



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2021년01월29일

(11) 등록번호 10-2209432

(24) 등록일자 2021년01월25일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 471/08 (2006.01) *A61K 31/423* (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01) *A61K 31/444* (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01) *A61K 31/4725*
 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01) *C07D 401/14* (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01) *C07D 487/08* (2006.01)
C07D 513/04 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 471/08 (2013.01)
A61K 31/423 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2015-7028726
 (22) 출원일자(국제) 2014년03월12일
 심사청구일자 2019년03월11일
 (85) 번역문제출일자 2015년10월12일
 (65) 공개번호 10-2015-0126695
 (43) 공개일자 2015년11월12일
 (86) 국제출원번호 PCT/US2014/024322
 (87) 국제공개번호 WO 2014/159591
 국제공개일자 2014년10월02일
- (30) 우선권주장
 61/780,428 2013년03월13일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
 WO2009104155 A1
 WO2008150364 A1
- (73) 특허권자
 얀센 파마슈티카 엔.브이.
 벨기에왕국 베-2340-비어세 투른호우트세베크 30
- (72) 발명자
 코트 헤더 알.
 미국 92111 캘리포니아주 샌디에이고 #86 카미노
 데그라지아 7187
 드보락 커트 에이.
 미국 92064 캘리포니아주 포웨이 브룩스톤 디알.
 14882
 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인
 특허법인한성

전체 청구항 수 : 총 94 항

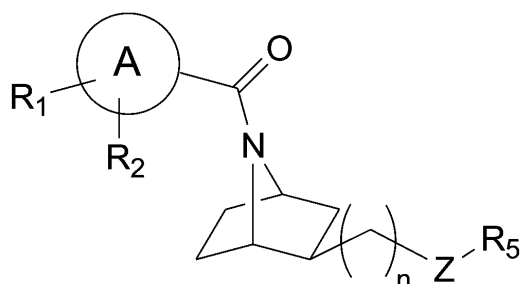
심사관 : 이기철

(54) 발명의 명칭 치환된 7-아자바이사이클 및 오렉신 수용체 조절제로서의 이의 용도

(57) 요약

본 발명은 화학식 I의 화합물에 관한 것이다:

[화학식 I]



상기 식에서, 고리 A는 페닐, 나프탈레닐, 피리딜, 퀴놀리닐, 아이소퀴놀리닐, 이미다조피리딜, 푸라닐, 티아졸릴, 아이속사졸릴, 피라졸릴, 이미다조티아졸릴, 벤즈이미다졸릴 또는 인다졸릴이고; R₁은 H, 알킬, 알콕시, 하이드록시알킬렌, OH, 할로, 페닐, 트라이아졸릴, 옥사졸릴, 아이속사졸릴, 피리딜, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 피페라지닐, 피라졸릴, 옥사다이하졸릴, 피롤리디닐, 티오펜, 모르폴리닐 또는 다이알킬아미노이며; R₂는 H, 알킬, 알콕시, 하이드록시알킬렌 또는 할로이고; Z는 NH, N-알킬 또는 O이며; R₅는 알킬, 알콕시 또는 할로로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되는 피리딜,

(뒷면에 계속)

피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 피라졸릴, 벤즈옥사졸릴, 이미다조피라지닐, 트라이아졸로피라지닐이고; n은 0 또는 1이다. 화학식 I의 화합물의 제조 방법도 기재되어 있다. 본 발명은 또한 화학식 I의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 본 발명의 화합물을 사용하는 방법도 본 발명의 범주 내에 있다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/4439 (2013.01)

A61K 31/444 (2013.01)

A61K 31/4709 (2013.01)

A61K 31/4725 (2013.01)

A61K 31/496 (2013.01)

C07D 401/14 (2013.01)

C07D 403/14 (2013.01)

C07D 487/08 (2013.01)

C07D 513/04 (2013.01)

(72) 발명자

피츠제럴드 앤 이.

미국 92104 캘리포니아주 샌디에이고 #17 플로리다
에스티. 3440

레볼드 테리 피.

미국 92129 캘리포니아주 샌디에이고 델 디아블로
웨이 11296

프레빌 캐시

미국 92037 캘리포니아주 라 줄라 마린 스트리트
614

서먼 브룩 티.

미국 92064 캘리포니아주 포웨이 버치브룩 코트
12625

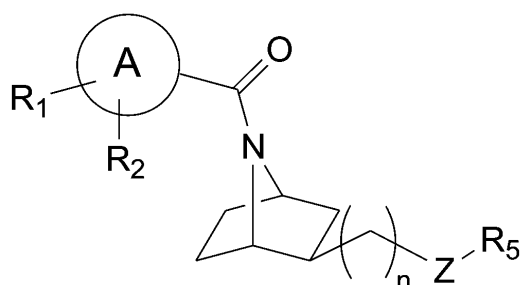
명세서

청구범위

청구항 1

화학식 I의 화합물 또는 이의 거울상 이성질체 또는 부분입체 이성질체, 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염:

[화학식 I]



상기 식에서,

고리 A는 페닐, 나프탈레닐, 피리딜, 퀴놀리닐, 아이소퀴놀리닐, 이미다조피리딜, 푸라닐, 티아졸릴, 아이속사졸릴, 피라졸릴, 이미다조티아졸릴, 벤즈이미다졸릴 또는 인다졸릴이고;

R₁은 H, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, 하이드록시C₁₋₆알킬렌, OH, 할로, 페닐, 트라이아졸릴, 옥사졸릴, 아이속사졸릴, 피리딜, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 피페라지닐, 피라졸릴, 옥사다리아졸릴, 피롤리디닐, 티오펜, 모르폴리닐 또는 다이C₁₋₆알킬아미노이며, 여기서 페닐, 트라이아졸릴, 옥사졸릴, 아이속사졸릴, 피리딜, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 피페라지닐, 피라졸릴, 옥사다리아졸릴, 피롤리디닐, 티오펜 또는 모르폴리닐은 할로 및 C₁₋₆알킬로부터 선택되는 2개 이하의 치환기로 임의로 치환되고;

R₂는 H, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, 하이드록시C₁₋₆알킬렌 또는 할로이며;

Z는 NH, N-알킬 또는 O이고;

R₅는 C₁₋₆알킬, 시아노, C₁₋₆알킬 카르복실레이트, C₁₋₆알콕시 및 할로로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되는 피리딜, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 피라졸릴, 티아졸릴, 티아다리아졸릴, 벤즈옥사졸릴, 이미다조피라지닐 또는 트라이아졸로피라지닐이며;

n은 0 또는 1이다.

청구항 2

제1항에 있어서, Z는 NH인 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서, Z는 N-알킬인 화합물.

청구항 4

제3항에 있어서, Z는 N-CH₃인 화합물.

청구항 5

제1항에 있어서, Z는 O인 화합물.

청구항 6

제1항에 있어서, 고리 A는 푸라닐, 티아졸릴, 아이속사졸릴, 피라졸릴 또는 이미다조티아졸릴인 화합물.

청구항 7

제1항에 있어서, 고리 A는 페닐 또는 나프탈레닐인 화합물.

청구항 8

제1항에 있어서, 고리 A는 피리딜, 퀴놀리닐, 아이소퀴놀리닐, 이미다조피리딜, 벤즈이미다졸릴 또는 인다졸릴인 화합물.

청구항 9

제1항에 있어서, R_1 은 C_{1-6} 알킬인 화합물.

청구항 10

제1항에 있어서, R_1 은 C_{1-6} 알콕시인 화합물.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 C_{1-6} 알콕시는 할로 C_{1-6} 알콕시인 화합물.

청구항 12

제1항에 있어서, R_1 은 하이드록시 C_{1-6} 알킬렌 또는 OH인 화합물.

청구항 13

제1항에 있어서, R_1 은 할로인 화합물.

청구항 14

제1항에 있어서, R_1 은 페닐인 화합물.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 페닐은 할로-페닐인 화합물.

청구항 16

제1항에 있어서, R_1 은 트라이아졸릴, 옥사졸릴 또는 아이속사졸릴인 화합물.

청구항 17

제16항에 있어서, 상기 옥사졸릴은 메틸-옥사졸릴인 화합물.

청구항 18

제16항에 있어서, 상기 아이속사졸릴은 메틸-아이속사졸릴인 화합물.

청구항 19

제1항에 있어서, R_1 은 피리딜인 화합물.

청구항 20

제19항에 있어서, 상기 피리딜은 메틸-피리딜인 화합물.

청구항 21

제1항에 있어서, R_1 은 피리미디닐, 피라지닐 또는 피리다지닐인 화합물.

청구항 22

제1항에 있어서, R_1 은 피페라지닐, 모르폴리닐, 피롤리디닐 또는 다이 C_{1-6} 알킬아미노인 화합물.

청구항 23

제1항에 있어서, R_1 은 피라졸릴, 옥사다이하졸릴 또는 티오펜일인 화합물.

청구항 24

제23항에 있어서, 상기 피라졸릴은 메틸-피라졸릴 또는 다이메틸-피라졸릴인 화합물.

청구항 25

제23항에 있어서, 상기 옥사다이하졸릴은 메틸-옥사다이하졸릴인 화합물.

청구항 26

제1항에 있어서, R_2 는 H인 화합물.

청구항 27

제1항에 있어서, R_2 는 C_{1-6} 알킬인 화합물.

청구항 28

제1항에 있어서, R_2 는 C_{1-6} 알콕시인 화합물.

청구항 29

제1항에 있어서, R_2 는 하이드록시 C_{1-6} 알킬렌인 화합물.

청구항 30

제1항에 있어서, R_2 는 할로인 화합물.

청구항 31

제1항에 있어서, R_3 는 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시 또는 할로로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되는 피리딜, 피리미디닐, 피라지닐 또는 피리다지닐인 화합물.

청구항 32

제31항에 있어서, 상기 C_{1-6} 알킬은 트라이할로 C_{1-6} 알킬인 화합물.

청구항 33

제32항에 있어서, R_3 는 트라이플루오로메틸로 치환되는 피리딜인 화합물.

청구항 34

제32항에 있어서, R_3 는 트라이플루오로메틸로 치환되는 피리미디닐인 화합물.

청구항 35

제32항에 있어서, R_5 는 트라이플루오로메틸로 치환되는 피라지닐인 화합물.

청구항 36

제32항에 있어서, R_5 는 트라이플루오로메틸로 치환되는 피리다지닐인 화합물.

청구항 37

제1항에 있어서, R_5 는 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시 또는 할로로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되는 퀴나졸리닐 또는 퀴녹살리닐인 화합물.

청구항 38

제37항에 있어서, 상기 C_{1-6} 알킬은 트라이할로 C_{1-6} 알킬인 화합물.

청구항 39

제38항에 있어서, R_5 는 트라이플루오로메틸로 치환되는 퀴나졸리닐인 화합물.

청구항 40

제38항에 있어서, R_5 는 트라이플루오로메틸로 치환되는 퀴녹살리닐인 화합물.

청구항 41

제1항에 있어서, R_5 는 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시 또는 할로로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되는 피라졸릴, 벤즈옥사졸릴, 이미다조피라지닐 또는 트라이아졸로피라지닐인 화합물.

청구항 42

제41항에 있어서, 상기 피라졸릴은 메틸-피라졸릴인 화합물.

청구항 43

제41항에 있어서, 상기 C_{1-6} 알킬은 트라이할로 C_{1-6} 알킬인 화합물.

청구항 44

제43항에 있어서, R_5 는 트라이플루오로메틸로 치환되는 피라졸릴인 화합물.

청구항 45

제43항에 있어서, R_5 는 트라이플루오로메틸로 치환되는 벤즈옥사졸릴인 화합물.

청구항 46

제43항에 있어서, R_5 는 트라이플루오로메틸로 치환되는 이미다조피라지닐인 화합물.

청구항 47

제43항에 있어서, R_5 는 트라이플루오로메틸로 치환되는 트라이아졸로피라지닐인 화합물.

청구항 48

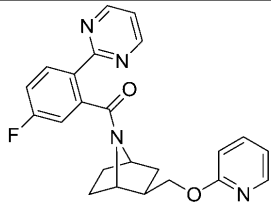
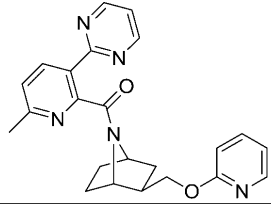
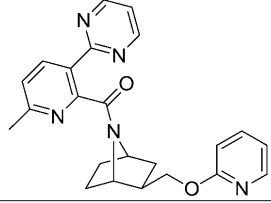
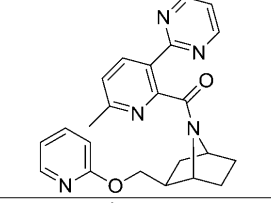
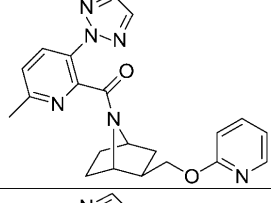
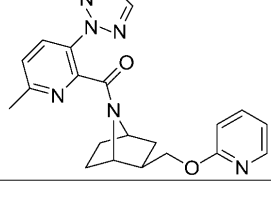
제1항에 있어서, n 은 0인 화합물.

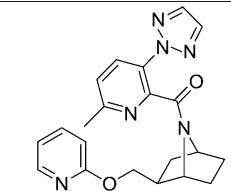
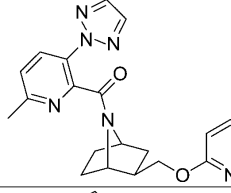
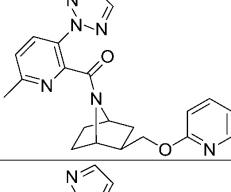
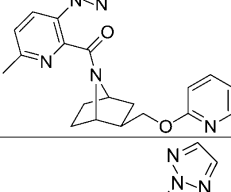
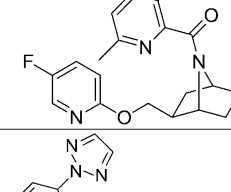
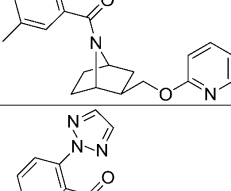
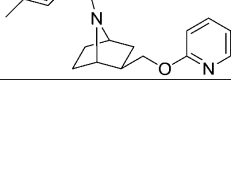
청구항 49

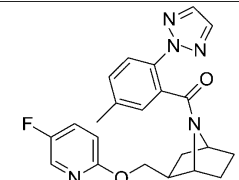
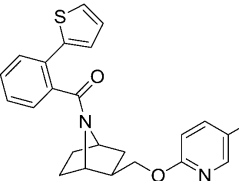
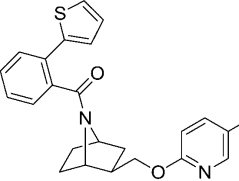
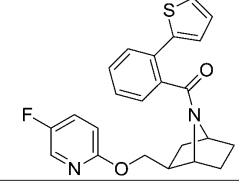
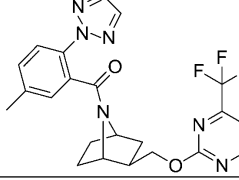
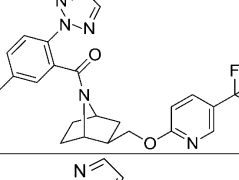
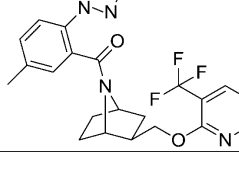
제1항에 있어서, n 은 1인 화합물.

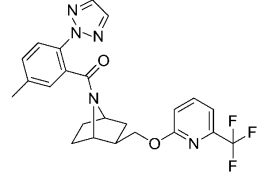
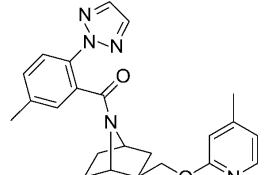
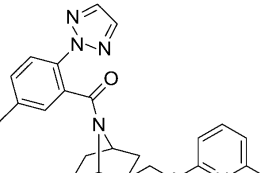
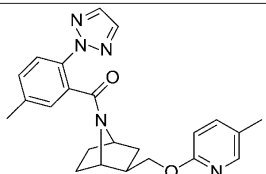
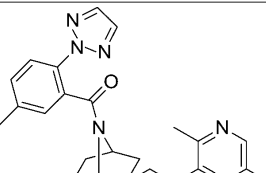
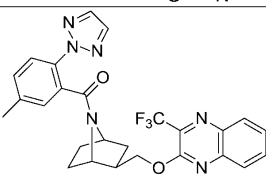
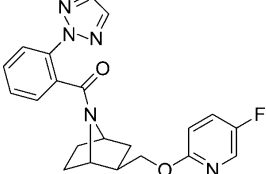
청구항 50

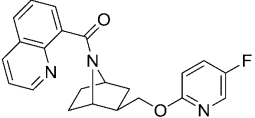
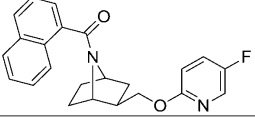
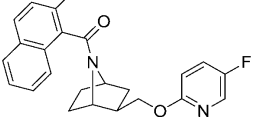
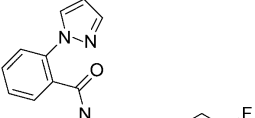
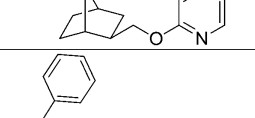
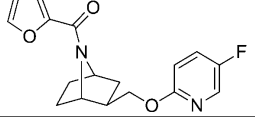
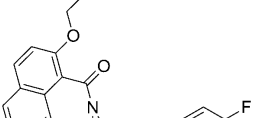
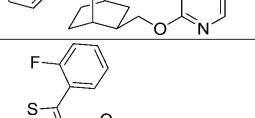
하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물:

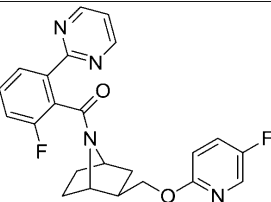
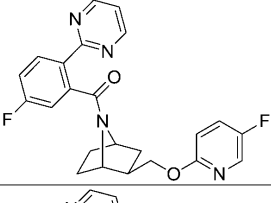
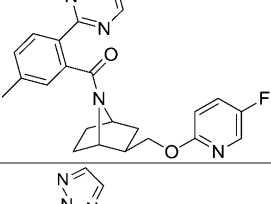
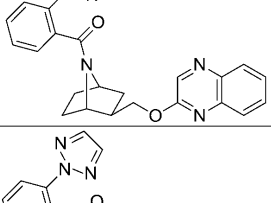
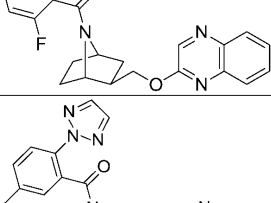
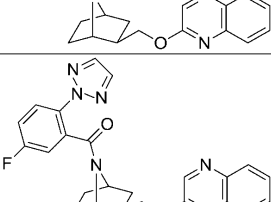
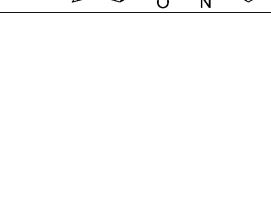
실시예 번호	화합물	화합물명
1		(5-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
2		(±)-(6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
3A		(6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)((1S*,2R*,4R*)-2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
3B		(6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)((1R*,2S*,4S*)-2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
4		(±)-(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)피리딘-2-일)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
5A		(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,2R,4R)-2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

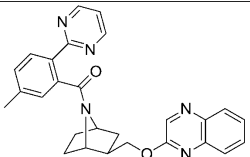
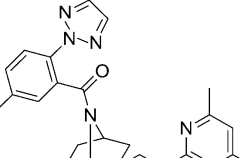
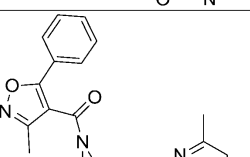
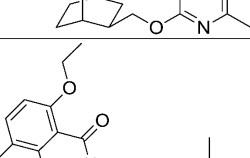
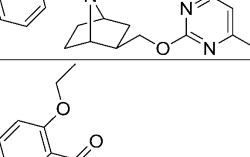
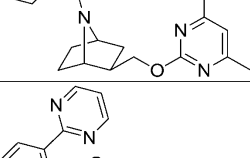
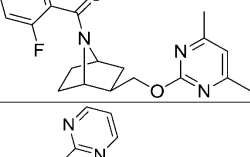
5B		(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)피리딘-2-일)((1R,2S,4S)-2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
6		(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,2R,4R)-2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
7		(±)-(2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)피리딘-2-일)메탄온
8A		((1S,2R,4R)-2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)피리딘-2-일)메탄온
8B		((1R,2S,4S)-2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)피리딘-2-일)메탄온
9		(±)-(2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(5-메틸-2-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)페닐)메탄온
10A		((1S,2R,4R)-2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(5-메틸-2-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)페닐)메탄온

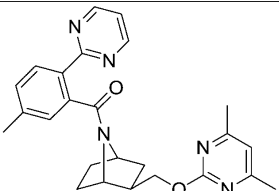
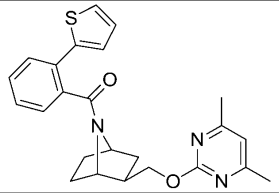
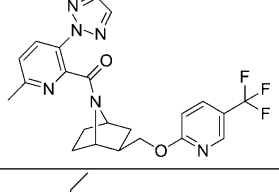
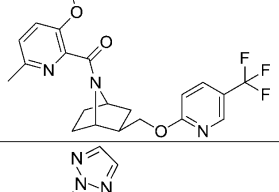
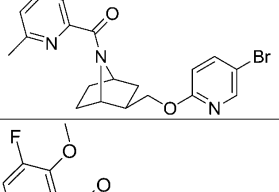
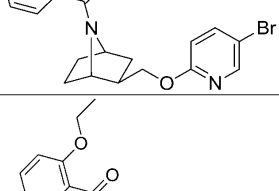
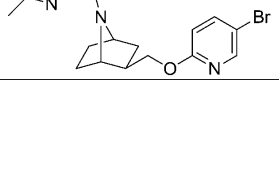
10B		((1R,2S,4S)-2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온
11		(±)-(2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(2-(티오펜-2-일)페닐)메탄온
12A		((1S*,2R*,4R*)-2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(2-(티오펜-2-일)페닐)메탄온
12B		((1R*,2S*,4S*)-2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(2-(티오펜-2-일)페닐)메탄온
13		(±)-(5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-(((4-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
14		(±)-(5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-(((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
15		(±)-(5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-(((3-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

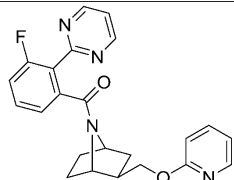
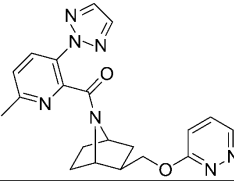
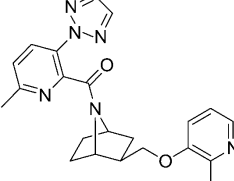
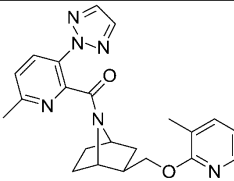
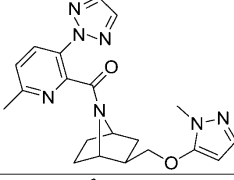
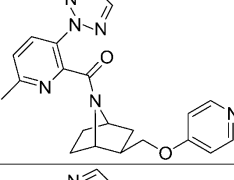
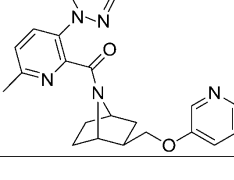
16		(±)-(5-메틸-2-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)페닐)(2-(((6-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
17		(±)-(5-메틸-2-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)페닐)(2-(((4-메틸피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
18		(±)-(5-메틸-2-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)페닐)(2-(((6-메틸피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
19		(±)-(5-메틸-2-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)페닐)(2-(((5-메틸피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
20		(±)-(2-(((3,6-다이메틸피라진-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(5-메틸-2-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)페닐)메탄온
21		(±)-(5-메틸-2-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)페닐)(2-(((3-(트라이플루오로메틸)퀴놀린-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
22		(±)-(2-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)페닐)(2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

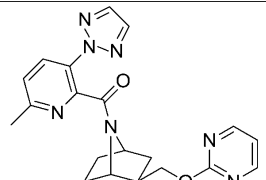
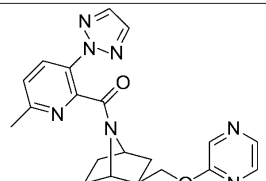
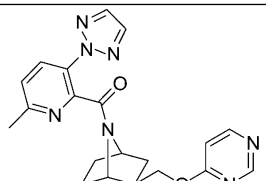
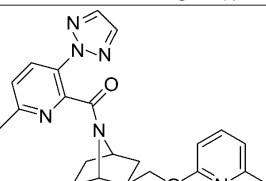
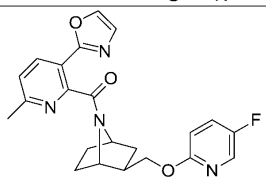
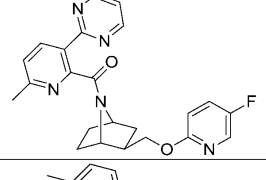
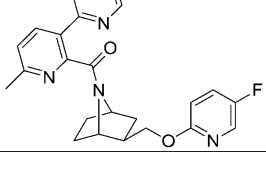
23		(±)-2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(퀴놀린-8-일)메탄온
24		(±)-2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(나프탈렌-1-일)메탄온
25		(±)-2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(2-메틸나프탈렌-1-일)메탄온
26		(±)-2-(1H-피라졸-1-일)페닐)(2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
27		(±)-2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-페닐푸란-2-일)메탄온
28		(±)-2-(2-에톡시나프탈렌-1-일)(2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
29		(±)-5-(2-플루오로페닐)-2-메틸티아졸-4-일)(2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
30		(±)-5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

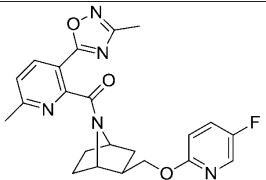
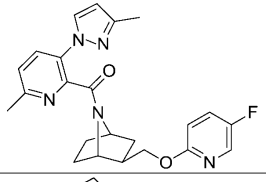
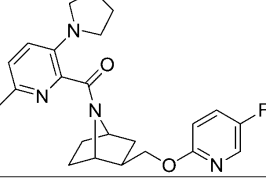
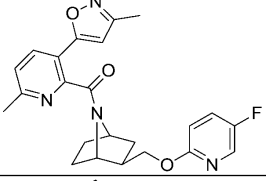
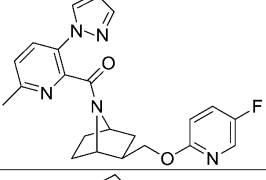
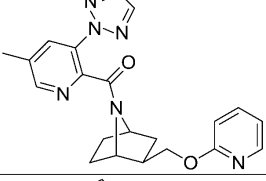
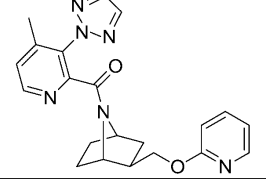
31		(±)-(2-플루오로-6-(피리미딘-2-일)페닐)(2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
32		(±)-(5-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)(2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
33		(±)-(2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(5-메틸-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온
34		(±)-(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-((퀴놀살린-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
35		(±)-(2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-((퀴놀살린-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
36		(±)-(5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-((퀴놀살린-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
37		(±)-(5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-((퀴놀살린-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

