, 33%)의 격심하게 교반된 빙냉 용액에 신속히 첨가하였다. 혼합물을 40 ℃에서 10 분 동안 가열하고, 이어서 용매를 증발시켰다. 생성된 우레아를 무수 에탄올 (15 ml) 및 디에틸 에톡시메틸렌-말로네이트 (5 ml, 24.7 mmol)에 재용해하고, 마지막으로 나트륨 에톡시드 용액 (에탄올 중에 50 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 2 시간 동안 환류시켰다. 물 (10 ml)을 첨가하고, 혼합물을 냉각시키고, 이어서 에틸 아세테이트로 세척하고, 약 pH 3으로 진한 염산으로 산성화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 추출물을 건조시키고, 증발시켜 고체 물질을 얻었다. 헵탄/에틸 아세테이트으로부터 재결정화시켜 표제 화합물 (0.5 g, 7%)을 수득하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 12.41 (1H, brd, J=6.4Hz); 8.15 (1H, d, J=6.4Hz); 7.46 (1H, d, J=7.6Hz); 7.40 (1H, t, J=7.6Hz); 7.30 (brs, 1H); 7.22 (1H, d, J=7.6Hz).
APCI-MS m/z: 300 [MH^+].

b) N-[4-(아미노술포닐)벤질]-2,4-디옥소-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

표제 화합물을 실시예 1 (d)에 기재된 방법을 사용하여 2,4-디옥소-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복실산 및 N-[4-(아미노술포닐)-벤질아민 히드로클로라이드로부터 제조하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 12.21 (1H, brd); 9.11 (1H, t); 8.29 (1H, s); 7.81 (2H, d); 7.77-7.70 (3H, m); 7.65 (1H, d); 7.44 (1H, d); 7.28 (2H, s); 4.46 (2H, d).

실시예 8.1 내지 8.8의 화합물을 실시예 8에 대해 기재된 일반 방법을 사용하여 제조하였다.

실시예 8.1 N-[4-(디메틸아미노)벤질]-2,4-디옥소-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드 트리플루오로아세테이트

^{1}H NMR (CD_3CN): δ 9.73 (1H, brd); 8.96 (1H, brt); 8.35 (1H, d); 7.79 (1H, d); 7.72 (1H, t); 7.63 (1H, s); 7.55 (1H, d); 7.36 (2H, d); 7.23 (2H, d); 4.49 (2H, d); 3.04 (6H, s).

실시예 8.2 N-(4-클로로벤질)-2,4-디옥소-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

^{1}H NMR (CD_3CN): δ 9.65 (1H, brd); 8.96 (1H, brt); 8.39 (1H, d); 7.80 (1H, d); 7.72 (1H, t); 7.63 (1H, s); 7.56 (1H, d); 7.33 (2H, d); 7.25 (2H, d); 4.49 (2H, d).

실시예 8.3 N-(2,3-디히드로-1-벤조푸란-5-일메틸)-2,4-디옥소-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8.53 (1H, d); 7.76 (1H, m); 7.67 (1H, m); 7.53 (1H, m); 7.44 (1H, m), 7.13 (1H, m); 7.04 (1H, m); 6.68 (1H, d); 5.28 (2H, d); 4.57 (2H, t); 3.19 (2H, t).
APCI-MS m/z: 432 [MH^+].

실시예 8.4 N-[4-(메틸술포닐)벤질]-2,4-디옥소-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 9.05 (1H, m); 8.52 (1H, d); 8.40 (1H, m); 7.88 (2H, d); 7.75 (1H, d); 7.66 (1H, t); 7.53 (1H, m); 7.49 (2H, d); 7.44 (1H, d); 4.65 (2H, d); 3.01 (3H, s).
APCI-MS m/z: 468 [MH^+].

실시예 8.5 N-(4-브로모벤질)-2,4-디옥소-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8.90 (1H, m); 8.50 (1H, d); 8.32 (1H, m); 7.74 (1H, d); 7.65 (1H, m); 7.52 (1H, m); 7.42 (3H, m); 7.16 (2H, d); 4.50 (2H, d).
APCI-MS m/z: 467[MH^+].

실시예 8.6 N-(4-메톡시벤질)-2,4-디옥소-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8.86 (1H, m); 8.62- 8.53 (2H, m); 7.77 (1H, m); 7.69 (1H, m); 7.55 (1H, m), 7.47 (1H, m), 7.24 (2H, m); 6.86 (1H, m); 4.52 (2H, d); 3.80 (3H, s).
APCI-MS m/z: 420 [MH^+].

실시예 8.7 N-(1,3-벤조디옥솔-5-일메틸)-2,4-디옥소-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8.93 (1H, m); 8.71 (1H, m); 8.54 (1H, t); 7.76 (1H, d); 7.68 (1H, t); 7.54 (1H, m); 7.46 (1H, d); 7.27 (1H, s); 6.85 (1H, d); 6.76 (1H, d); 5.95 (2H, d); 4.56 (1H, d); 4.48 (1H, d).
APCI-MS m/z: 434 [MH^+].

실시예 8.8 N-(3-클로로벤질)-2,4-디옥소-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 10.07 (1H, d); 9.11 (1H, t); 8.54 (1H, d); 7.78 (1H, d); 7.69 (1H, t); 7.55 (1H, m); 7.47 (1H, d); 7.29 (1H, m); 7.26 (2H, m); 7.19 (1H, m); 4.58 (2H, d).
APCI-MS m/z: 424 [MH^+].

실시예 9 1-부틸-N-[4-(메틸술포닐)벤질]-2,4-디옥소-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

a) N-부틸-N'-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아

1-이소시아나토-3-(트리플루오로메틸)벤젠 (0.74 ml, 5.34 mmol)을 아세토니트릴 (10 ml) 중의 n-부틸아민 (1.06 ml, 10.68 mmol)의 빙냉 용액에 첨가하였다. 혼합물을 10 분 동안 교반하고, 이어서 용매를 증발시켜 표제 화합물을 백색 고형물로서 수득하였다 (1.37 g, 99%).

APCI-MS m/z: 261 [MH^+].

b) 에틸 1-부틸-2,4-디옥소-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복실레이트

NMP (6 ml) 중의 N-부틸-N'-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아 (1.37 g, 5.26 mmol) 및 디에틸 (에톡시메틸렌)말로네이트 (2.13 ml, 10.68 mmol)의 용액에 100 ℃에서 칼륨 tert-부톡시드 (0.10 g, 0.89 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 1 시간 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트를 첨가하고, 혼합물을 1M 염산, 염수 및 물로 세척하였다. 용매를 증발시키고, 생성된 오일을 HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다 (667 mg, 33%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8.33 (1H, s); 7.70 (1H, d); 7.62 (1H, t); 7.51 (1H, s); 7.41 (1H, d);
4.35 (2H, q); 3.89 (2H, t); 1.81-1.74 (2H, m); 1.45-1.33 (5H, m); 0.99 (3H, t).
APCI-MS m/z: 385 [MH^+].

c) 1-부틸-2,4-디옥소-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복실산

THF 중의 에틸 1-부틸-2,4-디옥소-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복실레이트 (101 mg, 0.26 mmol) 및 0.5M 수산화나트륨 용액 (700 ㎕, 0.35 mmol)의 용액을 2 시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 세척하였다. 수상의 산성화, 에틸 아세테이트에 의한 추출 및 용매의 제거에 의해 표제 화합물을 수득하였다 (65 mg, 70%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8.57 (1H, s); 7.79 (1H, d); 7.70 (1H, t); 7.55 (1H, s); 7.46 (1H, d);
3.96 (2H, t); 1.85-1.75 (2H, m); 1.50-1.37 (2H, m); 1.00 (3H, t).
APCI-MS m/z: 357 [MH^+].

d) 1-부틸-N-[4-(메틸술포닐)벤질]-2,4-디옥소-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

디클로로메탄 (1 ml) 중의 4-메틸술포닐벤질아민 히드로클로라이드 (30 mg, 0.14 mmol) 및 DIEA (24 ㎕, 0.14 mmol)의 용액을 디클로로메탄 (1 ml)중의 1-부틸-2,4-디옥소-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복실산 (44 mg, 0.12 mmol), HATU (52 mg, 0.14 mmol), HOAT (19 mg, 0.14 mmol) 및 DIEA (63 ㎕, 0.37 mmol)의 교반 혼합물에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 2 시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 생성물을 HPLC 및 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다 (22 mg, 35%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 9.14 (1H, t); 8.55 (1H, s); 7.89 (2H, d); 7.75 (1H, d); 7.67 (1H, t);
7.53 (1H, s); 7.50 (2H, d); 7.44 (1H, d); 4.66 (2H, d); 3.93 (2H, t); 3.03 (3H, s); 1.83-1.75
(2H, m); 1.47-1.38 (2H, m); 0.99 (3H, t).
APCI-MS m/z: 524 [MH^+].

실시예 9.1 내지 9.4의 화합물을 실시예 9에 대해 기재된 일반 방법을 사용하여 제조하였다:

실시예 9.1 1-(2-메톡시에틸)-N-[4-(메틸술포닐)벤질]-2,4-디옥소-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 9.13 (1H, t); 8.61 (1H, s); 7.90 (2H, d); 7.75 (1H, d); 7.67 (1H, t);
7.54 (1H, s); 7.51 (2H, d); 7.45 (1H, d); 4.66 (2H, d); 4.12 (2H, t); 3.68 (2H, t); 3.40 (3H,
s); 3.03 (3H, s).
APCI-MS m/z: 526 [MH^+].

실시예 9.2 1-메틸-N-[4-(메틸술포닐)벤질]-2,4-디옥소-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 9.10 (1H, t); 8.57 (1H, s); 7.90 (2H, d); 7.76 (1H, d); 7.67 (1H, t);
7.52 (1H, s); 7.50 (2H, d); 7.43 (1H, d); 4.66 (2H, d); 3.61 (3H, s); 3.03 (3H, s).
APCI-MS m/z: 482 [MH^+].

실시예 9.3 1-에틸-N-[4-(메틸술포닐)벤질]-2,4-디옥소-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 9.13 (1H, t); 8.58 (1H, s); 7.90 (2H, d); 7.75 (1H, d); 7.67 (1H, t); 7.53 (1H, s); 7.50 (2H, d); 7.44 (1H, d); 4.66 (2H, d); 4.01 (2H, q); 3.03 (3H, s); 1.45 (3H, t).
APCI-MS m/z: 496 [MH^+].

실시예 9.4 N-(4-클로로벤질)-1-(2-메톡시에틸)-2,4-디옥소-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8.99 (1H, t); 8.60 (1H, s); 7.74 (1H, d); 7.66 (1H, t); 7.53 (1H, s); 7.44 (1H, d); 7.30-7.22 (4H, m); 4.54 (2H, d); 4.11 (2H, t); 3.67 (2H, t); 3.40 (3H, s).
APCI-MS m/z: 482 [MH^+].

실시예 10 5-요오도-6-메틸-N-[4-(메틸술포닐)벤질]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-요오도숙신이미드 (9.7mg, 0.043 mmol)를 트리플루오로메탄술폰산 (0.5 ml) 중의 6-메틸-N-[4-(메틸술포닐)벤질]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드 (20 mg, 0.043 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 혼합물을 10 분 동안 교반하였다. 디클로로메탄 (10 ml)을 첨가하고, 유기상을 수성 탄산수소나트륨, 수성 나트륨 티오술페이트 및 물로 세척하였다. 추출물을 건조시키고, 증발시켜 표제 화합물을 수득하였다 (100%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 9.81 (1H, brt); 8.86 (1H, s,); 7.88 (2H, d); 7.82-7.69 (3H, m); 7.48 (2H, d); 7.40 (1H, d); 4.65 (2H, m); 3.01 (3H, s); 2.28 (3H, s).

하기 중간체를 실시예 9(c)에 기재된 방법으로 제조하였다:

1-(2-메톡시에틸)-2,4-디옥소-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복실산

APCI-MS m/z: 359 [MH^+].

3-(3-클로로페닐)-1-(2-메톡시에틸)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복실산

APCI-MS m/z: 325 [MH^+].

1-부틸-3-(3-메톡시페닐)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복실산

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 12.09 (1H, br s); 8.79 (1H, s); 7.39 (1H, t); 7.01 (1H, dd); 9.91 (1H, t); 6.85(1H,d); 3.89 (2H, t); 3.74 (3H, s); 1.61 (2H, 오중선); 1.30 (2H, 육중선); 0.89 (3H, t).

1-부틸-3-(3-(트리플루오로메틸)페닐)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복실산

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 12.55 (1H, br s); 8.76 (1H, s); 7.84-7.60 (4H, m); 3.89 (2H, t); 1.63 (2H, 오중선); 1.30 (2H, 육중선); 0.89 (3H, t).

1-부틸-3-(3-클로로페닐)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복실산

APCI-MS m/z 323 [MH^+].

1-부틸-3-(3-시아노페닐)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복실산

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 12.30 (1H, br s); 8.74 (1H, s); 7.94-7.85 (2H, m); 7.75-7.69 (2H, m); 3.89 (2H, t); 1.63 (2H, 오중선); 1.30 (2H, 육중선); 0.89 (3H, t).

실시예 11 N-(4-클로로벤질)-1-(2-메톡시에틸)-2,4-디옥소-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

1-(2-메톡시에틸)-2,4-디옥소-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복실산 (0.016 mmol, NMP 중에서 0.2M)을 PS-카르보디이미드 수지 (60 mg), HOBT (0.032 mmol, NMP 중에서 0.3M) 및 NMP (200 ㎕)에 첨가하였다. 혼합물을 15 분 동안 교반하고, 4-클로로벤질아민 (0.019 mmol, NMP 중에서 0.3M)을 첨가하였다. 밤새 진탕 후에, PS-트리스아민 수지 (45 mg)를 사용하여 과량의 HOBT를 스캐빈징하고, 2 시간 동안 진탕한 후에, 수지 제제를 여과해냈다. 표제 화합물을 분취 HPLC로 정제하여 수득하였다.

APCI-MS m/z: 482.4 [MH^+].

실시예 11.1 내지 11.13을 실시예 11에 기재된 일반 방법으로 1-(2-메톡시에틸)-2,4-디옥소-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복실산 및 적절한 아민으로부터 제조하였다:

실시예 11.1 N-(4-메톡시벤질)-1-(2-메톡시에틸)-2,4-디옥소-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 478.5 [MH^+].

실시예 11.2 1-(2-메톡시에틸)-2,4-디옥소-N-(피리딘-4-일메틸)-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 449.4 [MH^+].

실시예 11.3 N-[2-(3,4-디메톡시페닐)에틸]-1-(2-메톡시에틸)-2,4-디옥소-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 522.5 [MH^+].

실시예 11.4 1-(2-메톡시에틸)-N-[2-(3-메톡시페닐)에틸]-2,4-디옥소-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 492.5 [MH^+].

실시예 11.5 1-(2-메톡시에틸)-N-(4-메틸벤질)-2,4-디옥소-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 462.5 [MH^+].

실시예 11.6 1-(2-메톡시에틸)-N-[4-(메틸술포닐)벤질]-2,4-디옥소-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 526.5 [MH^+].

실시예 11.7 N-(4-플루오로벤질)-1-(2-메톡시에틸)-2,4-디옥소-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 466.4 [MH^+].

실시예 11.8 N-(1,3-벤조디옥솔-5-일메틸)-1-(2-메톡시에틸)-2,4-디옥소-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 492.5 [MH^+].

실시예 11.9 N-(2-클로로-4-플루오로벤질)-1-(2-메톡시에틸)-2,4-디옥소-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 500.4 [MH^+].

실시예 11.10 N-(3,4-디클로로벤질)-1-(2-메톡시에틸)-2,4-디옥소-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 516.4, 518.4 [MH^+].

실시예 11.11 메틸 4-{[({1-(2-메톡시에틸)-2,4-디옥소-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-일}카르보닐)아미노]메틸}벤조에이트

APCI-MS m/z: 506.5 [MH^+].

실시예 11.12 1-(2-메톡시에틸)-N-[(5-메틸이속사졸-3-일)메틸]-2,4-디옥소-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 453.4 [MH^+].

실시예 11.13 1-(2-메톡시에틸)-2,4-디옥소-N-[4-(1H-피라졸-1-일)벤질]-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 514.5 [MH^+].

실시예 11.14 내지 11.29를 실시예 11에 기재된 일반 방법으로 3-(3-클로로페닐)-1-(2-메톡시에틸)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복실산 및 적절한 아민으로부터 제조하였다:

실시예 11.14 N-(4-클로로벤질)-3-(3-클로로페닐)-1-(2-메톡시에틸)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 448.4, 450.4 [MH^+].

실시예 11.15 3-(3-클로로페닐)-N-(4-메톡시벤질)-1-(2-메톡시에틸)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 444.4 [MH^+].

실시예 11.16 3-(3-클로로페닐)-1-(2-메톡시에틸)-2,4-디옥소-N-(피리딘-4-일메틸)-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 415.4 [MH^+].

실시예 11.17 3-(3-클로로페닐)-N-[2-(3,4-디메톡시페닐)에틸]-1-(2-메톡시에틸)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 488.5 [MH^+].

실시예 11.18 3-(3-클로로페닐)-1-(2-메톡시에틸)-N-[2-(3-메톡시페닐)에틸]-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 458.5 [MH^+].

실시예 11.19 N-(3-브로모벤질)-3-(3-클로로페닐)-1-(2-메톡시에틸)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 492.4, 494.3 [MH^+].

실시예 11.20 3-(3-클로로페닐)-1-(2-메톡시에틸)-N-(4-메틸벤질)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 428.4 [MH^+].

실시예 11.21 3-(3-클로로페닐)-1-(2-메톡시에틸)-N-[4-(메틸술포닐)벤질]-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 492.4 [MH^+].

실시예 11.22 3-(3-클로로페닐)-N-(4-플루오로벤질)-1-(2-메톡시에틸)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 432.4 [MH^+].

실시예 11.23 N-(1,3-벤조디옥솔-5-일메틸)-3-(3-클로로페닐)-1-(2-메톡시에틸)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 458.4 [MH^+].

실시예 11.24 3-(3-클로로페닐)-N-(3,4-디플루오로벤질)-1-(2-메톡시에틸)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 450.3 [MH^+].

실시예 11.25 N-(2-클로로-4-플루오로벤질)-3-(3-클로로페닐)-1-(2-메톡시에틸)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 466.4, 468.4 [MH^+].

실시예 11.26 3-(3-클로로페닐)-N-(3,4-디클로로벤질)-1-(2-메톡시에틸)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 482.3, 484.3 [MH^+].

실시예 11.27 메틸 4-[({[3-(3-클로로페닐)-1-(2-메톡시에틸)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-일]카르보닐}아미노)메틸]벤조에이트

APCI-MS m/z: 472.4 [MH^+].

실시예 11.28 3-(3-클로로페닐)-1-(2-메톡시에틸)-N-[(5-메틸이속사졸-3-일)메틸]-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 419.4 [MH^+].

실시예 11.29 3-(3-클로로페닐)-1-(2-메톡시에틸)-2,4-디옥소-N-[4-(1H-피라졸-1-일)벤질]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 480.5 [MH^+].

실시예 11.30 내지 11.38을 실시예 11에 기재된 일반 방법으로 1-부틸-3-(3-메톡시페닐)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복실산 및 적절한 아민으로부터 제조하였다:

실시예 11.30 1-부틸-N-(4-클로로벤질)-3-(3-메톡시페닐)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 442.4 [MH^+].

실시예 11.31 1-부틸-3-(3-메톡시페닐)-N-[2-(3-메톡시페닐)에틸]-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 452.3 [MH^+].

실시예 11.32 N-(3-브로모벤질)-1-부틸-3-(3-메톡시페닐)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 486.4, 488.4 [MH^+].

실시예 **11.33** 1-부틸-N-(4-플루오로벤질)-3-(3-메톡시페닐)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 426.3 [MH^+].

실시예 11.34 N-(1,3-벤조디옥솔-5-일메틸)-1-부틸-3-(3-메톡시페닐)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 452.4 [MH^+].

실시예 11.35 1-부틸-N-(2,4-디클로로벤질)-3-(3-메톡시페닐)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 476.4, 478.4 [MH^+].

실시예 11.36 1-부틸-N-(3,4-디플루오로벤질)-3-(3-메톡시페닐)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 444.3 [MH^+].

실시예 11.37 1-부틸-N-(2-클로로-4-플루오로벤질)-3-(3-메톡시페닐)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 460.3 [MH^+].

실시예 11.38 1-부틸-N-(2,3-디히드로-1-벤조푸란-5-일메틸)-3-(3-메톡시페닐)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 450.5 [MH^+].

실시예 11.39 내지 11.58을 실시예 11에 기재된 일반 방법으로 1-부틸-3-(3-클로로페닐)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복실산 및 적절한 아민으로부터 제조하였다:

실시예 11.39 1-부틸-N-(4-클로로벤질)-3-(3-클로로페닐)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 446.4, 448.4 [MH^+].

실시예 11.40 1-부틸-3-(3-클로로페닐)-N-(4-메톡시벤질)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 442.4 [MH^+].

실시예 11.41 1-부틸-3-(3-클로로페닐)-2,4-디옥소-N-(피리딘-4-일메틸)-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 413.3 [MH^+].

실시예 11.42 1-부틸-3-(3-클로로페닐)-N-[2-(3,4-디메톡시페닐)에틸]-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 486.4 [MH^+].