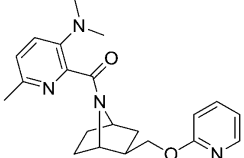
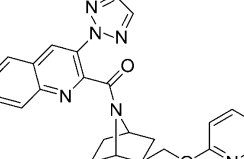
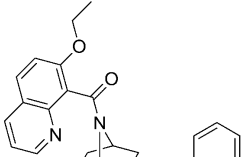
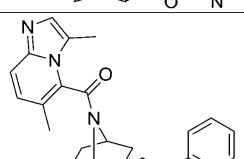
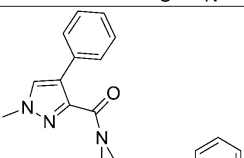
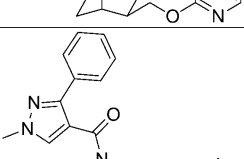
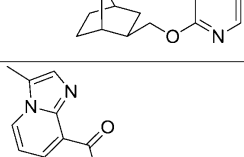
38		(±)-(5-메틸-2-(피리미딘-2-일)페닐)(2-((4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
39		(±)-(2-((4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온
40		(±)-2-((4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-메틸-5-페닐아이속사줄-4-일)메탄온
41		(±)-(2-((4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(2-에톡시나프탈렌-1-일)메탄온
42		(±)-(2-((4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(2-에톡시페닐)메탄온
43		(±)-(2-((4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(2-플루오로-6-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온
44		(±)-(2-((4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(5-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온

45		(±)-(2-(((4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(5-메틸-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온
46		(±)-(2-(((4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(2-(티오펜-2-일)페닐)메탄온
47		(±)-(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)피리딘-2-일)(2-(((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
48		(±)-(3-에톡시-6-메틸피리딘-2-일)(2-(((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
49		(±)-(2-(((5-브로모피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)피리딘-2-일)메탄온
50		(±)-(2-(((5-브로모피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-플루오로-2-메톡시페닐)메탄온
51		(±)-(2-(((5-브로모피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-에톡시-6-메틸피리딘-2-일)메탄온

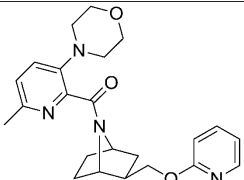
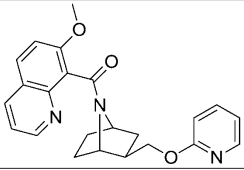
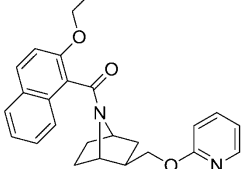
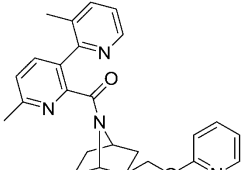
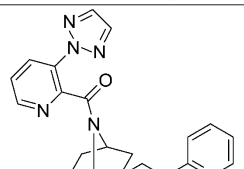
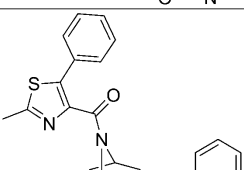
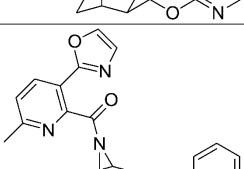
52		(±)-(3-플루오로-2-(피리딘-2-일)페닐)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
53		(±)-(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)(2-((피리다진-3-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
54		(±)-(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)(2-((2-메틸피리딘-3-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
55		(±)-(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)(2-(((3-메틸피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
56		(±)-(2-(((1-메틸-1H-피라졸-5-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)메탄온
57		(±)-(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)(2-((피리딘-4-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
58		(±)-(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)(2-((피리딘-3-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

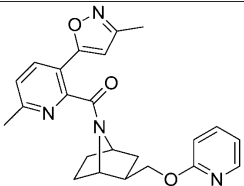
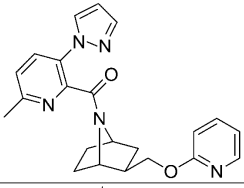
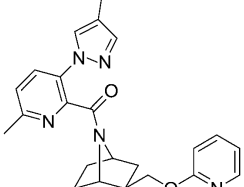
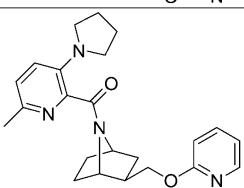
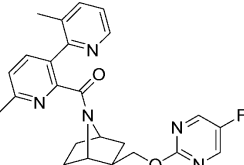
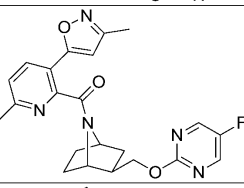
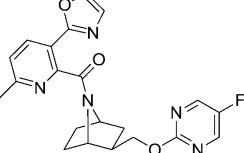
59		(±)-(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)(2-((피리미딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
60		(±)-(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)(2-((피라진-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
61		(±)-(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)(2-((피리미딘-4-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
62		(±)-(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)(2-((6-메틸피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
63		(±)-(2-((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(6-메틸-3-(옥사졸-2-일)피리딘-2-일)메탄온
64		(±)-(2-((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)메탄온
65		(±)-(3,6'-다이메틸-[2,3'-바이피리딘]-2'-일)(2-((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

66		(±)-(2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(6-메틸-3-(3-메틸-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)피리딘-2-일)메탄온
67		(±)-(2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(6-메틸-3-(3-메틸-1H-피라졸-1-일)피리딘-2-일)메탄온
68		(±)-(2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(6-메틸-3-(피롤리딘-1-일)피리딘-2-일)메탄온
69		(±)-(2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(6-메틸-3-(3-메틸아이속사졸-5-일)피리딘-2-일)메탄온
70		(±)-(2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(6-메틸-3-(1H-피라졸-1-일)피리딘-2-일)메탄온
71		(±)-(5-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
72		(±)-(4-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

73		(±)-(3-(다이메틸아미노)-6-메틸피리딘-2-일)(2-((피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
74		(±)-(3-(2H-1,2,3-트리아azol-2-일)퀴놀린-2-일)(2-((피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
75		(±)-(7-에톡시퀴놀린-8-일)(2-((피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
76		(±)-(3,6-다이메틸이미다조[1,2-a]피리딘-5-일)(2-((피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
77		(±)-(1-메틸-4-페닐-1H-피라졸-3-일)((1S,2R,4R)-2-((피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
78		(±)-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)((1S,2R,4R)-2-((피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
79		(±)-((3,7-다이메틸이미다조[1,2-a]피리딘-8-일)(2-((피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

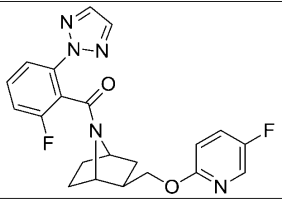
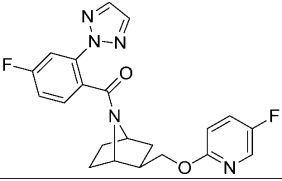
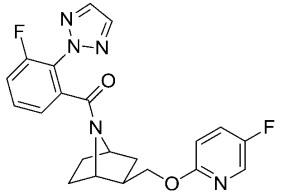
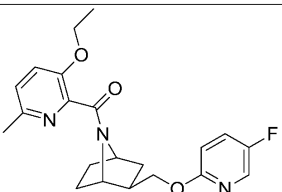
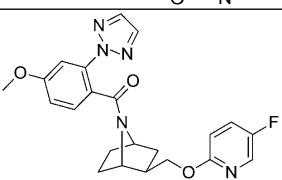
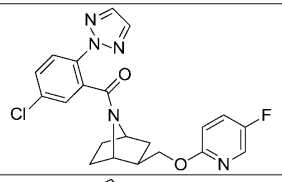
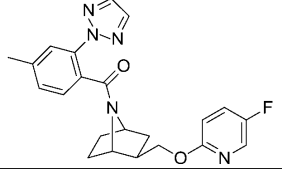
80		(±)-(7-(7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-8-일)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
81		(±)-(1-메틸-4-페닐-1H-피라졸-5-일)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
82		(±)-((6-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-5-일)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
83		(±)-(3-에톡시아이소퀴놀린-4-일)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
84		(±)-(1-메틸-5-페닐-1H-피라졸-4-일)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
85		(±)-(6-메틸-3-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
86		(±)-(6-메틸-3-(피페라진-1-일)피리딘-2-일)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

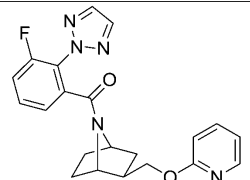
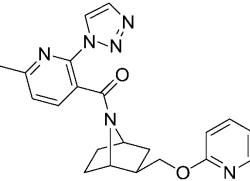
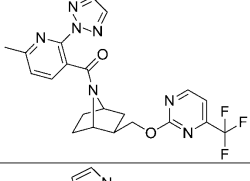
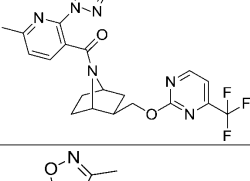
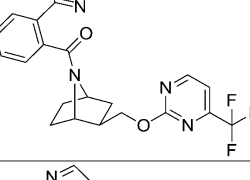
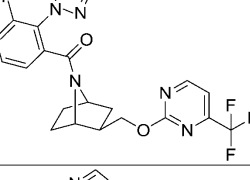
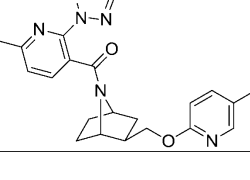
87		(±)-(6-메틸-3-모르폴리노피리딘-2-일)((1S,2R,4R)-2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
88		(±)-(7-메톡시퀴놀린-8-일)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
89		(±)-(2-에톡시나프탈렌-1-일)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
90		(±)-(3,6'-다이메틸-[2,3'-바이피리딘]-2'-일)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
91		(±)-(3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
92		(±)-(2-메틸-5-페닐티아졸-4-일)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
93		(±)-(6-메틸-3-(옥사졸-2-일)피리딘-2-일)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

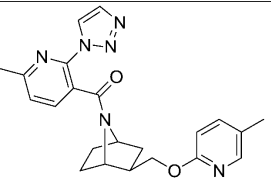
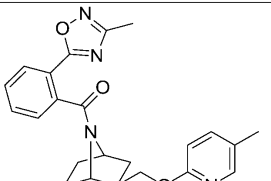
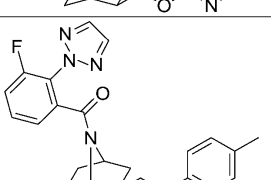
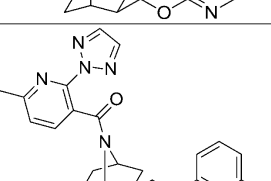
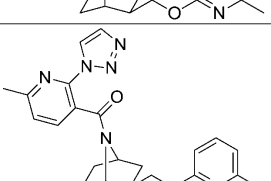
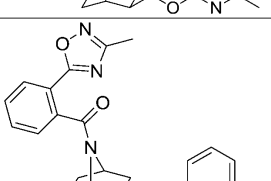
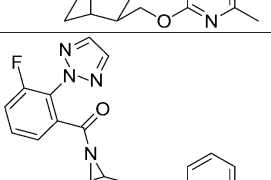
94		(±)-(6-메틸-3-(3-메틸아이속사졸-5-일)피리딘-2-일)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
95		(±)-(6-메틸-3-(1H-피라졸-1-일)피리딘-2-일)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
96		(±)-(6-메틸-3-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)피리딘-2-일)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
97		(±)-(6-메틸-3-(피롤리딘-1-일)피리딘-2-일)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
98		(±)-(3,6'-다이메틸-[2,3'-바이피리딘]-2'-일)(2-((5-플루오로피리미딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
99		(±)-(2-(((5-플루오로피리미딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(6-메틸-3-(3-메틸아이속사졸-5-일)피리딘-2-일)메탄온
100		(±)-(2-(((5-플루오로피리미딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(6-메틸-3-(옥사졸-2-일)피리딘-2-일)메탄온

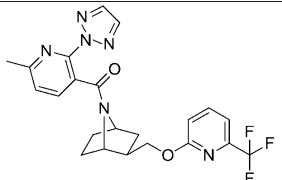
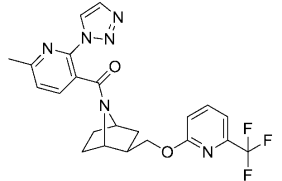
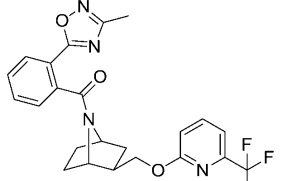
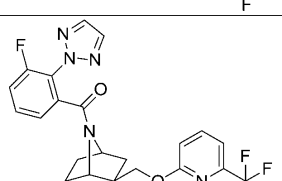
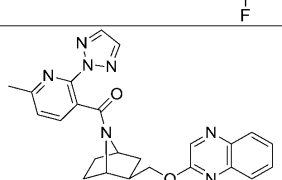
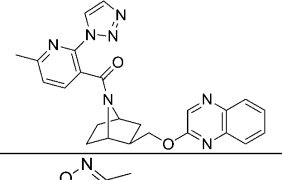
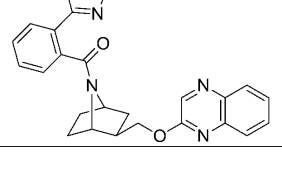
101		(±)-(2-(((5-플루오로피리미딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(6-메틸-3-(피리딘-1-일)피리딘-2-일)메탄온
102		(±)-(2-(((5-플루오로피리미딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)메탄온
103		(±)-(2-(((5-플루오로피리미딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(6-메틸-3-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)피리딘-2-일)메탄온
104		(±)-(2-(((5-플루오로피리미딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(6-메틸-3-(1H-피라졸-1-일)피리딘-2-일)메탄온
105		(±)-(2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온
106		(±)-(2,6-다이메톡시페닐)(2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
107		(±)-((3-플루오로-2-메톡시페닐)(2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

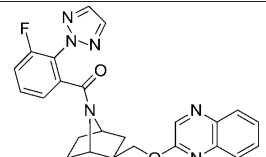
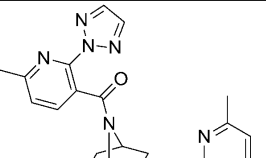
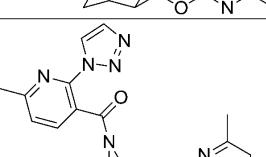
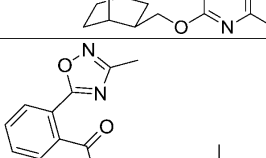
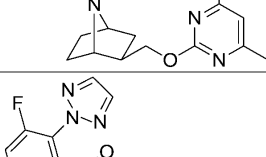
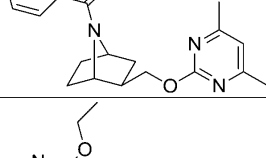
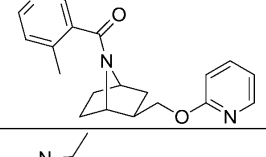
108		(±)-(2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(2-메톡시-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온
109		(±)-(5-플루오로-2-(1H-피라졸-5-일)페닐)(2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
110		(±)-(2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(2-메틸-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온
111		(±)-(2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)메탄온
112		(±)-(5-클로로-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)(2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
113		(±)-(2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(5-메톡시-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)메탄온
114		(±)-(2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(5-메톡시-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온

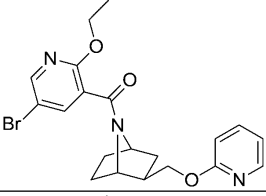
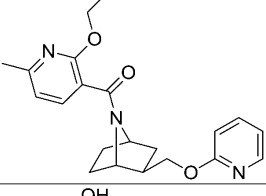
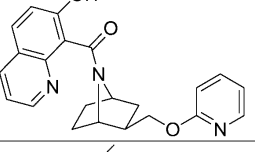
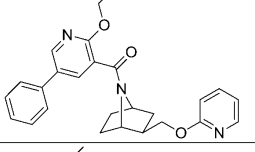
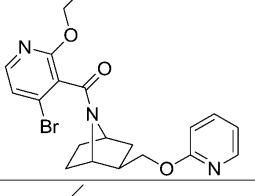
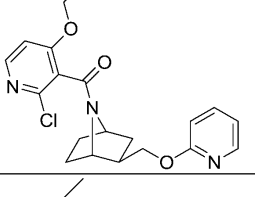
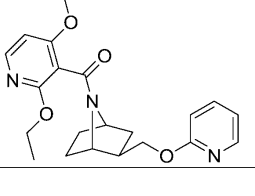
115		(±)-(2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
116		(±)-(4-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
117		(±)-(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
118		(±)-(3-메톡시-6-메틸피리딘-2-일)(2-((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
119		(±)-(2-((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(4-메톡시-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온
120		(±)-(5-클로로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
121		(±)-(2-((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(4-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온

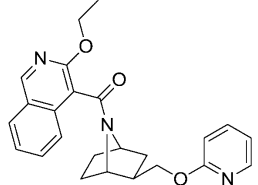
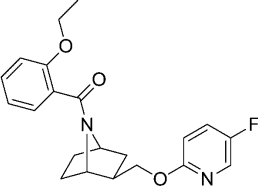
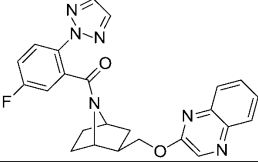
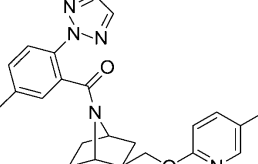
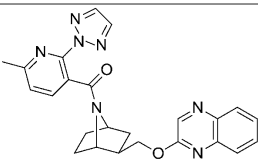
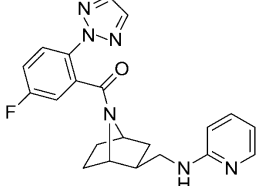
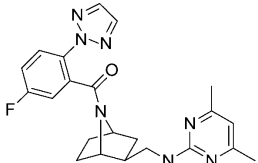
129		(±)-(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
130		(±)-(6-메틸-2-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)피리딘-3-일)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
131		(±)-(6-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)(2-((4-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
132		(±)-(6-메틸-2-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)피리딘-3-일)(2-((4-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
133		(±)-(2-(3-메틸-1,2,4-옥사다리아졸-5-일)페닐)(2-((4-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
134		(±)-(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-((4-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
135		(±)-(6-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)(2-((5-메틸피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

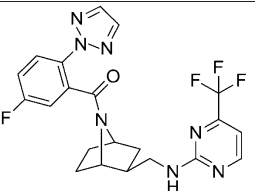
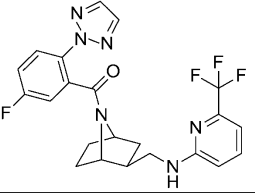
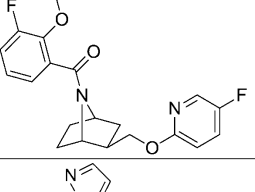
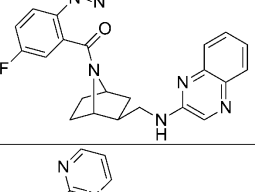
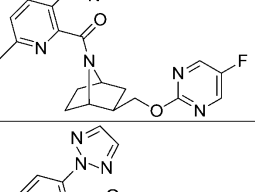
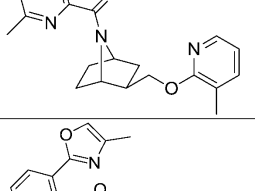
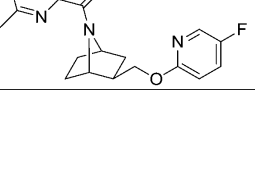
136		(±)-(6-메틸-2-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)피리딘-3-일)(2-(((5-메틸피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
137		(±)-(2-(3-메틸-1,2,4-옥사다리아졸-5-일)페닐)(2-(((5-메틸피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
138		(±)-(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-(((5-메틸피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
139		(±)-(6-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)(2-(((6-메틸피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
140		(±)-(6-메틸-2-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)피리딘-3-일)(2-(((6-메틸피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
141		(±)-(2-(3-메틸-1,2,4-옥사다리아졸-5-일)페닐)(2-(((6-메틸피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
142		(±)-(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-(((6-메틸피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

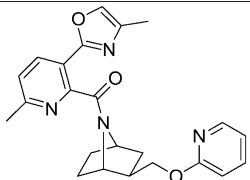
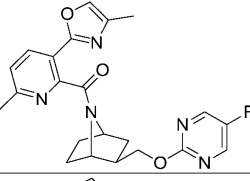
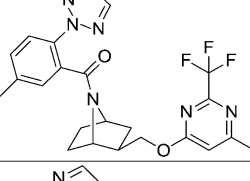
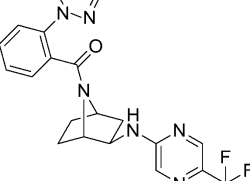
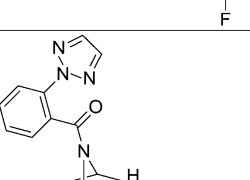
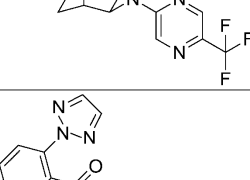
143		(±)-(6-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)(2-((6-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
144		(±)-(6-메틸-2-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)피리딘-3-일)(2-((6-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
145		(±)-(2-(3-메틸-1,2,4-옥사다리아졸-5-일)페닐)(2-((6-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
146		(±)-(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-((6-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
147		(±)-(6-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)(2-((퀴놀살린-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
148		(±)-(6-메틸-2-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)피리딘-3-일)(2-((퀴놀살린-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
149		(±)-(2-(3-메틸-1,2,4-옥사다리아졸-5-일)페닐)(2-((퀴놀살린-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

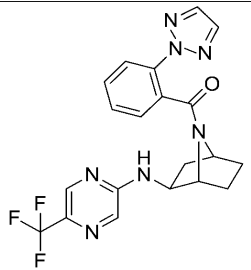
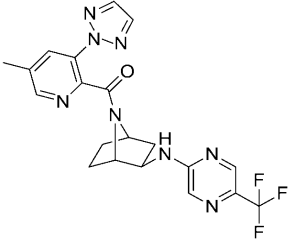
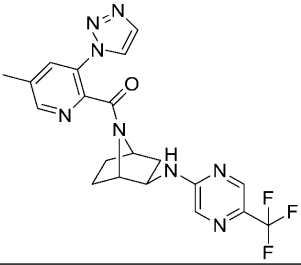
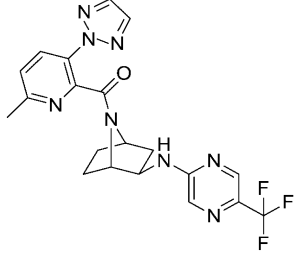
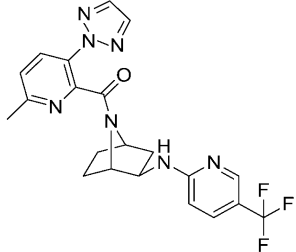
150		(±)-(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-((퀴녹살린-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
151		(±)-(2-((4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(6-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)메탄온
152		(±)-(2-((4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(6-메틸-2-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)피리딘-3-일)메탄온
153		(±)-(2-((4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(2-(3-메틸-1,2,4-옥사다리아졸-5-일)페닐)메탄온
154		(±)-(2-((4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온
155		(±)-(2-에톡시-4-메틸피리딘-3-일)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
156		(±)-(6-메틸이미다조[2,1-b]티아졸-5-일)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

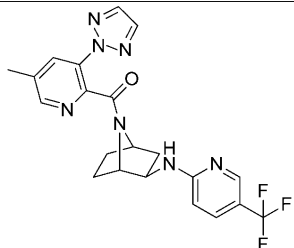
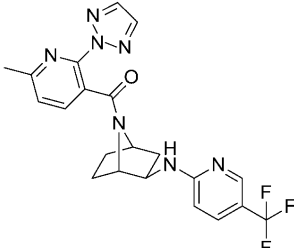
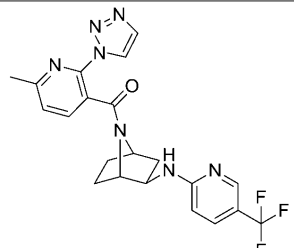
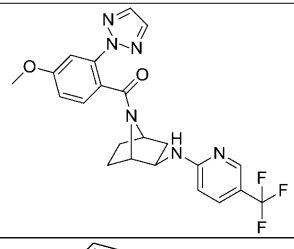
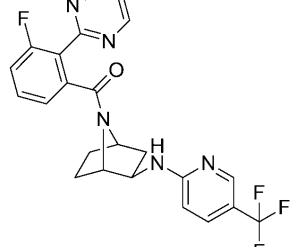
157		(±)-(5-브로모-2-에톡시피리딘-3-일)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
158		(±)-(2-에톡시-6-메틸피리딘-3-일)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
159		(±)-(7-하이드록시퀴놀린-8-일)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
160		(±)-(2-에톡시-5-페닐피리딘-3-일)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
161		(±)-(4-브로모-2-에톡시피리딘-3-일)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
162		(±)-(2-클로로-4-에톡시피리딘-3-일)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
163		(±)-(2,4-다이에톡시피리딘-3-일)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

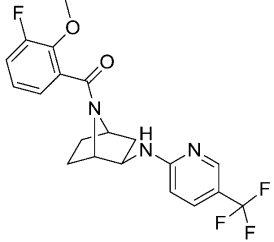
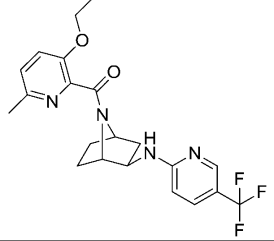
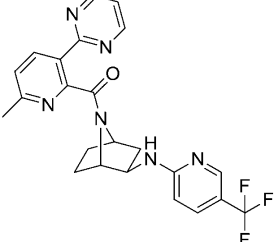
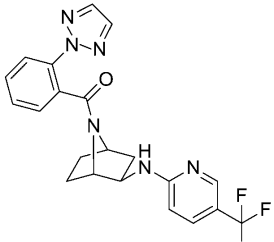
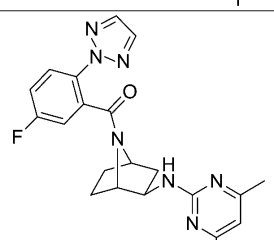
164		(3-에톡시아이소퀴놀린-4-일)((1S,2R,4R)-2-((피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
165		(±)-(2-에톡시페닐)(2-((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
166		(±)-(5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-((퀴놀살린-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
167		(±)-5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-((5-메틸피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
168		(±)-(6-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)(2-((퀴놀살린-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
169		(±)-(5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-((피리딘-2-일)아미노)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
170		(±)-(2-((4,6-다이메틸피리미딘-2-일)아미노)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온

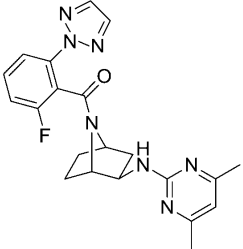
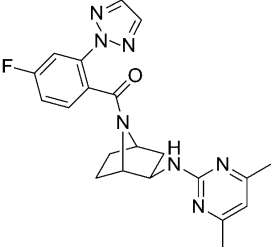
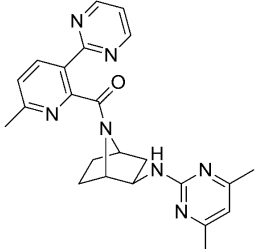
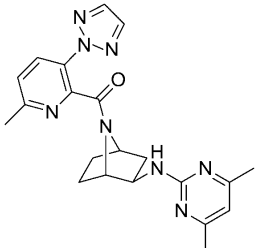
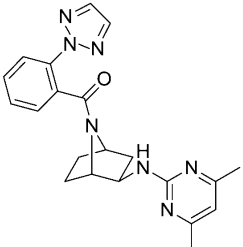
171		(±)-(5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-((4-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
172		(±)-(5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-((6-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
173		(±)-(3-플루오로-2-메톡시페닐)(2-((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
174		(±)-(5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-((퀴놀살린-2-일)아미노)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
175		(±)-(2-((5-플루오로피리미딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)메탄온
176		(±)-(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)(2-((3-메틸피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
177		(±)-(2-((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(6-메틸-3-(4-메틸옥사졸-2-일)피리딘-2-일)메탄온

178		(6-메틸-3-(4-메틸옥사졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,2R,4R)-2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
179		((1S,2R,4R)-2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(6-메틸-3-(4-메틸옥사졸-2-일)피리딘-2-일)메탄온
180		(±)-(5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-(((6-메틸-2-(트라이플루오로메틸)피리딘-4-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
181		(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
182		(±)-((2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
183a		(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

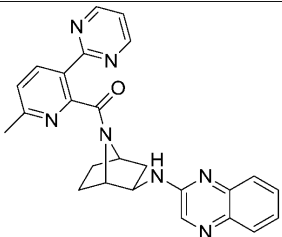
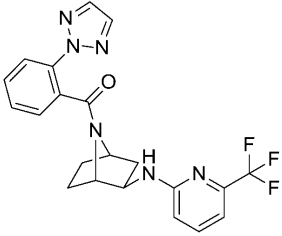
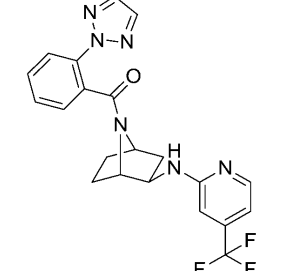
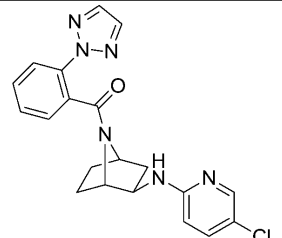
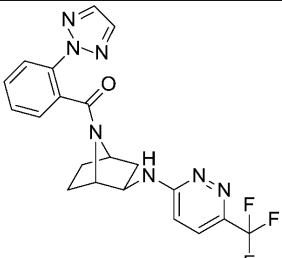
183b		(2-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)페닐)((1R,2S,4S)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
184		(±)-(5-메틸-3-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)피리딘-2-일)(2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
185		(±)-(5-메틸-3-(1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)피리딘-2-일)(2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
186		(±)-(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)피리딘-2-일)(2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
187		(±)-(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)피리딘-2-일)(2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

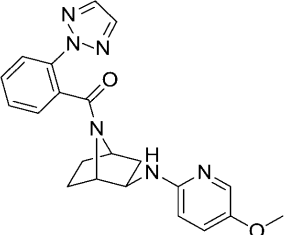
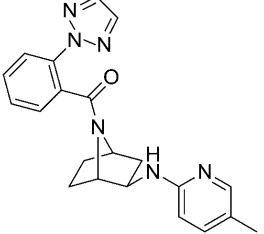
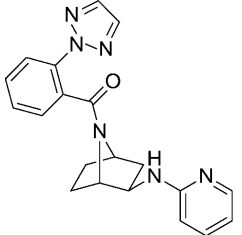
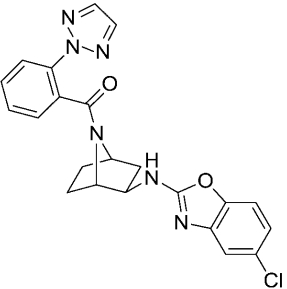
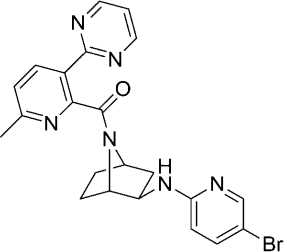
188		(±)-(5-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)(2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
189		(±)-(6-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)(2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
190		(±)-(6-메틸-2-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)피리딘-3-일)(2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
191		(±)-(4-메톡시-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
192		(±)-(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)(2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

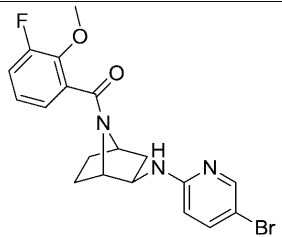
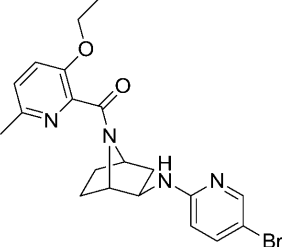
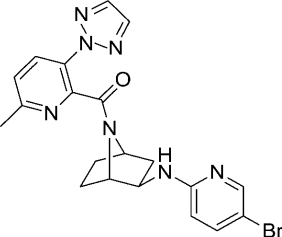
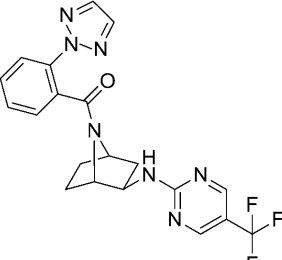
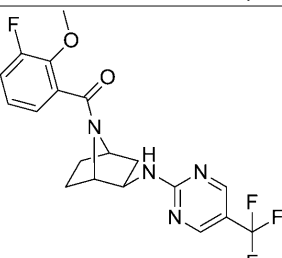
193		(±)-((3-플루오로-2-메톡시페닐)(2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
194		(±)-(3-에톡시-6-메틸피리딘-2-일)(2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
195		(±)-(6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)(2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
196		(±)-(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
197		(±)-(2-((4,6-다이메틸피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온

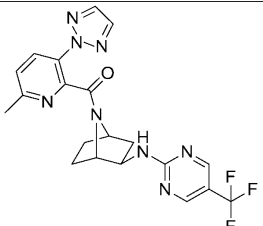
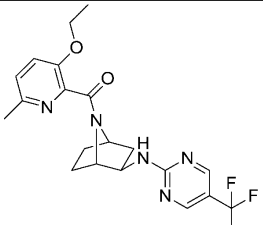
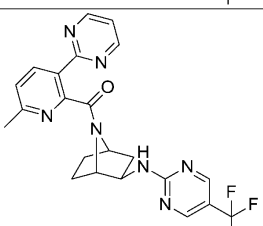
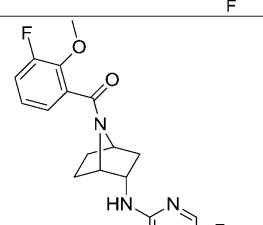
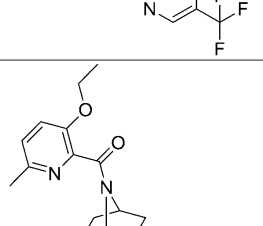
198		(±)-(2-((4,6-다이메틸피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온
199		(±)-(2-((4,6-다이메틸피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(4-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온
200		(±)-(2-((4,6-다이메틸피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)메탄온
201		(±)-(2-((4,6-다이메틸피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)메탄온
202		(±)-(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-((4,6-다이메틸피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

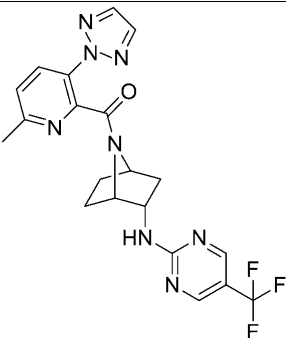
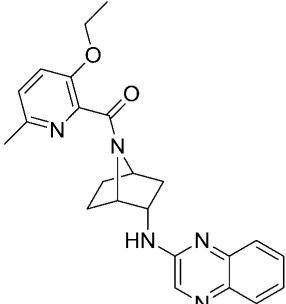
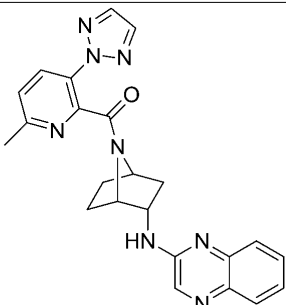
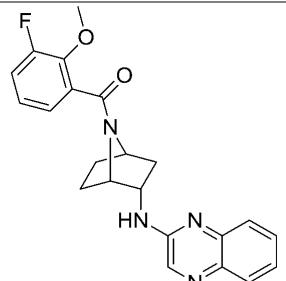
203		(±)-(2-((4,6-다이메틸피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-에톡시-6-메틸피리딘-2-일)메탄온
204		(±)-(2-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)페닐)(2-(퀴놀살린-2-일아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
205		(±)-(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)피리딘-2-일)(2-(퀴놀살린-2-일아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
206		(±)-(3-플루오로-2-메톡시페닐)(2-(퀴놀살린-2-일아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
207		(±)-(3-에톡시-6-메틸피리딘-2-일)(2-(퀴놀살린-2-일아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

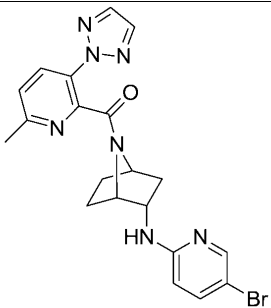
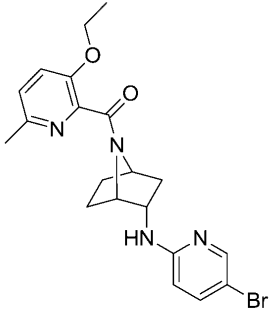
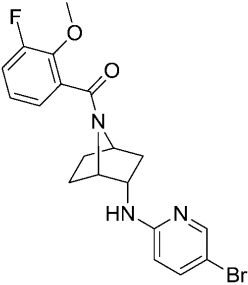
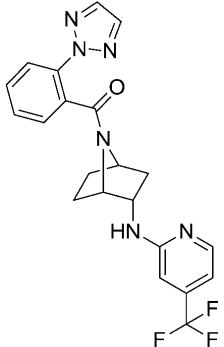
208		(±)-(6-메틸-3-(피리딘-2-일)피리딘-2-일)(2-(퀴놀살린-2-일아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
209		(±)-(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-((6-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
210		(±)-((2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-((4-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
211		(±)-(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
212		(±)-(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-((6-(트라이플루오로메틸)피리다진-3-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

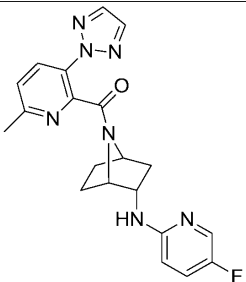
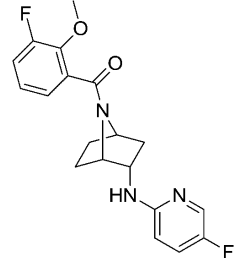
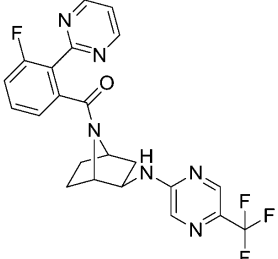
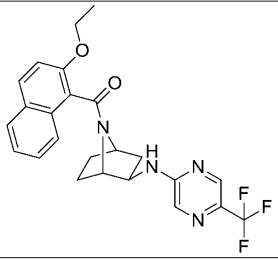
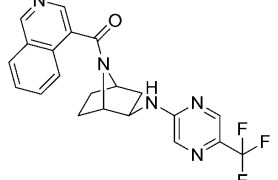
213		(±)-(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-((5-메톡시피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
214		(±)-(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-((5-메틸피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
215		(±)-(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-(피리딘-2-일아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
216		(±)-(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-((5-클로로벤조[d]옥사졸-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
217		(±)-(2-((5-브로모피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(6-메틸-3-(피리딘-2-일)피리딘-2-일)메탄온

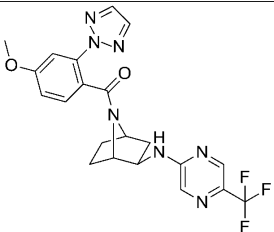
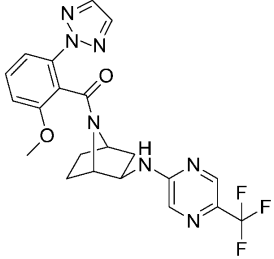
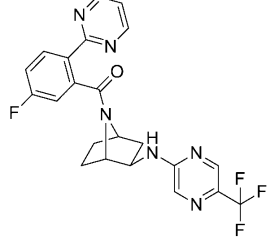
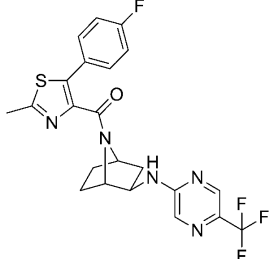
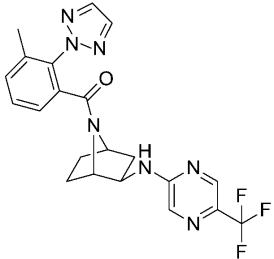
218		(±)-(2-((5-브로모피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-플루오로-2-메톡시페닐)메탄온
219		(±)-(2-((5-브로모피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-에톡시-6-메틸피리딘-2-일)메탄온
220		(±)-(2-((5-브로모피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)메탄온
221		(±)-(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
222		(±)-(3-플루오로-2-메톡시페닐)(2-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

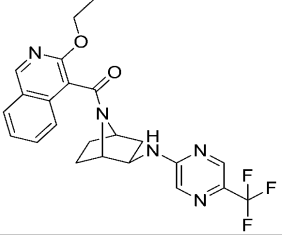
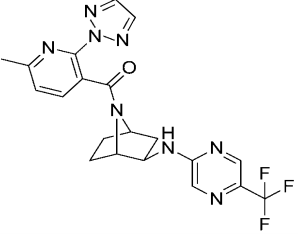
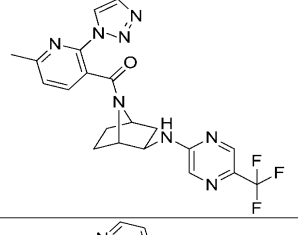
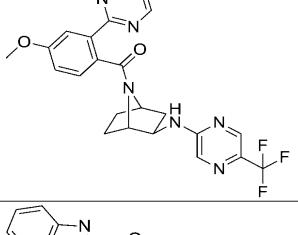
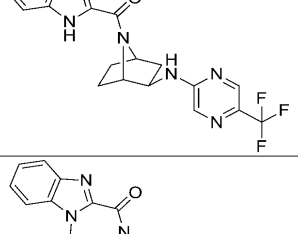
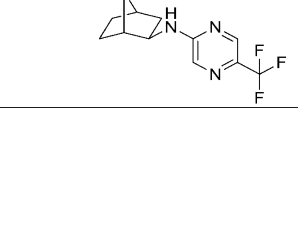
223		(±)-(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)(2-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄올
224		(±)-(3-에톡시-6-메틸피리딘-2-일)(2-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄올
225		(±)-(6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)(2-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄올
226		(±)-(3-플루오로-2-메톡시페닐)(2-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄올
227		(±)-(3-에톡시-6-메틸피리딘-2-일)(2-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄올

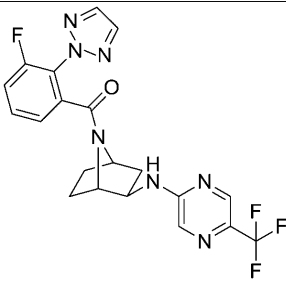
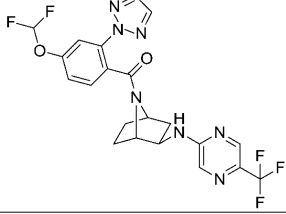
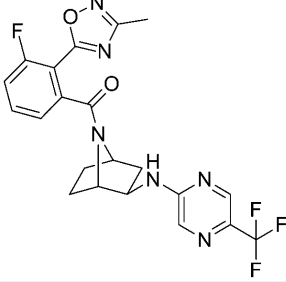
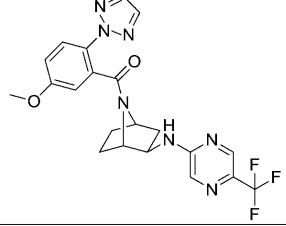
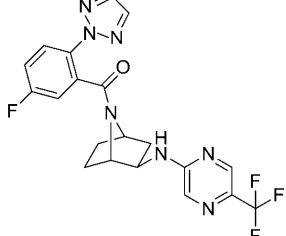
228		(±)-(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)피리딘-2-일)(2-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
229		(±)-(3-에톡시-6-메틸피리딘-2-일)(2-(퀴놀살린-2-일아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
230		(±)-(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)피리딘-2-일)(2-(퀴놀살린-2-일아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
231		(±)-(3-플루오로-2-메톡시페닐)(2-(퀴놀살린-2-일아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

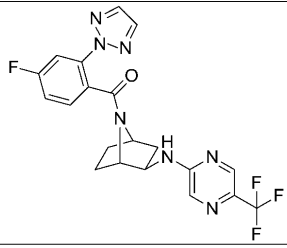
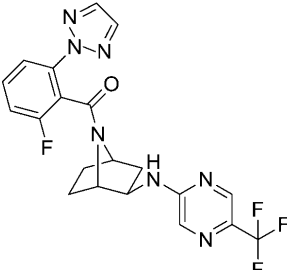
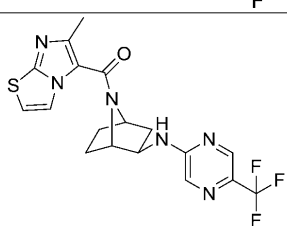
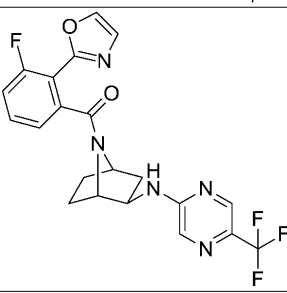
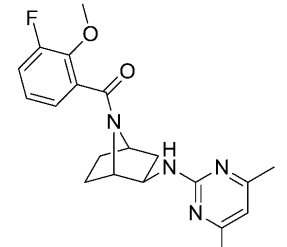
232		(±)-(2-((5-브로모피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)메탄온
233		(±)-(2-((5-브로모피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-에톡시-6-메틸피리딘-2-일)메탄온
234		(±)-(2-((5-브로모피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-플루오로-2-메톡시페닐)메탄온
235		(±)-(2-((2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-((4-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

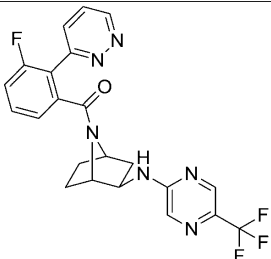
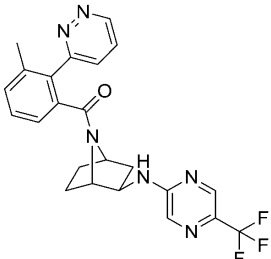
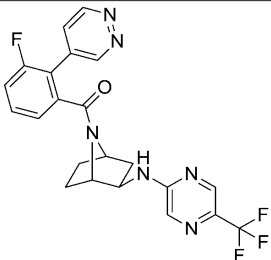
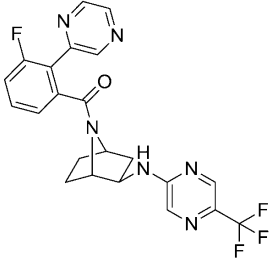
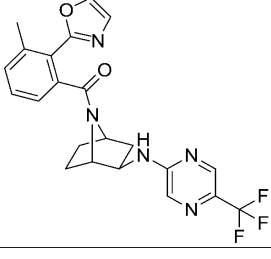
236		(±)-(2-((5-플루오로피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)메탄온
237		(±)-(3-플루오로-2-메톡시페닐)(2-((5-플루오로피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
238		(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
239		(2-에톡시나프탈렌-1-일)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
240		아이소퀴놀린-4-일((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

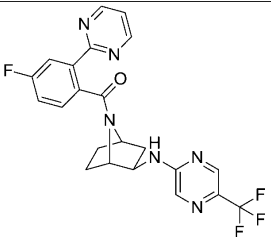
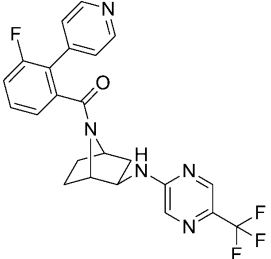
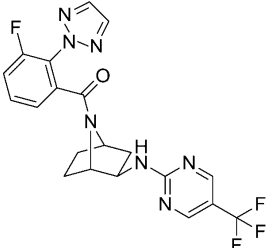
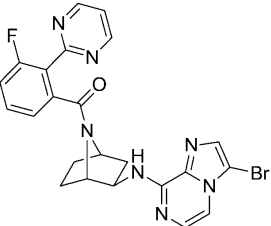
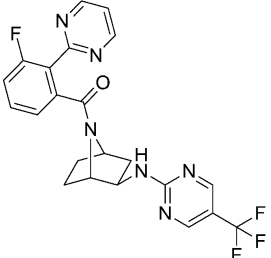
241		(4-메톡시-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄올
242		(2-메톡시-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄올
243		(5-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄올
244		(5-(4-플루오로페닐)-2-메틸티아졸-4-일)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄올
245		(3-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄올

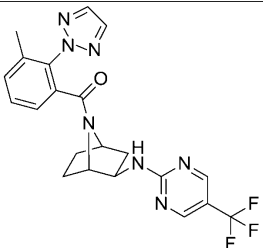
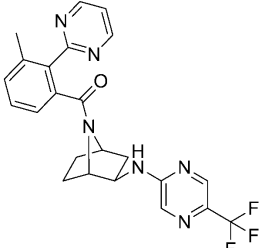
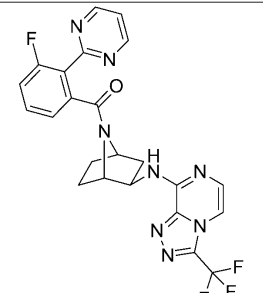
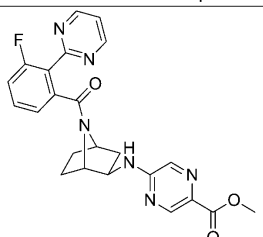
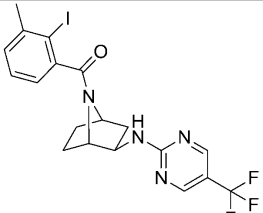
246		(3-에톡시-4-옥소퀴놀린-4-일)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
247		(6-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
248		(6-메틸-2-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)피리딘-3-일)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
249		(4-메톡시-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
250		(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
251		(1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

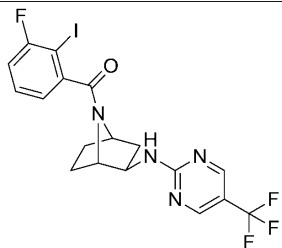
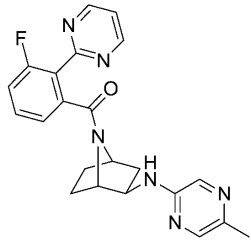
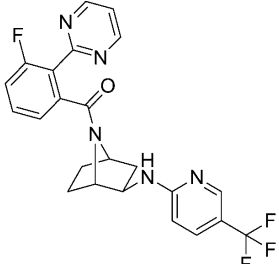
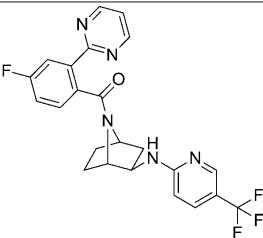
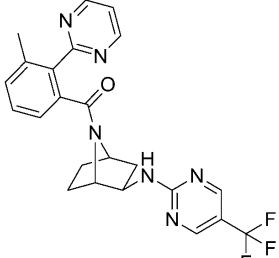
252		(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
253		(4-(다이플루오로메톡시)-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
254		(3-플루오로-2-(3-메틸-1,2,4-옥사다리아졸-5-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
255		(5-메톡시-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
256		(5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

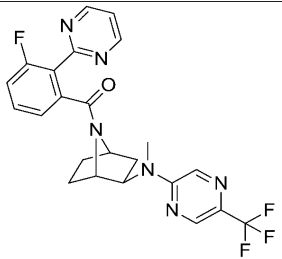
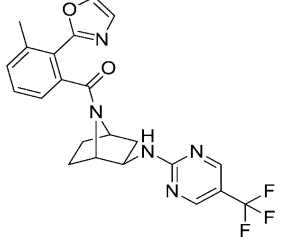
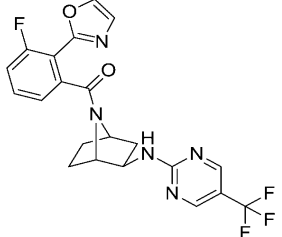
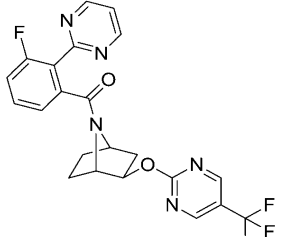
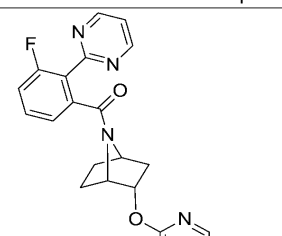
257		(4-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
258		(2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
259		(6-메틸이미다조[2,1-b]티아졸-5-일)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
260		(3-플루오로-2-(옥사졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
261		(2-((4,6-다이메틸피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-플루오로-2-메톡시페닐)메탄온