실시예 11.43 1-부틸-3-(3-클로로페닐)-N-[2-(3-메톡시페닐)에틸]-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 456.4 [MH^+].

실시예 11.44 N-(3-브로모벤질)-1-부틸-3-(3-클로로페닐)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 490.3, 492.3 [MH^+].

실시예 11.45 N-(4-브로모벤질)-1-부틸-3-(3-클로로페닐)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 490.3, 492.3 [MH^+].

실시예 11.46 1-부틸-3-(3-클로로페닐)-N-(4-메틸벤질)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 426.4 [MH^+].

실시예 11.47 1-부틸-3-(3-클로로페닐)-N-[4-(메틸술포닐)벤질]-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 490.4 [MH^+].

실시예 11.48 1-부틸-3-(3-클로로페닐)-N-(4-플루오로벤질)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 430.4 [MH^+].

실시예 11.49 N-(1,3-벤조디옥솔-5-일메틸)-1-부틸-3-(3-클로로페닐)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 456.4 [MH^+].

실시예 11.50 1-부틸-3-(3-클로로페닐)-N-(2,4-디클로로벤질)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 480.3, 482.3 [MH^+].

실시예 11.51 1-부틸-3-(3-클로로페닐)-N-(3,4-디플루오로벤질)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 448.4 [MH^+].

실시예 11.52 1-부틸-N-(2-클로로-4-플루오로벤질)-3-(3-클로로페닐)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 464.4, 466.4 [MH^+].

실시예 11.53 1-부틸-3-(3-클로로페닐)-N-(3,4-디클로로벤질)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 480.3, 482.4 [MH^+].

실시예 11.54 1-부틸-3-(3-클로로페닐)-N-(2,3-디히드로-1-벤조푸란-5-일메틸)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 452.4 [MH^+].

실시예 11.55 1-부틸-3-(3-클로로페닐)-N-[(4-시아노시클로헥실)메틸]-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 443.3 [MH^+].

실시예 11.56 1-부틸-3-(3-클로로페닐)-N-[(5-메틸이속사졸-3-일)메틸]-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 417.3 [MH^+].

실시예 11.57 1-부틸-3-(3-클로로페닐)-2,4-디옥소-N-[4-(1H-피라졸-1-일)벤질]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 478.4 [MH^+].

실시예 11.58 1-부틸-3-(3-클로로페닐)-2,4-디옥소-N-[3-(2-옥소피롤리딘-1-일)프로필]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 447.3 [MH^+].

실시예 11.59 내지 11.77을 실시예 11에 기재된 일반 방법으로 1-부틸-3-(3-시아노페닐)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복실산 및 적절한 아민으로부터 제조하였다:

실시예 11.59 1-부틸-N-(4-클로로벤질)-3-(3-시아노페닐)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 437.4 [MH^+].

실시예 11.60 1-부틸-3-(3-시아노페닐)-N-(4-메톡시벤질)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 433.5 [MH^+].

실시예 11.61 1-부틸-3-(3-시아노페닐)-2,4-디옥소-N-(피리딘-4-일메틸)-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 404.3 [MH^+].

실시예 11.62 1-부틸-3-(3-시아노페닐)-N-[2-(3,4-디메톡시페닐)에틸]-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 477.4 [MH^+].

실시예 11.63 1-부틸-3-(3-시아노페닐)-N-[2-(3-메톡시페닐)에틸]-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 447.3 [MH^+].

실시예 11.64 N-(3-브로모벤질)-1-부틸-3-(3-시아노페닐)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 481.4, 483.4 [MH^+].

실시예 11.65 N-(4-브로모벤질)-1-부틸-3-(3-시아노페닐)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 481.4, 483.4 [MH^+].

실시예 11.66 1-부틸-3-(3-시아노페닐)-N-(4-메틸벤질)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 417.4 [MH^+].

실시예 11.67 1-부틸-3-(3-시아노페닐)-N-[4-(메틸술포닐)벤질]-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 481.4 [MH^+].

실시예 11.68 1-부틸-3-(3-시아노페닐)-N-(4-플루오로벤질)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 421.3 [MH^+].

실시예 11.69 N-(1,3-벤조디옥솔-5-일메틸)-1-부틸-3-(3-시아노페닐)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 447.4 [MH^+].

실시예 11.70 1-부틸-3-(3-시아노페닐)-N-(2,4-디클로로벤질)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 471.4, 473.4 [MH^+].

실시예 11.71 1-부틸-3-(3-시아노페닐)-N-(3,4-디플루오로벤질)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 439.4 [MH^+].

실시예 11.72 1-부틸-N-(2-클로로-4-플루오로벤질)-3-(3-시아노페닐)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 455.4 [MH^+].

실시예 11.73 1-부틸-3-(3-시아노페닐)-N-(3,4-디클로로벤질)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 471.4, 473.5 [MH^+].

실시예 11.74 1-부틸-N-[(4-시아노시클로헥실)메틸]-3-(3-시아노페닐)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 434.5 [MH^+].

실시예 11.75 1-부틸-3-(3-시아노페닐)-N-[(5-메틸이속사졸-3-일)메틸]-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 408.4 [MH^+].

실시예 11.76 1-부틸-3-(3-시아노페닐)-2,4-디옥소-N-[4-(1H-피라졸-1-일)벤질]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 469.5 [MH^+].

실시예 11.77 1-부틸-3-(3-시아노페닐)-2,4-디옥소-N-[3-(2-옥소피롤리딘-1-일)프로필]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 438.4 [MH^+].

실시예 11.78 내지 11.97을 실시예 11에 기재된 일반 방법으로 1-부틸-3-(3-(트리플루오로메틸)페닐)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복실산 및 적절한 아민으로부터 제조하였다:

실시예 11.78 1-부틸-N-(4-클로로벤질)-2,4-디옥소-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 480.4, 482.4 [MH^+].

실시예 11.79 1-부틸-N-(4-메톡시벤질)-2,4-디옥소-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 476.5 [MH^+].

실시예 11.80 1-부틸-2,4-디옥소-N-(피리딘-4-일메틸)-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 447.4 [MH^+].

실시예 11.81 1-부틸-N-[2-(3,4-디메톡시페닐)에틸]-2,4-디옥소-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 520.4 [MH^+].

실시예 11.82 1-부틸-N-[2-(3-메톡시페닐)에틸]-2,4-디옥소-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 490.4 [MH^+].

실시예 11.83 N-(3-브로모벤질)-1-부틸-2,4-디옥소-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 524.4, 526.5 [MH^+].

실시예 11.84 N-(4-브로모벤질)-1-부틸-2,4-디옥소-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 524.4, 526.5 [MH^+].

실시예 11.85 1-부틸-N-(4-메틸벤질)-2,4-디옥소-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 460.4 [MH^+].

실시예 11.86 1-부틸-N-[4-(메틸술포닐)벤질]-2,4-디옥소-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 524.5 [MH^+].

실시예 11.87 1-부틸-N-(4-플루오로벤질)-2,4-디옥소-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 464.4 [MH^+].

실시예 11.88 N-(1,3-벤조디옥솔-5-일메틸)-1-부틸-2,4-디옥소-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 490.5 [MH^+].

실시예 11.89 1-부틸-N-(2,4-디클로로벤질)-2,4-디옥소-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 514.4, 516.4 [MH^+].

실시예 11.90 1-부틸-N-(3,4-디플루오로벤질)-2,4-디옥소-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 482.5 [MH^+].

실시예 11.91 1-부틸-N-(2-클로로-4-플루오로벤질)-2,4-디옥소-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 498.4, 500.4 [MH^+].

실시예 11.92 1-부틸-N-(3,4-디클로로벤질)-2,4-디옥소-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 514.4, 516.4 [MH^+].

실시예 11.93 1-부틸-N-(2,3-디히드로-1-벤조푸란-5-일메틸)-2,4-디옥소-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 486.5 [MH^+].

실시예 11.94 1-부틸-N-[(4-시아노시클로헥실)메틸]-2,4-디옥소-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 477.5 [MH^+].

실시예 11.95 1-부틸-N-[(5-메틸이속사졸-3-일)메틸]-2,4-디옥소-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 451.3 [MH^+].

실시예 11.96 1-부틸-2,4-디옥소-N-[4-(1H-피라졸-1-일)벤질]-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 512.5 [MH^+].

실시예 11.97 1-부틸-2,4-디옥소-N-[3-(2-옥소피롤리딘-1-일)프로필]-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 481.4 [MH^+].

실시예 12 6-(클로로메틸)-N-[4-(메틸술포닐)벤질]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

표제 화합물을 CH_2Cl_2 (10 ml) 중의 6-(히드록시메틸)-N-[4-(메틸술포닐)벤질]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드 (48 mg, 0.1 mmol) 및 과량의 티오닐 클로라이드 (1 ml)를 1 시간 동안 가열함으로써 제조하였다. 용매를 제거하고, 디에틸 에테르로부터 연화시킨 후에 생성물을 백색 고형물로서 수득하였다 (50 mg, 100%).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 9.93 (1H, brt); 8.67 (1H, d); 7.88 (2H, d); 7.86 (1H, d); 7.76 (1H, t); 7.61 (1H, s); 7.54 (1H, d); 7.52 (2H, d); 6.75 (1H, d); 4.68 (2H, m); 4.12 (2H, s); 3.02 (3H, s).
APCI-MS m/z: 499 [MH^+].

실시예 13 N-[4-(메틸술포닐)벤질]-6-[(메틸티오)메틸]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

표제 화합물을 6-(클로로메틸)-N-[4-(메틸술포닐)벤질]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드 (40 mg, 0.08 mmol)를 NMP (10 ml) 중의 과량의 나트륨 메틸티올레이트 (28 mg, 0.4 mmol)와 실온에서 밤새 교반함으로써 제조하였다. 물을 첨가하고, 반응 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. EtOAc/헵탄 (4:1)을 용리액으로서 사용하여 조 생성물을 실리카 상에서 칼럼 크로마토그래피함으로써 정제하여 15 mg (37%)의 표제 화합물을 수득하였다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 9.97 (1H, brt); 8.63 (1H, d); 7.88 (2H, d); 7.81 (1H, d); 7.73 (1H, t); 7.62 (1H, s); 7.53 (3H, m); 6.51 (1H, d); 4.67 (2H, m); 3.26 (2H, d); 3.02 (3H, s); 2.03 (3H, s).
APCI-MS m/z: 511 [MH^+].

실시예 14 N-[4-(메틸술포닐)벤질]-6-({[4-(메틸술포닐)벤질]아미노}메틸)-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

표제 화합물을 6-(클로로메틸)-N-[4-(메틸술포닐)벤질]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드를 NMP 중의 과량의 4-(메틸술포닐) 벤질아민 히드로클로라이드 및 DIEA와 실온에서 밤새 교반함으로써 제조하였다. 조 생성물을 분취 HPLC로 정제하였다.

APCI-MS m/z: 648 [MH^+].

실시예 15 N-[4-(메틸술포닐)벤질]-6-(모르폴린-4-일메틸)-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

표제 화합물을 6-(클로로메틸)-N-[4-(메틸술포닐)벤질]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드를 THF 중의 과량의 모르폴린과 50 ℃에서 밤새 교반함으로써 제조하였다. 조 생성물을 분취 HPLC로 정제하였다.

APCI-MS m/z: 550 [MH^+].

실시예 16 6-(시아노메틸)-N-[4-(메틸술포닐)벤질]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

표제 화합물을 6-(클로로메틸)-N-[4-(메틸술포닐)벤질]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드를 THF 중의 과량의 시안화나트륨과 50 ℃에서 밤새 교반함으로써 제조하였다. 조 생성물을 분취 HPLC로 정제하였다.

APCI-MS m/z: 490 [MH^+].

실시예 17 6-이소프로필-N-[4-(메틸술포닐)벤질]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

a) 6-이소프로필-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복실산

에탄올 (50 ml) 중의 에틸 3-옥소-3-{[3-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}프로파노에이트 (5.5 g, 20 mmol), 1-메톡시-4-메틸펜트-1-엔-3-온 (문헌 [S.M. Bromidge et al, *Synth. Commun.*, **23(4)**, 487-494 (1993)]의 방법으로 제조함) (2.7 g, 21 mmol) 및 나트륨 메톡시드 (2 g, 40 mmol)의 혼합물을 5 시간 동안 가열 환류시키고, 이어서 냉각시켰다. 물 (50 ml) 및 2M NaOH를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 유기 용매를 제거하고, 반응 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 수상을 0.5M 시트르산으로 pH 3 내지 4로 산성화시키고, 형성된 침전물을 여과해내고, 물로 세척하고, 건조시켜 0.4 g (6%)의 표제 화합물을 갈색 분말로서 수득하였다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 13.74 (1H, s); 8.59 (1H, d); 7.87 (1H, d); 7.78 (1H, t); 7.54 (1H, brs); 7.48 (1H, d); 6.64 (1H, d); 2.54 (1H, m); 1.20 (6H, t).

APCI-MS m/z: 326 [MH^+].

b) 6-이소프로필-N-[4-(메틸술포닐)벤질]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

NMP (3 ml) 중의 6-이소프로필-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복실산 (98 mg, 0.3 mmol), HATU (126 mg, 0,33 mmol), HOAT (45 mg, 0,33 mmol) 및 DIEA (162 ㎕, 0.95 mmol)의 혼합물에 4-(메틸술포닐) 벤질아민 히드로클로라이드 (69 mg, 0.31 mmol)를 첨가하며, pH를 DIEA로 대략 pH 8 내지 9로 조정하였다.

혼합물을 1 시간 동안 실온에서 교반하였다. EtOAc를 첨가하고, 유기상을 수성 탄산수소나트륨, 0.5M 시트르산 및 물로 2회 세척하였다. 용매를 진공에서 제거하고, CH_2Cl_2/EtOAc (4:1)를 용리액으로서 사용하여 잔류물을 실리카 상에서 칼럼 크로마토그래피함으로써 정제하여 표제 화합물을 정량적 수율로 수득하였다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 9.99 (1H, brt); 8.65 (1H, d); 7.87 (2H, d); 7.82 (1H, d); 7.74 (1H, t); 7.51 (3H, m); 7.44 (1H, d); 6.54 (1H, d); 4.67 (2H, m); 3.01 (3H, s); 2.49 (1H, m); 1.17 (6H, t).
APCI-MS m/z: 493 [MH^+].

실시예 18 N-[4-(에틸술포닐)벤질]-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

a) *tert*-부틸 [4-(메틸술포닐)벤질]카르바메이트

THF (9 ml) 중의 [4-(메틸술포닐)벤질]아민 (600 mg, 2.7 mmol), 디-tert-부틸디카르보네이트 (590 mg, 2.7 mmol) 및 DIEA (926 ㎕, 5.4 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 밤새 교반하였다. 용매를 제거한 후에, 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 부표제 화합물을 수득하였다 (650 mg, 84 %).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 7.91 (2H, d); 7.49 (2H, d); 5.00 (1H, bs); 4.42 (2H, d); 3.05 (3H, s); 1.48 (9H, s).
APCI-MS m/z: 169.1, 186.1 [MH^+].

b) *tert*-부틸 [4-(에틸술포닐)벤질]카르바메이트

-72 ℃에서 THF (5 ml) 중의 *tert*-부틸 [4-(메틸술포닐)벤질]카르바메이트 (400 mg, 1.4 mmol)의 용액에 n-부틸 리튬 (1750 ㎕, 2.8 mmol)을 적가하며 온도를 -70 ℃에서 유지하였다. 첨가 후에, 온도를 -40 ℃로 상승시키고, 메틸 요오다이드 (105 ㎕, 1.7 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 1 시간 동안 교반하고, NH_4Cl의 수용액을 첨가하고, 이어서 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 NH_4Cl 용액으로 세척하고, 증발시켰다. 조 생성물을 분취 HPLC로 정제하여 부표제 화합물을 수득하였다 (148 mg, 35%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 7.88 (2H, d); 7.49 (2H, d); 4.98 (1H, bs); 4.43 (2H, bs); 3.11 (2H, q); 1.48 (9H, s); 1.28 (3H, t).
APCI-MS m/z: 183.2, 200.2 [MH^+].

c) [4-(에틸술포닐)벤질]아민 트리플루오로아세테이트

Tert-부틸 [4-(에틸술포닐)벤질]카르바메이트 (148 mg, 0.5 mmol)를 CH_2Cl_2 중의 10% TFA 중에 3 시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시켜 표제 화합물을 남겼다 (191 mg).

APCI-MS m/z: 200.1 [MH^+].

d) N-[4-(에틸술포닐)벤질]-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

표제 화합물을 실시예 17에 기재된 것과 유사한 방법으로 4-(에틸술포닐)벤질아민 트리플루오로아세테이트 및 1-(3-메틸페닐)-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복실산로부터 제조하였다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 9.98 (1H, t); 8.59 (1H, d); 7.84-7.81 (3H, m); 7.74 (1H, t); 7.52-7.50 (3H, m); 7.45 (1H, d); 6.48 (1H, d); 4.74-4.63 (2H, m); 3.08 (2H, q); 2.09 (3H, t); 1.26 (3H, t).
APCI-MS m/z: 479.3 [MH^+].

실시예 19 N-[3-클로로-4-(메틸술포닐)벤질]-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

a) 3-클로로-4-(메틸티오)벤즈알데히드

CH_2Cl_2 중의 2-클로로티오아니솔 (1.25 ml, 9.5 mmol)의 교반 용액에 -5 ℃에서 염화티탄 (IV) (2076 ㎕, 18.9 mmol)을 10 분에 걸쳐 적가하며, 온도를 0 ℃ 미만으로 유지하였다. 첨가 후에, 혼합물을 10 분 동안 교반하고, α,α-디클로로메틸 메틸 에테르 (0.94 ml, 10.4 mmol)를 적가하며, 온도를 0 ℃ 미만으로 유지하였다. 첨가 후에, 혼합물이 주위 온도에 도달하게 하고, 중탄산나트륨의 포화 수용액 (70 ml) 상에 부었다. 혼합물을 셀라이트의 플러그를 통해 여과하고, CH_2Cl_2로 세척하였다. 상들을 분리하고, 수상을 CH_2Cl_2로 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 세척하고, 용매를 진공에서 제거하였다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 부표제 생성물을 수득하였다 (535 mg, 30%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 9.91 (1H, s); 7.84 (1H, d); 7.75 (1H, dd); 7.27 (1H, d); 2.56 (3H, s).
APCI-MS m/z: 187.1 [MH^+].

b) [3-클로로-4-(메틸티오)페닐]메탄올

THF (6 ml) 중의 3-클로로-4-(메틸티오)벤즈알데히드 (332 mg, 1.8 mmol) 및 물 (0.6 ml)의 용액에 $NaBH_4$ (269 mg, 7.1 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 2 시간 동안 교반하였다. 반응물을 1M 수성 HCl로 급랭시키고, EtOAc를 첨가하였다. 상을 분리한 후에, 유기층을 물로 세척하고, 건조시키고, 증발시켜 부표제 화합물을 수득하였다 (350 mg, 91%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 7.39 (1H, d); 7.26 (1H, dd); 7.17 (1H, d); 4.66 (2H, s); 2.49 (3H, s).
APCI-MS m/z: 170.9 [MH^+].

c) [3-클로로-4-(메틸술포닐)페닐]메탄올

[3-클로로-4-(메틸티오)페닐]메탄올 (350 mg, 1.9 mmol)을 수성 수산화나트륨 (0.5M, 4.44 ml)에 용해하고, 20 분 동안 교반하고, 중탄산나트륨 (1.23 g) 및 아세톤 (1.5 ml)을 첨가하고, 이어서 EDTA (6.5 ml, 0.4 mM) 중의 옥손 (Oxone (등록상표)) (1.85 g, 3.0 mmol)을 첨가하였다. 2 시간 동안 교반한 후에, 반응물을 물 중의 나트륨 비술페이트 (0.9 g)를 첨가함으로써 급랭시켰다. EtOAc를 첨가하고, 용액을 수성 2M HCl로 산성화시켰다. 염화나트륨을 수성 물질에 첨가하고, 이어서 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 합하고, 물, 염수로 세척하고, 건조시켰다. 증발시켜 부표제 화합물을 백색 고형물로서 수득하였다 (359 mg, 88%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 8.12 (1H, d); 7.60 (1H, d); 7.44 (1H, dd); 4.81 (2H, s); 3.27 (3H, s).

d) 4-(브로모메틸)-2-클로로-1-(메틸술포닐)벤젠

[3-클로로-4-(메틸술포닐)페닐]메탄올 (239 mg, 1.1 mmol)을 디옥산에 첨가하였다. 슬러리를 교반하고, 40 ℃로 가열하고, PBr_3 (71 ㎕, 0.8 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 100 ℃로 1 시간 동안 가열하고, 이어서 냉각시켰다. 물을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 물, 이어서 염수로 세척하고, 건조시켰다. 증발시켜 부표제 화합물을 수득하였다 (310 mg, 100%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 8.14 (1H, d); 7.61 (1H, d); 7.49 (1H, dd); 4.46 (2H, s); 3.28 (3H, s).

e) [3-클로로-4-(메틸술포닐)벤질]아민

4-(브로모메틸)-2-클로로-1-(메틸술포닐)벤젠 (160 mg, 0.56 mmol)을 메탄올 (3 ml)에 용해시키고, 암모니아 (28%) 및 메탄올 (10 ml)의 등량의 혼합물에 첨가하였다. 반응물을 40 ℃에서 1 시간 동안 교반하고, 증발시켰다. 조 생성물을 EtOAc 및 수성 6M 황산에 용해하였다. 수상을 분리하고, 수산화나트륨으로 pH 14로 조정하고, CH_2Cl_2로 추출하였다. CH_2Cl_2 상을 건조시키고, 증발시켜 표제 화합물을 수득하였다 (65 mg, 53%).