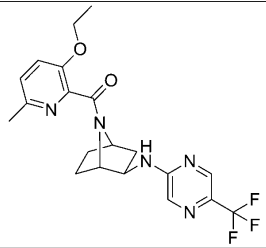
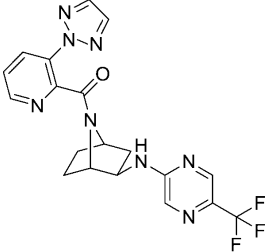
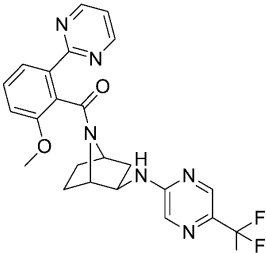
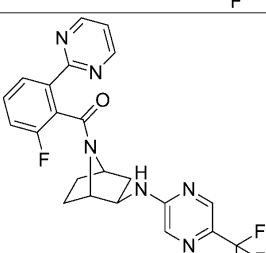
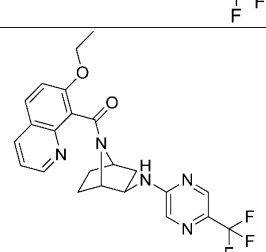
262		(3-플루오로-2-(피리다진-3-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
263		(3-메틸-2-(피리다진-3-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
264		(3-플루오로-2-(피리다진-4-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
265		(3-플루오로-2-(피라진-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
266		(3-메틸-2-(옥사졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

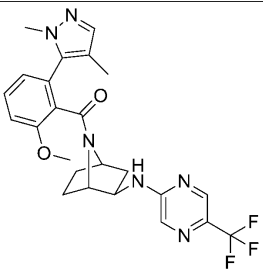
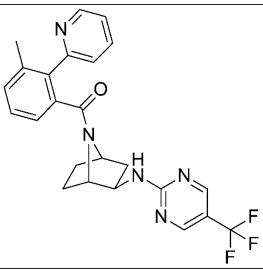
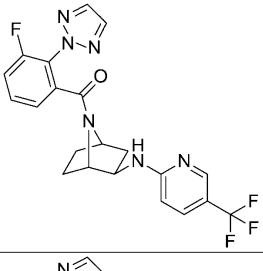
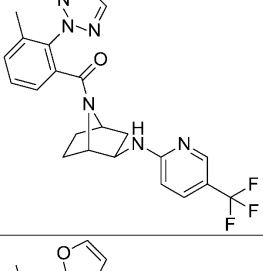
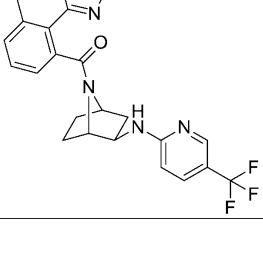
267		(4-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
268		(3-플루오로-2-(피리딘-4-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
269		(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
270		((1S,2R,4R)-2-((3-브로모이미다조[1,2-a]피라진-8-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온
271		(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

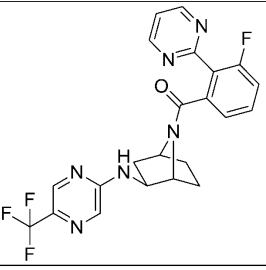
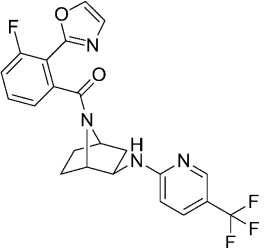
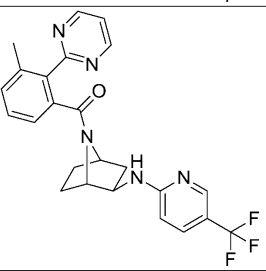
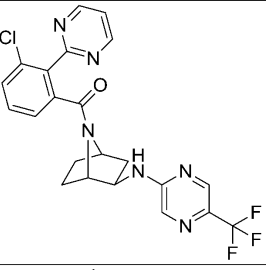
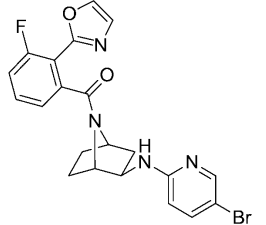
272		(3-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
273		(3-메틸-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
274		(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((3-(트라이플루오로메틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-8-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
275		메틸 5-(((1S,2R,4R)-7-(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)벤조일)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)아미노)피라진-2-카르복실레이트
276		(2-요오도-3-메틸페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

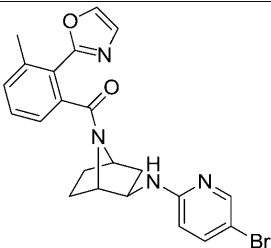
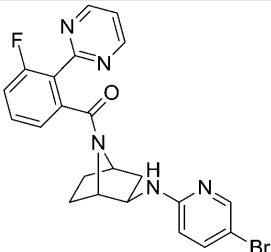
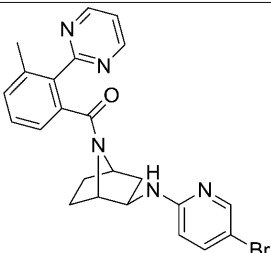
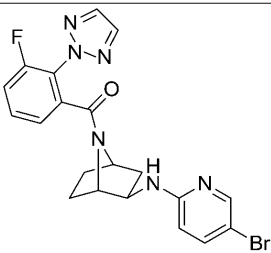
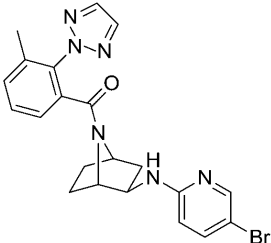
277		(3-플루오로-2-요오도페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
278		(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-메틸피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
279		(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
280		(4-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
281		(3-메틸-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

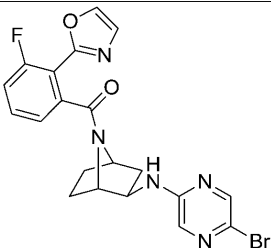
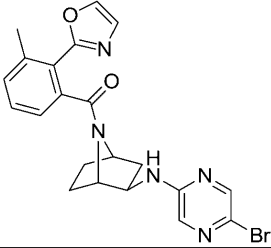
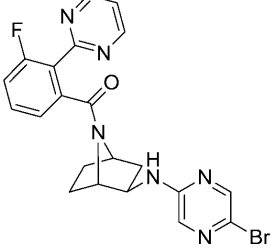
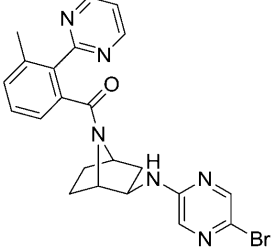
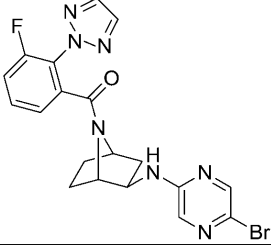
282		(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-(메틸(5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
283		(3-메틸-2-(옥사졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
284		(3-플루오로-2-(옥사졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
285		(±)-(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)(2-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
286		(±)-(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)(2-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

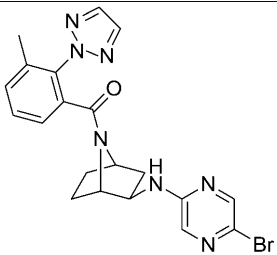
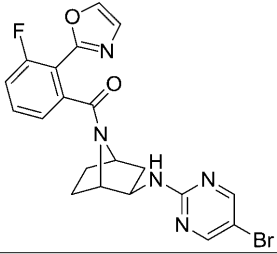
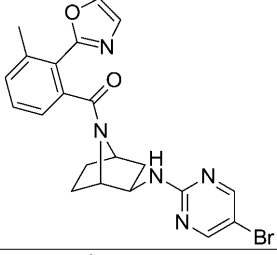
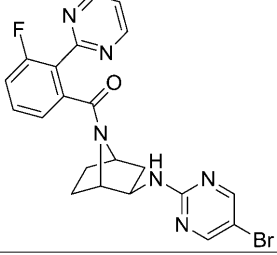
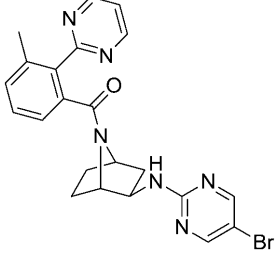
287		(3-에톡시-6-메틸피리딘-2-일)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄올
288		(3-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄올
289		(2-메톡시-6-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄올
290		(2-플루오로-6-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄올
291		(7-에톡시퀴놀린-8-일)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄올

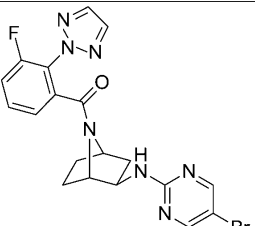
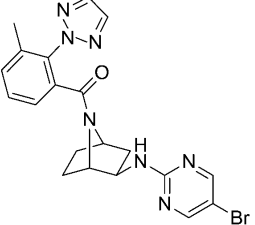
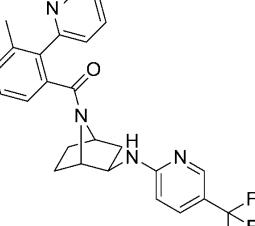
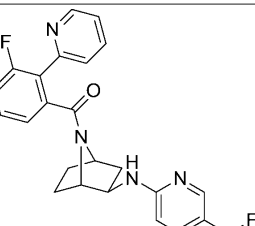
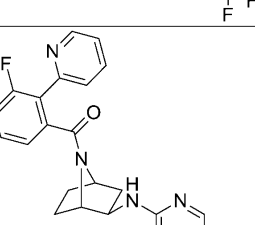
292		(2-(1,4-다이메틸-1H-피라졸-5-일)-6-메톡시페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
293		(3-메틸-2-(피리딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
294		(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
295		(3-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
296		(3-메틸-2-(옥사졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

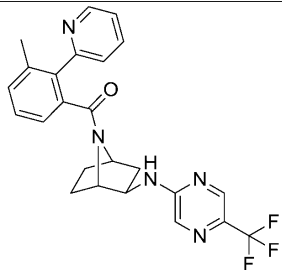
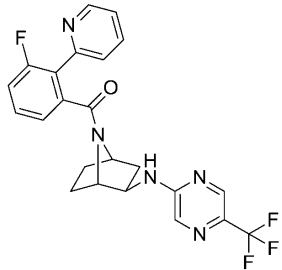
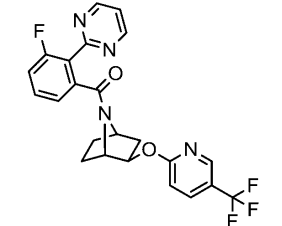
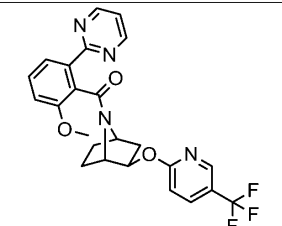
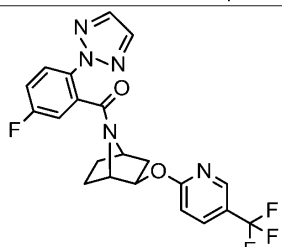
297		(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1R,2S,4S)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
298		(3-플루오로-2-(옥사졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
299		(3-메틸-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
300		(3-클로로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
301		((1S,2R,4R)-2-((5-브로모피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-플루오로-2-(옥사졸-2-일)페닐)메탄온

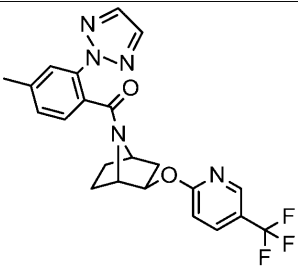
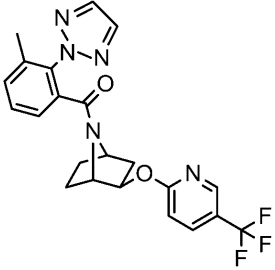
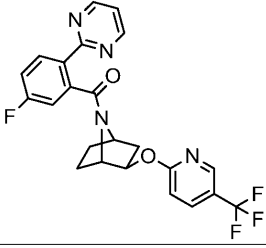
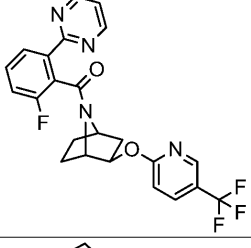
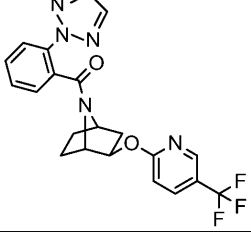
302		((1S,2R,4R)-2-((5-브로모피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-메틸-2-(옥사졸-2-일)페닐)메탄온
303		((1S,2R,4R)-2-((5-브로모피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온
304		((1S,2R,4R)-2-((5-브로모피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-메틸-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온
305		((1S,2R,4R)-2-((5-브로모피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온
306		((1S,2R,4R)-2-((5-브로모피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온

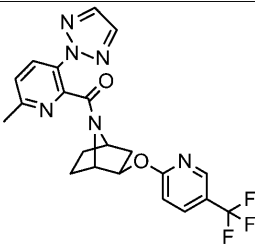
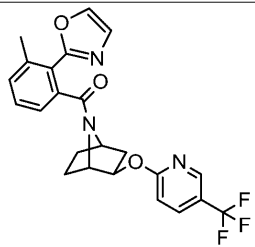
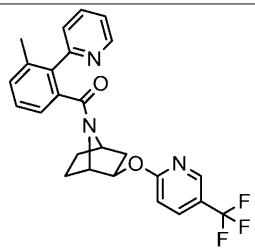
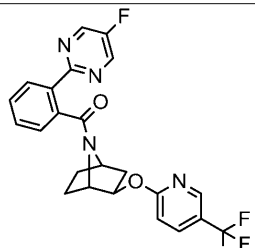
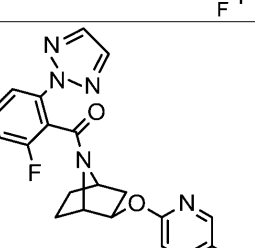
307		((1S,2R,4R)-2-((5-브로모피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-플루오로-2-(옥사졸-2-일)페닐)메탄온
308		((1S,2R,4R)-2-((5-브로모피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-메틸-2-(옥사졸-2-일)페닐)메탄온
309		((1S,2R,4R)-2-((5-브로모피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온
310		((1S,2R,4R)-2-((5-브로모피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-메틸-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온
311		((1S,2R,4R)-2-((5-브로모피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온

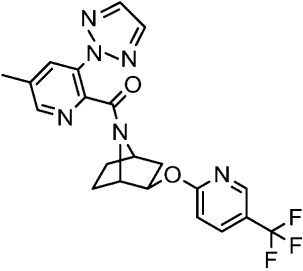
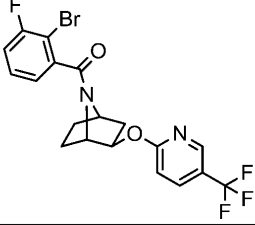
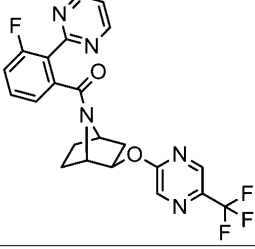
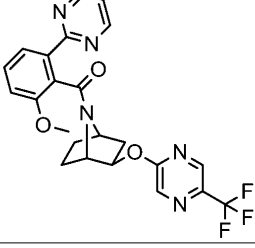
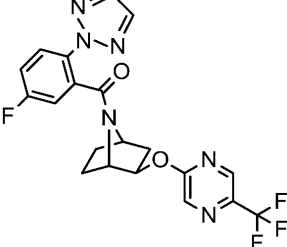
312		((1S,2R,4R)-2-((5-브로모피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온
313		((1S,2R,4R)-2-((5-브로모피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-플루오로-2-(옥사졸-2-일)페닐)메탄온
314		((1S,2R,4R)-2-((5-브로모피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-메틸-2-(옥사졸-2-일)페닐)메탄온
315		((1S,2R,4R)-2-((5-브로모피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온
316		((1S,2R,4R)-2-((5-브로모피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-메틸-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온

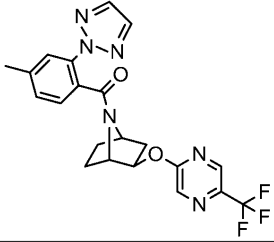
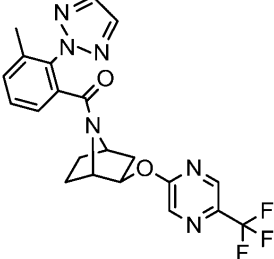
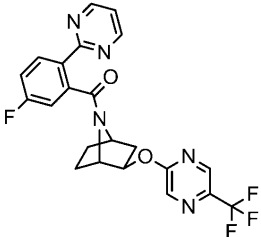
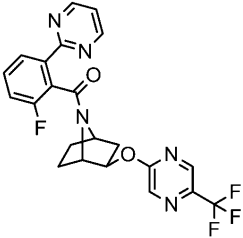
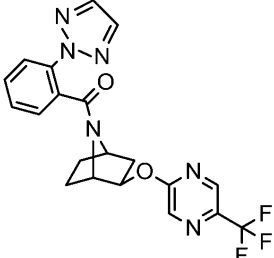
317		((1S,2R,4R)-2-((5-브로모피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄올
318		((1S,2R,4R)-2-((5-브로모피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄올
319		(3-메틸-2-(피리딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄올
320		(3-플루오로-2-(피리딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄올
321		(3-플루오로-2-(피리딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄올

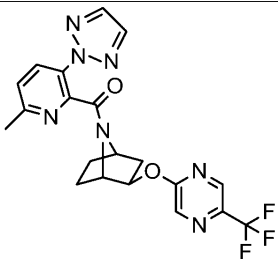
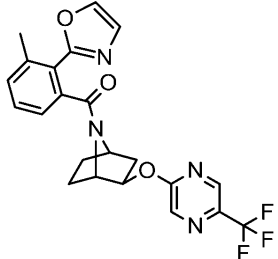
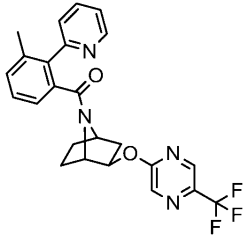
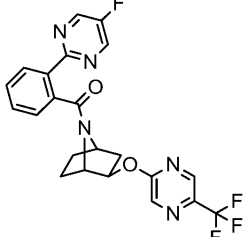
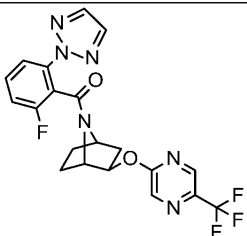
322		(3-메틸-2-(피리딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄올
323		(3-플루오로-2-(피리딘-2-일)페닐)((2S)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄올
324		(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄올
325		(2-메톡시-6-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄올
326		(5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄올

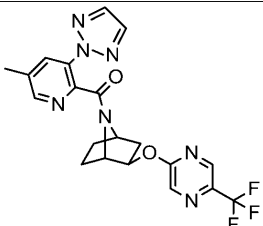
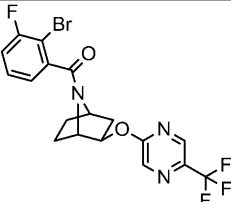
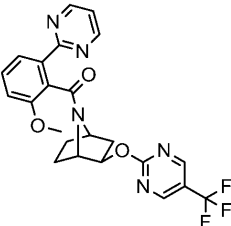
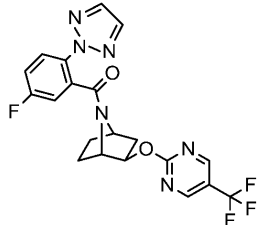
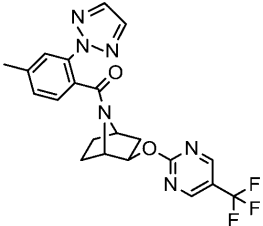
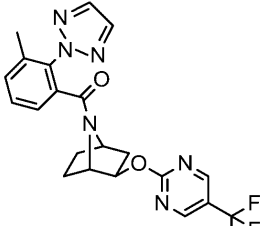
327		(4-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
328		(3-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
329		(5-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
330		(2-플루오로-6-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
331		(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

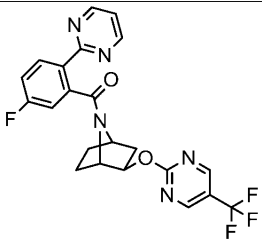
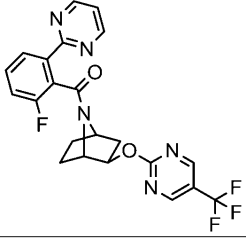
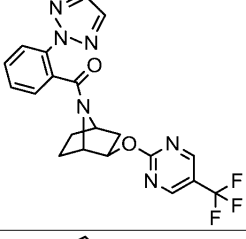
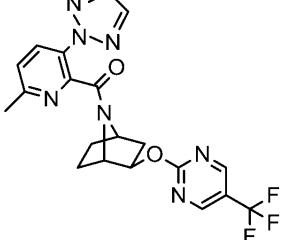
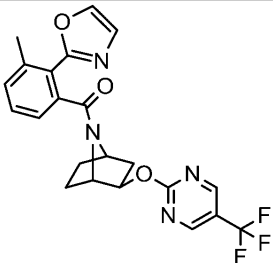
332		(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
333		(3-메틸-2-(옥사졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
334		(3-메틸-2-(피리딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
335		(2-(5-플루오로피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
336		(2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

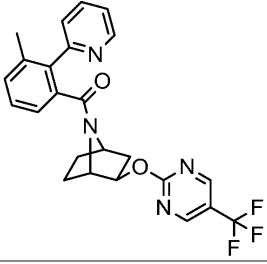
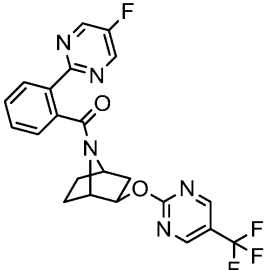
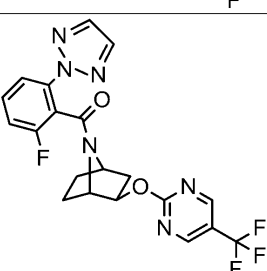
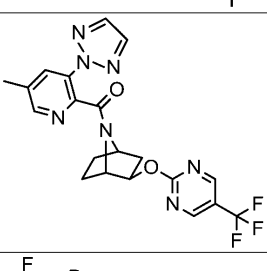
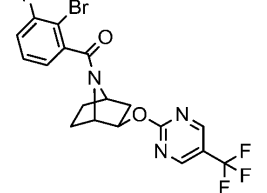
337		(5-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
338		(2-브로모-3-플루오로페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
339		(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
340		(2-메톡시-6-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
341		(5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

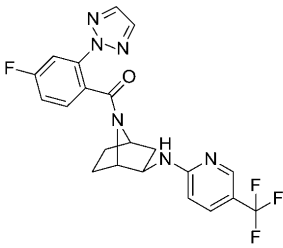
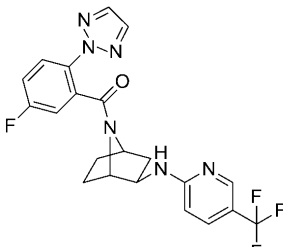
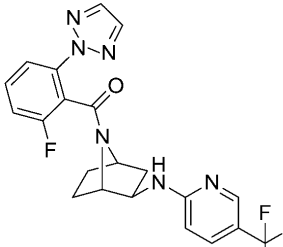
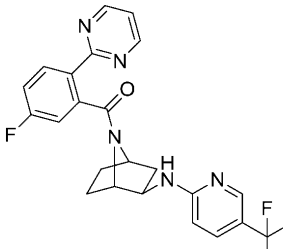
342		(4-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
343		(3-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
344		(5-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
345		(2-플루오로-6-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
346		(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

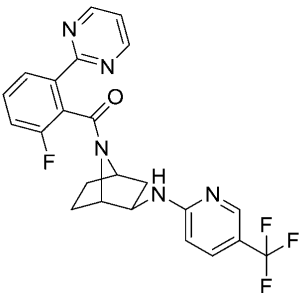
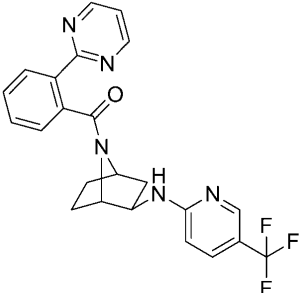
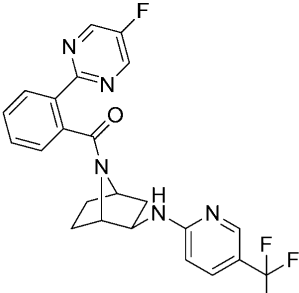
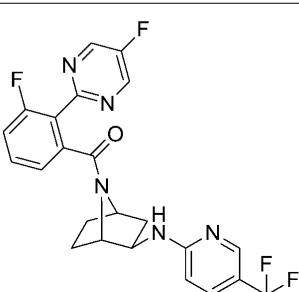
347		(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
348		(3-메틸-2-(옥사졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
349		(3-메틸-2-(피리딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
350		(2-(5-플루오로피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
351		(2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

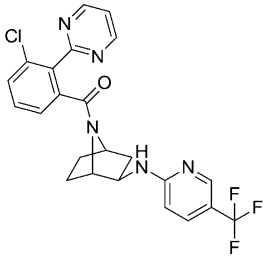
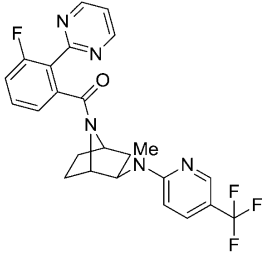
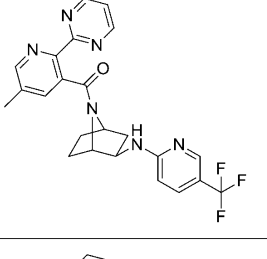
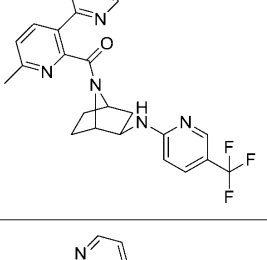
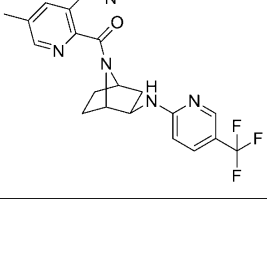
352		(5-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
353		(2-브로모-3-플루오로페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
354		(2-메톡시-6-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
355		(5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
356		(4-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
357		(3-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

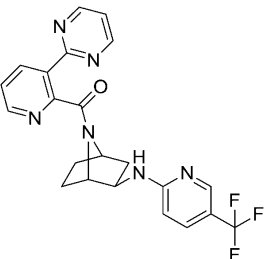
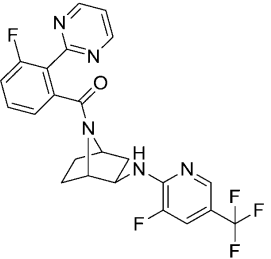
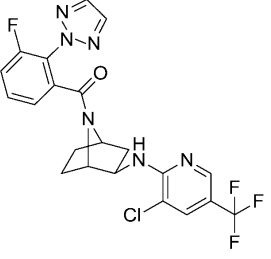
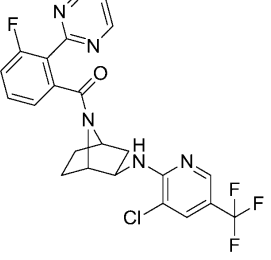
358		(5-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
359		(2-플루오로-6-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
360		(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
361		(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
362		(3-메틸-2-(옥사졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

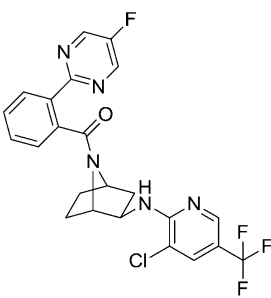
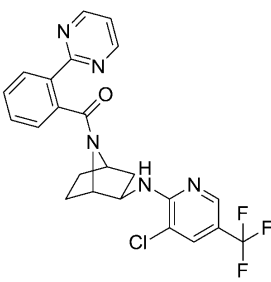
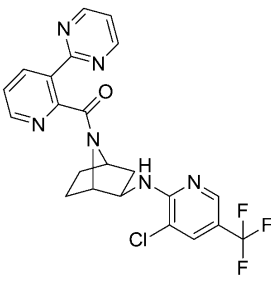
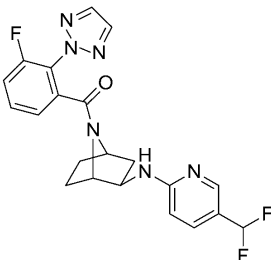
363		(3-메틸-2-(피리딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
364		(2-(5-플루오로피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
365		(2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
366		(5-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
367		(2-브로모-3-플루오로페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

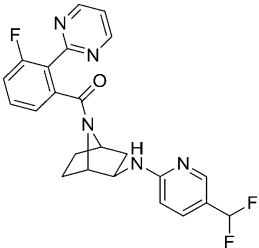
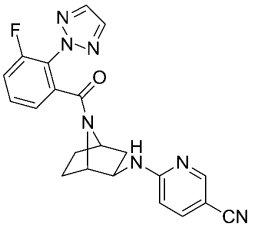
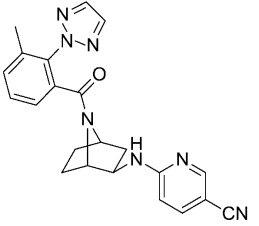
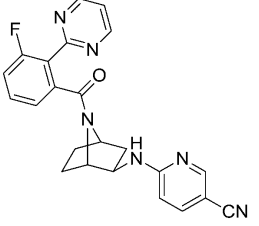
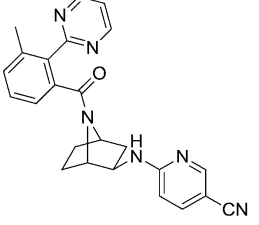
368		(4-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
369		(5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
370		(2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
371		(5-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

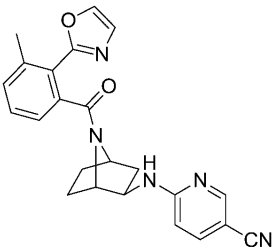
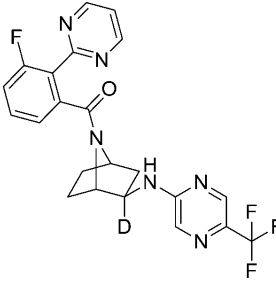
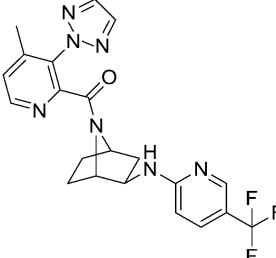
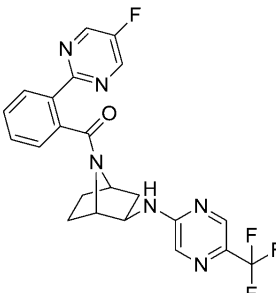
372		(2-플루오로-6-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
373		(2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
374		(2-(5-플루오로피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
375		(3-플루오로-2-(5-플루오로피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

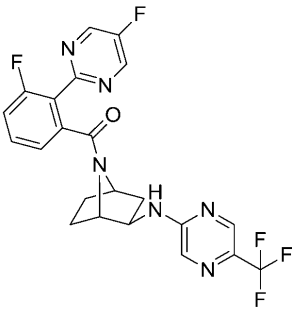
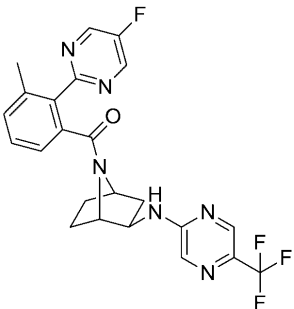
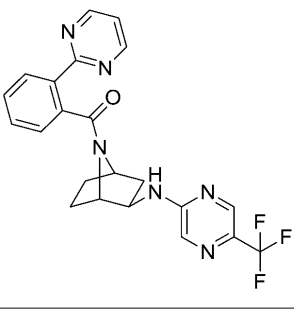
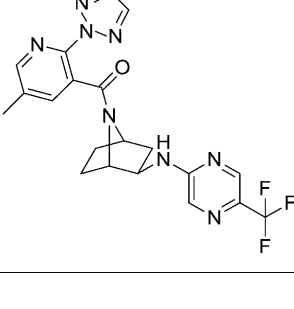
376		(3-클로로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
377		(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-(메틸(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
378		(5-메틸-2-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일)((1S,2R,4R)-2-(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
379		(6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)((1S,2R,4R)-2-(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
380		(5-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)((1S,2R,4R)-2-(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

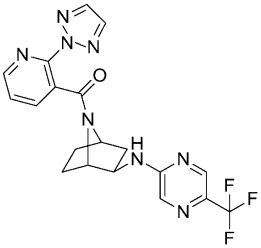
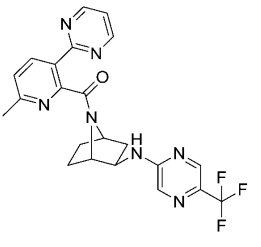
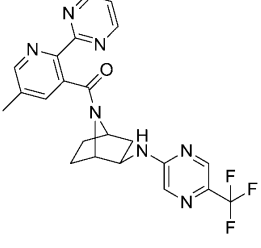
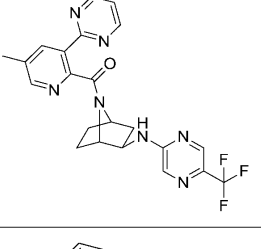
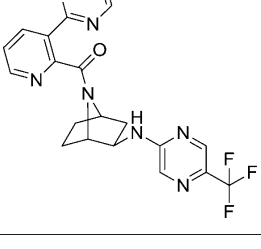
381		(3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
382		(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
383		((1S,2R,4R)-2-((3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온
384		((1S,2R,4R)-2-((3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온

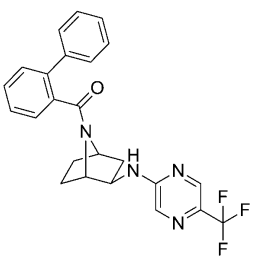
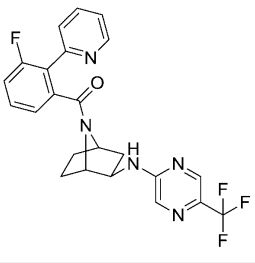
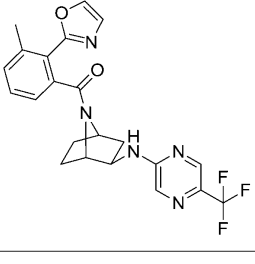
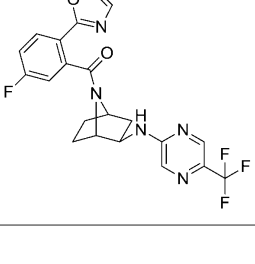
385		((1S,2R,4R)-2-((3-클로로-5- (트라이플루오로메틸)피리딘-2- 일)아미노)-7- 아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(2- (5-플루오로피리미딘-2-일)페닐)메탄온
386		((1S,2R,4R)-2-((3-클로로-5- (트라이플루오로메틸)피리딘-2- 일)아미노)-7- 아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(2- (피리미딘-2-일)페닐)메탄온
387		((1S,2R,4R)-2-((3-클로로-5- (트라이플루오로메틸)피리딘-2- 일)아미노)-7- 아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3- (피리미딘-2-일)피리딘-2-일)메탄온
388		((1S,2R,4R)-2-((5- (다이플루오로메틸)피리딘-2- 일)아미노)-7- 아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3- 플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2- 일)페닐)메탄온

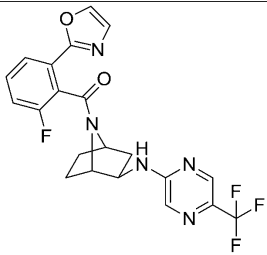
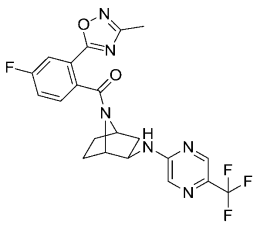
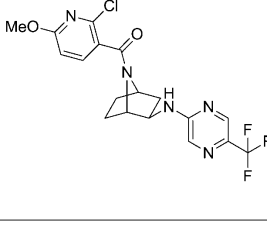
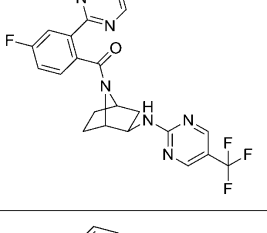
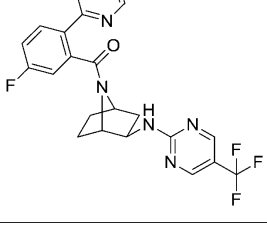
389		((1S,2R,4R)-2-(5-(다이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온
390		6-(((1S,2R,4R)-7-(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)아미노)니코티노니트릴
391		6-(((1S,2R,4R)-7-(3-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)아미노)니코티노니트릴
392		6-(((1S,2R,4R)-7-(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)벤조일)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)아미노)니코티노니트릴
393		6-(((1S,2R,4R)-7-(3-메틸-2-(피리미딘-2-일)벤조일)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)아미노)니코티노니트릴

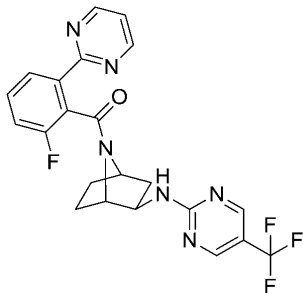
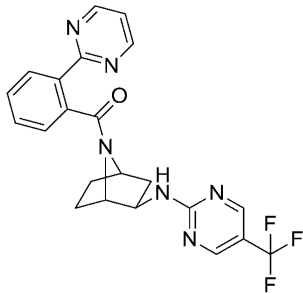
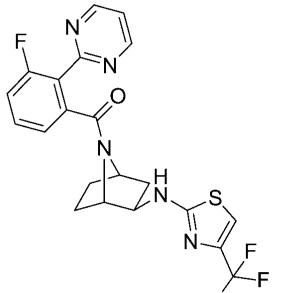
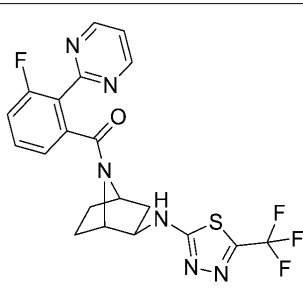
394		6-(((1S,2R,4R)-7-(3-메틸-2-(옥사졸-2-일)벤조일)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)아미노)니코티노니트릴
395		(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐) ((1S,2R,4R)-(2- ² H)-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
396		(4-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
397		(2-(5-플루오로피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

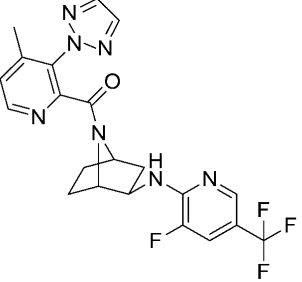
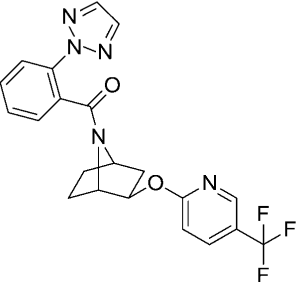
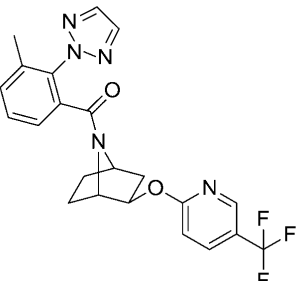
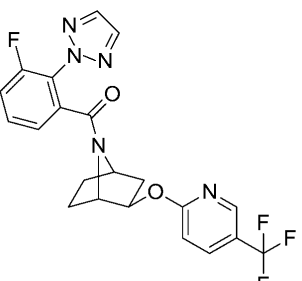
398		(3-플루오로-2-(5-플루오로피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄올
399		(2-(5-플루오로피리미딘-2-일)-3-메틸페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄올
400		(2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄올
401		(5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄올

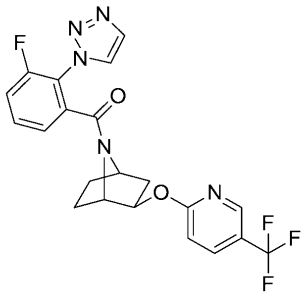
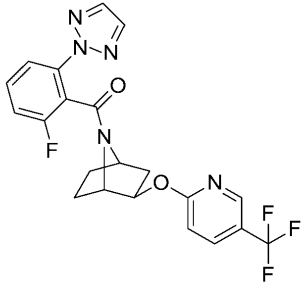
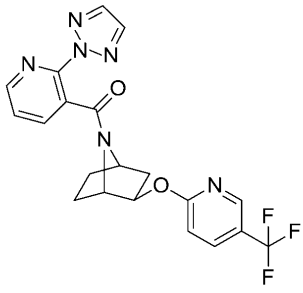
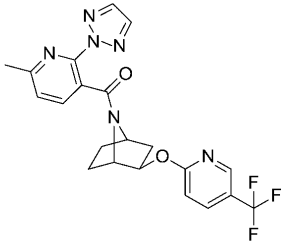
402		(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
403		(6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
404		(5-메틸-2-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
405		(5-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
406		(3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

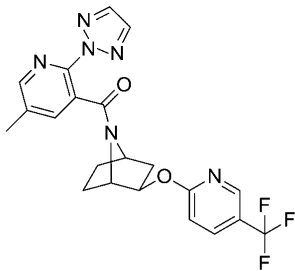
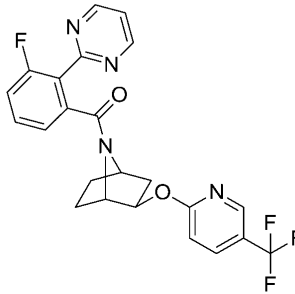
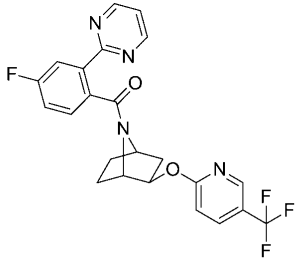
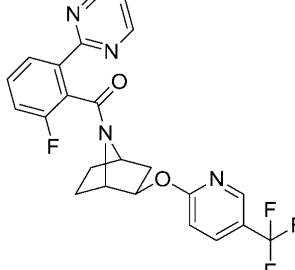
407		[1,1'-바이페닐]-2-일((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
408		(3-플루오로-2-(피리딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
409		(3-메틸-2-(옥사졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
410		(5-플루오로-2-(옥사졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
411		(2-플루오로-6-(옥사졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

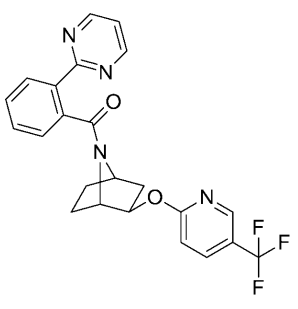
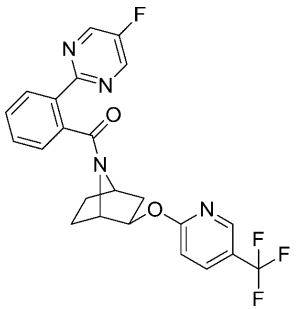
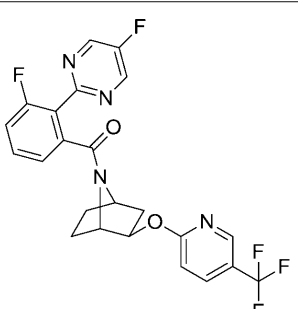
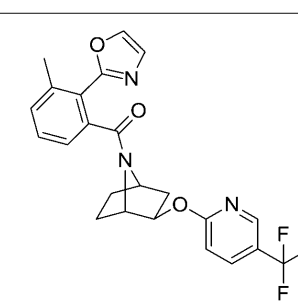
		
412		(4-플루오로-2-(3-메틸-1,2,4-옥사다리아졸-5-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
413		(2-클로로-6-메톡시피리딘-3-일)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
414		(4-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
415		(5-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

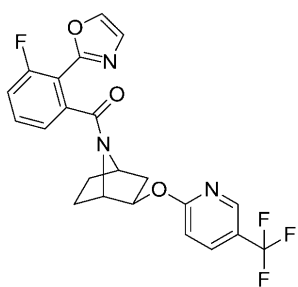
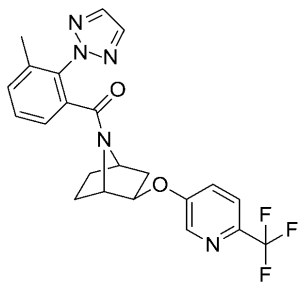
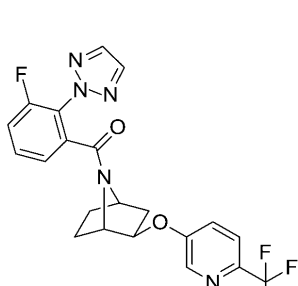
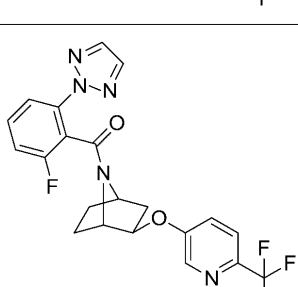
416		(2-플루오로-6-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
417		(2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
418		(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((4-(트라이플루오로메틸)티아졸-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
419		(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)-1,3,4-티아다이하졸-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

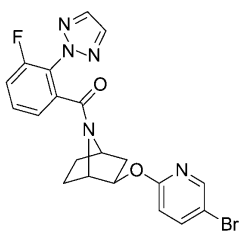
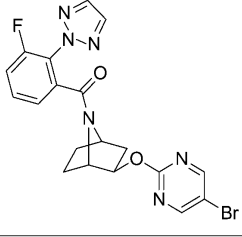
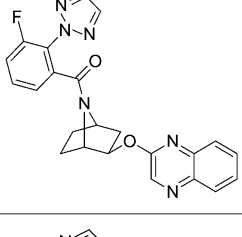
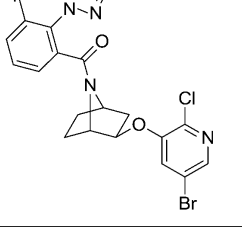
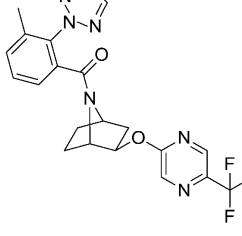
420		((1S,2R,4R)-2-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(4-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)메탄온
421		(R/S)-(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
422		(R/S)-(3-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
423		(R/S)-(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

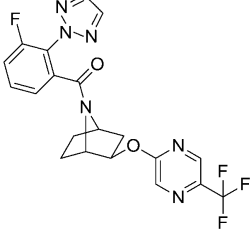
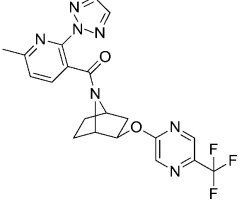
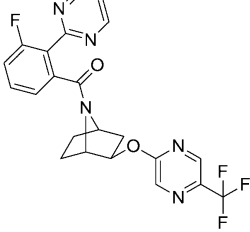
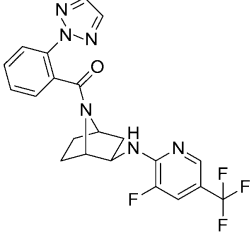
424		(R/S)-(3-플루오로-2-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
425		(R/S)-(2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
426		(R/S)-(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
427		(R/S)-(6-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

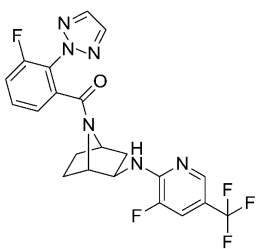
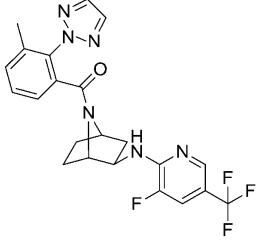
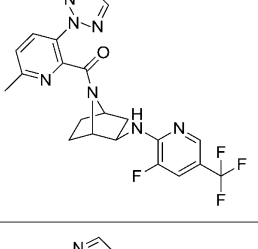
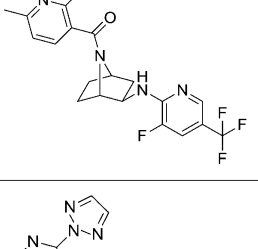
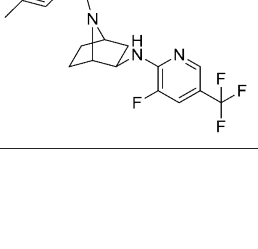
428		(R/S)-(5-메틸-2-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)피리딘-3-일)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
429		(R/S)-(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
430		(R/S)-(4-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
431		(R/S)-(2-플루오로-6-(피리미딘-2-일)페닐)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

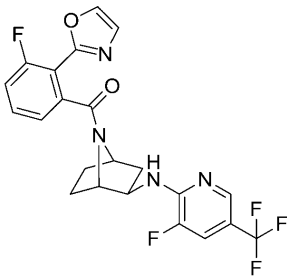
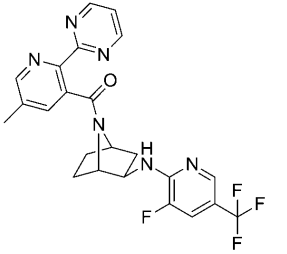
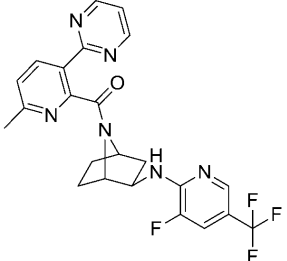
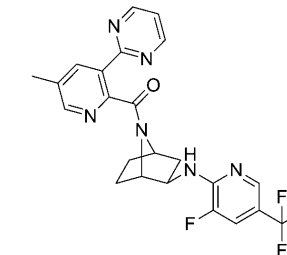
432		(R/S)-(2-(피리미딘-2-일)페닐)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
433		(R/S)-(2-(5-플루오로피리미딘-2-일)페닐)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
434		(R/S)-(3-플루오로-2-(5-플루오로피리미딘-2-일)페닐)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
435		(R/S)-(3-메틸-2-(옥사졸-2-일)페닐)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

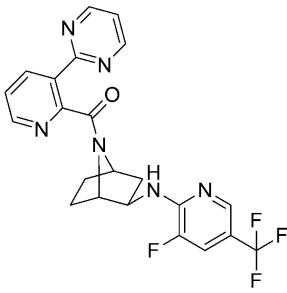
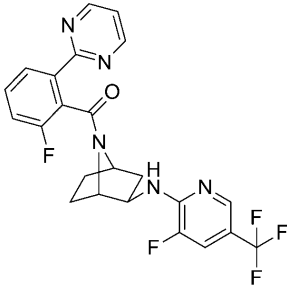
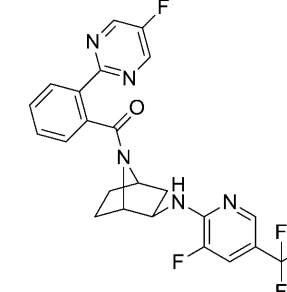
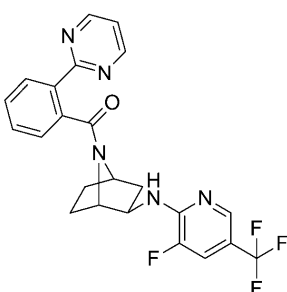
436		(R/S)-(3-플루오로-2-(옥사졸-2-일)페닐)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
437		(R/S)-(3-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)-2-((6-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
438		(R/S)-(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)-2-((6-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
439		(R/S)-(2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)-2-((6-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

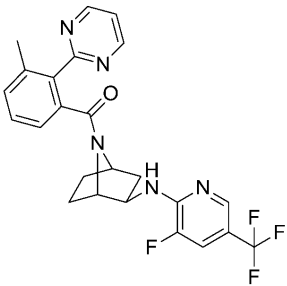
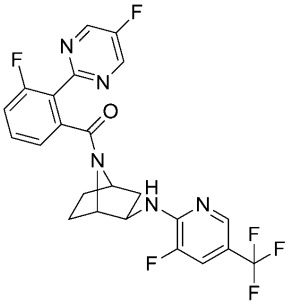
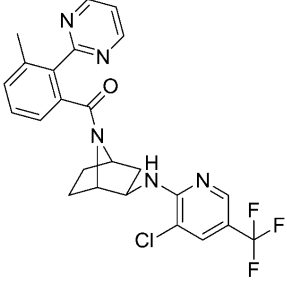
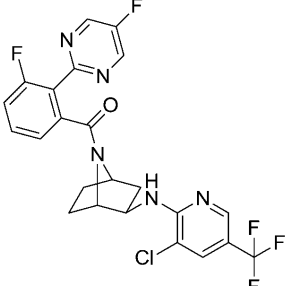
440		(R/S)-2-((5-브로모피리딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온
441		(R/S)-2-((5-브로모피리딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온
442		(R/S)-(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)-2-(퀴놀살린-2-일옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
443		(R/S)-2-((5-브로모-2-클로로피리딘-3-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온
444		(R/S)-(3-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