APCI-MS m/z: 219.9 [MH^+].

f) N-[3-클로로-4-(메틸술포닐)벤질]-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

표제 화합물을 실시예 17에 기재된 바와 같이 제조하였다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 10.03 (1H, t); 8.58 (1H, d); 8.07 (1H, d); 7.82 (1H, d); 7.75 (1H, t); 7.52 (2H, d); 7.45 (1H, d); 7.41 (1H, d); 6.49 (1H, d); 4.69-4.57 (2H, m); 3.23 (3H, s); 2.10 (3H, s).
APCI-MS m/z: 499.0 [MH^+].

실시예 20 6-메틸-2-옥소-1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-1,2-디히드로-피리딘-3-카르복실산 4-시클로프로판술포닐-벤질아미드

a) 4-시클로프로판술포닐-벤질아민

사염화탄소 (4 ml) 중의 1-시클로프로판술포닐-4-메틸-벤젠, N-브로모숙신이미드 (190 mg, 1.07 mmol) (문헌 [W. E. Truce, et al, *J. Org. Chem.*, 1961, **26**, 1463-1467, (190 mg, 0.969 mmol)]의 방법으로 제조함) 및 벤조일 퍼옥시드 (12 mg)를 환류 하에 24 시간 동안 가열하고, 냉각시키고, 여과하고, 농축하였다. 메탄올 (1 ml) 중의 잔류물을 분할하여 10 분 동안 메탄올 (2 ml) 중의 수산화암모늄 (28 %, 2 ml)의 용액에 첨가하였다. 2 시간 후에, 용액을 EtOAc (10 ml)와 황산 (0.4M, 10 ml) 사이에서 분배하고, 수층의 pH를 2M 수성 KOH로14로 조정하고, 이어서 디클로로메탄으로 3회 추출하였다. 유기상을 건조시키고, 농축하여 부표제 화합물을 수득하였다 (83 mg).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 7.78 (2H, bd); 7.35 (2H, bd); 2.46 (3H, s); 2.46 (1H, m); 1.34 (2H, m); 1.02 (2H, m).
APCI-MS m/z: 212 [MH^+].

상응하는 디벤질 아민 (12%)이 또한 존재하였다.

b) 6-메틸-2-옥소-1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-1,2-디히드로-피리딘-3-카르복실산 4-시클로프로판술포닐-벤질아미드

표제 화합물을 실시예 17에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 4-시클로프로판술포닐-벤질아민 및 1-(3-메틸페닐)-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복실산으로부터 수득하였다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 9.93 (1H, brt); 8.38 (1H, d); 7.89 (2H, bd); 7.84-7.80 (3H, m); 7.73 (1H, bd); 7.53 (2H, d); 6.26 (1H, d); 4.58 (2H, d); 2.80 (1H, m); 2.02 (3H, s); 1.08 (2H, m); 1.01 (2H, m).
APCI-MS m/z: 491.1 [MH^+].

실시예 21 N-[3-메톡시-4-(메틸술포닐)벤질]-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

a) [3-메톡시-4-(메틸술포닐)페닐]메탄올

[3-메톡시-4-(메틸티오)페닐]메탄올 (문헌 [Garcia et al. *Supramolecular Chemistry*, 1992, **1**, 31-45]에 기재된 바와 같이 제조함) (75 mg, 0.4 mmol)을 수성 수산화나트륨 (0.5M, 1.22 ml)에 용해하고, 30 분 동안 교반하였다. 실시예 19 (c)에서와 같이 추가 반응시키고, 톨루엔으로 연화시키고, 부표제 화합물을 백색 결정물로서 수득하였다 (47 mg, 54%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 7.97 (d, *J* 8.0 Hz, 1H); 7.15 (s, 1H); 7.08 (d, *J* 8.0 Hz, 1H); 4.81 (d, *J* 5.4 Hz, 2H); 4.04 (s, 3H); 3.32 (s, 3H).
APCI-MS m/z: 217 [MH^+].

b) 4-(브로모메틸)-2-메톡시-1-(메틸술포닐)벤젠

[3-메톡시-4-(메틸술포닐)페닐]메탄올 (69 mg, 0.32 mmol) 및 톨루엔의 슬러리에 40 ℃에서 PBr_3 (30 ㎕, 0.32 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 100 ℃로 1 시간 동안 가열하고, 냉각시키고, 물을 첨가하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물, 염수로 세척하고, 건조시켰다. 증발시켜 부표제 화합물을 담황색 오일로서 수득하였다 (62 mg, 69%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 7.97 (d, *J* 8.0 Hz, 1H); 7.14 (dd, *J* 8.0, 1.4 Hz, 1H); 7.10 (d, *J* 1.2 Hz, 1H); 4.50 (s, 2H); 4.05 (s, 3H); 3.24 (s, 3H).
APCI-MS m/z: 280 [MH^+].

c) 3-메톡시-4-(메틸술포닐)벤질아민

메탄올 중의 4-(브로모메틸)-2-메톡시-1-(메틸술포닐)벤젠 (62 mg, 0.22 mmol)을 서서히 암모니아 (28%) 및 메탄올의 등량 혼합물에 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2 시간 동안 교반하고, 증발시켰다. 반응 혼합물을 EtOAc와 수성 6M 황산 사이에서 분배하였다. 수상을 수산화나트륨으로 알칼리화시키고, CH_2Cl_2로 추출하였다. CH_2Cl_2 상을 건조시키고, 증발시켜 표제 화합물을 수득하였다 (36 mg, 76%).

APCI-MS m/z: 216 [MH^+].

d) N-[3-메톡시-4-(메틸술포닐)벤질]-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

표제 화합물을 실시예 17에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 3-메톡시-4-(메틸술포닐)벤질아민 및 1-(3-메틸페닐)-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복실산으로부터 수득하였다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 10.03 (s, 1H); 8.60 (d, *J* 7.5 Hz, 1H); 7.91 (d, *J* 8.1 Hz, 1H); 7.83 (d, *J* 8.3 Hz, 1H); 7.76 (t, *J* 7.8 Hz, 1H); 7.54 (d, *J* 4.7 Hz, 1H); 7.46 (d, *J* 7.2 Hz, 1H); 6.50 (d, *J* 7.2 Hz, 1H); 7.05 (td, *J* 7.9, 5.3 Hz, 2H); 4.64 (t, *J* 6.3 Hz, 2H); 3.98 (s, 3H); 3.19 (s, 3H); 2.11 (s, 3H).
APCI-MS m/z: 495 [MH^+].

실시예 22 N-[3-브로모-4-(메틸술포닐)벤질]-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

a) 3-브로모-4-(메틸티오)벤즈알데히드

NMP (10 ml) 중의 3-브로모-4-플루오로벤즈알데히드 (0.5 g, 2.5 mmol)의 용액에 탄산칼륨 (0.68 g, 4.92 mmol) 및 나트륨 메탄티올레이트 (0.26 g, 3.69 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 70 ℃로 7 시간 동안 가열하고, 냉각시키고, EtOAc와 물 사이에서 분배하였다. 유기상을 건조시키고, 여과하고, 증발시키고, 헵탄/EtOAc (4:1)를 용리액으로서 사용하여 실리카 상에서 칼럼 크로마토그래피함으로써 정제하여 표제 화합물을 수득하였다 (0.25 g, 44%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 9.89 (1H, s); 8.00 (1H, d); 7.79 (1H, dd); 7.23 (1H, d); 2.54 (3H, s).
APCI-MS m/z: 465.3 [MH^+].

b) [3-브로모-4-(메틸티오)페닐]메탄올

메탄올 (15 ml) 중의 3-브로모-4-(메틸티오)벤즈알데히드 (0.25 g, 1.08 mmol)의 용액에 수소화붕소나트륨 (0.2 g, 5.4 mmol)을 첨가하였다. 용액을 실온에서 4 시간 동안 교반하고, 물을 첨가하고, 혼합물을 CH_2Cl_2로 추출하였다. 유기층을 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 0.24 g (95%)의 표제 화합물을 수득하였다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 7.55 (1H, d); 7.29 (1H, dd); 7.12 (1H, d); 4.64 (2H, s); 2.48 (3H, s).

c) [3-브로모-4-(메틸술포닐)페닐]메탄올

수산화나트륨 (2.5 ml, 1.25 mmol) 및 [3-브로모-4-(메틸티오)페닐]메탄올 (0.24 g, 1.03 mmol)의 현탁액을 주위 온도에서 20 분 동안 교반하고, 이어서 중탄산나트륨 (0.69 g, 8.2 mmol) 및 아세톤 (1 ml)을 첨가하고, 이어서 옥손 (등록상표) 용액 (0.4 mM EDTA 6 ml 중에 1.6 g)을 10 분에 걸쳐 첨가하였다. 현탁액을 밤새 실온에서 교반하였다. EtOAc를 첨가하고, 용액을 5M HCl로 산성화시켰다. 유기상을 물로 수회 세척하고, 이어서 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 표제 화합물 0.19 g (70%)을 수득하였다.

APCI-MS m/z: 249.1, 251 [MH^+].

d) 2-브로모-4-(브로모메틸)-1-(메틸술포닐)벤젠

[3-브로모-4-(메틸술포닐)페닐]메탄올 (0.19 g, 0.72 mmol)을 톨루엔 (5 ml) 및 삼브롬화인 (30 ㎕, 0.32 mmol)과 40 ℃에서 혼합하고, 혼합물을 100 ℃에서 20 분 동안 교반하였다. EtOAc (100 ml)를 냉각 용액에 첨가하고, 이어서 물로 세척하였다. 유기상을 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 0.23 g (97%)의 표제 화합물을 수득하였다.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 8.06 (1H, d); 8.02 (1H, d); 7.73 (1H, dd); 4.76 (2H, s); 3.38 (3H, s).

e) [3-브로모-4-(메틸술포닐)벤질]아민

메탄올 (3 ml) 및 THF (1 ml) 중의 2-브로모-4-(브로모메틸)-1-(메틸술포닐)벤젠 (230 mg, 0.70 mmol)의 용액을 NH_4OH (7 ml, 28%)에 30 분 동안 첨가하였다. 4 시간 후에, 용액을 0.5M HCl로 산성화시키고, CH_2Cl_2로 2회 세척하고, 이어서 pH 14로 5M 수산화나트륨으로 염기성화시켰다. 수상을 CH_2Cl_2로 추출하고, 유기층을 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 80 mg (43%)의 표제 화합물을 수득하였다.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 7.99 (1H, d); 7.89 (1H, d); 7.58 (1H, dd); 3.79 (2H, s); 3.31 (3H, s).
APCI-MS m/z: 264, 266 [MH^+].

f) N-[3-브로모-4-(메틸술포닐)벤질]-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

표제 화합물을 실시예 17에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 [3-브로모-4-(메틸술포닐)벤질]아민 및 1-(3-메틸페닐)-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복실산으로부터 수득하였다.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 9.94 (1H, t); 8.37 (1H, d); 8.02 (1H, d); 7.93-7.68 (5H, m); 7.54 (1H, d); 6.61 (1H, d); 4.55 (2H, d); 3.33 (3H, s).
APCI-MS m/z: 543.2, 545.2 [MH^+].

실시예 23 N-[3-시아노-4-(메틸술포닐)벤질]-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)-페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

a) 5-포르밀-2-(메틸티오)벤조니트릴

반응 혼합물을 가열하는 대신에 실온에서 1 시간 동안을 정치시키는 것을 제외하고는 부표제 화합물을 실시예 22a와 유사하게 제조하였다.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.94 (1H, s); 8.07 (1H, d, *J* 1.7 Hz); 8.01 (1H, dd, *J* 8.3, 1.8 Hz); 7.40 (1H, d, *J* 8.3 Hz); 2.64 (3H, s).
GC-MS m/z: 177 [M^+].

b) 5-(히드록시메틸)-2-(메틸티오)벤조니트릴

부표제 화합물을 실시예 22b에 유사하게 제조하였다.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.62 (1H, s); 7.53 (1H, d, *J* 8.3 Hz); 7.32 (1H, d, *J* 8.3 Hz); 4.70 (2H, s); 2.57 (3H, s).

c) 5-(히드록시메틸)-2-(메틸술포닐)벤조니트릴

부표제 화합물을 실시예 22c에 유사하게 제조하였다.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.17 (1H, d, *J* 8.1 Hz); 7.93 (1H, s); 7.79 (1H, d, *J* 8.2 Hz); 4.88 (2H, s); 3.27 (3H, s).

d) 5-(브로모메틸)-2-(메틸술포닐)벤조니트릴

부표제 화합물을 실시예 22d에 유사하게 제조하였다.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.18 (1H, d, *J* 8.1 Hz); 7.93 (1H, d, *J* 1.7 Hz); 7.82 (1H, dd, *J* 8.2, 1.6 Hz); 4.51 (2H, s); 3.29 (3H, s).

e) 5-(아미노메틸)-2-(메틸술포닐)벤조니트릴

부표제 화합물을 실시예 22e에 유사하게 제조하였다.

^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.14 (1H, d, *J* 8.2 Hz); 8.04 (1H, s); 7.88 (1H, d, *J* 8.1 Hz); 3.97 (2H, s); 3.29 (3H, s)
APCI-MS m/z: 211 [MH^+].

f) N-[3-시아노-4-(메틸술포닐)벤질]-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

표제 화합물을 실시예 17에 유사하게 제조하였다.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10.19 (1H, t, *J* 5.7 Hz); 8.56 (1H, d, *J* 7.4 Hz); 8.11 (1H, d, *J* 8.1 Hz); 7.85 - 7.71 (4H, m); 7.53 (1H, s); 7.46 (1H, d, *J* 8.0Hz); 6.51 (1H, d, *J* 7.5 Hz); 4.71 (1H, dd, *J* 15.9, 6.2 Hz); 4.65 (1H, dd, *J* 15.9, 6.0 Hz); 3.23 (3H, s); 2.11 (3H, s).
APCI-MS m/z: 490 [MH^+].

실시예 24 6-메틸-N-[3-메틸-4-(메틸술포닐)벤질]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)-페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

a) 3-메틸-4-(메틸티오)벤즈알데히드

부표제 화합물을 실시예 22a에 유사하게 제조하였다.

GC-MS m/z: 166 [M^+].

b) [3-메틸-4-(메틸티오)페닐]메탄올

부표제 화합물을 실시예 22b에 유사하게 제조하였다.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.18 - 7.09 (3H, m); 4.57 (2H, s); 2.44 (3H, s); 2.32 (3H, s).

c) [3-메틸-4-(메틸술포닐)페닐]메탄올

부표제 화합물을 실시예 22c에 유사하게 제조하였다.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.92 (1H, d, *J* 18.7 Hz); 7.35 - 7.29 (2H, m); 4.73 (2H, s); 3.05 (3H, s); 2.66 (3H, s).

d) 4-(브로모메틸)-2-메틸-1-(메틸술포닐)벤젠

부표제 화합물을 실시예 22d에 유사하게 제조하였다.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.00 (1H, d, *J* 8.1 Hz); 7.42 - 7.28 (2H, m); 4.46 (2H, s); 3.07 (3H, s); 2.70 (3H, s).

e) [3-메틸-4-(메틸술포닐)벤질]아민

부표제 화합물을 실시예 22e에 유사하게 제조하였다.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.98 (1H, d, *J* 8.2 Hz); 7.35 - 7.29 (2H, m); 3.93 (2H, s); 3.06 (3H, s); 2.70 (3H, s).
APCI-MS m/z: 200 [MH^+].

f) 6-메틸-N-[3-메틸-4-(메틸술포닐)벤질]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)-페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

표제 화합물을 실시예 17에 유사하게 제조하였다.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 9.91 (1H, bt, *J* 5.7Hz); 8.58 (1H, d, *J* 7.5 Hz); 7.95 (1H, d, *J* 8.1Hz); 7.83 - 7.27 (6H, m); 6.47 (1H, dd, *J* 7.5, 0.5 Hz); 4.68 - 4.53 (2H, m); 3.03 (3H, s); 2.66 (3H, s); 2.08 (3H, s).
APCI-MS m/z: 479 [MH^+].

실시예 25 6-메틸-N-[4-(메틸티오)벤질]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복실산 (1.29 g, 4.35 mmol) 및 [4-(메틸티오)벤질]아민 (0.66 g, 4.35 mmol)을 NMP (18 ml)에 용해하였다. HBTU (1.81 g, 4.79 mmol) 및 DIEA (1.86 ml,

10.9 mmol)를 실온에서 첨가하고, 혼합물을 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc 중에 부었다. 유기상을 2.5% 수성 탄산나트륨으로, 이어서 물로 3회 세척하고, 건조시켰다. 플래쉬-크로마토그래피 (EtOAc: 시클로헥산 9:1)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다 (1.3 g, 69%).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.78 (1H, t, *J* 5.8 Hz); 8.38 (1H, d, *J* 7.4 Hz); 7.91 - 7.69 (4H, m,); 7.22 (4H, m); 6.62 (1H, d, *J* 7.6 Hz); 4.42 (2H, d, *J* 5.9 Hz); 2.43 (3H, s,); 2.01 (3H, s).
APCI-MS m/z: 433.1 [MH^+].

실시예 26 6-메틸-N-[4-(메틸술피닐)벤질]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

6-메틸-N-[4-(메틸티오)벤질]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드 (1.26 g, 2.93 mmol)를 CH_2Cl_2 (12 ml)에 용해하였다. 용액을 -15 ℃로 냉각시켰다. 교반 용액에 3-클로로퍼옥시벤조산 (672 mg, 2.93 mmol)을 분할하여 첨가하였다. 반응물을 1 시간 동안 교반하였다. 냉각조를 제거하고, 반응물이 실온에 도달하게 하였다. 2 시간 후에, CH_2Cl_2 및 희석된 나트륨 티오술페이트 용액을 첨가하였다. 혼합물을 진탕하고, 수상을 분리하였다. 유기층을 포화 $NaHCO_3$로 2회, 염수로 1회 세척하고, 마지막으로 건조시켰다. 플래쉬-크로마토그래피 (EtOAc: MeOH 9:1)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다 (1.1 g, 80%).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.88 (1H, t, *J* 5.9 Hz); 8.38 (1H, d, *J* 7.5 Hz); 7.93 - 7.69 (4H, m,); 7.62 (2H, d, *J* 8.2 Hz); 7.47 (2H, d, *J* 8.2 Hz); 6.62 (1H, d, *J* 7.7 Hz); 4.54 (2H, d, *J* 6.0 Hz); 2.70 (3H, s,); 2.02 (3H, s,).
APCI-MS m/z: 449.1 [MH^+].

실시예 27 N-[4-(벤질술포닐)벤질]-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

a) N-(4-메르캅토벤질)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

6-메틸-N-[4-(메틸술피닐)벤질]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드 (0.30 g, 0.67 mmol)를 무수 아세토니트릴 (3 ml)에 용해하고, 2,6-루티딘 (0.24 ml, 2.08 mmol)을 첨가하였다. 용액을 -20 ℃로 냉각시키고, 트리플루오로아세트산 무수물 (0.28 ml, 2.0 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 -10 ℃ 내지 0 ℃에서 1 시간 동안 유지하고, 이어서 실온에 도달하게 하였다. 모든 휘발성 물질을 30 ℃에서 증발시켰다. 조 잔류물을 0 ℃로 냉각시켰다. 트리에틸아민 (1.1 ml) 및 메탄올 (1.1 ml)의 탈기된 무수 혼합물 (1:1)을 0 ℃로 냉각하고, 이를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 30 분 동안 교반하고, 이어서 증발시켰다. 잔류물을 메탄올 및 6M 염산의 혼합물 (1:1)에 용해하고, 50 ℃에서 20 분 동안 교반하였다. 용매의 대부분을 증발시켰다. 에틸 아세테이트 및 물을 첨가하였다. 수상을 분리하고, 에틸 아세테이트로 재세척하였다. 합한 유기상을 염수로 세척하고, 건조시키고, 증발시키고, 조 생성물로 다음 단계에 사용하였다.