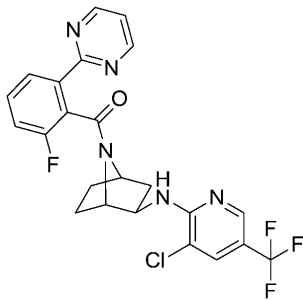
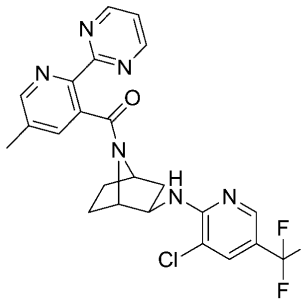
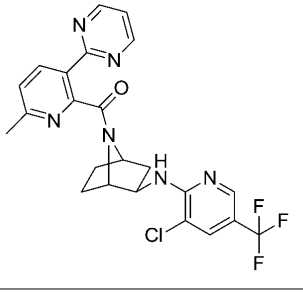
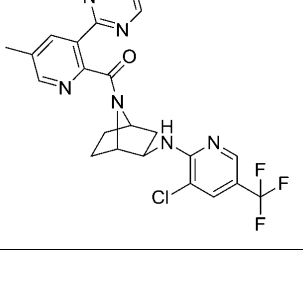
445		(R/S)-(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄올
446		(R/S)-(6-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)(2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄올
447		(R/S)-(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)(2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄올
448		(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄올

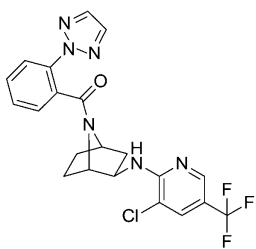
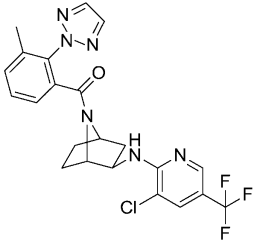
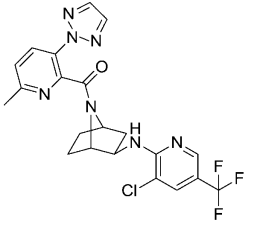
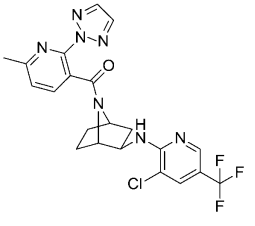
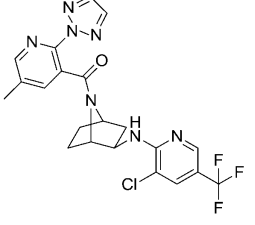
449		(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄올
450		((1S,2R,4R)-2-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄올
451		((1S,2R,4R)-2-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)메탄올
452		((1S,2R,4R)-2-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(6-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)메탄올
453		((1S,2R,4R)-2-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)메탄올

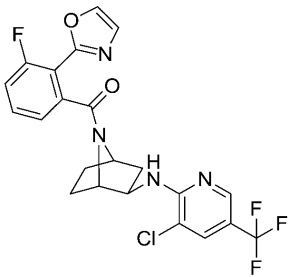
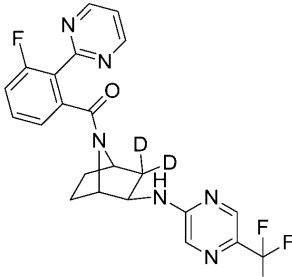
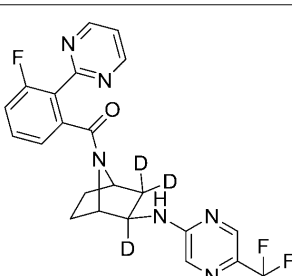
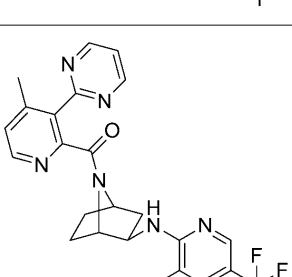
454		(3-플루오로-2-(옥사졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
455		((1S,2R,4R)-2-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(5-메틸-2-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일)메탄온
456		((1S,2R,4R)-2-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)메탄온
457		((1S,2R,4R)-2-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(5-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)메탄온

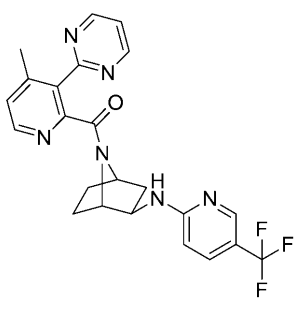
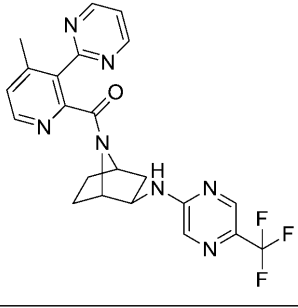
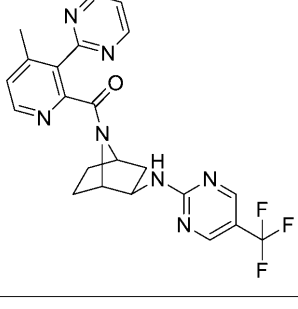
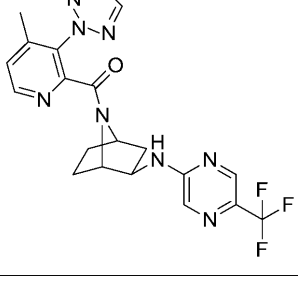
458		((1S,2R,4R)-2-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)메탄온
459		((1S,2R,4R)-2-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(2-플루오로-6-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온
460		((1S,2R,4R)-2-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(2-(5-플루오로피리미딘-2-일)페닐)메탄온
461		((1S,2R,4R)-2-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(2-(2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온

462		((1S,2R,4R)-2-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-메틸-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄올
463		(3-플루오로-2-(5-플루오로피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄올
464		((1S,2R,4R)-2-((3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-메틸-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄올
465		((1S,2R,4R)-2-((3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-플루오로-2-(5-플루오로피리미딘-2-일)페닐)메탄올

466		((1S,2R,4R)-2-((3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(2-플루오로-6-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온
467		((1S,2R,4R)-2-((3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(5-메틸-2-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일)메탄온
468		((1S,2R,4R)-2-((3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)메탄온
469		((1S,2R,4R)-2-((3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(5-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)메탄온

470		(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄올
471		((1S,2R,4R)-2-((3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄올
472		((1S,2R,4R)-2-((3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)메탄올
473		((1S,2R,4R)-2-((3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(6-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)메탄올
474		((1S,2R,4R)-2-((3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)메탄올

475		((1S,2R,4R)-2-((3-클로로-5- (트라이플루오로메틸)피리딘-2- 일)아미노)-7- 아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3- 플루오로-2-(옥사졸-2-일)페닐)메탄온
476		(3-플루오로-2-(피리미딘-2- 일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5- (트라이플루오로메틸)피라진-2- 일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]- (3- ² H, ³ H)-헵탄-7-일)메탄온
477		(3-플루오로-2-(피리미딘-2- 일)페닐)((1S,2R,4R)-(2- ² H)-((5- (트라이플루오로메틸)피라진-2- 일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]- (3- ² H, ³ H)-헵탄-7-일)메탄온
478		((1S,2R,4R)-2-((3-플루오로-5- (트라이플루오로메틸)피리딘-2- 일)아미노)-7- 아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(4- 메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2- 일)메탄온

479		(4-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
480		(4-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
481		(4-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
482		(4-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

청구항 51

제1항 내지 제50항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 치료적 유효량 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는, 오렉신 수용체 활성화에 의해 매개되는 질환, 장애 또는 의학적 상태의 치료용 약제학적 조성물로서,

상기 오렉신 수용체 활성화에 의해 매개되는 질환, 장애 또는 의학적 상태는 수면 각성 주기 장애, 불면증, 하지 불안증후군, 시차증, 수면 장애, 신경 장애에 의한 수면 장애 (sleep disorder secondary to neurological disorder), 조증 (mania), 우울증, 조울증, 정신분열증, 통증 증후군, 섬유근통, 신경병증성 통증, 긴장증, 파킨슨병 (Parkinson's disease), 뚜렛 증후군 (Tourette's syndrome), 불안, 섬망, 치매, 과체중, 비만 또는 과체중 또는 비만과 관련된 상태, 인슐린 내성, II형 당뇨병, 고지질혈증, 담석증, 호흡곤란, 불임증, 수면 무호흡, 요통 및 관절통, 정맥류, 골관절염, 고혈압, 빈맥, 부정맥, 협심증, 급성 심부전, 췌양, 과민성 대장 증후군, 설사, 위식도 역류, 기분 장애, 외상 후 스트레스 장애, 공황장애, 주의력 결핍 장애, 인지장애 또는 약물 남용인, 약제학적 조성물.

청구항 52

제1항 내지 제50항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 유효량 포함하는, 오렉신 수용체 활성화에 의해 매개되는

질환, 장애 또는 의학적 상태의 치료용 약제로서,

상기 오렉신 수용체 활성화에 의해 매개되는 질환, 장애 또는 의학적 상태는 수면 각성 주기 장애, 불면증, 하지 불안증후군, 시차증, 수면 장애, 신경 장애에 의한 수면 장애 (sleep disorder secondary to neurological disorder), 조증 (mania), 우울증, 조울증, 정신분열증, 통증 증후군, 섬유근통, 신경병증성 통증, 긴장증, 파킨슨병 (Parkinson's disease), 뚜렛 증후군 (Tourette's syndrome), 불안, 섬망, 치매, 과체중, 비만 또는 과체중 또는 비만과 관련된 상태, 인슐린 내성, II형 당뇨병, 고지질혈증, 담석증, 호흡곤란, 불임증, 수면 무호흡, 요통 및 관절통, 정맥류, 골관절염, 고혈압, 빈맥, 부정맥, 협심증, 급성 심부전, 폐양, 과민성 대장 증후군, 설사, 위식도 역류, 기분 장애, 외상 후 스트레스 장애, 공황장애, 주의력 결핍 장애, 인지장애 또는 약물 남용인, 약제.

청구항 53

삭제

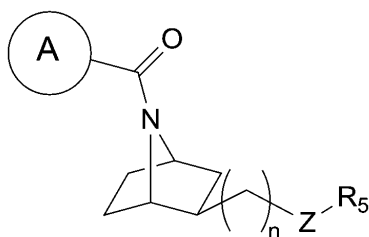
청구항 54

제52항에 있어서, 상기 질환, 장애 또는 의학적 상태는 기분장애, 외상 후 스트레스 장애, 공황장애, 주의력 결핍 장애, 인지장애 또는 약물 남용인, 약제.

청구항 55

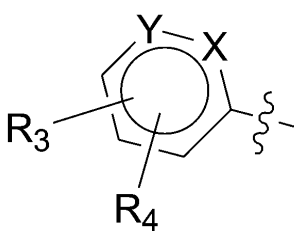
화학식 IA의 화합물:

[화학식 IA]



상기 식에서,

고리 A는



이고,

여기서 X는 CR₆, N 또는 NR₆이며;

Y는 CR₇, N 또는 NR₇이고;

R₆는 H, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, OH, 할로, 트리아졸릴, 옥사졸릴, 옥사다리아졸릴, 피리딜, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 피라졸릴 또는 티오펜일이며, 여기서 트리아졸릴, 옥사졸릴, 옥사다리아졸릴, 피리딜, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 피라졸릴 또는 티오펜일은 할로 및 C₁₋₆알킬로부터 선택되는 2개 이하의 치환기로 임의로 치환되고;

R₇은 H, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시 또는 할로이며;

R₃는 H, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, 하이드록시C₁₋₆알킬렌, OH, 할로, 페닐, 트리아졸릴, 옥사졸릴, 아이속사졸릴,

피리딜, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 피페라지닐, 피라졸릴, 옥사다이하졸릴, 피롤리디닐, 티오펜닐, 모르폴리닐 또는 다이 C_{1-6} 알킬아미노이고, 여기서 페닐, 트라이아졸릴, 옥사졸릴, 아이속사졸릴, 피리딜, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 피페라지닐, 피라졸릴, 옥사다이하졸릴, 피롤리디닐, 티오펜닐 또는 모르폴리닐은 할로 및 C_{1-6} 알킬로부터 선택되는 2개 이하의 치환기로 임의로 치환되며;

R_4 는 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시 또는 할로이거나;

R_6 및 R_7 은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, C_{1-6} 알킬로 임의로 치환되는 5원 또는 6원 헤테로아릴 고리를 형성하거나;

R_3 및 R_4 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 6원 아릴 또는 6원 헤테로아릴 고리를 형성하거나;

R_7 및 R_4 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 6원 아릴 또는 6원 헤테로아릴 고리를 형성하고;

Z는 NH, N-알킬 또는 O이며;

R_5 는 C_{1-6} 알킬, 시아노, C_{1-6} 알킬 카르복실레이트, C_{1-6} 알콕시 및 할로로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되는 피리딜, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 피라졸릴, 티아졸릴, 티아다이하졸릴, 벤즈옥사졸릴, 이미다조피라지닐 또는 트라이아졸로피라지닐 이고;

n은 0 또는 1이다.

청구항 56

제55항에 있어서, X는 CR_6 이고, Y는 CR_7 인 화합물.

청구항 57

제55항에 있어서, X는 CR_6 이고, Y는 N인 화합물.

청구항 58

제55항에 있어서, X는 N이고, Y는 CR_7 인 화합물.

청구항 59

제55항에 있어서, R_6 는 H인 화합물.

청구항 60

제55항에 있어서, R_6 는 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, OH 또는 할로인 화합물.

청구항 61

제55항에 있어서, R_6 는 트라이아졸릴, 옥사졸릴, 옥사다이하졸릴, 피라졸릴 또는 티오펜닐인 화합물.

청구항 62

제61항에 있어서, 상기 옥사졸릴은 메틸-옥사졸릴인 화합물.

청구항 63

제61항에 있어서, 상기 피라졸릴은 메틸-피라졸릴 또는 다이메틸-피라졸릴인 화합물.

청구항 64

제61항에 있어서, 상기 옥사다이하졸릴은 메틸-옥사다이하졸릴인 화합물.

청구항 65

제55항에 있어서, R_6 는 피리딜인 화합물.

청구항 66

제65항에 있어서, 상기 피리딜은 메틸-피리딜인 화합물.

청구항 67

제55항에 있어서, R_6 는 피리미디닐, 피라지닐 또는 피리다지닐인 화합물.

청구항 68

제55항에 있어서, R_7 은 H인 화합물.

청구항 69

제55항에 있어서, R_7 은 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시 또는 할로인 화합물.

청구항 70

제69항에 있어서, 상기 C_{1-6} 알콕시는 할로 C_{1-6} 알콕시인 화합물.

청구항 71

제55항에 있어서, X는 NR_6 이고, Y는 CR_7 인 화합물.

청구항 72

제55항에 있어서, X는 CR_6 이고, Y는 NR_7 인 화합물.

청구항 73

제55항에 있어서, R_6 및 R_7 은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, C_{1-6} 알킬로 임의로 치환되는 5원 헤테로아릴 고리를 형성하는 화합물.

청구항 74

제55항에 있어서, R_6 및 R_7 은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, C_{1-6} 알킬로 임의로 치환되는 6원 헤테로아릴 고리를 형성하는 화합물.

청구항 75

제55항에 있어서, R_7 및 R_4 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 6원 아릴 고리를 형성하는 화합물.

청구항 76

제55항에 있어서, R_7 및 R_4 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 6원 헤테로아릴 고리를 형성하는 화합물.

청구항 77

제55항에 있어서, R_3 는 H인 화합물.

청구항 78

제55항에 있어서, R_3 는 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 하이드록시 C_{1-6} 알킬렌, OH, 할로 또는 페닐인 화합물.

청구항 79

제78항에 있어서, 상기 C_{1-6} 알콕시는 할로 C_{1-6} 알콕시인 화합물.

청구항 80

제55항에 있어서, R_3 는 트라이아졸릴, 옥사졸릴, 아이속사졸릴, 옥사다이아졸릴, 피리딜 또는 피라졸릴인 화합물.

청구항 81

제80항에 있어서, 상기 옥사졸릴은 메틸-옥사졸릴인 화합물.

청구항 82

제80항에 있어서, 상기 아이속사졸릴은 메틸-아이속사졸릴인 화합물.

청구항 83

제80항에 있어서, 상기 피리딜은 메틸-피리딜인 화합물.

청구항 84

제80항에 있어서, 상기 피라졸릴은 메틸-피라졸릴 또는 다이메틸-피라졸릴인 화합물.

청구항 85

제80항에 있어서, 상기 옥사다이아졸릴은 메틸-옥사다이아졸릴인 화합물.

청구항 86

제55항에 있어서, R_3 는 피리미디닐, 피라지닐 또는 피리다지닐인 화합물.

청구항 87

제55항에 있어서, R_3 는 피페라지닐, 피라졸릴, 피롤리디닐, 티오펜, 모르폴리닐 또는 다이 C_{1-6} 알킬아미노인 화합물.

청구항 88

제55항에 있어서, R_4 는 H인 화합물.

청구항 89

제55항에 있어서, R_4 는 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시 또는 할로인 화합물.

청구항 90

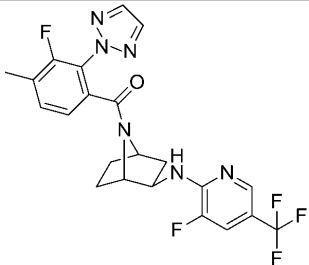
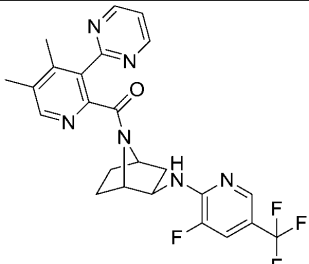
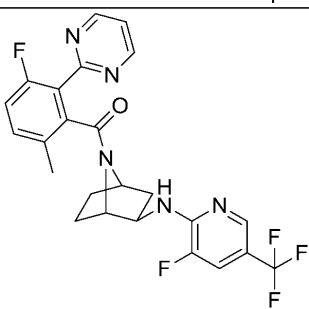
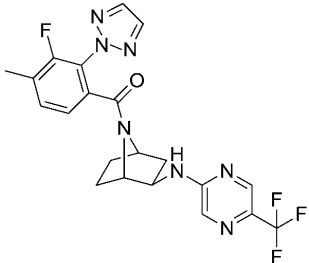
제55항에 있어서, R_3 및 R_4 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 6원 아릴 고리를 형성하는 화합물.

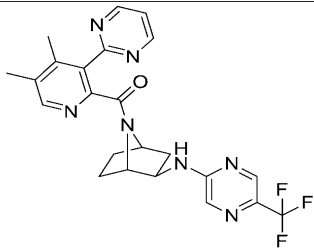
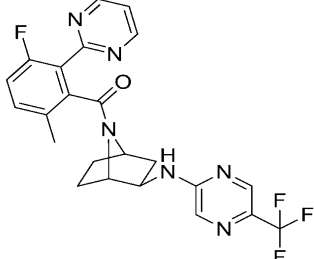
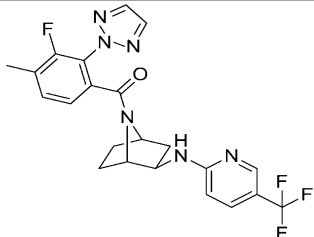
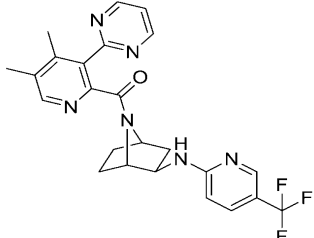
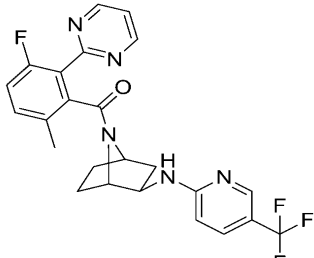
청구항 91

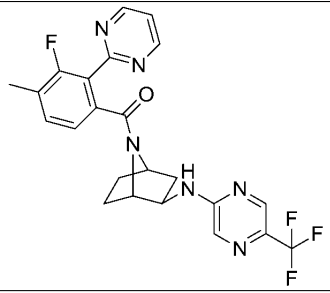
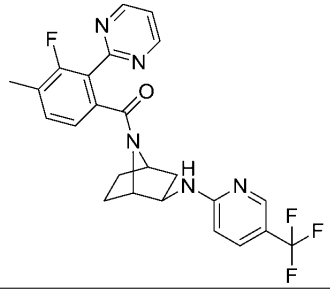
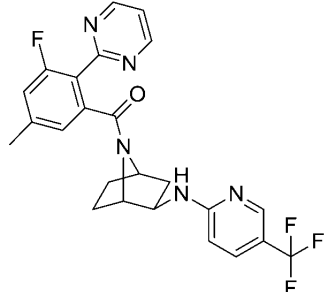
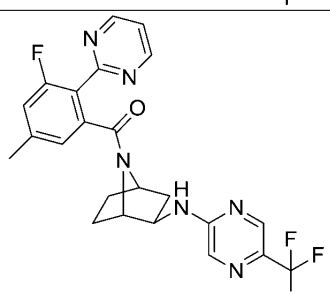
제55항에 있어서, R_3 및 R_4 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 6원 헤테로아릴 고리를 형성하는 화합물.

청구항 92

제55항에 있어서, 하기로부터 선택되는 화합물:

실시예 번호	화합물	화합물명
483		(3-플루오로-4-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
484		(4,5-다이메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)((1S,2R,4R)-2-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
485		((1S,2R,4R)-2-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-플루오로-6-메틸-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온
486		(3-플루오로-4-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

487		(4,5-다이메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
488		(3-플루오로-6-메틸-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
489		(3-플루오로-4-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
490		(4,5-다이메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
491		(3-플루오로-6-메틸-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

492		(3-플루오로-4-메틸-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
493		(3-플루오로-4-메틸-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
494		(3-플루오로-5-메틸-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
495		(3-플루오로-5-메틸-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

청구항 93

제55항 내지 제92항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 치료적 유효량 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는, 오렉신 수용체 활성화에 의해 매개되는 질환, 장애 또는 의학적 상태의 치료용 약제학적 조성물로서,

상기 오렉신 수용체 활성화에 의해 매개되는 질환, 장애 또는 의학적 상태는 수면 각성 주기 장애, 불면증, 하지 불안증후군, 시차증, 수면 장애, 신경 장애에 의한 수면 장애 (sleep disorder secondary to neurological disorder), 조증 (mania), 우울증, 조울증, 정신분열증, 통증 증후군, 섬유근통, 신경병증성 통증, 긴장증, 파킨슨병 (Parkinson's disease), 뚜렛 증후군 (Tourette's syndrome), 불안, 섬망, 치매, 과체중, 비만 또는 과체중 또는 비만과 관련된 상태, 인슐린 내성, II형 당뇨병, 고지질혈증, 담석증, 호흡곤란, 불임증, 수면 무호흡, 요통 및 관절통, 정맥류, 골관절염, 고혈압, 빈맥, 부정맥, 협심증, 급성 심부전, 폐양, 과민성 대장 증후군, 설사, 위식도 역류, 기분 장애, 외상 후 스트레스 장애, 공황장애, 주의력 결핍 장애, 인지장애 또는 약물 남용인, 약제학적 조성물.

청구항 94

제55항 내지 제92항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 유효량을 포함하는, 오렉신 수용체 활성화에 의해 매개되는 질환, 장애 또는 의학적 상태의 치료용 약제로서,

상기 오렉신 수용체 활성화에 의해 매개되는 질환, 장애 또는 의학적 상태는 수면 각성 주기 장애, 불면증, 하지 불안증후군, 시차증, 수면 장애, 신경 장애에 의한 수면 장애 (sleep disorder secondary to neurological disorder), 조증 (mania), 우울증, 조울증, 정신분열증, 통증 증후군, 섬유근통, 신경병증성 통증, 긴장증, 파킨슨병 (Parkinson's disease), 뚜렛 증후군 (Tourette's syndrome), 불안, 섬망, 치매, 과체중, 비만 또는 과체중 또는 비만과 관련된 상태, 인슐린 내성, II형 당뇨병, 고지질혈증, 담석증, 호흡곤란, 불임증, 수면 무호흡, 요통 및 관절통, 정맥류, 골관절염, 고혈압, 빈맥, 부정맥, 협심증, 급성 심부전, 궤양, 과민성 대장 증후군, 설사, 위식도 역류, 기분 장애, 외상 후 스트레스 장애, 공황장애, 주의력 결핍 장애, 인지장애 또는 약물 남용인, 약제.

청구항 95

삭제

청구항 96

제94항에 있어서, 상기 질환, 장애 또는 의학적 상태는 기분장애, 외상 후 스트레스 장애, 공황장애, 주의력 결핍 장애, 인지장애 또는 약물 남용인, 약제.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원과의 상호 참조

[0002] 본 출원은 그 전문이 본 명세서에 참고로 포함되는, 2013년 3월 13일자로 출원된 미국 가특허 출원 제 61/780,428호의 이익을 주장한다.

[0003] 본 발명은 치환된 7-아자바이사이클릭 화합물, 이를 포함하는 약제학적 조성물, 이들을 제조하는 방법, 및 오렉신 수용체 활성화에 의해 매개되는 병태 (disease state), 장애 및 증상의 치료를 위해 오렉신 수용체의 조절에 이들을 사용하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0004] 오렉신/히포크레틴 신호전달은 2개의 수용체 및 2개의 펩티드 작용제에 의해 매개된다. 펩티드 (오렉신-A 및 오렉신-B)는 동일한 유전자, 프리-프로 (pre-pro) 오렉신의 분해산물이다. 중추신경계에서, 프리-프로 오렉신을 생성하는 뉴런은 뇌궁주위핵, 등쪽 시상하부 및 외측 시상하부에서만 발견된다 (문헌 [Peyron et al., 1998, *J. Neurosci.* 18: 9996-10015]). 이들 부위 내의 오렉신성 (orexinergic) 세포는 후각 망울에 부리 모양으로, 그리고 척수에 꼬리 모양으로 퍼져 있는 많은 뇌의 영역으로 투사된다 (문헌 [Van den Pol, 1999, *J. Neurosci.* 19: 3171-3182]).

[0005] 오렉신은 오렉신-1 수용체 및 오렉신-2 수용체로 명명되는 2개의 고친화성 수용체에 결합한다. 오렉신-1 수용체와 오렉신-2 수용체는 서로 64%보다 큰 아미노산 서열 동일성을 공유하는 G 단백질 결합된 7회 막관통형 수용체이다. 양쪽의 수용체는 일반적으로 흥분성을 나타내며, 오렉신에 의해 유도된 수용체 활성화에 대한 통상적인 세포 반응은 세포내 칼슘을 증가시킨다. 오솔로그 간의 상동성은 높으며, 약리학적 차이는 알려져 있지 않다. 오렉신-A 및 -B는 통상 오렉신-2 수용체에 대해서는 동일한 리간드인 것으로 간주되지만, 오렉신-B는 오렉신-1 수용체에서는 오렉신-A보다 5배 내지 100배 약한 리간드인 것으로 여겨진다 (문헌 [Sakurai et al., 1998, *Cell* 92: 573-585; Ammoun et al., 2003, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 305: 507-514]).