LC-MS; 방법 B RT (실온): 8.19 분, APCI-MS m/z: 419.3 [MH^+].

b) N-[4-(벤질술포닐)벤질]-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

아르곤 충전 바이알에서 N-(4-메르캅토벤질)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드 (29 mg, 0.07 mmol)를 무수 탈기 에탄올 (0.1 ml)에 용해하고, 0 ℃로 냉각시켰다. 에탄올 (0.2 ml) 중의 칼륨 tert-부톡시드 (7.8 mg, 0.7 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응물을 45 분 동안 교반하였다. 에탄올 (0.1 ml) 중의 (브로모메틸)벤젠 (12 ㎕, 0.105 mmol)을 첨가하였다. 빙조를 제거하고, 반응물을 밤새 교반하였다. 에틸 아세테이트 및 1M 수성 NH_4Cl의 혼합물을 첨가하였다. 유기층을 분리하고, 건조시키고, 증발시켰다. 잔류물을 CH_2Cl_2 (240 ㎕)에 용해하고, -15 ℃로 교반하면서 냉각시켰다. CH_2Cl_2 (200 ㎕) 중의 3-클로로퍼옥시벤조산 (35 mg, 0.154 mmol)을 첨가하였

다. 냉각조를 제거하고, 반응물을 밤새 교반하였다. EtOAc 및 5% 수성 나트륨 티오술페이트를 첨가하였다. 유기층을 분리하고, 5% 수성 탄산나트륨, 염수로 세척하고, 건조시켰다. 분취 HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다 (11 mg, 30%).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.91 (1H, t, *J* 6.1 Hz); 8.38 (1H, d, *J* 7.5 Hz); 7.81 (4H, m); 7.66 (2H, d, *J* 8.4 Hz); 7.46 (2H, d, *J* 8.2 Hz); 7.31 - 7.11 (5H, m,); 6.63 (1H, d, *J* 7.6 Hz); 4.62 (2H, s,); 4.57 (2H, d, *J* 6.1 Hz); 2.03 (3H, s,).
APCI-MS m/z: 541.4 [MH^+].

실시예 27 (b)의 일반 방법에 따라 실시예 28 내지 33의 화합물을 제조하였다:

실시예 28 6-메틸-2-옥소-N-[4-(프로필술포닐)벤질]-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-(4-메르캅토벤질)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드 (29 mg, 0.07 mmol) 및 1-브로모프로판 (10 ㎕, 0.105 mmol)으로부터 제조하였다. 수율: 12 mg (35%).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.93 (1H, t, *J* 6.1 Hz); 8.38 (1H, d, *J* 7.5 Hz); 7.94 - 7.70 (6H, m); 7.53 (2H, d, *J* 8.2 Hz); 6.63 (1H, d, *J* 7.6 Hz); 4.58 (2H, d, *J* 6.1 Hz); 3.22 (2H, m); 2.02 (3H, s,); 1.52 (2H, q, *J* 7.6 Hz); 0.89 (3H, t, *J* 7.4 Hz).
APCI-MS m/z: 493.3 [MH^+].

실시예 29 N-[4-(부틸술포닐)벤질]-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-(4-메르캅토벤질)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드 (29 mg, 0.07 mmol) 및 1-브로모부탄 (11 ㎕, 0.105 mmol)으로부터 제조하였다. 수율: 14 mg, 0.028 mmol (39%).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.93 (1H, t, *J* 6.1 Hz); 8.38 (1H, d, *J* 7.4 Hz); 7.93 - 7.70 (6H, m); 7.53 (2H, d, *J* 8.3 Hz); 6.63 (1H, d, *J* 7.7 Hz); 4.59 (2H, d, *J* 6.1 Hz); 3.24 (2H, m); 2.02 (3H, s,); 1.48 (2H, m); 1.31 (2H, m); 0.81 (3H, t, *J* 7.3 Hz).
APCI-MS m/z: 507.3 [MH^+].

실시예 30 N-[4-(이소부틸술포닐)벤질]-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-(4-메르캅토벤질)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드 (29 mg, 0.07 mmol) 및 1-브로모-2-메틸프로판 (11 ㎕, 0.105 mmol)으로부터 제조하였다. 수율: 10 mg, 0.020 mmol (28%).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.93 (1H, t, *J* 6.0 Hz); 8.38 (1H, d, *J* 7.5 Hz); 7.94 - 7.69 (6H, m,); 7.53 (2H, d, *J* 8.3 Hz); 6.63 (1H, d, *J* 7.7 Hz); 4.58 (2H, d, *J* 6.2 Hz); 3.16 (2H, d, *J* 6.5 Hz); 2.02 (3H, s,); 1.96 (1H, 오중선 , *J* 6.6 Hz); 0.95 (6H, d, *J* 6.7 Hz).
APCI-MS m/z: 507.3 [MH^+].

실시예 31 N-[4-(*sec*-부틸술포닐)벤질]-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-(4-메르캅토벤질)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드 (29 mg, 0.07 mmol) 및 2-브롬부탄 (11 ㎕, 0.105 mmol)으로부터 제조하였다. 수율:12 mg, 0.024 mmol (35%).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.94 (1H, t, *J* 6.0 Hz); 8.38 (1H, d, *J* 7.5 Hz); 7.93 - 7.69 (6H, m,); 7.53 (2H, d, *J* 8.2 Hz); 6.63 (1H, d, *J* 7.8 Hz); 4.59 (2H, d, *J* 6.1 Hz); 3.17 (1H, dq, *J* 13.4, 6.7 Hz); 2.02 (3H, s,); 1.77 (1H, m); 1.29 (1H, m); 1.11 (3H, d, *J* 6.9 Hz); 0.89 (3H, t, *J* 7.5 Hz).

APCI-MS m/z: 507.4 [MH^+].

실시예 32 N-[4-(이소프로필술포닐)벤질]-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-(4-메르캅토벤질)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드 (29 mg, 0.07 mmol) 및 2-브로모프로판 (10 ㎕, 0.105 mmol)으로부터 제조하였다. 수율:11 mg, 0.022 mmol (33%).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.94 (1H, t, *J* 6.1 Hz); 8.38 (1H, d, *J* 7.4 Hz); 7.94 - 7.69 (6H, m,); 7.54 (2H, d, *J* 8.3 Hz); 6.63 (1H, d, *J* 7.7 Hz); 4.60 (2H, d, *J* 6.1 Hz); 3.36 (1H, 칠중선, *J* 6.2 Hz); 2.03 (3H, s,); 1.13 (6H, d, *J* 6.8 Hz).
APCI-MS m/z: 493.3 [MH^+].

실시예 33 6-메틸-N-{4-[(3-메틸부틸)술포닐]벤질}-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-(4-메르캅토벤질)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드 (29 mg, 0.07 mmol) 및 1-브로모-3-메틸부탄 (13 ㎕, 0.105 mmol)으로부터 제조하였다. 수율:11 mg, 0.021 mmol (31 %).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.93 (1H, t, *J* 6.1 Hz); 8.38 (1H, d, *J* 7.4 Hz); 7.94 - 7.69 (6H, m,); 7.53 (2H, d, *J* 8.3 Hz); 6.63 (1H, d, *J* 7.5 Hz); 4.59 (2H, d, *J* 6.1 Hz); 3.23 (2H, m); 2.02 (3H, s,); 1.57 (1H, 칠중선, *J* 6.8 Hz); 1.39 (2H, m); 0.80 (6H, d, *J* 6.6 Hz).
APCI-MS m/z: 521.4 [MH^+].

실시예 27의 일반 방법에 따라 실시예 34 내지 52의 화합물을 제조하였다:

실시예 34 N-{4-[(시클로프로필메틸)술포닐]벤질}-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-(4-메르캅토벤질)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드 (29 mg, 0.07 mmol) 및 (브로모메틸)시클로프로판 (10 ㎕, 0.105 mmol)으로부터 제조하였다. 수율: 13 mg, 0.027 mmol (38%).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.93 (1H, t, *J* 6.2 Hz); 8.38 (1H, d, *J* 7.5 Hz); 7.93 - 7.70 (6H, m,); 7.53 (2H, d, *J* 8.3 Hz); 6.63 (1H, d, *J* 7.6 Hz); 4.59 (2H, d, *J* 6.1 Hz); 3.21 (2H, d, *J* 7.2 Hz); 2.02 (3H, s,); 0.80 (1H, m); 0.43 (2H, m); 0.09 (2H, m).
APCI-MS m/z: 505.3 [MH^+].

실시예 35 6-메틸-2-옥소-N-{4-[(테트라히드로푸란-2-일메틸)술포닐]-벤질}-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-(4-메르캅토벤질)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드 (29 mg, 0.07 mmol) 및 2-(브로모메틸)테트라히드로푸란 (12 ㎕, 0.105 mmol)으로부터 제조하였다. 수율: 8 mg, 0.015 mmol (22%).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.93 (1H, t, *J* 6.0 Hz); 8.38 (1H, d, *J* 7.5 Hz); 7.93 - 7.70 (6H, m,); 7.51 (2H, d, *J* 8.2 Hz); 6.63 (1H, d, *J* 7.6 Hz); 4.58 (2H, d, *J* 6.1 Hz); 4.05 (1H, 오중선, *J* 6.5 Hz); 3.59 (1H, q, *J* 7.4 Hz); 3.50 (3H, m); 2.02 (3H, s,); 1.94 (1H, m); 1.75 (2H, m); 1.54 (1H, m).
APCI-MS m/z: 535.4 [MH^+].

실시예 36 N-{4-[(2-히드록시에틸)술포닐]벤질}-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-(4-메르캅토벤질)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드 (29 mg, 0.07 mmol) 및 2-브로모에탄올 (7 ㎕, 0.105 mmol)로부터 제조하였다. 수율: 12 mg, 0.025 mmol (36%).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.93 (1H, t, *J* 6.1 Hz); 8.38 (1H, d, *J* 7.4 Hz); 7.93 - 7.70 (6H, m,); 7.52 (2H, d, *J* 8.3 Hz); 6.63 (1H, d, *J* 7.6 Hz); 4.58 (2H, d, *J* 6.1 Hz); 3.65 (2H, t, *J* 6.4 Hz); 3.40 (2H, t, *J* 6.5 Hz); 2.02 (3H, s,).
APCI-MS m/z: 495.3 [MH^+].

실시예 37 N-{4-[(시아노메틸)술포닐]벤질}-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-(4-메르캅토벤질)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드 (29 mg, 0.07 mmol) 및 클로로아세토니트릴 (7 ㎕, 0.105 mmol)로부터 제조하였다. 수율: 8 mg, 0.017 mmol (24%).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.96 (1H, t, *J* 6.1 Hz); 8.37 (1H, d, *J* 7.5 Hz); 7.95 - 7.69 (6H, m,); 7.62 (2H, d, *J* 8.3 Hz); 6.63 (1H, d, *J* 7.6 Hz); 5.20 (2H, s,); 4.61 (2H, d, *J* 6.2 Hz); 2.03 (3H, s,).
APCI-MS m/z: 490.3 [MH^+].

실시예 38 N-{4-[(2-아미노-2-옥소에틸)술포닐]벤질}-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-(4-메르캅토벤질)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드 (29 mg, 0.07 mmol) 및 2-브로모아세트아미드 (14 mg, 0.105 mmol)로부터 제조하였다. 수율: 15 mg, 0.029 mmol (41%).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.94 (1H, t, *J* 6.1 Hz); 8.38 (1H, d, *J* 7.4 Hz); 7.95 - 7.46 (10H, m,); 6.62 (1H, d, *J* 7.6 Hz); 4.58 (2H, d, *J* 6.0 Hz); 4.18 (2H, s,); 2.02 (3H, s,).
APCI-MS m/z: 508.3 [MH^+].

실시예 39 N-{4-[(4-시아노벤질)술포닐]벤질}-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-(4-메르캅토벤질)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드 (29 mg, 0.07 mmol) 및 4-(브로모메틸)벤조니트릴 (21 mg, 0.105 mmol)로부터 제조하였다. 수율: 3 mg, 0.004 mmol (6%).

LC-MS; 방법 B RT: 7.80 분, APCI-MS m/z: 566.4 [MH^+].

실시예 40 N-{4-[(2-시아노에틸)술포닐]벤질}-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-(4-메르캅토벤질)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드 (29 mg, 0.07 mmol) 및 3-클로로프로판니트릴 (8 ㎕, 0.105 mmol)로부터 제조하였다. 수율: 1 mg, 0.002 mmol (3%).

LC-MS; 방법 B RT: 7.16 분, APCI-MS m/z: 504.3 [MH^+].

실시예 41 N-{4-[(3-히드록시프로필)술포닐]벤질}-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-(4-메르캅토벤질)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드 (29 mg, 0.07 mmol) 및 3-브로모프로판-1-올 (9 ㎕, 0.105 mmol)로부터 제조하였다. 수율: 6 mg, 0.012 mmol (18%).

LC-MS; 방법 B RT: 6.40 분, APCI-MS m/z: 509.3 [MH^+].

실시예 42 N-(4-{[2-(디메틸아미노)-2-옥소에틸]술포닐}벤질)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-(4-메르캅토벤질)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드 (29 mg, 0.07 mmol) 및 2-클로로-N,N-디메틸아세트아미드 (11 ㎕, 0.105 mmol)로부터 제조하였다. 수율: 10 mg, 0.019 mmol (27%).

LC-MS; 방법 B RT: 6.61 분, APCI-MS m/z: 536.4 [MH^+].

실시예 43 에틸 3-[(4-{[({6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-일}카르보닐)아미노]메틸}페닐)술포닐]프로파노에이트

N-(4-메르캅토벤질)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드 (29 mg, 0.07 mmol) 및 에틸 3-브로모프로파노에이트 (13 ㎕, 0.105 mmol)로부터 제조하였다. 수율: 5 mg, 0.009 mmol (13%).

LC-MS; 방법 B RT: 7.64 분, APCI-MS m/z: 551.4 [MH^+].

실시예 44 2-[(4-{[({6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-일}카르보닐)아미노]메틸}페닐)술포닐]에틸 아세테이트

N-(4-메르캅토벤질)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드 (29 mg, 0.07 mmol) 및 2-브로모에틸 아세테이트 (12 ㎕, 0.105 mmol)로부터 제조하였다. 수율: 7 mg, 0.014 mmol (20%).

LC-MS; 방법 B RT: 7.19 분, APCI-MS m/z: 537.3 [MH^+].

실시예 45 N-{4-[(3-시아노벤질)술포닐]벤질}-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-(4-메르캅토벤질)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드 (29 mg, 0.07 mmol) 및 3-(브로모메틸)벤조니트릴 (21 mg, 0.105 mmol)로부터 제조하였다. 수율: 2 mg, 0.004 mmol (6%).

LC-MS; 방법 B RT: 7.77 분, APCI-MS m/z: 566.3 [MH^+].

실시예 46 메틸 3-[(4-{[({6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-일}카르보닐)아미노]메틸}페닐)술포닐]프로파노에이트

N-(4-메르캅토벤질)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드 (29 mg, 0.07 mmol) 및 메틸 3-브로모프로파노에이트 (11 ㎕, 0.105 mmol)로부터 제조하였다. 수율: 2 mg, 0.005 mmol (7%).

LC-MS; 방법 B RT: 7.28 분, APCI-MS m/z: 537.3 [MH^+].

실시예 47 6-메틸-N-(4-{[(2-메틸-1,3-티아졸-4-일)메틸]술포닐}벤질)-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드 트리플루오로아세테이트

N-(4-메르캅토벤질)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드 (29 mg, 0.07 mmol) 및 4-(클로로메틸)-2-메틸-1,3-티아졸 히드로클로라이드 (19 mg, 0.105 mmol)로부터 제조하였다. 수율: 11 mg, 0.017 mmol (24%).

LC-MS; 방법 B RT: 7.21 분, APCI-MS m/z: 562.3 [MH^+].

실시예 48 6-메틸-2-옥소-N-{4-[(피리딘-4-일메틸)술포닐]벤질}-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드 트리플루오로아세테이트

N-(4-메르캅토벤질)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드 (29 mg, 0.07 mmol) 및 4-(클로로메틸)피리딘 히드로클로라이드 (17 mg, 0.105 mmol)로부터 제조하였다. 수율: 5 mg, 0.008 mmol (11%).

LC-MS; 방법 B RT: 5.79 분, APCI-MS m/z: 542.3 [MH^+].

실시예 49 N-{4-[(3-시아노프로필)술포닐]벤질}-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-(4-메르캅토벤질)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드 (29 mg, 0.07 mmol) 및 4-브로모부탄니트릴 (10 ㎕, 0.105 mmol)로부터 제조하였다. 수율: 11 mg, 0.022 mmol (31%).

LC-MS; 방법 B RT: 7.19 분, APCI-MS m/z: 518.3 [MH^+].

실시예 50 N-(4-{[(3,5-디메틸이속사졸-4-일)메틸]술포닐}벤질)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드 트리플루오로아세테이트

N-(4-메르캅토벤질)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드 (29 mg, 0.07 mmol) 및 4-(클로로메틸)-3,5-디메틸이속사졸 (13 ㎕, 0.105 mmol)로부터 제조하였다. 수율: 9 mg, 0.013 mmol (19%).

LC-MS; 방법 B RT: 7.50 분, APCI-MS m/z: 560.4 [MH^+].

실시예 51 N-(4-{[4-(아세틸아미노)벤질]술포닐}벤질)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-(4-메르캅토벤질)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드 (29 mg, 0.07 mmol) 및 N-[4-(클로로메틸)페닐]-아세트아미드 (19 mg, 0.105 mmol)로부터 제조하였다. 수율: 7 mg, 0.013 mmol (18%).

LC-MS; 방법 B RT: 6.98 분, APCI-MS m/z: 598.4 [MH^+].

실시예 52 6-메틸-N-[4-({2-[(5-메틸-1,3,4-티아디아졸-2-일)아미노]-2-옥소에틸}술포닐)벤질]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-(4-메르캅토벤질)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드 (29 mg, 0.07 mmol) 및 2-브로모-N-(5-메틸-1,3,4-티아디아졸-2-일)아세트아미드 (25 mg, 0.105 mmol)로부터 제조하였다. 수율: 4 mg, 0.006 mmol (9%).

LC-MS; 방법 B RT: 6.62 분, APCI-MS m/z: 606.2 [MH^+].

실시예 53 6-메틸-N-[4-(메틸술포닐)페녹시]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복실산 (67 mg, 0.22 mmol), HATU (93.7 mg, 0.25 mmol), HOAT (34 mg, 0.25 mmol), DIEA (150 ㎕, .87 mmol) 및 NMP (2 ml)의 혼합물에 O-[4-(메틸술포닐)페닐]히드록실아민 (문헌 [*J. Med. Chem.,* 1967, 512]의 방법에 따라 제조함) (41 mg, 0.22 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 3 시간 동안 교반한 후에, 혼합물을 EtOAc와 물 사이에서 분배하였다. 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 조 생성물을 추가로 분취 HPLC로 정제하여 표제 화합물을 백색 고형물로서 수득하였다 (41 mg, 40%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 12.19 (1H, s); 8.58 (1H, d, *J* 7.4 Hz); 7.92 - 7.86 (3H, m); 7.80 (1H, t, *J* 7.9 Hz); 7.57 (1H, s); 7.50 (1H, d, *J* 7.9 Hz); 7.30 - 7.26 (5H, m); 6.56 (1H, d, *J* 7.5 Hz); 3.03 (3H, s); 2.16 (3H, s).
APCI-MS m/z: 567 [MH^+].

실시예 54 6-메틸-2-옥소-1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-1,2-디히드로-피리딘-3-카르복실산 (4-브로모-페녹시)-아미드

CH_2Cl_2 (5 ml) 및 $SOCl_2$ (5 ml) 중의 6-메틸-2-옥소-1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-1,2-디히드로-피리딘-3-카르복실산 (0.060 g, 0.20 mmol)의 용액을 3 시간 동안 실온에서 교반하고, 이어서 농축하여 조 중간체 산 염화물을 고형물로서 수득하였다. 고형물을 1,4-디옥산에 용해하고, O-(4-브로모-페닐)-히드록실아민 (문헌 [*J. Med. Chem.,* 1967, 512]에 따라 제조함) (0.10 g, 0.53 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 10 분 동안 교반하였다. 휘발물을 제거하고, 잔류물을 분취 HPLC 상에서 정제하여 0.055 g (58%)의 표제 화합물을 회백색 고형물로서 수득하였다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 12.08 (1H, s); 8.57 (1H, d, *J* 7.42 Hz); 7.84 (1H, d, *J* 8.01 Hz); 7.77 (1H, t, *J* 8.01 Hz); 7.55 (1H, s); 7.47 (1H, d, *J* 8.01 Hz); 7.38 (2H, d, *J* 8.87 Hz); 7.00 (2H, 8.90 Hz); 6.52 (1H, d, *J* 7.48 Hz); 2.13 (3H, s)
APCI-MS m/z: 467.1 및 469.0 [MH^+].

실시예 55 6-메틸-2-옥소-N-페녹시-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

표제 화합물을 O-페닐 히드록실아민으로부터 출발하여 실시예 53에 기재된 바와 같이 제조하였다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 12.04 (1H,s); 8.58 (1H,d); 7.85-7.74 (2H,m); 7.55 (1H,brs); 7.48 (1H,d); 7.32-7.26 (2H,m); 7.12 (2H,d); 7.02 (1H,t); 6.51 (1H,d); 2.12 (3H,s).
APCI-MS m/z: 389[MH^+].

실시예 56 N-(4-아미노벤질)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로프롤린-3-카르복스아미드

NMP (3 ml) 중의 1-(3-메틸페닐)-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복실산 (212 mg, 0.7 mmol), HATU (272 mg, 0.7 mmol), HOAT (97 mg, 0.7 mmol) 및 DIEA (275 mg, 2.13 mmol)의 혼합물에 NMP (1 ml) 중의 (4-아미노벤

질)아민 (87 mg, 0.7 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 12 시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (1.0 ml)로 희석하고, 유속 20 ml/분에서 CH_3CN/물의 구배를 사용하여 Xterra@Prep MS C8 칼럼 (19 x 50 mm) 상에서 정제하였다. 혼합물을 동결 건조시켜 표제 화합물을 수득하였다 (140 mg, 49%).