[0006] 많은 뇌의 영역은 오렉신-1 또는 오렉신-2 수용체의 적절한 선택적 발현을 나타낸다 (문헌 [Marcus et al., 2001, *J. Comp Neurology* 435, 6-25; Trivedi et al., 1998, *FEBS Letters*, 438, 71-75]). 오렉신-1 수용체는 변연계 (분계선조 침대핵 및 편도체), 대상 피질 및 청반핵의 노르아드레날린작동성 뉴런에 대하여 선택적이다. 역으로, 오렉신-2 수용체는 각성 촉진에 중요한 역할을 하는 조면유두체핵의 히스타민성 뉴런; 실방핵 뉴런 및 팔결핵의 거의 배타적인 오렉신 수용체이다. 배측 봉선 (dorsal raphe), 복측 피개 영역 또는 전두엽 전부 피질 (prefrontal cortex)과 같은 다른 뇌 영역에서, 두 가지의 수용체가 발현된다.

[0007] 오렉신 수용체를 발현하는 세포뿐만 아니라, 오렉신을 생성하는 세포의 넓은 CNS 분포도 섭식 및 대사, 각성-수면 조절, 교감 신경 활성화 및 스트레스 반응을 비롯한 많은 생리적 기능에 대한 오렉신의 관여를 시사한다 (문

현 [de Lecea, 2012, *Progress in Brain Research*, 198, 15-24; Kukkonen, 2013, *Am J. Physiol. Cell Physiol.*, 304, C2-C32]). 오렉신은 또한 섭식 및 약물 남용과 관련된 동기 및 보상을 조절하는데 중요한 역할을 한다 (문헌 [Mahler et al., 2012, *Progress in Brain Research*, 198, 79-121]).

[0008] 오렉신 시스템이 중요한 각성 조절제이라는 여러 증거들이 제시되어 있다. 오렉신을 뇌실내 투여한 설치류는 각성 상태로 더 많은 시간을 보낸다 (문헌 [Piper et al., 2000, *J. Neurosci.* 12: 726-730]). 각성에 대한 오렉신 매개 효과는 조면유두체핵의 히스타민성 뉴런으로의 오렉신 뉴런 투사와 관련되어 있다 (문헌 [Yamanaka et al., 2002, *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 290: 1237-1245]). 프리-프로 오렉신 유전자가 녹아아웃되거나, 식욕증진 (orexigenic) 뉴런이 사멸된 설치류는 기면증과 유사한 수면-각성 주기 변화를 나타낸다 (문헌 [Chemelli et al., 1999, *Cell* 98: 437-451; Hara et al., 2001, *Neuron* 30: 345-354]). 기면증의 개 모델은 돌연변이 또는 비작용성 오렉신-2 수용체를 갖는 것으로 나타났다 (문헌 [Lin et al., 1999, *Cell* 98: 365-376]). 수면 촉진 요법의 표적으로서의 오렉신 신호전달은 인간 기면증 환자의 오렉신 레벨 감소 및 오렉신성 뉴런 손실 (문헌 [Mignot et al., 2001, *Am. J. Hum. Genet.* 68: 686-699; Minot & Thorsby, 2001, *New England J. Med.* 344: 692]), 또는 드물게는 오렉신-2 유전자의 돌연변이 (문헌 [Peyron et al., 2000, *Nature Med.* 6: 991-997])의 연구결과에 의해 더욱더 임상적으로 확증되었다. 따라서, 수면-각성 주기 장애는 오렉신-2 수용체 조절 작용의 적절한 표적이다. 오렉신-2 수용체 매개 과정을 상향 조절하는 작용제 또는 다른 조절제에 의해 치료될 수 있는 수면-각성 장애의 예로는 기면증, 시차증 (졸음), 및 우울증 등의 신경 장애에 의한 수면 장애를 들 수 있다. 오렉신-2 수용체 매개 과정을 하향 조절하는 길항제 또는 다른 조절제에 의해 치료될 수 있는 장애의 예로는 불면증, 하지 불안 증후군, 시차증 (각성), 및 조증, 정신분열증, 통증 증후군 등과 같은 신경 장애에 의한 수면 장애를 들 수 있다.

[0009] 약물 의존증과 관련된 보상 경로에 있어서의 오렉신 신호전달의 명백한 관여를 입증하는 증거가 축적되어 왔다 (문헌 [Mahler et al., 2012, *Progress in Brain Research*, 198, 79-121]). 오렉신성 뉴런은 보상 처리에 관여하는 복측 피개 영역 및 다른 뇌 영역으로 투사된다. 오렉신 리간드는 보상 행동을 매개하며, 중독에 대한 다양한 전임상 모델에서의 선택적 오렉신-1 수용체 길항제에 의한 이들 작용의 길항은 이들 작용이 오렉신-1 수용체를 통해 매개된다는 것을 암시한다. 특히, 선택적 오렉신-1 길항제는 유발된 모르핀 금단 (문헌 [Sharf et al., 2008, *Biol Psychiatry*, 64, 175-183]) 및 니코틴 자가 투여 (문헌 [Hollander et al., 2008, *Proc Natl Acad Sci U S A.*, 105, 19480-19485])를 약화시키는 것 이외에도, 모르핀 조건 장소 선호도 (morphine conditioned place preference) 및 재발 (문헌 [Harris et al., 2005, *Nature*, 437, 556-5599; Narita et al., 2006, *J Neurosci.*, 26, 398-405; Harris et al., 2007, *Behav Brain Res*, 183, 43-51]), 스트레스 유발성 코카인 재발 (stress-induced cocaine reinstatement), 코카인 유도성 행동 및 시냅스 가소성 (문헌 [Borgland et al., 2006, *Neuron*, 49, 589-601]), 및 에탄올 섭취 및 큐 및 스트레스 유발성 재발 (문헌 [Lawrence et al., 2006, *Br J Pharmacol*, 148, 752-759])을 약화시킨다. 또 하나의 최근 연구에서도, OX2R의 역할이 제시되어 있다 (문헌 [Shoblock et al., 2011, *Psychopharmacology*, 215, 191-203]).

[0010] 더욱 복잡한 정서 행동에서의 오렉신의 역할도 새로 나타나고 있다 (문헌 [Johnson et al., 2012, *Progress in Brain Research*, 198, 133-161]). 패닉 장애 및 외상 후 스트레스 장애를 앓고 있는 환자에 있어서의 오렉신 레벨 변화는 수면 발작 환자에서 불안 행동의 유행률을 변화시키는 것으로 지적되어 왔다 (문헌 [Johnson et al., 2010, *Nature Medicine*, 16, 111-115; Fortuyn et al., 2010, *General Hospital Psychiatry*, 32, 49-56; Strawn et al., 2010, *Psychoneuroendocrinology*, 35, 1001-1007]). 인간에게 패닉을 일으키고 패닉의 동물 모델로서 사용되는 락테이트 주입 또는 급성 과탄산증은 뇌궁 주위 시상하부의 오렉신 뉴런을 활성화시킨다. 이러한 활성화는 사회적 상호 작용 시험 또는 오픈 필드 시험에 있어서의 불안과 상관관계가 있다. siRNA 또는 선택적 오렉신-1 수용체 길항제에 의한 오렉신 신호전달의 차단은 락테이트에 대한 패닉 유사 반응을 약화시킨다 (문헌 [Johnson et al., 2010, *Nature Medicine*, 16, 111-115]; 문헌 [Johnson et al., 2012, *Neuropsychopharmacology*, 37, 1911, 1922]).

[0011] 오렉신의 뇌척수액 (CSF) 레벨은 우울증 또는 자살 기도 환자에서 저하되며, 오렉신 레벨은 질환 중증도와 역상 상관관계가 있다 (문헌 [Brundin et al., 2007, *European Neuropsychopharmacology*, 17, 573-579]; 문헌 [Salomon et al., 2003, *Biol Psychiatry*, 54, 96-104]). 마우스에서의 편도체의 오렉신-1 수용체 mRNA와 강제 수영 시험에서의 우울 행동 간의 양의 상관관계가 보고되어 있다 (문헌 [Arendt, 2013, *Behavioral Neuroscience*, 127, 86-94]).

[0012] 오렉신은 또한 뇌 도파민계와 상호작용한다. 마우스에서의 오렉신의 뇌실내 주입은 자발 운동, 몸단장 및 상동 증을 항진시키며; 이러한 행동 작용은 D2 도파민 수용체 길항제의 투여에 의해 회복된다 (문헌 [Nakamura et

al., 2000, *Brain Res.* 873: 181-187]). 따라서, 오렉신 수용체 조절제, 예를 들어 긴장증을 치료하는 작용제 또는 상향조절제, 파킨슨병, 뚜렛 증후군, 불안, 섭망 및 치매를 치료하는 길항제 또는 하향조절제가 다양한 신경 장애를 치료하는데 유용할 수 있다.

[0013] 오렉신 및 이의 수용체는 장 신경계의 근육층신경얼기 및 점막밑신경얼기에서 관찰되어 있으며, 여기서 오렉신은 시험관 내에서 운동성을 증가시키고 (문헌 [Kirchgessner & Liu, 1999, *Neuron* 24: 941-951]), 시험관 내에서 위산 분비를 자극하는 것으로 보인다 (문헌 [Takahashi et al., 1999, *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 254: 623-627]). 소화관에서의 오렉신 효과는 미주 신경을 통한 투사에 의해 촉진될 수 있는데 (상기 문헌 [van den Pol, 1999]), 이는 미주 신경 절제술 또는 아트로핀이 위산 분비에서의 오렉신의 뇌실내 주입의 효과를 막기 때문이다 (상기 문헌 [Takahashi et al., 1999]). 따라서, 오렉신 수용체 길항제 또는 오렉신 수용체 매개 시스템의 다른 하향조절제는 궤양, 과민성 대장 증후군, 설사 및 위식도 역류에 대한 유망한 치료제이다.

[0014] 체중은 또한 식욕 및 대사의 오렉신 매개 조절에 의해 영향을 받을 수 있다. 대사 및 식욕에서의 오렉신의 몇몇 효과가 소화관에서 매개될 수 있으며, 여기서, 언급된 바와 같이, 오렉신은 위운동 및 위산 분비를 변경시킨다. 따라서, 오렉신 길항제는 과체중 또는 비만 및 과체중 또는 비만과 관련된 증상, 예컨대 인슐린 내성/II형 당뇨병, 고지질혈증, 담석증, 협심증, 고혈압, 호흡곤란, 빈맥, 불임증, 수면 무호흡, 요통 및 관절통, 정맥류 및 골관절염의 치료에 유용할 것 같다. 역으로, 오렉신 작용제는 체중미달 및 관련 증상, 예컨대 저혈압, 느린맥, 무월경 및 관련 불임증 및 섭식 장애, 예컨대 식욕부진 및 폭식증의 치료에 유용할 것 같다.

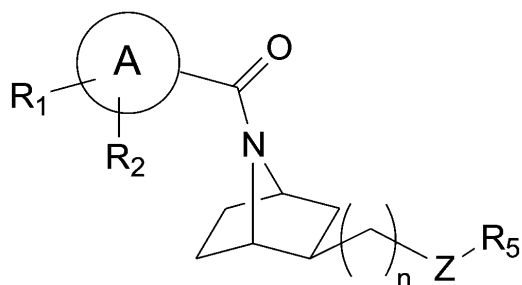
[0015] 뇌실내 투여된 오렉신은 자유롭게 이동하는 (깨어 있는) 동물 (문헌 [Samson et al., 1999, *Brain Res.* 831: 248-253; Shirasaka et al., 1999, *Am. J. Physiol.* 277: R1780-R1785])에서 평균동맥압 및 심박동수를 증가시키는 것으로 보이며, 우레탄 마취된 동물 (문헌 [Chen et al., 2000, *Am. J. Physiol.* 278: R692-R697])에서 유사한 결과를 나타내었다. 따라서, 오렉신 수용체 작용제는 이와 관련된 저혈압, 느린맥 및 심부전의 치료에 대한 후보물질일 수 있으며, 한편, 오렉신 수용체 길항제는 고혈압, 빈맥 및 다른 부정맥, 협심증 및 급성 심부전의 치료에 유용할 수 있다.

[0016] 상기 논의로부터, 오렉신 수용체 조절제의 조절제의 동정은 이들 수용체 시스템을 통해 매개되는 다양한 장애의 치료를 위한 치료제의 개발에 있어서 매우 유리할 것임을 알 수 있다.

발명의 내용

[0017] 본 발명은 화학식 I의 화합물에 관한 것이다:

[0018] [화학식 I]



[0019]

[0020] 상기 식에서, 고리 A는 페닐, 나프탈레닐, 피리딜, 퀴놀리닐, 아이소퀴놀리닐, 이미다조피리딜, 푸라닐, 티아졸릴, 아이속사졸릴, 피라졸릴, 이미다조티아졸릴, 벤즈이미다졸릴 또는 인다졸릴이고; R₁은 H, 알킬, 알콕시, 하이드록시알킬렌, OH, 할로, 페닐, 트리아아졸릴, 옥사졸릴, 아이속사졸릴, 피리딜, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 피페라지닐, 피라졸릴, 옥사다이아졸릴, 피롤리디닐, 티오펜, 모르폴리닐 또는 다이알킬아미노이며, 여기서 페닐, 트리아아졸릴, 옥사졸릴, 아이속사졸릴, 피리딜, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 피페라지닐, 피라졸릴, 옥사다이아졸릴, 피롤리디닐, 티오펜 또는 모르폴리닐은 할로 및 알킬로부터 선택되는 2개 이하의 치환기로 임의로 치환되고; R₂는 H, 알킬, 알콕시, 하이드록시알킬렌 또는 할로이며; Z는 NH, N-알킬 또는 O이고; R₅는 알킬, 시아노, 알킬 카르복실레이트, 알콕시 및 할로로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되는 피리딜, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 피라졸릴, 티아졸릴, 티아다이아졸릴, 벤즈옥사졸릴, 이미다조피라지닐, 트리아아졸로피라지닐이며; n은 0 또는 1

이다. 또한 화학식 I의 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염뿐만 아니라, 이의 거울상 이성질체 및 부분입체 이성질체도 기재되어 있다.

[0021] 화학식 I의 화합물의 제조 방법도 기재되어 있다. 본 발명은 또한 화학식 I의 화합물의 치료적 유효량을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 본 발명의 화합물을 사용하는 방법도 본 발명의 범주 내에 있다.

도면의 간단한 설명

[0022] 도 1은 본 발명의 일 실시 형태, 실시예 238, 형태 1에 대한 분말 X선 회절 (PXRD) 패턴을 나타낸다.

도 2는 본 발명의 일 실시 형태, 실시예 238, 형태 2에 대한 분말 X선 회절 (PXRD) 패턴을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0023] 본 발명은 하기 용어 해설 최종 실시예를 비롯하여, 하기 설명을 참조함으로써 더욱 충분히 이해될 수 있다.

[0024] 용어 "알킬"은쇄의 탄소 원자수가 1 내지 12인 직쇄 또는 분지쇄 알킬기를 지칭한다. 일부 실시 형태에서, 알킬기는 C₁-C₆ 알킬기이다. 일부 실시 형태에서, 알킬기는 C₁-C₄ 알킬기이다. 알킬기의 예로는 메틸 (Me), 에틸 (Et), n-프로필, 아이소프로필, 부틸, 아이소부틸, sec-부틸, tert-부틸 (tBu), 펜틸, 아이소펜틸, tert-펜틸, 헥실, 아이소헥실, 및 당해 기술분야에 있어서의 통상의 기술 및 본 명세서에 주어진 교시내용을 고려하여, 상술한 예 중 어느 하나와 동등한 것으로 간주되는 기를 들 수 있다. 본 발명의 알킬기는 예를 들어, 하나 이상의 할로겐 원자로 임의로 치환될 수 있다. 하나의 예시적인 치환기는 플루오로이다. 본 발명의 특정한 치환된 알킬기로는 트라이할로젠화 알킬기, 예컨대 트라이플루오로메틸기가 포함된다.

[0025] 본 발명의 알킬기는 또한 "사이클로알킬" 부분을 지칭할 수 있다. 사이클로알킬은 탄소 원자수가 3 내지 7인 모노사이클릭, 비방향족 탄화수소기를 말한다. 사이클로알킬기의 예로는 예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 1-메틸사이클로프로필, 2-메틸사이클로펜틸 등을 들 수 있다.

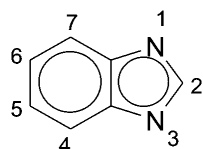
[0026] 용어 "알콕시"는 알킬기를 분자의 나머지 부분에 연결하는 말단 산소를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 알킬기를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 알콕시기는 C₁-C₆ 알콕시기이다. 일부 실시 형태에서, 알콕시기는 C₁-C₄ 알콕시기이다. 알콕시는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 아이소프로폭시, 부톡시, t-부톡시, 펜톡시 등을 포함한다. 본 발명의 알콕시기는 예를 들어, 하나 이상의 할로겐 원자 (할로알콕시)로 임의로 치환될 수 있다. 하나의 예시적인 치환기는 플루오로이다. 본 발명의 바람직한 치환된 알콕시기는 1개, 2개 또는 3개의 할로겐 원자로 치환되며, 예를 들어, -OCHCF₂이다.

[0027] 용어 "알킬 카르복실레이트"는 기 -(C=O)O-알킬을 지칭하며, 여기서 알킬은 상기에서 정의한 바와 같다.

[0028] 용어 "아미노"는 NH₂를 나타낸다. 용어 "다이알킬아미노"는 아미노기의 각 H가 알킬기로 치환되어 있는 부분을 나타낸다. 이들 알킬기는 동일하거나 상이할 수 있다. 바람직한 알킬기는 C₁₋₆알킬기이다. 다이알킬 아미노기의 예로는 다이메틸아미노, 다이에틸아미노, 다이아이소프로필아미노 등을 들 수 있다. 다른 예로는 메틸 에틸아미노, 메틸아이소프로필아미노 등을 들 수 있다.

[0029] 용어 "아릴 고리"는 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 방향족 탄화수소 고리 구조를 나타낸다. 아릴 고리는 고리 내의 탄소 원자수가 6 또는 10일 수 있다.

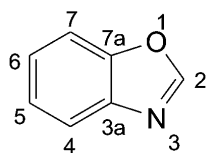
[0030] 용어 "벤즈이미다졸릴"은 하기 부분을 나타낸다:



[0031] .

[0032] 벤즈이미다졸릴 부분은 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7 위치의 원자 중 어느 하나를 통해 부착될 수 있으며, 알킬 또는 할로 또는 알콕시기로 임의로 치환된다.

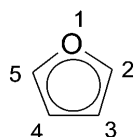
[0033] 용어 "벤즈옥사졸릴"은 하기 부분을 나타낸다:



[0034]

[0035] 벤즈옥사졸릴 부분은 2-, 4-, 5-, 6- 또는 7 위치의 탄소 원자 중 어느 하나를 통해 부착될 수 있으며, 알킬 또는 할로 또는 알콕시기로 임의로 치환된다.

[0036] 용어 "푸라닐"은 하기 부분을 나타낸다:



[0037]

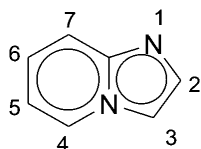
[0038] 푸라닐 부분은 2-, 3-, 4- 또는 5 위치의 탄소 원자 중 어느 하나를 통해 부착될 수 있다.

[0039] 용어 "할로젠"은 염소, 불소, 브롬, 또는 요오드를 나타낸다. 용어 "할로"는 클로로, 플루오로, 브로모, 또는 요오도를 나타낸다.

[0040] 용어 "헤테로아릴 고리"는 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 4개 이하의 헤테로원자뿐만 아니라, 탄소 원자를 포함하는 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 방향족 고리 구조를 나타낸다. 헤테로아릴 고리는 총 5개, 6개, 9개 또는 10개의 고리 원자를 포함할 수 있다.

[0041] 용어 "하이드록시알킬렌"은 말단이 OH로 치환된 알킬기를 나타낸다. 하이드록시알킬렌 부분의 예로는 $-\text{CH}_2-\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OH}$ 등을 들 수 있다.

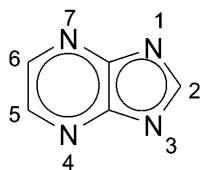
[0042] 용어 "이미다조피리딜"은 하기 부분을 나타낸다:



[0043]

[0044] 이미다조피리딜 부분은 2-, 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7 위치의 탄소 원자 중 어느 하나를 통해 부착될 수 있으며, 알킬 또는 할로 또는 알콕시기로 임의로 치환된다.

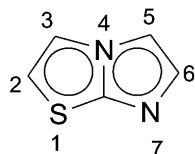
[0045] 용어 "이미다조피라지닐"은 하기 부분을 나타낸다:



[0046]

[0047] 이미다조피라지닐 부분은 2-, 5- 또는 6 위치의 탄소 원자 중 어느 하나를 통해 부착될 수 있다.

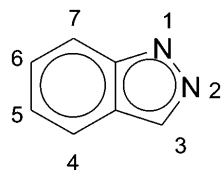
[0048] 용어 "이미다조티아졸릴"은 하기 부분을 나타낸다:



[0049]

[0050] 이미다조티아졸릴 부분은 2-, 3-, 5- 또는 6 위치의 탄소 원자 중 어느 하나를 통해 부착될 수 있다.

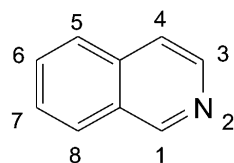
[0051] 용어 "인다졸릴"은 하기 부분을 나타낸다:



[0052]

[0053] 인다졸릴 부분은 1-, 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7 위치의 원자 중 어느 하나를 통해 부착될 수 있으며, 알킬 또는 할로 또는 알콕시기로 임의로 치환된다.

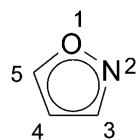
[0054] 용어 "아이소퀴놀리닐"은 하기 부분을 나타낸다:



[0055]

[0056] 아이소퀴놀리닐 부분은 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8 위치의 탄소 원자 중 어느 하나를 통해 부착될 수 있으며, 알킬 또는 할로 또는 알콕시기로 임의로 치환된다.

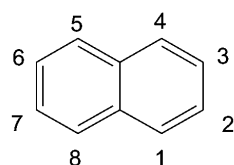
[0057] 용어 "아이속사졸릴"은 하기 부분을 나타낸다:



[0058]

[0059] 아이속사졸릴 부분은 3-, 4- 또는 5 위치의 탄소 원자 중 어느 하나를 통해 부착될 수 있다. 본 발명의 아이속사졸릴기는 예를 들어, 1개 또는 2개의 알킬기, 예를 들어 1개 또는 2개의 메틸기로 임의로 치환될 수 있다.

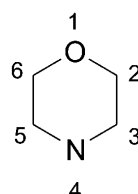
[0060] 용어 "나프탈레닐"은 하기 부분을 나타낸다:



[0061]

[0062] 나프탈레닐 부분은 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8 위치의 탄소 원자 중 어느 하나를 통해 부착될 수 있으며, 알킬 또는 할로 또는 알콕시기로 임의로 치환된다.

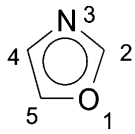
[0063] 용어 "모르폴리닐"은 하기 부분을 나타낸다:



[0064]

[0065] 4 위치의 질소 원자는 H 또는 알킬, 예를 들어 메틸로 치환될 수 있다. 4 위치의 질소는 또한 질소 보호기, 예컨대 부틸-옥시카르보닐 (-Boc)로 보호될 수 있다. 모르폴리닐 부분은 2-, 3-, 4-, 5- 또는 6 위치의 원자 중 어느 하나를 통해 부착될 수 있다. 모르폴리닐 고리는 할로 또는 알킬기로 임의로 치환된다.

[0066] 용어 "옥사졸릴"은 하기 부분을 나타낸다:



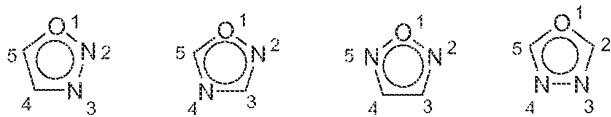
[0067]

[0068]

옥사졸릴 부분은 어느 하나의 탄소 원자를 통해 부착될 수 있다. 본 발명의 옥사졸릴기는 예를 들어, 1개 또는 2개의 알킬기, 예를 들어 1개 또는 2개의 메틸기로 임의로 치환될 수 있다.

[0069]

용어 "옥사다이하졸릴"은 1,2,3-옥사다이하졸, 1,2,4-옥사다이하졸, 1,2,5-옥사다이하졸 또는 1,3,4-옥사다이하졸 부분을 나타낸다:



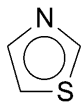
[0070]

[0071]

옥사다이하졸릴 부분은 탄소 또는 질소 원자 중 어느 하나를 통해 부착될 수 있다. 본 발명의 범위 내에서, "옥사다이하졸릴"기는 알킬기, 바람직하게는 메틸기로 치환될 수 있다.

[0072]

용어 "티아졸릴"은 하기 부분을 나타낸다:



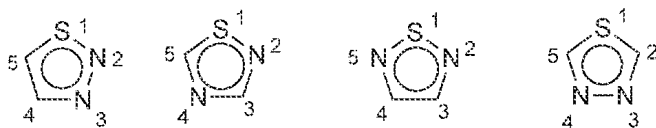
[0073]

[0074]

티아졸릴 부분은 어느 하나의 탄소 원자를 통해 부착될 수 있다. 본 발명의 티아졸릴기는 예를 들어, 1개 또는 2개의 알킬기, 예를 들어 1개 또는 2개의 메틸기로 임의로 치환될 수 있다.

[0075]

용어 "티아다이하졸릴"은 1,2,3-티아다이하졸, 1,2,4-티아다이하졸, 1,2,5-티아다이하졸 또는 1,3,4-티아다이하졸 부분을 나타낸다:



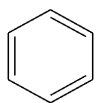
[0076]

[0077]

티아다이하졸릴 부분은 탄소 또는 질소 원자 중 어느 하나를 통해 부착될 수 있다. 본 발명의 범위 내에서, "티아다이하졸릴"기는 알킬기, 바람직하게는 메틸기로 치환될 수 있다.

[0078]

용어 "페닐"은 하기 부분을 나타낸다:



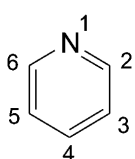
[0079]

[0080]

본 발명의 페닐기는 예를 들어, 하나 이상의 할로젠 원자 (할로-페닐) 또는 알킬 또는 알콕시기로 임의로 치환될 수 있다. 예시적인 치환기는 플루오로, 브로모 및 클로로이다. 본 발명의 바람직한 치환된 페닐기는 1개, 2개 또는 3개의 할로젠 원자로 치환된다.