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ 9.74 (1H, t, *J* 5.4 Hz), 8.56 (1H, d, *J* 7.5 Hz), 7.78 (1H, m), 7.50 (1H, s), 7.43 (1H, d, *J* 7.8 Hz), 7.27 (1H, s), 7.15 (2H, d, *J* 8.1 Hz), 6.81 (2H, d, *J* 8.2 Hz), 6.43 (1H, d, *J* 7.4 Hz), 4.49 (2H, m), 2.06 (3H, s, *J* 9.1 Hz)
APCI-MS m/z: 402.2 [MH^+].

실시예 57 6-메틸-N-{4-[(메틸술포닐)아미노]벤질}-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

CH_2Cl_2 중의 N-(4-아미노벤질)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로프롤린-3-카르복스아미드 (80 mg, 0.2 mmol)의 혼합물에 메탄술포닐 클로라이드 (23 mg, 0.2 mmol) 및 DIEA (26 mg, 0.2 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0.5 시간 동안 실온에서 교반하였다. CH_2Cl_2를 증발시키고, 잔류물을 CH_3CN/물에 용해하고, 유속 20 ml/분에서 CH_3CN/물의 구배를 사용하여 Xterra@Prep MS C8 칼럼 (19 x 50 mm) 상에서 정제하였다. 혼합물을 동결 건조시켜 표제 화합물을 수득하였다 (67 mg, 70%).

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.83 (1H, s), 8.59 (1H, d, *J* 7.4 Hz), 7.80 (1H, d, *J* 7.9 Hz), 7.73 (1H, t, *J* 7.8 Hz), 7.51 (1H, s), 7.43 (1H, d, *J* 7.9 Hz), 7.31 (2H, d, *J* 8.4 Hz), 7.14 (2H, d, *J* 8.4 Hz), 6.46 (1H, d, *J* 7.4 Hz), 6.38 (1H, s), 4.57 (m, 1H), 2.97 (3H, s, *J* 3.9 Hz), 2.08 (3H, s, *J* 4.3 Hz).
APCI-MS m/z: 480.1 [MH^+].

실시예 58 N-{4-[비스(메틸술포닐)아미노]벤질}-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

표제 화합물을 실시예 57에 기재된 방법을 사용하여 부산물로서 단리하였다.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.94 (t, *J* 5.6 Hz, 1H), 8.59 (d, *J* 7.4 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* 7.9 Hz, 1H), 7.75 (t, *J* 7.8 Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.45 (t, *J* 5.6 Hz, 3H), 7.29 (d, *J* 9.7 Hz, 2H), 6.47 (d, *J* 7.5 Hz, 1H), 4.64 (t, *J* 5.1 Hz, 2H), 3.39 (s, 6H), 2.09 (s, 3H).
APCI-MS m/z: 558.4 [MH^+].

실시예 59 N-[[4-[[(디메틸아미노)술포닐]아미노]페닐]메틸]-1,2-디히드로-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-3-피리딘카르복스아미드

표제 화합물을 실시예 57에 약술된 방법에 따라 N-(4-아미노벤질)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로프롤린-3-카르복스아미드 및 디메틸술파모일 클로라이드 (2 mg, 10%)로부터 제조하였다.

^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.48 (1H, d, *J* 7.5 Hz); 7.86 (1H, d, *J* 7.4 Hz); 7.79 (2H, t, *J* 7.9 Hz); 7.73 (1H, s,); 7.59 (1H, d, *J* 8.5 Hz); 7.25 (2H, d, *J* 8.6 Hz); 7.17 (2H, d, *J* 8.5 Hz); 6.63 (1H, d, *J* 7.6 Hz); 4.52 (2H, s,); 2.74 (6H, s,); 2.09 (3H, s).
APCI-MS m/z: 509.3 [MH^+].

실시예 60 6-메틸-N-{4-[메틸(메틸술포닐)아미노]벤질}-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

디클로로메탄 중의 6-메틸-N-{4-[(메틸술포닐)아미노]벤질}-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드 (10 mg, 0.02 mmol)의 혼합물에 요오도메탄 (4 mg, 0.03 mmol) 및 DIEA (3.9 mg, 0.03

mmol)를 첨가하였다. 반응물을 마이크로파 오븐 내에서 10 분 동안 60 ℃에서 교반하였다. 용매를 증발시킨 후에, 잔류물을 CH_3CN/물에 용해하고, 유속 20 ml/분에서 CH_3CN/물의 구배를 사용하여 Xterra@Prep MS C8 칼럼 (19 x 50 mm) 상에서 정제하였다. 혼합물을 동결 건조시켜 표제 화합물을 수득하였다 (6 mg, 60%).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.83 (1H, t, *J* 5.9 Hz), 8.38 (1H, d, *J* 7.5 Hz), 7.89 (2H, d, *J* 8.7 Hz), 7.80 (1H, t, *J* 7.7 Hz), 7.71 (1H, d, *J* 8.0 Hz), 7.32 (4H, m), 6.62 (1H, d, *J* 7.5 Hz), 4.48 (2H, d, *J* 5.9 Hz), 3.20 (3H, s), 2.91 (3H, s), 2.01 (3H, s)
APCI-MS m/z: 494.1 [MH^+].

실시예 60의 일반 방법에 따라 실시예 60.1 내지 60.7의 화합물을 제조하였다:

실시예 60.1 N-[[4-[부틸(메틸술포닐)아미노]페닐]메틸]-1,2-디히드로-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-3-피리딘카르복스아미드

1-요오도부탄을 사용하였다. 수율 (7 mg, 43%).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.86 (1H, s,); 8.38 (1H, d, *J* 7.3 Hz); 7.89 (2H, d, *J* 9.5 Hz); 7.80 (1H, t, *J* 7.4 Hz); 7.72 (1H, d, *J* 8.2 Hz); 7.32 (4H, s,); 6.63 (1H, d, *J* 7.2 Hz); 4.49 (2H, d, *J* 5.8 Hz); 3.58 (2H, s,); 2.91 (3H, s,); 2.02 (3H, s,); 1.27 (4H, s,); 0.81 (3H, t, *J* 6.2 Hz).
APCI-MS m/z: 536.4 [MH^+].

실시예 60.2 1,2-디히드로-6-메틸-N-[[4-[(1-메틸에틸)(메틸술포닐)-아미노]페닐]메틸]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-3-피리딘카르복스아미드

2-요오도프로판을 사용하였다. 수율 (10 mg, 38%).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.88 (2H, t, *J* 6.0 Hz); 8.39 (2H, d, *J* 7.4 Hz); 7.89 (4H, d, *J* 11.6 Hz); 7.80 (3H, t, *J* 7.8 Hz); 7.72 (2H, d, *J* 8.1 Hz); 7.33 (4H, d, *J* 8.3 Hz); 7.22 (4H, d, *J* 8.3 Hz); 6.63 (2H, d, *J* 7.6 Hz); 4.52 (4H, d, *J* 6.1 Hz); 4.30 (2H, quintet, *J* 6.7 Hz); 3.02 (7H, s,); 2.02 (6H, s,); 1.04 (12H, d, *J* 6.8 Hz).
APCI-MS m/z: 522.4 [MH^+].

실시예 60.3 N-{4-[(2-메톡시에틸)(메틸술포닐)아미노]벤질}-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

2-브로모에틸 메틸 에테르를 사용하였다. 수율 (15 mg, 33%).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.86 (1H, t, *J* 5.9 Hz); 8.38 (1H, d, *J* 7.4 Hz); 7.89 (2H, d, *J* 9.3 Hz); 7.80 (1H, t, *J* 7.8 Hz); 7.72 (1H, d, *J* 7.9 Hz); 7.32 (4H, d,); 6.62 (1H, d, *J* 7.5 Hz); 4.49 (2H, d, *J* 6.0 Hz); 3.73 (2H, t, *J* 5.8 Hz); 3.29 (2H, t, *J* 5.7 Hz); 3.17 (3H, s,); 2.98 (3H, s,); 2.02 (3H, s).
APCI-MS m/z: 538.4 [MH^+].

실시예 60.4 N-{4-[(2-시아노에틸)(메틸술포닐)아미노]벤질}-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

3-브로모프로피오니트릴을 사용하였다. 수율 (3 mg, 19%).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.86 (1H, t,); 8.39 (1H, d, *J* 7.4 Hz); 7.89 (2H, d, *J* 9.3 Hz); 7.80 (1H, t, *J* 0.0 Hz); 7.72 (1H, d, *J* 7.5 Hz); 7.36 (4H, s,); 6.63 (1H, d, *J* 7.5 Hz); 4.50 (2H, d, *J* 6.2 Hz); 3.86 (2H, t, *J* 6.4 Hz); 3.00 (3H, s,); 2.60 (2H, t, *J* 6.3 Hz); 2.02 (3H, s).
APCI-MS m/z: 533.1 [MH^+].

실시예 60.5 N-{4-[에틸(메틸술포닐)아미노]벤질}-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

요오도에탄을 사용하였다. 수율: (6 mg, 59%).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.86 (1H, t, *J* 5.9 Hz); 8.38 (1H, d, *J* 7.4 Hz); 7.89 (2H, d, *J* 9.3 Hz); 7.80 (1H, t, *J* 7.8 Hz); 7.72 (1H, d, *J* 8.1 Hz); 7.32 (4H, dd, *J* 11.6, 8.7 Hz); 6.62 (1H, d, *J* 7.5 Hz); 4.49 (2H, d, *J* 6.0 Hz); 3.62 (2H, q, *J* 7.1 Hz); 2.93 (3H, s,); 2.02 (3H, s,); 0.96 (3H, t, *J* 7.1 Hz);
APCI-MS m/z: 508.4 [MH^+].

실시예 60.6 1,2-디히드로-6-메틸-N-[[4-[(메틸술포닐)프로필아미노]-페닐]메틸]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-3-피리딘카르복스아미드

1-요오도프로판을 사용하였다. 수율 (6 mg, 57%).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.86 (1H, t, *J* 6.0 Hz); 8.38 (1H, d, *J* 7.5 Hz); 7.89 (2H, d, *J* 8.8 Hz); 7.80 (1H, t, *J* 7.8 Hz); 7.72 (1H, d, *J* 8.2 Hz); 7.32 (4H, s,); 6.62 (1H, d, *J* 7.7 Hz); 4.49 (2H, d, *J* 6.0 Hz); 3.54 (2H, t, *J* 7.1 Hz); 2.92 (3H, s,); 2.01 (3H, s,); 1.31 (2H, q, *J* 7.2 Hz); 0.80 (3H, t, *J* 7.3 Hz).
APCI-MS m/z: 522.4 [MH^+].

실시예 60.7 N-[[4-[(3-아미노-3-옥소프로필)(메틸술포닐)아미노]페닐]-메틸]-1,2-디히드로-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-3-피리딘카르복스아미드

3-브로모프로피온아미드를 사용하였다. 수율 (7 mg, 30%).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.86 (1H, t, *J* 6.0 Hz); 8.39 (1H, d, *J* 7.5 Hz); ∂7.89 (2H, d, *J* 10.5 Hz); 7.80 (1H, t, *J* 7.7 Hz); 7.72 (1H, d, *J* 7.8 Hz); 7.32 (5H, dd, *J* 11.0, 8.8 Hz); 6.81 (1H, s,); 6.63 (1H, d, *J* 7.6 Hz); 4.50 (2H, d, *J* 6.0 Hz); 3.80 (2H, t, *J* 7.5 Hz); 2.96 (3H, s,); 2.17 (2H, t, *J* 7.6 Hz); 2.02 (3H, s).
APCI-MS m/z: 551.4 [MH^+].

실시예 61 1,2-디히드로-6-메틸-N-[[4-[(메틸술포닐)옥시]페닐]메틸]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-3-피리딘카르복스아미드

a) N-(4-히드록시벤질)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

NMP (10 ml) 중의 1-(3-메틸페닐)-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복실산 (1 g, 3.36 mmol), HATU (1.28 g, 3.36 mmol), HOAT (457 mg, 3.36 mmol) 및 DIEA (1.7 g, 13.36 mmol)의 혼합물에 NMP (5 ml) 중의 (4-히드록시벤질)아민 히드로브로마이드 (686 mg, 3.36 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 12 시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (75.0 ml)로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 유기상을 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고, 증발시켜 표제 화합물을 수득하였다 (1.2 g, 89%).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.66 (1H, t, *J* 5.7 Hz); 9.27 (1H, s,); 8.36 (1H, d, *J* 7.4 Hz); 7.86 (2H, d, *J* 4.5 Hz); 7.78 (1H, t, *J* 8.0 Hz); 7.68 (1H, d, *J* 7.9 Hz); 7.06 (2H, d, *J* 8.3 Hz); 6.67 (2H, d, *J* 8.5 Hz); 6.60 (1H, d, *J* 7.4 Hz); 4.33 (2H, d, *J* 5.8 Hz); 1.99 (3H, s).
APCI-MS m/z: 403.3 [MH^+].

b) 1,2-디히드로-6-메틸-N-[[4-[(메틸술포닐)옥시]페닐]메틸]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-3-피리딘카르복스아미드

표제 화합물을 실시예 57에서와 같이 N-(4-히드록시벤질)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드 및 메탄술포닐 클로라이드로부터 제조하였다 (200 mg, 84%).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.87 (1H, t, *J* 6.0 Hz); 8.38 (1H, d, *J* 7.5 Hz); 7.89 (2H, d, *J* 8.9 Hz); 7.80 (1H, t, *J* 7.8 Hz); 7.72 (1H, d, *J* 7.9 Hz); 7.39 (2H, d, *J* 8.6 Hz); 7.29 (2H, d, *J* 8.6 Hz); 6.62 (1H, d, *J* 7.5 Hz); 4.50 (2H, d, *J* 6.0 Hz); 3.35 (3H, s); 2.02 (3H, s).
APCI-MS m/z: 481.3 [MH^+].

실시예 62 2-프로판술폰산, 4-[[[[1,2-디히드로-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-3-피리디닐]카르보닐]아미노]메틸]페닐 에스테르

표제 화합물을 실시예 57에서와 같이 N-(4-히드록시벤질)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드 및 이소프로필술포닐 클로라이드로부터 제조하였다.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.83 (1H, t,); 8.35 (1H, d, *J* 7.5 Hz); 7.86 (2H, d, *J* 8.7 Hz); 7.78 (1H, t, *J* 7.7 Hz); 7.69 (1H, d, *J* 7.3 Hz); 7.35 (2H, d, *J* 8.5 Hz); 7.22 (2H, d, *J* 8.6 Hz); 6.60 (1H, d, *J* 7.3 Hz); 4.46 (2H, d, *J* 6.2 Hz); 3.66 (1H, m); 1.99 (3H, s); 1.38 (6H, d, *J* 6.9 Hz).
APCI-MS m/z 509.4 [MH^+].

실시예 63 N-[(1,1-디옥시도-2,3-디히드로-1-벤조티엔-5-일)메틸]-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

a) 2,3-디히드로-1-벤조티오펜-5-카르브알데히드 및 2,3-디히드로-1-벤조티오펜-7-카르브알데히드

부표제 화합물을 WO 01/12602에 기재된 방법에 따라 제조하였다.

b) 2,3-디히드로-1-벤조티엔-5-일메탄올 및 2,3-디히드로-1-벤조티엔-7-일메탄올

표제 화합물을 2,3-디히드로-1-벤조티오펜-5-카르브알데히드 및 2,3-디히드로-1-벤조티오펜-7-카르브알데히드 (4.3 g, 26 mmol)의 혼합물을 THF (100 ml) 및 물 (10 ml) 중의 수소화붕소나트륨 (3.78 g, 100 mmol)과 실온에서 밤새 교반함으로써 제조하였다. 1M 염산을 서서히 첨가하여 과량의 보로히드라이드를 급랭시켰다. 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 물로 세척하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 헵탄/EtOAc (4:1)를 용리액으로서 사용하여 잔류물을 실리카 상에서 칼럼 크로마토그래피함으로써 정제하여 2,3-디히드로-1-벤조티엔-5-일메탄올 (1.84 g):

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 7.22 (1H, brs); 7.20 (1H, d, *J* 8.3 Hz); 7.11 (1H, brd, *J* 8.3 Hz); 4.61 (2H, s); 3.41-3.25 (4H, m);

및 2,3-디히드로-1-벤조티엔-7-일메탄올 (1.18 g)을 수득하였다 (총수율 70%):

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 7.18 (1H, d, *J* 7.5 Hz); 7.15 (1H, d, *J* 7.5 Hz); 7.05 (1H, t, *J* 7.5 Hz); 4.63 (2H, s); 3.41-3.28 (4H, m).

c) 1,1-디옥시도-2,3-디히드로-1-벤조티엔-5-일)메탄올

표제 화합물을 아세톤 및 물의 혼합물 (pH 7.5) 중의 2,3-디히드로-1-벤조티엔-5-일메탄올 (1.08 g, 6.38 mmol), 옥손 (5.8 g, 9.4 mmol), 수성 EDTA (22 ml, 0.4 mM), 및 탄산수소나트륨 (4.8 g)을 실온에서 밤새 교반함으로써 제조하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 물로 세척하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 헵탄/EtOAc (4:1)를 용리액으로서 사용하여 잔류물을 실리카 상에서 칼럼 크로마토그래피함으로써 정제하여 부표제 화합물을 수득하였다 (1.0 g, 79%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 7.70 (1H, d, *J* 7.9 Hz); 7.43 (1H, d, *J* 7.9 Hz); 7.42 (1H, s); 4.79 (2H, s); 3.53-3.36 (4H, m).

d) 5-(브로모메틸)-2,3-디히드로-1-벤조티오펜 1,1-디옥시드

표제 화합물을 (1,1-디옥시도-2,3-디히드로-1-벤조티엔-5-일)메탄올 (1.0 g, 5 mmol)을 무수 톨루엔 (20 ml) 중의 삼브롬화인 (0.524 g, 0.188 ml, 2 mmol)으로 1 시간 동안 환류시킴으로써 제조하였다. 물을 첨가하고, 조 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 물, 염수로 세척하고, 건조시켰다. 용매를 진공에서 제거하여 부표제 화합물을 수득하였다 (1.15 g, 88%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 7.73 (1H, d, *J* 8.0 Hz); 7.51 (1H, d, *J* 8.0 Hz); 7.43 (1H, s); 4.51 (2H, s); 3.53 (2H, t, *J* 6.8 Hz); 3.43 (2H, t, *J* 6.8 Hz).

e) (1,1-디옥시도-2,3-디히드로-1-벤조티엔-5-일)메틸아민

표제 화합물을 5-(브로모메틸)-2,3-디히드로-1-벤조티오펜 1,1-디옥시드 (1.14 g, 4.36 mmol)를 메탄올/THF (1:1) (30 ml) 중의 수성 암모니아 (43 ml)와 밤새 교반함으로써 제조하였다. 용매를 진공에서 제거하여 부표제 화합물을 수득하였다 (700 mg, 81%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 8.05 (2H, brs); 7.82 (1H, d, *J* 8.3 Hz); 7.63 (1H, s); 7.61 (1H, d, *J* 8.3 Hz); 4.15 (2H, s); 3.62 (2H, t, *J* 6.9 Hz); 3.36 (2H, t, *J* 6.9 Hz).
APCI-MS m/z: 198 [MH^+].

f) N-[(1,1-디옥시도-2,3-디히드로-1-벤조티엔-5-일)메틸]-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

실시예 17에 기재된 방법을 사용하며 6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복실산 (743 mg, 2.5 mmol) 및 (1,1-디옥시도-2,3-디히드로-1-벤조티엔-5-일)메틸아민 (500 mg, 2.5 mmol)으로부터 출발하여 표제 화합물 (1.05 g, 88%)을 수득하였다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 9.94 (1H, brt, *J* 6.0 Hz); 8.39 (1H, d, *J* 7.5 Hz); 7.93 (1H, s); 7.91(1H, d, *J* 7.7 Hz); 7.83 (1H, t, *J* 7.7 Hz); 7.74 (1H, d, *J* 7.7 Hz); 7.70 (1H, d, *J* 8.0 Hz); 7.45(1H, d, *J* 8.0 Hz); 7.43 (1H, s); 6.64 (1H, d, *J* 7.5 Hz); 4.58 (2H, d, *J* 6.0 Hz); 3.57 (2H, t, *J* 6.9 Hz); 3.34 (2H, t, *J* 6.9 Hz); 2.04 (3H, s).
APCI-MS m/z: 477 [MH^+].

실시예 64 N-[(1,1-디옥시도-2,3-디히드로-1-벤조티엔-5-일)메틸]-5-요오도-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-[(1,1-디옥시도-2,3-디히드로-1-벤조티엔-5-일)메틸]-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드 (102 mg, 0.21 mmol), 디클로로메탄 (1.8 ml) 및 TFA (0.9 ml)의 용액에 N-요오도숙신이미드 (47 mg, 0.21 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반하고, 용매를 이어서 진공에서 제거하였다. 잔류물을 EtOAc와 수성 $NaHCO_3$ 사이에서 분배하고, 유기 추출물을 물로 세척하고, 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 조 생성물을 분취 HPLC로 정제하여 표제 화합물을 백색 고형물로서 수득하였다 (87 mg, 69%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 9.85 (1H, t, *J* 5.7 Hz); 8.91 (1H, s); 7.83 (1H, d, *J* 8.1 Hz); 7.76 (1H, t, *J* 8.0 Hz); 7.68 (1H, d, *J* 8.0 Hz); 7.49 (1H, s); 7.41 (2H, d, *J* 8.0 Hz); 7.34 (1H, s); 4.64 (2H, t, *J* 6.5 Hz); 3.48 (2H, t, *J* 6.9 Hz); 3.35 (2H, t, *J* 7.0 Hz); 2.32 (3H, s).
APCI-MS m/z: 603 [MH^+].

실시예 65 5-요오도-N-{4-[이소프로필(메틸술포닐)아미노]벤질}-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-{4-[이소프로필(메틸술포닐)-아미노]벤질}-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드로부터 출발하는 것을 제외하고는 표제 생성물을 실시예 64에 기재된 바와 같이 제조하였다. 백색 분말 (4 mg, 68%).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) d 9.77 (1H, t, *J* 6.1 Hz); 8.61 (1H, s); 7.90 (2H, t, *J* 8.2 Hz); 7.81 (1H, t, *J* 7.9 Hz); 7.72 (1H, d, *J* 7.9 Hz); 7.33 (2H, d, *J* 8.2 Hz); 7.21 (2H, d, *J* 8.3 Hz); 4.51 (2H, d, *J* 6.0 Hz); 4.30 (1H, quintet, *J* 6.7 Hz); 3.02 (3H, s); 2.20 (3H, s); 1.04 (6H, d, *J* 6.7 Hz).
APCI-MS m/z: 648 [MH^+].

실시예 66 1,2-디히드로-6-메틸-N-[[4-[(메틸술포닐)메틸]페닐]-메틸]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-3-피리딘카르복스아미드

a) 6-메틸-N-{4-[(메틸티오)메틸]벤질}-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

NMP 중의 1-(3-메틸페닐)-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복실산 (412 mg, 1.39 mmol), TBTU (527 mg, 1.39 mmol) 및 DIEA (719 mg, 5.56 mmol)의 혼합물에 NMP (1 ml) 중의 [(메틸티오)메틸]벤젠 (232 mg, 1.39 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 1 시간 동안 실온에서 교반하고, 이어서 물 (15 ml)로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 유기상을 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고, 증발시켜 조 표제 화합물 (620 mg)을 수득하고, 다음 단계에 바로 사용하였다.

b) 1,2-디히드로-6-메틸-N-[[4-[(메틸술포닐)메틸]페닐]메틸]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-3-피리딘카르복스아미드.

-150 ℃로 냉각된 CH_2Cl_2 (10 ml) 중의 조 6-메틸-N-{4-[(메틸티오)메틸]벤질}-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드 (620 mg 1.39 mmol)를 m-클로로퍼옥시벤조산 (483 mg, 2.8 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 30 분 동안 교반하고, 이어서 밤새 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 추가로 CH_2Cl_2 및 물로 희석하고, 나트륨 티오술페이트, 중탄산나트륨 및 염수로 세척하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 25 mg의 잔류물을 CH_3CN/물 (2.0 ml)에 용해하고, 유속 20 ml/분에서 CH_3CN/물의 구배를 사용하여 Xterra@Prep MS C8 칼럼 (19 x 50 mm) 상에서 정제하였다. 혼합물을 동결 건조시켜 표제 화합물을 수득하였다 (15 mg).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.66 (1H, t, *J* 5.7 Hz); 9.27 (1H, s,); 8.36 (1H, d, *J* 7.4 Hz); 7.86 (2H, d, *J* 4.5 Hz); 7.78 (1H, t, *J* 8.0 Hz); 7.68 (1H, d, *J* 7.9 Hz); 7.06 (2H, d, *J* 8.3 Hz); 6.67 (2H, d, *J* 8.5 Hz); 6.60 (1H, d, *J* 7.4 Hz); 4.33 (2H, d, *J* 5.8 Hz); 1.99 (3H, s).
APCI-MS m/z: 479.3 [MH^+].

실시예 67 6-클로로-5-메틸-4-(3-메틸페닐-N-[4-(메틸술포닐)벤질]-3-옥소-3,4-디히드로피라진-2-카르복스아미드

a) 6-클로로-5-메틸-4-(3-메틸페닐)-3-옥소-3,4-디히드로피라진-2-카르보니트릴

표제 화합물을 문헌 [Gibson. et al. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 1072-1077] 및 문헌 [Hoornaert et al. *Tetrahedron*, **1990**, 46, 5715-5732]에 기재된 바와 같이 필수적으로 제조하였다.

b) 6-클로로-5-메틸-4-(3-메틸페닐)-3-옥소-3,4-디히드로피라진-2-카르복실산

11M 황산 (10 ml) 중의 6-클로로-5-메틸-4-(3-메틸페닐)-3-옥소-3,4-디히드로피라진-2-카르보니트릴 (100 mg, 0.38 mmol)의 용액을 90 ℃에서 16 시간 동안 가열하였다. 물 (200 ml)을 첨가하였다. 수상을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 부표제 화합물을 수득하였다 (20 mg, 19%).

APCI-MS m/z: 279.2 [MH^+], HPLC 크로몰리트 (Chromolith) speedROD RP 18e 50-4.6 mm, 유속 2.5 ml/분, 파장 254 nm, 시간 1.93 분.

c) 6-클로로-5-메틸-4-(3-메틸페닐-N-[4-(메틸술포닐)벤질]-3-옥소-3,4-디히드로피라진-2-카르복스아미드

표제 화합물을 실시예 17에 기재된 바와 같이 6-클로로-5-메틸-4-(3-메틸페닐)-3-옥소-3,4-디히드로피라진-2-카르복실산 및 (4-메틸술포닐)벤질 아민으로부터 출발하여 제조하였다.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 9.68 (1H, t); 7.87 (2H, d); 7.57 (2H, d); 7.49 (1H, t); 7.36 (1H, d); 7.19 (2H, d); 4.59 (2H, d); 3.18 (3H, s); 2.36 (3H, s); 2.11 (3H, s).
APCI-MS m/z: 446.3 [MH^+].

실시예 68 5-브로모-6-(디플루오로메틸)-N-[4-(메틸술포닐)벤질]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

a) 에틸 6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복실레이트

표제 화합물을 6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복실산 (20.8 g, 70 mmol)의 혼합물을 NMP (150 ml) 중의 탄산나트륨 (8.16 g, 77 mmol)과 교반함으로써 제조하였다. 에틸 요오다이드 (15.6 g, 100 mmol)를 서서히 (약 10 내지 15 분) 첨가하고, 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 조 생성물을 EtOAc로 추출하고, 물로 세척하고, 건조시키고, 여과하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 잔류물을 디에틸 에테르 (100 ml)로 연화시키고, 여과하고, 디에틸 에테르로 세척하고, 건조시켜 부표제 화합물 (18 g, 79%)을 백색 고형물로서 수득하였다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 8.21 (1H, d, *J* 7.4 Hz); 7.75 (1H, d, *J* 7.9 Hz); 7.68 (1H, t, *J* 7.9 Hz); 7.49 (1H, *s*); 7.42 (1H, d, *J* 7.9 Hz); 6.25 (1H, d, *J* 7.4 Hz); 4.36 (2H, q, *J* 7.2 Hz); 2.03 (3H, s); 1.37 (3H, t, *J* 7.2 Hz).
APCI-MS m/z: 326 [MH^+].

b) 에틸 5-브로모-6-(브로모메틸)-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복실레이트

부표제 화합물 (3.25 g, 98%)을 에틸 6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복실레이트 (2.25 g, 6.9 mmol)를 사염화탄소 (40 ml) 중의 N-브로모숙신이미드 (2.45 g, 13.8 mmol) 및 벤조일 퍼옥시드 (35 mg, 0.14 mmol)와 70 ℃에서 4 시간 동안 교반함으로써 제조하였다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 8.33 (1H, s); 7.82 (1H, d, *J* 7.9 Hz); 7.72 (1H, t, *J* 7.9 Hz); 7.62 (1H, s); 7.56 (1H, d, *J* 7.9 Hz); 4.38 (2H, q, *J* 7.1 Hz); 4.16-4.08 (2H, m); 1.37 (3H, t, *J* 7.1 Hz).
APCI-MS m/z: 482/484/486 [MH^+].

c) 에틸 5-브로모-6-(히드록시메틸)-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복실레이트

부표제 화합물을 에틸 5-브로모-6-(브로모메틸)-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복실레이트를 수성 THF 중의 수성 중탄산나트륨과 60 ℃에서 밤새 교반함으로써 정량적인 수율로 제조하였다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 8.35 (1H, s); 7.78 (1H, d, *J* 7.9 Hz); 7.68 (1H, t, *J* 7.9 Hz); 7.57 (1H, s); 7.50 (1H, d, *J* 7.9 Hz); 4.45-4.33 (4H, m); 1.37 (3H, t, *J* 7.1 Hz).
APCI-MS m/z: 420/422 [MH^+].

d) 에틸 5-브로모-6-포르밀-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복실레이트

디메틸 술폭시드 (1.14 g, 1.036 ml, 14.6 mmol)를 무수 CH_2Cl_2 (40 ml) 중의 옥살릴 클로라이드 (0.93 g, 0.64 ml, 7.3 mmol)의 용액에 -70 ℃에서 아르곤 대기 하에 적가하였다. 교반 10 분 후에, CH_2Cl_2 (10 ml) 중의 에틸 5-브로모-6-(히드록시메틸)-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복실레이트 (2.8 g, 6.66 mmol)를 첨가하고, 교반을 20 분 동안 지속한 후에, 트리에틸아민 (3.34 g, 4.6 ml, 33 mmol)을 첨가하였다. 추가로 저온에서 15 분 후에, 반응 혼합물이 -15 ℃에 도달하도록 하고, 물 (20 ml)을 첨가하였다. 반응 혼합물이 실온에 도달할 때까지 교반을 지속하였다. 이어서, 물 및 CH_2Cl_2로 추출하고, 염수로 세척하고, 건조시키고, 여과하였다. 용매를 진공에서 제거하고, CH_2Cl_2를 용리액으로서 사용하여 잔류물을 실리카 상에서 칼럼 크로마토그래피함으로써 정제하여 표제 화합물을 수득하였다 (1.46 g, 52%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 9.74 (1H, s); 8.31 (1H, s); 7.75 (1H, d, *J* 7.9 Hz); 7.65 (1H, t, *J* 7.9 Hz); 7.46 (1H, s); 7.41 (1H, d, *J* 7.9 Hz); 4.41 (2H, q, *J* 7.1 Hz); 1.39 (3H, t, *J* 7.1 Hz).
APCI-MS m/z: 418/420 [MH^+].

e) 에틸 5-브로모-6-(디플루오로메틸)-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복실레이트.

부표제 화합물을 에틸 5-브로모-6-포르밀-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복실레이트 (0.98 g, 2.34 mmol)를 무수 CH_2Cl_2 (20 ml) 중의 (디에틸아미노)황 트리플루오라이드 (DAST) (378 mg, 2.34 mmol)와 밤새 교반함으로써 제조하였다. 물을 첨가하고, 반응 혼합물을 CH_2Cl_2로 추출하였다. 용매를 진공에서 제거하여 1.06 g (100%)의 부표제 화합물을 수득하였다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 8.29 (1H, brt, *J* 1.1 Hz); 7.77 (1H, d, *J* 8.1 Hz); 7.65 (1H, t, *J* 8.1 Hz); 7.53 (1H, s); 7.46 (1H, t, *J* 8.1 Hz); 6.82 (1H, t, *J* 55.1 Hz); 4.39 (2H, q, *J* 7.1 Hz); 1.38 (2H, q, *J* 7.1 Hz).
APCI-MS m/z: 440/442 [MH^+].

f) 5-브로모-6-(디플루오로메틸)-N-[4-(메틸술포닐)벤질]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

표제 화합물을 실시예 17에 기재된 방법을 사용하여 5-브로모-6-(디플루오로메틸)-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복실산 (알칼리 가수분해에 의해 에틸 5-브로모-6-(디플루오로메틸)-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복실레이트로부터 수득함) 및 4-(메틸술포닐) 벤질아민 히드로클로라이드로부터 제조하였다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 9.79 (1H, brt, *J* 5.2 Hz); 8.78 (1H, s); 7.89 (2H, d, *J* 8.4 Hz); 7.82 (1H, d, *J* 7.8 Hz); 7.70 (1H, t, *J* 7.8 Hz); 7.55 (1H, s); 7.50 (2H, d, *J* 8.4 Hz); 7.47 (1H, d, *J* 7.8 Hz); 6.92 (1H, t, *J* 51.9 Hz); 4.67 (2H, m); 3.02 (3H, s).
APCI-MS m/z: 579/581 [MH^+].

실시예 69 6-(디플루오로메틸)-N-[4-(메틸술포닐)벤질]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

표제 화합물을 5-브로모-6-(디플루오로메틸)-N-[4-(메틸술포닐)벤질]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드를 메탄올 중의 목탄상 팔라듐 (Pd/C) 및 포름산암모늄으로 수소화시킴으로써 제조하였다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 10.00 (1H, brt, *J* 5.8 Hz); 8.76 (1H, d, *J* 7.5 Hz); 7.89 (2H, d, *J* 8.2 Hz); 7.87 (1H, d, *J* 7.9 Hz); 7.77 (1H, t, *J* 7.9 Hz); 7.58 (1H, s); 7.52 (1H, d, *J* 7.9 Hz); 7.51 (2H, d, *J* 8.2 Hz); 6.98 (1H, d, *J* 7.5 Hz); 6.10 (1H, t, *J* 53.0 Hz); 4.70 (2H, m); 3.03 (3H, s).
APCI-MS m/z: 501 [MH^+].

실시예 70.1 내지 70.50에 기재된 화합물을 실시예 1 및 2에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 제조하였다:

실시예 70.1 N-(2,3-디히드로-1,4-벤조디옥신-6-일메틸)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.93 (1H, t); 8.38 (1H, d); 7.88 (2H, d); 7.80 (1H, t); 7.70 (1H, d); 6.79-6.70 (3H, m); 6.62 (1H, d); 4.34 (2H, d); 4.18 (4H, s).
APCI-MS m/z: 466.3 [MH^+].

실시예 70.2 6-메틸-N-[3-(메틸술포닐)벤질]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.93 (1H, t); 8.38 (1H, d); 7.95-7.45 (8H, m); 6.62 (1H, d); 4.58 (2H, d); 3.18 (3H, s).

실시예 70.3 6-메틸-N'-[4-(메틸술포닐)페닐]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2 디히드로피리딘-3-카르보히드라지드

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 10.80 (1H, s); 9.62 (1H, d); 7.99-7.74 (4H, m); 7.65 (2H, d); 6.80 (2H, d); 6.67 (1H, d); 3.07 (3H, s).

실시예 70.4 N'-(4-브로모페닐)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르보히드라지드

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 10.69 (1H, s); 8.35 (1H, d); 7.99-7.73 (4H, m); 7.29 (2H, d); 6.66 (3H, dd).

실시예 70.5 N-[(5-메톡시-4-옥소-4H-피란-2-일)메틸]-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 435.2 [MH^+].

실시예 70.6 N-(4-시아노벤질)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 412.3 [MH^+].

실시예 70.7 N-{[3-(4-메톡시페닐)이속사졸-5-일]메틸}-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 484.4 [MH^+].

실시예 70.8 N'-(4-시아노페닐)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르보히드라지드

APCI-MS m/z: 413.3 [MH^+].

실시예 70.9 6-메틸-2-옥소-N-[(1-페닐-1H-피라졸-4-일)메틸]-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 467.3 [MH^+].

실시예 70.10 N-(2,3-디히드로-1,4-벤조디옥신-2-일메틸)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 445.2 [MH^+].

실시예 70.11 6-메틸-N-{[1-(3-메틸페닐)-1H-피라졸-4-일]메틸}-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 467.3 [MH^+].

실시예 70.12 N'-(4-클로로페닐)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르보히드라지드

APCI-MS m/z: 422.2 [MH^+].

실시예 70.13 6-메틸-2-옥소-N-[2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)에틸]-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 409.4 [MH^+].

실시예 70.14 N-[(1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸]-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 405.2 [MH^+].

실시예 70.15 N-[(4-벤질모르폴린-2-일)메틸]-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 486.3 [MH^+].

실시예 70.16 6-메틸-N-[3-(2-메틸피페리딘-1-일)프로필]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 436.3 [MH^+].

실시예 70.17 메틸 2-{[({6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-일}카르보닐)아미노]메틸}-3-푸로에이트

APCI-MS m/z: 558.3 [MH^+].

실시예 70.18 6-메틸-N-[(1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 391.2 [MH^+].

실시예 70.19 N-(3-아제판-1-일프로필)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 436.3 [MH^+].

실시예 70.20 6-메틸-N-(3-모르폴린-4-일프로필)-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 424.3 [MH^+].

실시예 70.21 6-메틸-2-옥소-N-(3-피페리딘-1-일프로필)-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 422.3 [MH^+].

실시예 70.22 N-[3-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)프로필]-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 433.3 [MH^+].

실시예 70.23 N-[3-(2-에틸피페리딘-1-일)프로필]-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 450.4 [MH^+].

실시예 70.24 6-메틸-N-[2-(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)에틸]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 405.2 [MH^+].

실시예 70.25 N-[(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸]-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 419.2 [MH^+].

실시예 70.26 N-[4-(아세틸아미노)벤질]-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 444.2 [MH^+].

실시예 70.27 6-메틸-2-옥소-N-[3-(1H-피라졸-1-일)프로필]-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 405.2 [MH^+].

실시예 70.28 6-메틸-2-옥소-N-(피리딘-2-일메틸)-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 388.3 [MH^+].

실시예 70.29 6-메틸-N-{[1-(4-메틸페닐)-1H-피라졸-4-일]메틸}-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 467.3 [MH^+].

실시예 70.30 6-메틸-N'-(4-메틸페닐)-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르보히드라지드

APCI-MS m/z: 402.2 [MH^+].

실시예 70.31 6-메틸-N-[3-(4-메틸피페리딘-1-일)프로필]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 436.3 [MH^+].

실시예 70.32 6-메틸-2-옥소-N-[3-(5-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸-4-일)프로필]-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 421.3 [MH^+].

실시예 70.33 에틸 5-메틸-4-{[({6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-일}카르보닐)아미노]메틸}-2-푸로에이트

APCI-MS m/z: 463.3 [MH^+].

실시예 70.34 N-[(6-플루오로-4H-1,3-벤조디옥신-8-일)메틸]-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 463.3 [MH^+].

실시예 70.35 6-메틸-2-옥소-N-(2-피리딘-3-일에틸)-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 402.2 [MH^+].

실시예 70.36 N-[(1,3-디메틸-1H-피라졸-4-일)메틸]-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 405.2 [MH^+].

실시예 70.37 6-메틸-2-옥소-N-(2-피리딘-4-일에틸)-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 402.2 [MH^+].

실시예 70.38 N'-(4-플루오로페닐)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르보히드라지드

APCI-MS m/z: 406.2 [MH^+].

실시예 70.39 6-메틸-N-[(1-메틸-1H-피롤-2-일)메틸]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 390.3 [MH^+].

실시예 70.40 6-메틸-2-옥소-N'-페닐-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르보히드라지드

APCI-MS m/z: 388.3 [MH^+].

실시예 70.41 N-[(1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸]-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 419.2 [MH^+].

실시예 70.42 6-메틸-N-[2-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)에틸]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 405.2 [MH^+].

실시예 70.43 N-[2-(1,3-디옥솔란-2-일)에틸]-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 397.3 [MH^+].

실시예 70.44 N-(1-벤조티엔-3-일메틸)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 443.3 [MH^+].

실시예 70.45 N-[(1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)메틸]-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 405.2 [MH^+].

실시예 70.46 N-[2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)에틸]-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 419.2 [MH^+].

실시예 70.47 N-[2-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)에틸]-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 420.3 [MH^+].

실시예 70.48 N-(3,4-디히드로-1H-이소크로멘-1-일메틸)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 443.2 [MH^+].

실시예 70.49 N-{[(2R)-1-에틸피롤리딘-2-일]메틸}-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 408.3 [MH^+].

실시예 70.50 6-메틸-2-옥소-N-[(2R)-테트라히드로푸란-2-일메틸]-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

APCI-MS m/z: 381.2 [MH^+].

실시예 71 5-클로로-N-{4-[(디메틸아미노)술포닐]벤질}-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

a) N-[4-(벤질티오)벤질]-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

산화 단계를 제외하는 것을 외에는 부표제 화합물을 N-[4-(벤질술포닐)벤질]-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드 [실시예 27 (b)]에 대해 기재된 바와 같이 제조하였다. 부표제 생성물을 분취 HPLC (x-테라 (terra) 칼럼, 0.2% 암모니아, 아세토니트릴)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO): δ 9.78 (1H, t, J 6.0 Hz); 8.37 (1H, d, J 7.5 Hz); 7.91 - 7.68 (4H, m);
7.35 - 7.16 (9H, m); 6.62 (1H, d, J 7.6 Hz); 4.47 - 4.37 (2H, m); 4.20 (2H, s); 2.01 (3H, s).
APCI-MS m/z: 509 [MH^+].

b) 5-클로로-N-{4-[(디메틸아미노)술포닐]벤질}-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-[4-(벤질티오)벤질]-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드 (92 mg, 0.18 mmol)에 50% 포름산/물 (18 ml) 및 CH_2Cl_2 (9 ml)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 -20 ℃로 냉각시키고, 염소 가스를 1 분에 걸쳐 버블링시켰다. 과량의 염소를 증발시킨 후에, 반응 혼합물을 CH_2Cl_2와 물 사이에서 분배하였다. 유기상을 0.5M 수성 $NaHCO_3$ 및 염수로 세척하고, 이어서 건조시켰다. 여과 후에, 용매를 진공에서 제거하고, 잔류물을 에

탄올 (10 ml)에 용해하였다. 에탄올 (250 ㎕) 중의 5.6M 디메틸아민을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 제거한 후에, 잔류물을 분취 HPLC (x-테라, 0.2% 암모니아, 아세토니트릴)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다 (41 mg, 43%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 9.88-9.81 (1H, m); 8.65 (1H, s); 7.85 - 7.67 (4H, m); 7.51 - 7.39 (4H, m); 4.73 - 4.59 (2H, m); 2.68 (6H, s); 2.19 (3H, s).
APCI-MS m/z: 528 [MH^+].

실시예 72 N-{4-[(디메틸아미노)술포닐]벤질}-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)-페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

5-클로로-N-{4-[(디메틸아미노)술포닐]벤질}-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드 (15 mg, 0.028 mmol)를 고온 메탄올 (1 ml)에 용해하였다. 실온으로 냉각시킨 후에, 포름산암모늄 (6 mg, 0.1 mmol) 및 탄소상 10% 팔라듐 (3 mg)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 밀봉된 바이알 내에서 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 셀라이트를 통해 여과한 후에, 용매를 증발시키고, CH_2Cl_2/메탄올 (98:2)을 용리액으로서 사용하여 잔류물을 실리카 상에서 칼럼 크로마토그래피함으로써 정제하여 표제 화합물을 수득하였다 (6 mg, 43%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 10.01-9.92 (1H, m); 8.59 (1H, d, J 7.5 Hz); 7.85 - 7.66 (4H, m); 7.55 - 7.41 (4H, m); 6.48 (1H, d, J 7.5 Hz); 4.75 - 4.59 (2H, m); 2.68 (6H, s); 2.09 (3H, s).
APCI-MS m/z: 494 [MH^+].

실시예 73 5-클로로-6-메틸-2-옥소-N-[4-(피페라진-1-일술포닐)벤질]-1-[3-(트리플루오로-메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

표제 화합물을 실시예 71의 일반 방법으로 제조하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 9.99 - 9.82 (2H, m); 8.64 (1H, d, J 8.2 Hz); 7.86 - 7.62 (4H, m); 7.53 - 7.39 (4H, m); 4.76 - 4.55 (2H, m); 3.86 - 2.92 (8H, m); 2.19 (3H, s).
APCI-MS m/z: 569 [MH^+].

실시예 72의 일반 방법을 사용하여 실시예 74 내지 78의 화합물을 제조하였다:

실시예 74 6-메틸-2-옥소-N-[4-(피페라진-1-일술포닐)벤질]-1-[3-(트리플루오로메틸)-페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 10.11 - 9.79 (2H, m); 8.67 - 8.50 (1H, m); 7.89 - 7.38 (8H, m); 6.52 - 6.43 (1H, m); 4.78 - 4.52 (2H, m); 3.89 - 3.62 (2H, m); 3.49 - 2.94 (6H, m); 2.09 (3H, s).
APCI-MS m/z: 535 [MH^+].

실시예 75 6-메틸-N-[4-(모르폴린-4-일술포닐)벤질]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 10.05-9.95 (1H, m); 8.58 (1H, d, J 7.5 Hz); 7.84 - 7.64 (4H, m); 7.54 - 7.41 (4H, m); 6.48 (1H, dd, J 7.4, 0.8 Hz); 4.75 - 4.59 (2H, m); 3.76 - 3.69 (4H, m); 3.01 - 2.94 (4H, m); 2.09 (3H, s).
APCI-MS m/z: 536 [MH^+].

실시예 76 6-메틸-2-옥소-N-[4-(피페리딘-1-일술포닐)벤질]-1-[3-(트리플루오로메틸)-페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

^1H NMR ($CDCl_3$): δ 10.02-9.92 (1H, m); 8.60 (1H, d, J 7.3 Hz); 7.84 - 7.64 (4H, m); 7.54 - 7.41 (4H, m); 6.48 (1H, dd, J 7.5, 0.5 Hz); 4.74 - 4.59 (2H, m); 2.99 - 2.91 (4H, m); 2.09 (3H, s); 1.68 - 1.35 (6H, m).
APCI-MS m/z: 534 [MH^+].

실시예 77 6-메틸-N-{4-[(메틸아미노)술포닐]벤질}-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)-페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

^1H NMR ($CDCl_3$): δ 10.02-9.92 (1H, m); 8.59 (1H, d, J 7.3 Hz); 7.86 - 7.70 (4H, m); 7.54 - 7.41 (4H, m); 6.48 (1H, d, J 7.3 Hz); 4.73 - 4.58 (2H, m); 4.29 (1H, s); 2.63 (3H, s); 2.09 (3H, s).
APCI-MS m/z: 480 [MH^+].

실시예 78 6-메틸-2-옥소-N-[4-(피롤리딘-1-일술포닐)벤질]-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

^1H NMR ($CDCl_3$): δ 10.00 - 9.91 (1H, m); 8.60 (1H, d, J 7.5 Hz); 7.85 - 7.68 (4H, m); 7.53 - 7.40 (4H, m); 6.48 (1H, dd, J 7.5, 0.7 Hz); 4.76 - 4.58 (2H, m); 3.26 - 3.16 (4H, m); 2.09 (3H, s); 1.80 - 1.70 (4H, m).
APCI-MS m/z: 520 [MH^+].

실시예 79 5-클로로-6-메틸-2-옥소-N-[4-(피롤리딘-1-일술포닐)벤질]-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

표제 화합물을 실시예 71의 일반 방법으로 제조하였다.

^1H NMR ($CDCl_3$): δ 9.89 - 9.79 (1H, m); 8.66 (1H, s); 7.86 - 7.72 (4H, m); 7.52 - 7.40 (4H, m); 4.74 - 4.59 (2H, m); 3.25 - 3.17 (4H, m); 2.19 (3H, s); 1.78 - 1.72 (4H, m).
APCI-MS m/z: 554 [MH^+].

실시예 80 5-클로로-6-메틸-N-[4-(메틸술포닐)벤질]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)-페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

6-메틸-N-[4-(메틸술포닐)벤질]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드 [실시예 1.1] (50 mg, 0.108 mmol)를 아세토니트릴 (1 ml)에 용해하고, 0 ℃로 냉각시키고. KNO_3 (16 mg, 0.16 mmol) 및 술푸릴 클로라이드 (13 ㎕, 0.16 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 1 시간 동안 0 ℃에서 교반하고, 이어서 포화 수성 Na_2CO_3 및 디에틸 에테르를 첨가하였다. 수상을 디에틸 에테르로 추출하고, 합한 유기상을 염수로 세척하고, 건조시켰다. 여과 후에, 용매를 진공에서 제거하고, 잔류물을 메탄올에 용해하고, 백색 침전물이 나타타고, 이를 여과해내고, 건조시켜 표제 화합물을 수득하였다 (22 mg, 41%).

^1H NMR ($CDCl_3$): δ 9.93 - 9.80 (1H, m); 8.64 (1H, s); 7.94 - 7.69 (4H, m); 7.57 - 7.37 (4H, m); 4.75 - 4.57 (2H, m); 3.01 (3H, s); 2.19 (3H, s).
APCI-MS m/z: 499 [MH^+].

실시예 81 N-{4-[(아세틸아미노)술포닐]벤질}-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)-페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

N-[4-(아미노술포닐)벤질]-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드 [실시예 1.5] (16 mg, 0.034 mmol)를 CH_2Cl_2 (1 ml)에 용해하였다. 분말 KOH (6 mg, 0.11 mmol) 및 CH_2Cl_2 중의

10% 아세틸 클로라이드 (25 ㎕, 0.035 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 물 및 1M 수성 HCl을 첨가하였다. 반응 혼합물을 CH_2Cl_2로 추출하였다. 유기상을 물, 염수로 세척하고, 건조시켰다. 용매를 진공에서 제거하고, 잔류물을 분취 HPLC (x-테라, 0.2% 암모니아, 아세토니트릴)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다 (7 mg, 41%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 10.03-9.96 (1H, m); 8.58 (1H, d, J 7.4 Hz); 8.16 (1H, s); 7.98 - 7.93 (2H, m); 7.83 - 7.71 (2H, m); 7.53 - 7.42 (4H, m); 6.47 (1H, d, J 7.4 Hz); 4.72 - 4.59 (2H, m); 2.08 (3H, s); 2.02 (3H, s).
APCI-MS m/z: 508 [MH^+].

실시예 10의 일반 방법을 사용하여 실시예 82 및 83의 화합물을 제조하였다:

실시예 82 N-[4-(이소프로필술포닐)벤질]-5-요오도-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 9.90 (1H, t, J 5.7 Hz); 8.91 (1H, s); 7.83-7.80 (3H, m); 7.76 (1H, t, J 7.9 Hz); 7.50-7.48 (3H, m); 7.41 (1H, d, J 7.8 Hz); 4.68 (2H, t, J 6.2 Hz); 3.15 (1H, m); 2.31 (3H, s); 1.28 (6H, d, J 6.89 Hz).
APCI-MS m/z: 619 [MH^+].

실시예 83 N-[4-(시클로프로필술포닐)벤질]-5-요오도-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 9.86 (1H, t, J 5.8 Hz); 8.90 (1H, s); 7.83-7.80 (3H, m); 7.75 (1H, t, J 7.8 Hz); 7.49-7.47 (3H, m); 7.40 (1H, d, J 7.8 Hz); 4.66 (2H, t, J 5.7 Hz); 2.42 (1H, m); 2.31 (3H, s); 1.32 (2H, m); 1.01 (2H, m).
APCI-MS m/z: 617 [MH^+].

실시예 84 1,2-디히드로-6-메틸-N-[[4-[(메틸술포닐)옥시]페닐]메틸]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-3-피리딘카르복스아미드

표제 화합물 (31 mg, 46%)을 실시예 61의 일반 방법으로 N-(4-히드록시벤질)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드 및 벤젠술포닐 클로라이드로부터 제조하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.87 (1H, t, J 6.0 Hz); 8.38 (1H, d, J 7.5 Hz); 7.89 (2H, d, J 8.9 Hz); 7.80 (1H, t, J 7.8 Hz); 7.72 (1H, d, J 7.9 Hz); 7.39 (2H, d, J 8.6 Hz); 7.29 (2H, d, J 8.6 Hz); 6.62 (1H, d, J 7.5 Hz); 4.50 (2H, d, J 6.0 Hz); 3.35 (3H, s,); 2.02 (3H, s).
APCI-MS m/z: 543.3 [MH^+].

실시예 85 N-[4-(1,1-디옥시도이소티아졸리딘-2-일)벤질]-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

표제 화합물 (12 mg, 9.5%)을 실시예 56의 일반 방법으로 N-(4-아미노벤질)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로프롤린-3-카르복스아미드 및 3-클로로프로판술포닐 클로라이드로부터 제조하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.78 (1H, t, J 5.8 Hz); 8.37 (1H, d, J 7.4 Hz); 7.88 (2H, d, J 7.6 Hz); 7.79 (1H, t, J 7.8 Hz); 7.70 (1H, d, J 8.2 Hz); 7.28 (2H, d, J 8.6 Hz); 7.14 (2H, d, J 8.5 Hz); 6.61 (1H, d, J 7.5 Hz); 4.43 (2H, d, J 5.8 Hz); 3.69 (2H, t, J 6.5 Hz); 3.47 (2H, t, J 7.4 Hz); 2.38 (2H, 오중선 , J 7.0 Hz); 2.01 (3H, s).
APCI-MS m/z 506.3 [MH^+].

실시예 86 6-메틸-2-옥소-N-[[4-(4-피리디닐술포닐)페닐]메틸]-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

a) 1-[4-(피리딘-4-일술포닐)페닐]메탄아민

NMP 중의 4-메르캅토피리딘 (0.8 g, 7.2 mmol) 및 K_2CO_3 (2.0 g, 14.4 mmol)의 혼합물에 4-플루오로벤즈알데히드 (0.99 g, 8.0 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 이어서 70 ℃에서 3 시간 동안 교반하였다. 냉각 후에, 반응 혼합물을 물 (5.0 ml)로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 용매를 증발시키고, 잔류물을 메탄올에 용해하였다. 수소화붕소나트륨 (0.57 g, 15 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 3 시간 동안 실온에서 교반하였다. 물의 첨가 후에, 메탄올을 진공에서 제거하고, 잔류물을 CH_2Cl_2로 추출하였다. 유기상을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시키고, 잔류물을 톨루엔 (10 ml) 중에 용해하였다. 톨루엔 용액을 40 ℃로 가열하고, 삼브롬화인 (0.25 g, 0.92 mmol)을 첨가하고, 온도를 100 ℃로 30 분 동안 상승시켰다. 냉각 후에, 물 (50 ml)을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기상을 증발시키고, 잔류물을 메탄올에 용해하고, 서서히 메탄올 (10 ml) 중의 25% 암모니아 (15 ml)의 혼합물에 첨가하였다. 3 시간 동안 실온에서 교반한 후에, 부표제 화합물 (0.30 g, 37%)을 백색 고형물로서 수득하였다. .

APCI-MS m/z: 217.2 [MH^+].

b) 6-메틸-2-옥소-N-[[4-(4-피리디닐술포닐)페닐]메틸]-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

NMP 중의 6-메틸-2-옥소-1-3-(트리플루오로메틸)페닐-1,2-디히드로피리딘-3-카르복실산 (0.28 g, 0.92 mmol), HBTU (0.35 g, 0.92 mmol) 및 DIEA (0.24 g, 1.84 mmol)의 혼합물에 NMP (1 ml) 중의 1-[4-(피리딘-4-일술포닐)페닐]메탄아민 (0.20 g, 0.92 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 1 시간 동안 실온에서 교반하고, 이어서 물 (15 ml)로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 유기상을 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고, 증발시켰다. -15 ℃로 냉각시킨 CH_2Cl_2 (10 ml)에 용해시킨 잔류물에 m-클로로퍼옥시벤조산 (0.48 g, 2.76 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 30 분 동안, 이어서 밤새 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 추가로 CH_2Cl_2 및 물로 희석하고, $Na_2S_2O_3$, $NaHCO_3$ 및 염수로 세척하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 25 mg의 잔류물을 아세토니트릴/물 (2.0 ml)에 용해하고, 유속 20 ml/분에서 아세토니트릴/물의 구배를 사용하여 Xterra@Prep MS C8 칼럼 (19 x 50 mm) 상에서 정제하였다. 혼합물을 동결 건조시켜 표제 화합물을 수득하였다 (12 mg, 49%).

^{1}H NMR (*DMSO-d_6*) δ 9.92 (1H, t, *J* 6.0 Hz); 8.85 (2H, dd, *J* 4.4, 1.6 Hz); 8.34 (1H, d, *J* 7.5 Hz); 7.96 (2H, dd, J 6.7, 1.7 Hz); 7.90 (4H, m,); 7.87 (1H, t, J 4.4, 1.6 Hz); 7.71 (1H, d, J 7.9 Hz); 7.54 (2H, d, J 8.4 Hz); 6.61 (2H, d, J 8.2 Hz); 4.55 (2H, d, J 6.0 Hz); 2.01 (3H, s).

APCI-MS m/z: 528.4 [MH^+].

6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복실산 및 적절한 메탄아민 유도체로부터 출발하고, 실시예 86의 일반 방법을 사용하여 실시예 87 내지 91, 92(b) 및 93(b)의 화합물을 제조하였다:

실시예 87 6-메틸-2-옥소-N-[4-(페닐술포닐)벤질]-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

(티오페놀 및 4-플루오로벤즈알데히드로부터) 1-[4-(페닐티오)페닐]메탄아민을 사용하여 표제 화합물 (34 mg, 21%)을 제조하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 9.90 (1H, t, J 6.0 Hz); 8.34 (1H, d, J 7.5 Hz); 7.90 (6H, m); 7.80 (1H, t, J 8.1 Hz); 7.78 (2H, m); 7.59 (2H, t, J 7.5 Hz); 7.49 (2H, d, J 8.4 Hz); 6.60 (1H, d, J 7.7 Hz); 4.53 (2H, d, J 6.2 Hz); 2.01 (3H, s).

APCI-MS m/z: 527.4 [MH^+].

실시예 88 6-메틸-2-옥소-N-[4-(1,3-티아졸-2-일술포닐)벤질]-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

(2-메르캅토티아졸 및 4-플루오로벤즈알데히드로부터) 1-[4-(1,3-티아졸-2-일술포닐)페닐]메탄아민을 사용하여 표제 화합물 (50 mg , 21%)을 제조하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.91 (1H, t, J 6.1 Hz); 8.32 (1H, d, J 11.8 Hz); 8.23 (1H, d, J 7.9 Hz); 8.06 (1H, d, J 3.1 Hz); 7.95 (2H, d, J 8.4 Hz); 7.87 (2H, d, J 7.2 Hz); 7.78 (1H, t, J 7.9 Hz); 7.68 (1H, t, J 7.5 Hz); 7.54 (2H, d, J 8.4 Hz); 6.59 (1H, d, J 7.7 Hz); 4.54 (2H, d, J 6.4 Hz); 1.99 (3H, s).
APCI-MS m/z: 534.3 [MH^+].

실시예 89 6-메틸-2-옥소-N-[4-(피리미딘-2-일술포닐)벤질]-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

(2-메르캅토피리미딘 및 4-플루오로벤즈알데히드로부터) 1-[4-(피리미딘-2-일술포닐)페닐]메탄아민을 사용하여 표제 화합물 (10 mg, 23%)을 제조하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.63 (1H, t, J 6.1 Hz); 8.69 (1H, d, J 4.9 Hz); 8.05 (1H, d, J 7.5 Hz); 7.60 (4H, q, J 8.6 Hz); 7.45 (3H, m); 7.23 (2H, d, J 8.3 Hz); 6.30 (1H, d, J 7.4 Hz); 4.27 (2H, d, J 6.6 Hz); 1.70 (3H, s).
APCI-MS m/z: 529.3 [MH^+].

실시예 90 N-[4-(1*H*-이미다졸-2-일술포닐)벤질]-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

(2-메르캅토이미다졸 및 4-플루오로벤즈알데히드로부터) 1-[4-(1*H*-이미다졸-2-일술포닐)페닐]메탄아민을 사용하여 표제 화합물 (8 mg, 16%)을 제조하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.91 (1H, t, J 6.2 Hz); 8.35 (2H, d, J 7.4 Hz); 7.88 (4H, t, J 8.4 Hz); 7.80 (1H, t, J 7.7 Hz); 7.72 (1H, d, J 7.9 Hz); 7.52 (2H, d, J 8.3 Hz); 7.27 (1H, s); 6.61 (1H, d, J 7.5 Hz); 5.75 (1H, s); 4.54 (2H, d, J 6.0 Hz); 2.02 (3H, s).
APCI-MS m/z: 517.3 [MH^+].

실시예 91 6-메틸-N-{4-[(1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5-일)술포닐]벤질}-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

(3-메르캅토-4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸 및 4-플루오로벤즈알데히드로부터) 1-{4-[(1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5-일)술포닐]페닐}메탄아민을 사용하여 표제 화합물 (6 mg, 15%)을 제조하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.95 (1H, t, J 6.0 Hz); 8.74 (1H, s); 8.36 (1H, d, J 7.5 Hz); 7.99 (2H, d, J 8.4 Hz); 7.89 (2H, d, J 8.5 Hz); 7.80 (2H, t, J 7.8 Hz); 7.72 (1H, d, J 7.8 Hz); 7.59 (2H, d, J 8.4 Hz); 6.62 (1H, d, J 7.3 Hz); 4.59 (2H, d, J 6.3 Hz); 3.86 (3H, s); 2.02 (3H, s).
APCI-MS m/z: 532.3 [MH^+].

실시예 92 6-메틸-N-{4-[(5-메틸-1,3-옥사졸-4-일)술포닐]벤질}-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

a) 1-{4-[(5-메틸-1,3-옥사졸-4-일)술포닐]페닐}메탄아민

클로로벤젠에 용해시킨 5-메틸-4-[(4-메틸페닐)술포닐]-1,3-옥사졸 (문헌 [J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2000, 527-531]에 따라 제조함) (3.7 g, 15.6 mmol)에 N-브로모숙신이미드 (3.5 g, 19.6 mmol) 및 2,2'-아조비스(2-메틸프로피니트릴) (0.27 g, 1.6 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 이어서 교반하고, 60 ℃로 가열하였다. 브롬 (0.104 g, 0.65 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 90 ℃로 추가로 2 시간 동안 가열하였다. 냉각 후에, 2 % 수성 $NaHSO_3$ (10 ml) 및 물 (40 ml)을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기상을 증발시키고, 잔류물을 메탄올에 용해하고, 서서히 메탄올 (100 ml) 중의 25% 암모니아 (150 ml)의 혼합물에 첨가하였다. 3 시간 동안 실온에서 교반한 후에, 암모니아를 진공에서 제거하고, 수상 EtOAc로 추출하였다. 유기상을 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고, 증발시켜 부표제 화합물을 수득하였다 (2 g, 51%).

b) 6-메틸-N-{4-[(5-메틸-1,3-옥사졸-4-일)술포닐]벤질}-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

1-{4-[(5-메틸-1,3-옥사졸-4-일)술포닐]페닐}메탄아민을 사용하여 표제 화합물 (7 mg, 21%)을 제조하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.92 (1H, t, J 6.0 Hz); 8.39 (1H, s); 8.35 (1H, d, J 7.4 Hz); 7.88 (4H, t, J 5.4 Hz); 7.80 (1H, t, J 8.2 Hz); 7.71 (1H, d, J 8.2 Hz); 7.52 (2H, d, J 8.1 Hz); 6.61 (1H, d, J 7.5 Hz); 4.55 (2H, d, J 6.1 Hz); 2.64 (3H, s); 2.02 (3H, s); 1.91 (2H, s).
APCI-MS m/z: 532.3 [MH^+].

실시예 93 6-메틸-N-{[6-(메틸술포닐)피리딘-3-일]메틸}-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

a) 1-[6-(메틸술포닐)피리딘-3-일]메탄아민

THF (5 ml) 중의 2-클로로피리딘-5-카르복시알데히드 (0.50 g, 3.5 mmol)에 나트륨 메탄티올레이트 (0.50 g, 7.0 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 이어서 70 ℃에서 밤새 교반하였다. 냉각 후에, 반응 혼합물을 물 (15 ml)로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 유기상을 증발시키고, 잔류물을 메탄올에 용해하였다. 수소화붕소나트륨 (0.26 g, 7.0 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 3 시간 동안 실온에서 교반하였다. 물의 첨가 후에, 메탄올을 진공에서 제거하고, 잔류물을 CH_2Cl_2로 추출하였다. 유기상을 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고, 증발시키고, CH_2Cl_2 (50 ml)로 처리하였다. CH_2Cl_2 혼합물에 삼브롬화인 (0.25 g, 0.92 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 물 (50 ml)을 이어서 첨가하고, 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 마지막으로, 유기상을 증발시키고, 잔류물을 메탄올에 용해하고, 서서히 메탄올 (20 ml) 중의 25% 암모니아 (20 ml)의 혼합물에 첨가하였다. 3 시간 동안 실온에서 교반한 후에, 부표제 화합물을 수득하였다.

b) 6-메틸-N-{[6-(메틸술포닐)피리딘-3-일]메틸}-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

[6-(메틸술포닐)피리딘-3-일]메틸아민 1-[6-(메틸술포닐)피리딘-3-일]메탄아민을 사용하여 표제 화합물 (12 mg, 24%)을 제조하였다.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 9.98 (1H, t, J 6.1 Hz); 8.71 (1H, s); 8.36 (1H, d, J 7.5 Hz); 8.01 (2H, s); 7.90 (2H, d, J 8.3 Hz); 7.81 (1H, t, J 7.7 Hz); 7.72 (1H, d, J 7.9 Hz); 6.62 (1H, d, J 7.5 Hz); 4.61 (2H, d, J 6.1 Hz); 3.25 (3H, s); 2.03 (3H, s).
APCI-MS m/z: 466.3 [MH^+].

실시예 94 5-플루오로-6-메틸-N-[4-(메틸술포닐)벤질]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

아르곤 하에 아세토니트릴 (4.5 ml) 중의 6-메틸-N-[4-(메틸술포닐)벤질]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드 [실시예 1.1] (0.25 g, 0.54 mmol)에 1-클로로메틸-4-플루오로-1,4-디아조니아비시클로[2.2.2]옥탄-비스(테트라플루오로보레이트) (0.45 g, 1.27 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80 ℃에서 2

시간 동안 가열하였다. 물을 이어서 첨가하고, 유속 20 ml/분에서 아세토니트릴/물의 구배를 사용하여 생성물을 Xterra@Prep MS C8 칼럼 (19 x 50 mm) 상에서 정제하였다. 혼합물을 동결 건조시켜 표제 화합물을 수득하였다 (75 mg, 29%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 10.02 (1H, t, J 5.4 Hz); 8.57 (1H, d, J 9.0 Hz); 7.88 (2H, d, J 8.4 Hz); 7.84 (1H, d, J 8.1 Hz); 7.76 (1H, t, J 7.9 Hz); 7.51 (4H, d, J 8.4 Hz); 7.44 (1H, d, J 8.0 Hz); 4.67 (2H, t, J 5.7 Hz); 3.05 (3H, s); 2.08 (3H, d, J 3.3 Hz).
APCI-MS m/z: 483.3 [MH^+].

실시예 95 N-[4-(메틸술포닐)벤질]-2-옥소-6-(2-옥소에틸)-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

산염화인 (1.8 ml, 19.7 mmol)을 아르곤 하에 무수 N,N-디메틸포름아미드 (2.8 ml)의 교반 빙냉 용액에 적가하였다. 첨가한 후에, 냉각을 중지하고, 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 무수 디클로로메탄 (10 ml)을 첨가하고, 용액을 -20 ℃로 냉각하였다. 6-메틸-N-[4-(메틸술포닐)벤질]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드 (1.1 g, 2.4 mmol)를 온도가 1 ℃ 초과하게 상승하지 않는 속도로 소량씩 첨가하였다. 15 분 후에, 0 ℃에서, 탄산칼륨 (3.4 g, 24.6 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 환류로 20 분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 50% 수성 탄산나트륨 (200 ml)의 냉각 용액에 붓고, 실온에서 5 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 물, 염수로 세척하고, 건조시키고, 여과하고, 감압에서 농축하여 암색 오일을 수득하였다. 오일의 일부를 분취 HPLC로 정제하여 표제 화합물을 황색 고형물로서 수득하였다.

^{1}*H NMR (CDCl$_3$): δ 10.06 (1H, t, J 5.3 Hz); 9.47 (1H, s); 8.66 (1H, d, J 7.4 Hz); 7.89 (2H, d, J 8.2 Hz); 7.82 (1H, d, J 8.1 Hz); 7.71 (1H, t, J 7.9 Hz); 7.53 - 7.49 (3H, m); 7.41 (1H, d, J 8.2 Hz); 6.50 (1H, d, J 7.4 Hz); 4.69 (2H, t, J 5.6 Hz); 3.60 (2H, s); 3.02 (3H, s).*
APCI-MS m/z: 493 [MH^+].

실시예 96 5-에틸-6-메틸-N-[4-(메틸술포닐)벤질]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

6-메틸-N-[4-(메틸술포닐)벤질]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸) 페닐]-5-비닐-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드 (특허 출원 SE 0302487-4) (58 mg, 0.12 mmol), 에탄올 (15 ml) 중의 탄소상 5% 팔라듐 (11 mg) 및 EtOAc (15 ml)의 혼합물을 수소 대기 하에 16 시간 동안 격심하게 교반하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여액을 증발 건조시키고, 잔류물을 분취 HPLC로 정제하여 표제 화합물을 백색 고형물로서 수득하였다 (33 mg, 56%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 10.09 (1H, t, *J* 5.7 Hz); 8.55 (1H, s); 7.87 (2H, d, *J* 8.3 Hz); 7.80 (1H, d, *J* 7.8 Hz); 7.74 (1H, t, *J* 7.9 Hz); 7.52 (2H, d, *J* 8.4 Hz); 7.50 (1H, s); 7.43 (1H, d, *J* 7.6 Hz); 4.67 (2H, t, *J* 6.4 Hz); 3.01 (3H, s); 2.59 (2H, q, *J* 7.5 Hz); 2.04 (3H, s); 1.23 (3H, t, *J* 7.5 Hz).
APCI-MS m/z: 493 [MH^+].

스크린

인간 호중구 엘라스타제 켄칭-FRET 분석

분석은 혈청 [Calbiochem art. 324681; Ref. Baugh, R.J. et al., 1976, Biochemistry. 15, 836-841]으로부터 정제된 인간 호중구 엘라스타제 (HNE)를 사용하였다. HNE는 -20 ℃에서 30% 글리세롤을 첨가한 50 mM NaOAc, 200 mM NaCl (pH 5.5) 중에 저장하였다. 사용한 프로테아제 기질은 엘라스타제 서브스트레이트 V 플루오로제닉 (Substrate V Fluorogenic), MeOSuc-AAPV-AMC [Calbiochem art. 324740; Ref. Castillo, M.J. et al., 1979, Anal. Biochem. 99, 53-64]이었다. 기질을 -20 ℃에서 DMSO 중에 저장하였다. 분석 첨가는 하기와 같다: 시험 화합물 및 대조군을 블랙 96-웰 평저 플레이트 (그레이너 (Greiner) 655076)의 100% DMSO 1 ㎕에 첨가한 후에, 0.01% 트리톤X-100 (TritonX-100)을 갖는 분석 완충액 중의 HNE 30 ㎕를 첨가하였다. 분석 완충액 구성은 100 mM 트리스 (pH 7.5) 및 500 mM NaCl 이다. 효소 및 화합물을 실온에서 15 분 동안 인큐베이션하였다. 이어서, 분석 완충액 중의 기질 30 ㎕를 첨가하였다. 분석

을 실온에서의 인큐베이션 30 분 후에 정지 용액 (140 mM 아세트산, 200 mM 나트륨 모노클로로아세테이트, 60 mM 나트륨 아세테이트, pH 4.3) 60 ㎕를 첨가함으로써 정지시켰다. 여기 380 nm, 방출 460 nm의 설정에서 왈락 1420 빅터 (Wallac 1420 Victor) 2 기기 상에서 형광을 측정하였다. 모델 205를 사용하는 Xlfit 곡선 근사화로 IC_{50} 값을 결정하였다.

상기 스크린으로 시험하는 경우에, 실시예들의 화합물은 인간 호중구 엘라스타제 활성의 억제에 대한 IC_{50} 값이 30 M 미만이었으며, 이는 본 발명의 화합물이 유용한 치료 특성을 가지는 것으로 기대된다는 것을 나타내는 것이다. 스펙트럼 결과를 하기 표에 나타낸다:

화합물	인간 호중구 엘라스타제의 억제 IC_{50} (nM)
1-(3-브로모페닐)-N-(4-메톡시벤질)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드	353
6-메틸-N-[(5-메틸이속사졸-3-일)메틸]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드	318
N-(2,3-디메톡시벤질)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드	701
N-(2,3-디히드로-1-벤조푸란-5-일메틸)-2,4-디옥소-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드	2025

(57) 청구의 범위

청구항 1.

N-벤질-5,6-디메틸-2-옥소-1-페닐-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-(2-펜에틸)-5,6-디메틸-2-옥소-1-페닐-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-(2-히드록시에틸)-2,4-디옥소-3-페닐-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드;

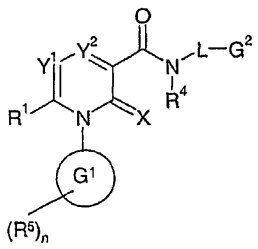
N-[2-(디메틸아미노)에틸]-2,4-디옥소-3-페닐-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복스아미드;

4-[2-[[[1,2-디히드로-1-(4-메틸시클로헥실)-2-옥소-3-피리디닐]카르보닐]아미노]에틸]-벤조산; 및

4-[2-[[(1-시클로헥실-1,2-디히드로-2-옥소-3-피리디닐]카르보닐]아미노]에틸]-벤조산을 제외한,

하기 화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염.

<화학식 I>



식 중,

X는 O 또는 S를 나타내고;

Y^1은 N 또는 CR^2를 나타내고; R^1이 OH를 나타내는 경우에 Y^1은 또한 호변이성질체 형태로 NR^6을 나타낼 수 있고;

Y^2는 CR^3을 나타내고; Y^1이 CR^2를 나타내는 경우에 Y^2는 또한 N을 나타낼 수 있고;

R^1은 H 또는 C1 내지 6 알킬을 나타내며; 여기서 상기 알킬은 할로겐, CN, CHO, OR^7, NR^8R^9, $S(O)_mR^{10}$ 및 $SO_2NR^{11}R^{12}$로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되고;

Y^1이 N을 나타내는 경우에 R^1은 또한 OH를 나타낼 수 있고;

R^7은 H, C1 내지 6 알킬 또는 페닐을 나타내며; 상기 페닐은 할로겐, C1 내지 6 알킬 및 C1 내지 6 알콕시에 의해 임의로 추가로 치환되고;

R^2는 H, 할로겐 또는 C1 내지 6 알킬을 나타내고;

R^3은 H 또는 F를 나타내고;

G^1은 페닐 또는 O, S 및 N으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원의 헤테로방향족 고리를 나타내고; 또는 G^1은 5- 또는 6-원의 포화 또는 부분적으로 불포화된 시클로알킬 고리를 나타내거나; 또는 G^1은 O, S 및 NR^{13}으로부터 선택되는 1개의 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원의 포화 또는 부분적으로 불포화된 헤테로시클릭 고리를 나타내며, 여기서 R^{13}은 H 또는 C1 내지 6 알킬을 나타내고;

R^5는 H, 할로겐, C1 내지 6 알킬, CN, C1 내지 6 알콕시, NO_2, $NR^{14}R^{15}$, 1개 이상의 F 원자에 의해 치환되는 C1 내지 3 알킬 또는 1개 이상의 F 원자에 의해 치환되는 C1 내지 3 알콕시를 나타내고;

R^{14} 및 R^{15}는 독립적으로 H 또는 C1 내지 3 알킬을 나타내며; 여기서 상기 알킬은 1개 이상의 F 원자에 의해 임의로 추가로 치환되고;

n은 정수 1, 2 또는 3을 나타내고, n이 2 또는 3을 나타내는 경우에 각각의 R^5 기는 독립적으로 선택되고;

R^4 및 R^6은 독립적으로 H 또는 C1 내지 6 알킬을 나타내며; 여기서 상기 알킬은 OH 또는 C1 내지 6 알콕시에 의해 임의로 추가로 치환되거나; 또는

R^4 및 L은 $-NR^4L$기가 O, S 및 NR^{16}으로부터 선택되는 1개의 추가 헤테로원자를 임의로 포함한 5 내지 7원의 아자시클릭 고리를 나타내도록 서로 결합하고;

L은 결합, O, NR^{29} 또는 C1 내지 6 알킬을 나타내며; 여기서 상기 알킬은 O, S 및 NR^{16}으로부터 선택되는 1개의 헤테로원자를 임의로 포함하고; 상기 알킬은 OH 또는 OMe에 의해 임의로 추가로 치환되고;

G^2는

i) 페닐 또는 페녹시,

ii) O, S 및 N으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원의 헤테로방향족 고리,

iii) C3 내지 6 포화 또는 부분적으로 불포화된 시클로알킬, 또는

iv) O, $S(O)_p$ 및 NR^{17}로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하고 카르보닐기를 임의로 추가로 포함하는 C4 내지 7 포화 또는 부분적으로 불포화된 헤테로시클릭 고리

로부터 선택되는 모노시클릭 고리계를 나타내거나; 또는

G^2는 2개의 고리가 각각

i) 페닐,

ii) O, S 및 N으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원의 헤테로방향족 고리,

iii) C3 내지 6 포화 또는 부분적으로 불포화된 시클로알킬, 또는

iv) O, $S(O)_p$ 및 NR^{17}으로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하고 카르보닐기를 임의로 추가로 포함하는 C4 내지 7 포화 또는 부분적으로 불포화된 헤테로시클릭 고리

로부터 독립적으로 선택되는 비시클릭 고리계를 나타내고,

상기 2개의 고리는 함께 융합되거나 또는 함께 직접적으로 결합되거나, 또는 O, $S(O)_q$ 또는 CH_2로부터 선택되는 연결기에 의해 분리되며, 여기서

상기 모노시클릭 또는 비시클릭 고리계는 CN, OH, C1 내지 6 알킬, C1 내지 6 알콕시, 할로겐, $NR^{18}R^{19}$, NO_2, OSO_2R^{38}, CO_2R^{20}, $C(=NH)NH_2$, $C(O)NR^{21}R^{22}$, $C(S)NR^{23}R^{24}$, $SC(=NH)NH_2$, $NR^{31}C(=NH)NH_2$, $S(O)_sR^{25}$, $SO_2NR^{26}R^{27}$, 1개 이상의 F 원자에 의해 치환되는 C1 내지 3 알콕시 및 SO_2R^{39} 또는 1개 이상의 F 원자에 의해 치환되는 C1 내지 3 알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환체에 의해 임의로 추가로 치환되거나; 또는

L이 결합을 나타내지 않는 경우에 G^2는 H를 나타낼 수도 있고;

m, p, q, s 및 t는 독립적으로 정수 0, 1 또는 2를 나타내고;

R^8 및 R^9는 독립적으로 H, C1 내지 6 알킬, 포르밀 또는 C2 내지 6 알카노일을 나타내며; 여기서 상기 알킬은 할로겐, C1 내지 6 알킬, C1 내지 6 알콕시 또는 SO_2R^{30}에 의해 임의로 치환되는 페닐에 의해 임의로 추가로 치환되거나; 또는

NR^8R^9기는 함께 O, S 및 NR^{28}로부터 선택되는 1개의 추가 헤테로원자를 임의로 포함하는 5 내지 7원의 아자시클릭 고리를 나타내고;

R^{18} 및 R^{19}는 H, C1 내지 6 알킬, 포르밀, C2 내지 6 알카노일, $S(O)_tR^{32}$ 또는 $SO_2NR^{33}R^{34}$를 독립적으로 나타내며; 여기서 상기 알킬기는 할로겐, CN, C1 내지 4 알콕시 또는 $CONR^{41}R^{42}$에 의해 임의로 추가로 치환되고;

R^{25}는 H, C1 내지 6 알킬 또는 C3 내지 6 시클로알킬을 나타내며; 상기 알킬기는 OH, CN, $CONR^{35}R^{36}$, CO_2R^{37}, $OCOR^{40}$, C3 내지 6 시클로알킬, O, $S(O)_p$ 및 NR^{43}으로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 C4 내지 7 포화 헤테로시클릭 고리, 및 O, S 및 N으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 페닐 또는 5 또는 6원의 헤테로방향족 고리로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 추가로 치환되며; 여기서 상기 방향족 고리는 할로겐, CN, C1 내지 4 알킬, C1 내지 4 알콕시, OH, $CONR^{44}R^{45}$, CO_2R^{46}, $S(O)_sR^{47}$ 및 $NHCOCH_3$으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 추가로 치환되고;

R^{26} 및 R^{27}은 독립적으로 H, C1 내지 6 알킬, 포르밀 또는 C2 내지 6 알카노일을 나타내고;

R^{32}는 H, C1 내지 6 알킬 또는 C3 내지 6 시클로알킬을 나타내고;

R^{38}은 H, C1 내지 6 알킬 또는 페닐을 나타내며; 여기서 상기 페닐은 할로겐, C1 내지 6 알킬 또는 C1 내지 6 알콕시에 의해 임의로 추가로 치환되고;

R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{16}, R^{17}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24}, R^{28}, R^{29}, R^{30}, R^{31}, R^{33}, R^{34}, R^{35}, R^{36}, R^{37}, R^{39}, R^{40}, R^{41}, R^{42}, R^{43}, R^{44}, R^{45}, R^{46} 및 R^{47}은 독립적으로 H 또는 C1 내지 6 알킬을 나타낸다.

청구항 2.

제1항에 있어서, X가 O를 나타내는 화합물.

청구항 3.

제1항 또는 제2항에 있어서, R^2 및 R^3이 각각 H를 나타내는 화합물.

청구항 4.

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, G^1이 페닐 또는 피리딜을 나타내는 화학식 I의 화합물.

청구항 5.

제1항에 있어서, 의약으로서 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 6.

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 정의된 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 임의로 제약상 허용되는 희석제 또는 담체와의 혼합물로 포함하는 제약 제제.

청구항 7.

호중구 엘라스타제 활성의 억제가 유익한 인간 질환 또는 증상을 앓고 있거나 그에 민감한 인간에게 치료 유효량의 제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 정의된 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 질환 또는 증상을 치료하거나 또는 그의 위험을 저하시키는 방법.

청구항 8.

호중구 엘라스타제 활성의 억제가 유익한 인간 질환 또는 증상의 치료용 또는 예방용 의약의 제조에서의 제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 정의된 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도.

청구항 9.

염증 질환 또는 증상의 치료용 또는 예방용 의약의 제조에서의 제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 정의된 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도.

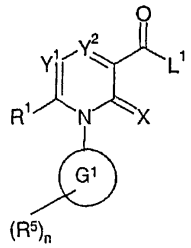
청구항 10.

하기 화학식 II의 화합물을 하기 화학식 III의 아민 또는 그의 염과 반응시키는 것, 및

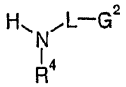
경우에 따라 또는 필요한 경우, 생성된 화학식 I의 화합물 또는 그의 또다른 염을 그의 제약상 허용되는 염으로 전환시키거나; 또는 화학식 I의 화합물을 화학식 I의 또다른 화합물로 전환시키는 것; 및 경우에 따라, 생성된 화학식 I의 화합물을 그의 광학 이성질체로 전환시키는 것

을 포함하는, 제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 정의된 화학식 I의 화합물, 및 그의 광학 이성질체, 라세미체 및 호변이성질체 및 그의 제약상 허용되는 염의 제조 방법.

<화학식 II>



<화학식 III>



식 중,

R^1, R^4, R^5, Y^1, Y^2, X, G^1, G^2, L 및 n은 제1항에 정의된 바와 같고,

L^1은 이탈기를 나타낸다.