[0081]

용어 "피리딜"은 하기 부분을 나타낸다:



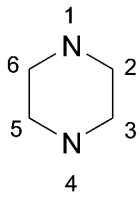
[0082]

[0083]

피리딜 부분은 2-, 3-, 4-, 5- 또는 6 위치의 탄소 원자 중 어느 하나를 통해 부착될 수 있다. 본 발명의 피리

딜기는 예를 들어, 1개 또는 2개의 할로 또는 알킬기, 예를 들어 1개 또는 2개의 메틸기로 임의로 치환될 수 있다.

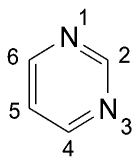
[0084] 용어 "피페라지닐"은 하기 부분을 나타낸다:



[0085] .

[0086] 피페라지닐 부분은 1-, 2-, 3-, 4-, 5- 또는 6 위치의 원자 중 어느 하나를 통해 부착될 수 있다. 피페라지닐 부분의 질소 원자 중 어느 하나는 H 또는 알킬, 예를 들어, 메틸로 치환될 수 있다.

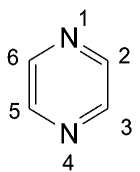
[0087] 용어 "피리미디닐"은 하기 부분을 나타낸다:



[0088] .

[0089] 피리미디닐 부분은 2-, 4-, 5- 또는 6 위치의 탄소 원자 중 어느 하나를 통해 부착될 수 있다. 본 발명의 범위 내에서, 본 발명의 "피리미디닐"기는 할로겐 또는 알킬, 예를 들어 플루오로 또는 메틸 또는 트라이플루오로메틸로 치환될 수 있다.

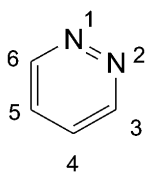
[0090] 용어 "피라지닐"은 하기 부분을 나타낸다:



[0091] .

[0092] 피라지닐 부분은 2-, 3-, 5- 또는 6 위치의 탄소 원자 중 어느 하나를 통해 부착될 수 있으며, 알킬, 알콕시 또는 할로로 임의로 치환될 수 있다.

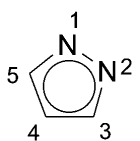
[0093] 용어 "피리다지닐"은 하기 부분을 나타낸다:



[0094] .

[0095] 피리다지닐 부분은 3-, 4-, 5- 또는 6 위치의 탄소 원자 중 어느 하나를 통해 부착될 수 있으며, 알킬, 알콕시 또는 할로기로 임의로 치환될 수 있다.

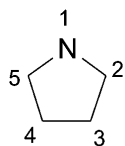
[0096] 용어 "피라졸릴"은 하기 부분을 나타낸다:



[0097] .

[0098] 피라졸릴 부분은 1-, 2-, 3-, 4- 또는 5 위치의 탄소 원자 중 어느 하나를 통해 부착될 수 있다. 본 발명의 피라졸릴기는 예를 들어, 1개 또는 2개의 알킬기, 예를 들어 1개 또는 2개의 메틸기로 임의로 치환될 수 있다.

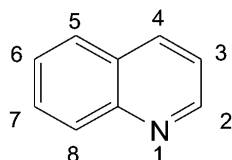
[0099] 용어 "피롤리디닐"은 하기 부분을 나타낸다:



[0100] .

[0101] 피롤리디닐 부분은 1-, 2-, 3-, 4- 또는 5 위치의 원자 중 어느 하나를 통해 부착될 수 있다. 피롤리디닐 부분이 1 위치의 질소를 통해 부착되어 있지 않는 경우에, 질소는 H 또는 알킬, 예를 들어 메틸로 치환될 수 있다.

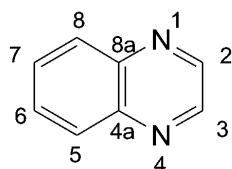
[0102] 용어 "퀴놀리닐"은 하기 부분을 나타낸다:



[0103] .

[0104] 퀴놀리닐 부분은 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8 위치의 탄소 원자 중 어느 하나를 통해 부착될 수 있으며, 알킬 또는 할로 또는 알콕시기로 임의로 치환될 수 있다.

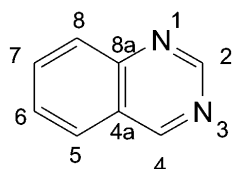
[0105] 용어 "퀴녹살리닐"은 하기 부분을 나타낸다:



[0106] .

[0107] 퀴녹살리닐 부분은 2-, 3-, 5-, 6-, 7- 또는 8 위치의 탄소 원자 중 어느 하나를 통해 부착될 수 있으며, 알킬, 할로 또는 알콕시기로 임의로 치환될 수 있다.

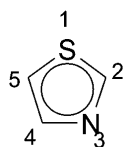
[0108] 용어 "퀴나졸리닐"은 하기 부분을 나타낸다:



[0109] .

[0110] 퀴녹살리닐 부분은 2-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8 위치의 탄소 원자 중 어느 하나를 통해 부착될 수 있으며, 알킬, 할로 또는 알콕시기로 임의로 치환될 수 있다.

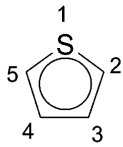
[0111] 용어 "티아졸릴"은 하기 부분을 나타낸다:



[0112] .

[0113] 티아졸릴 부분은 2-, 4- 또는 5 위치의 탄소 원자 중 어느 하나를 통해 부착될 수 있다.

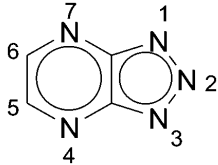
[0114] 용어 "티오펜닐"은 하기 부분을 나타낸다:



[0115]

[0116] 티오펜릴 부분은 2-, 3-, 4- 또는 5 위치의 탄소 원자 중 어느 하나를 통해 부착될 수 있다.

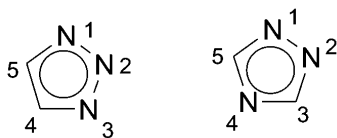
[0117] 용어 "트리아아졸로피라지닐"은 하기 부분을 나타낸다:



[0118]

[0119] 트리아아졸로피라지닐 부분은 1-, 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7 위치의 원자 중 어느 하나를 통해 부착될 수 있다.

[0120] 용어 "트리아아졸릴"은 1,2,3-트리아아졸 또는 1,2,4-트리아아졸 부분을 나타낸다:



[0121]

[0122] 트리아아졸릴 부분은 이들의 원자 중 어느 하나를 통해 부착될 수 있다.

[0123] "약제학적으로 허용가능한"은 동물, 특히 인간에서 사용하기 위한, 연방 또는 주정부의 규제 기관, 또는 미국 이외의 국가의 대응 기관, 또는 미국 약전 또는 다른 일반적으로 승인된 약전에 언급된 기관에 의해 승인되거나 승인될 수 있는 것을 의미한다.

[0124] "약제학적으로 허용가능한 염"은 약제학적으로 허용가능하고, 모 화합물의 원하는 약리 활성을 지니는 본 발명의 화합물의 염을 말한다. 특히, 이러한 염은 비독성 염이며, 무기 또는 유기 산부가염 및 염기 부가염일 수 있다. 구체적으로는, 이러한 염은 (1) 무기산, 예컨대 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등을 사용하여 형성되거나; 유기산, 예컨대 아세트산, 프로피온산, 헥산산, 사이클로펜탄프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 락트산, 말론산, 석신산, 말산, 말레산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 3-(4-하이드록시벤조일)벤조산, 신남산, 만델산, 메탄설포산, 에탄설포산, 1,2-에탄-다이설포산, 2-하이드록시 에탄설포산, 벤젠설포산, 4-클로로벤젠설포산, 2-나프탈렌설포산, 4-톨루엔설포산, 캄페르설포산, 4-메틸바이사이 클로[2.2.2]-옥트-2-엔-1-카르복실산, 글루코헵톤산, 3-페닐프로피온산, 트라이메틸아세트산, 삼차 부틸아세트 산, 라우릴 황산, 글루콘산, 글루탐산, 하이드록시나프토산, 살리실산, 스테아르산, 묶은산 등을 사용하여 형성 되는 산부가염; 또는 (2) 모 화합물에 존재하는 산성 프로톤이 금속 이온, 예를 들어 알칼리 금속 이온, 알칼리 토금속 이온 또는 알루미늄 이온으로 치환되거나; 유기 염기, 예컨대 에탄올아민, 다이에탄올아민, 트라이에탄 올아민, N-메틸글루카민 등과 배위결합을 할 때에 형성되는 염을 포함한다. 염은 추가로 단지 일례로서, 나트 른, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 암모늄, 테트라알킬암모늄 등을 포함하며; 화합물이 염기성 작용기를 포함하는 경우, 비독성 유기산 또는 무기산의 염, 예컨대 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 타르트레이트, 메실 레이트, 아세테이트, 말레에이트, 옥살레이트 등을 포함한다.

[0125] "약제학적으로 허용가능한 비히클"은 본 발명의 화합물과 함께 투여되는 희석제, 보조제, 부형제 또는 담체를 지칭한다. "약제학적으로 허용가능한 부형제"는 비독성이면서 생물학적 내성을 나타내며, 그 밖에 대상에게 투 여하기엔 생물학적으로 적합한 물질, 예컨대 생리학적 조성물에 첨가되거나, 아니면 약제의 투여를 촉진시키도 록 비히클, 담체, 또는 희석제로서 사용되고 이것과 상용성을 갖는 불활성 물질을 말한다. 부형제의 예로는 탄 산칼슘, 인산칼슘, 각종 당 및 전분 종류, 셀룰로스 유도체, 젤라틴, 식물유, 및 폴리에틸렌 글리콜을 들 수 있 다.

[0126] "대상"은 인간을 포함한다. 용어 "인간", "환자" 및 "대상"은 본원에서 상호 교환적으로 사용된다.

[0127] 질환 또는 장애의 "치료하는" 또는 "치료"는 일 실시 형태에서, 질환 또는 장애를 개선시키는 (즉, 질환의 발생

또는 적어도 하나의 이의 임상 증상을 저지시키거나 감소시키는) 것을 말한다. 다른 실시 형태에서 "치료하는" 또는 "치료"는 대상에 의해 인식될 수 없는 적어도 하나의 신체적 파라미터를 개선시키는 것을 말한다. 또 다른 실시 형태에서, "치료하는" 또는 "치료"는 질환 또는 장애를 신체적으로 (예를 들어, 인식가능한 증상의 안정화), 생리적으로 (예를 들어, 신체적 파라미터의 안정화), 또는 둘 다를 조절하는 것을 말한다. 또 다른 실시 형태에서, "치료하는" 또는 "치료"는 질환 또는 장애의 발병을 지연시키는 것을 말한다.

[0128] 본 발명의 치료 방법에 있어서, 본 발명의 약제학적 제제의 치료적 유효량은 이러한 질환, 장애, 또는 상태를 앓고 있거나 이것으로 진단을 받은 대상에게 투여된다. "치료적 유효량"은 통상 지정된 질환, 장애 또는 상태의 치료를 필요로 하는 환자에 있어서의 원하는 치료적 또는 예방적 효과를 가져오기에 충분한 양 또는 용량을 의미한다. 본 발명의 화합물의 유효량 또는 유효 용량은 모델링, 용량 점증 연구 또는 임상 시험과 같은 일상적 방법에 의해, 그리고 일상적 인자들, 예를 들어 투여 또는 약물 전달의 방식 또는 경로, 화합물의 약동학적 특성, 질환, 장애, 또는 상태의 중증도 및 경과, 대상의 이전의 치료 또는 진행 중인 치료, 대상의 건강 상태 및 약물에 대한 반응, 및 치료 의사의 판단을 고려함으로써 확인될 수 있다. 예시적인 용량은 단일 또는 분할 투여 단위(예를 들어, BID, TID, QID)로 약 0.001 내지 약 200 mg(화합물)/kg(대상 체중)/일, 바람직하게는 약 0.05 내지 100 mg/kg/일, 또는 약 1 내지 35 mg/kg/일의 범위이다. 70 kg 사람인 경우, 적합한 투여량에 대한 예시적인 범위는 약 0.05 내지 약 7 g/일 또는 약 0.2 내지 약 2.5 g/일이다. "본 발명의 화합물" 및 동등한 어구는 본원에 기재된 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 것으로 의도되며, 상기 어구는 그와 같이 문맥상 허용되는 경우에, 약제학적으로 허용가능한 염 및 용매화물, 예를 들어 수화물을 포함한다. 유사하게는, 청구범위에서 요구되는 되지 않든지간에, 중간체에 대한 언급은 그와 같이 문맥상 허용되는 경우에, 이의 염 및 용매화물을 포함하는 것으로 의도된다.

[0129] 본원에 사용되는 용어 "동위원소 변형체"는 이러한 화합물을 구성하는 하나 이상의 원자에서의 과잉량의 동위원소를 포함하는 화합물을 말한다. 예를 들어, 화합물의 "동위원소 변형체"는 방사성 동위원소로 표시될 수 있으며, 즉, 하나 이상의 비방사성 또는 방사성 동위원소, 예를 들어 중수소 (^2H 또는 D), 탄소-13 (^{13}C), 질소-15 (^{15}N) 등을 함유한다. 이러한 동위원소 치환이 행해지는 화합물에서, 하기 원자가 존재하는 경우, 예를 들어 수소가 $^2\text{H}/\text{D}$ 가 될 수 있거나, 탄소가 ^{13}C 가 될 수 있거나, 질소가 ^{15}N 이 될 수 있도록 변화할 수 있으며, 이러한 원자의 존재 및 배치가 해당 기술 분야에서 결정될 수 있음을 이해할 것이다. 마찬가지로, 본 발명은 예를 들어, 얻어진 화합물이 약물 및/또는 기질 조직 분포 연구를 위해 사용될 수 경우에, 방사성 동위원소를 이용한 동위원소 변형체의 제조를 포함할 수 있다. 방사성 동위원소로 표시된 본 발명의 화합물은 진단법, 예컨대 단일 광자 방출 컴퓨터 단층 촬영 (SPECT)에서 사용될 수 있다. 방사성 동위원소 삼중수소, 즉, ^3H , 및 탄소-14, 즉, ^{14}C 는 이들의 용이한 혼입 및 측석의 검출 방법에 특히 유용하다. 게다가, 양전자 방출 동위원소, 예컨대 ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O 및 ^{13}N 으로 치환되고, 기질 수용체 점유율을 조사하기 위한 양전자 방출 단층 촬영 (PET) 연구에 유용한 화합물이 제조될 수 있다.

[0130] 본 발명의 화합물의 모든 동위원소 변형체 - 방사성 또는 비방사성 - 는 본 발명의 범위 내에 포함되는 것으로 의도된다. 한 측면에서, 실시예 부분에 기재된 화학식 I의 화합물의 중수소화 유사체가 본원에 제공된다. 일 실시 형태에서, 화학식 I의 화합물의 중수소화 유사체는 7-아자바이사이클릭 고리 상의 하나 이상의 위치, 예컨대 7-아자바이사이클릭 고리의 다리목 (bridgehead) 탄소 또는 비다리목 탄소에 부착된 중수소 원자를 포함하고, 바람직하게는 7-아자바이사이클릭 고리의 비다리목 탄소에 부착된 하나 이상의 중수소 원자를 포함한다. 화학식 I의 화합물의 단 하나의 양성자가 중수소로 치환되거나, 화학식 I의 화합물의 2개의 양성자가 중수소로 치환되거나, 화학식 I의 화합물의 3개 이상의 양성자가 중수소로 치환되는 화합물도 본원에 기재된 실시 형태의 범위 내에서 고려된다. 화학식 I의 화합물의 중수소화는 7-아자바이사이클릭 고리 상에 존재하는 하나 이상의 치환기 (예를 들어, 고리 A, R^1 , R^2 또는 R^5)에서 일어날 수 있다. 화학식 IA의 화합물의 중수소화 유사체도 본원에 제공된 실시 형태의 범위 내에서 고려된다.

[0131] 또한 동일한 분자식을 가지나 이들의 원자의 결합 특성 또는 결합 순서 또는 이들의 원자의 공간 배열이 상이한 화합물이 "이성질체"로 명명되는 것으로 이해되어야 한다. 이들의 원자의 공간 배열이 상이한 이성질체는 "입체 이성질체"로 명명된다.

[0132] 서로 거울상이 아닌 입체 이성질체는 "부분입체 이성질체"로 명명되며, 서로 겹쳐질 수 없는 거울상인 입체 이성질체는 "거울상 이성질체"로 명명된다. 화합물이 비대칭 중심을 갖는 경우, 예를 들어 4개의 상이한 기에 결

합되어 있는 경우, 한 쌍의 거울상 이성질체가 가능하다. 거울상 이성질체는 이의 비대칭 중심의 절대 배열을 특징으로 할 수 있으며, 칸-프렐로그의 R- 및 S 순위 결정 규칙 (R-and S-sequencing rules of Cahn and Prelog)이나, 분자가 편광면을 회전시키는 방법에 의해 기술되며, 우선성 또는 좌선성 (즉, 각각 (+) 또는 (-)-이성질체)로 나타낸다. 키랄 화합물은 개별 거울상 이성질체 또는 이들의 혼합물로서 존재할 수 있다. 동일한 비율의 거울상 이성질체를 함유하는 혼합물은 "라세미 혼합물"로 명명된다.

[0133] "호변 이성질체"는 상호 교환가능한 형태의 특정 화합물 구조로 되어 있으며, 수소 원자 및 전자의 치환에 따라 변화하는 화합물을 지칭한다. 따라서, 2개의 구조는 π 전자 및 원자 (통상 H)의 이동을 통해 평형 상태로 있을 수 있다. 예를 들어, 에놀 및 케톤은 산 또는 염기와의 처리에 의해 신속하게 상호 전환될 수 있기 때문에, 호변 이성질체이다. 호변 이성질 현상의 또 하나의 예는 마찬가지로, 산 또는 염기와의 처리에 의해 형성되는 페닐 니트로메탄의 아시형 및 니트로형이다.

[0134] 호변 이성질형은 대상으로 하는 화합물의 최적 화학 반응성 및 생물 활성의 달성에 관련될 수 있다.

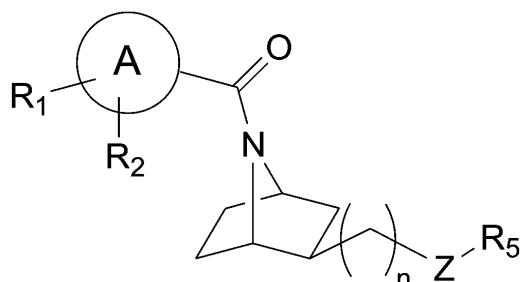
[0135] 본 발명의 화합물은 또한 "회전 이성질체", 즉, 다양한 형태에 이르는 회전이 방해되어, 하나의 형태 이성질체에서 다른 형태 이성질체로 전환시키키기 위해 넘어야 할 회전 에너지 장벽을 형성하는 경우에 발생하는 형태 이성질체로서 존재할 수 있다.

[0136] 본 발명의 화합물은 하나 이상의 비대칭 중심을 지닐 수 있으며; 따라서 이러한 화합물은 개별 (R)- 또는 (S) 입체 이성질체 또는 이들의 혼합물로서 생성될 수 있다.

[0137] 달리 지시되지 않는 한, 본 발명의 명세서 및 청구범위에서의 특정 화합물의 표현 또는 명명은 개별 거울상 이성질체 및 이들의 혼합물, 또는 이들의 라세미 혼합물을 포함하고자 한다. 입체 이성질체의 입체화학 및 분리를 결정하는 방법은 당업계에 잘 알려져 있다.

[0138] 본 발명은 화학식 I의 화합물에 관한 것이다:

[0139] [화학식 I]



[0140]

[0141] 상기 식에서,

[0142] 고리 A는 페닐, 나프탈레닐, 피리딜, 퀴놀리닐, 아이소퀴놀리닐, 이미다조피리딜, 푸라닐, 티아졸릴, 아이속사졸릴, 피라졸릴, 이미다조티아졸릴, 벤즈이미다졸릴 또는 인다졸릴이고;

[0143] R₁은 H, 알킬, 알콕시, 하이드록시알킬렌, OH, 할로, 페닐, 트리아아졸릴, 옥사졸릴, 아이속사졸릴, 피리딜, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 피페라지닐, 피라졸릴, 옥사다리아졸릴, 피롤리디닐, 티오펜일, 모르폴리닐 또는 다이알킬아미노이며, 여기서 페닐, 트리아아졸릴, 옥사졸릴, 아이속사졸릴, 피리딜, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 피페라지닐, 피라졸릴, 옥사다리아졸릴, 피롤리디닐, 티오펜일 또는 모르폴리닐은 할로 및 알킬로부터 선택되는 2개 이하의 치환기로 임의로 치환되고;

[0144] R₂는 H, 알킬, 알콕시, 하이드록시알킬렌 또는 할로이며;

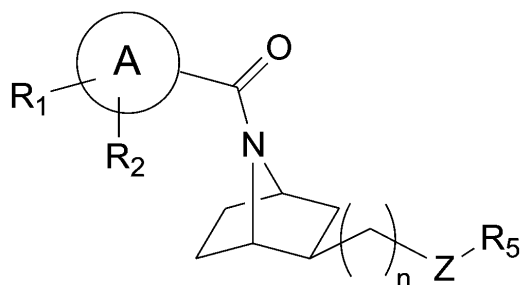
[0145] Z는 NH, N-알킬 또는 O이고;

[0146] R₅는 알킬, 시아노, 알킬 카르복실레이트, 알콕시 및 할로로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되는 피리딜, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 피라졸릴, 티아졸릴, 티아다리아졸릴, 벤즈옥사졸릴, 이미다조피라지닐 또는 트리아아졸로피라지닐이며;

[0147] n은 0 또는 1이다.

[0148] 한 측면에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물에 관한 것이다:

[0149] [화학식 I]



[0150]

[0151] 상기 식에서,

[0152] 고리 A는 페닐, 나프탈레닐, 피리딜, 퀴놀리닐, 아이소퀴놀리닐, 이미다조피리딜, 푸라닐, 티아졸릴, 아이속사졸릴, 피라졸릴, 이미다조티아졸릴, 벤즈이미다졸릴 또는 인다졸릴이고;

[0153] R₁은 H, 알킬, 알콕시, 하이드록시알킬렌, OH, 할로, 페닐, 트리아졸릴, 옥사졸릴, 아이속사졸릴, 피리딜, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 피페라지닐, 피라졸릴, 옥사다리아졸릴, 피롤리디닐, 티오펜, 모르폴리닐 또는 다이알킬아미노이며;

[0154] R₂는 H, 알킬, 알콕시, 하이드록시알킬렌 또는 할로이고;

[0155] Z는 NH, N-알킬 또는 O이며;

[0156] R₅는 알킬, 알콕시 또는 할로로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되는 피리딜, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 피라졸릴, 벤즈옥사졸릴, 이미다조피라지닐 또는 트리아졸로피라지닐이고;

[0157] n은 0 또는 1이다.

[0158] 화학식 I의 화합물의 거울상 이성질체 및 부분입체 이성질체도 본 발명의 범위 내에 속한다. 화학식 I의 화합물의 거울상 이성질체 및 부분입체 이성질체의 약제학적으로 허용가능한 염뿐만 아니라, 화학식 I의 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염도 본 발명의 범위 내에 속한다. 화학식 I의 화합물의 동위원소 변형체, 예를 들어 일례로서, 화학식 I의 중수소화 화합물도 본원에 제공된 실시 형태의 범위 내에서 고려된다.

[0159] 본 발명의 바람직한 실시 형태에서, Z는 NH이다. 다른 실시 형태에서, Z는 N-알킬, 바람직하게는 N-C₁₋₆알킬, 바람직하게는 N-CH₃이다.

[0160] 다른 실시 형태에서, Z는 O이다.

[0161] 본 발명의 바람직한 실시 형태에서, 고리 A는 헤테로아릴 고리이다. 바람직하게는, 고리 A는 임의의 이용가능한 원자, 바람직하게는 2 위치의 탄소 원자를 통해 화학식 I의 화합물에 부착될 수 있는 푸라닐이다. 다른 실시 형태에서, 고리 A는 임의의 이용가능한 원자, 바람직하게는 4 위치의 탄소 원자를 통해 화학식 I의 화합물에 부착될 수 있는 티아졸릴이다.

[0162] 또 다른 실시 형태에서, 고리 A는 임의의 이용가능한 원자, 바람직하게는 4 위치의 탄소 원자를 통해 화학식 I의 화합물에 부착될 수 있는 아이속사졸릴이다.

[0163] 또 다른 실시 형태에서, 고리 A는 임의의 이용가능한 원자, 바람직하게는 3- 또는 4 위치의 탄소 원자를 통해 화학식 I의 화합물에 부착될 수 있는 피라졸릴이다.

[0164] 고리 A가 임의의 이용가능한 원자, 바람직하게는 5 위치의 탄소 원자를 통해 화학식 I의 화합물에 부착될 수 있는 이미다조티아졸릴인 실시 형태도 바람직하다.

[0165] 본 발명의 특정한 실시 형태에서, 고리 A는 임의의 이용가능한 원자, 바람직하게는 2 위치의 탄소 원자를 통해 화학식 I의 화합물에 부착될 수 있는 벤즈이미다졸릴이다.

- [0166] 본 발명의 다른 실시 형태에서, 고리 A는 임의의 이용가능한 원자, 바람직하게는 3 위치의 탄소 원자를 통해 화학식 I의 화합물에 부착될 수 있는 인다졸릴이다.
- [0167] 또 다른 실시 형태에서, 고리 A는 임의의 이용가능한 원자, 바람직하게는 4- 또는 7 위치의 탄소 원자를 통해 화학식 I의 화합물에 부착될 수 있는 이미다조피리딜이다.
- [0168] 또 다른 실시 형태에서, 고리 A는 임의의 이용가능한 탄소 원자, 바람직하게는 5- 또는 8 위치의 탄소 원자를 통해 화학식 I의 화합물에 부착될 수 있는 퀴놀리닐이다.
- [0169] 다른 실시 형태에서, 고리 A는 임의의 이용가능한 탄소 원자, 바람직하게는 4 위치의 탄소 원자를 통해 화학식 I의 화합물에 부착될 수 있는 아이소퀴놀리닐이다.
- [0170] 특정한 실시 형태에서, 고리 A는 임의의 이용가능한 탄소 원자, 바람직하게는 2-, 3- 또는 4 위치의 탄소 원자를 통해 화학식 I의 화합물에 부착될 수 있는 피리딜이다.
- [0171] 일부의 바람직한 실시 형태에서, 고리 A는 아릴 고리일 수 있다. 특정한 실시 형태에서, 고리 A는 페닐이다. 다른 실시 형태에서, 고리 A는 임의의 이용가능한 탄소 원자, 바람직하게는 1 위치의 탄소 원자를 통해 화학식 I의 화합물에 부착될 수 있는 나프탈레닐이다.
- [0172] 본 발명의 바람직한 실시 형태에서, R_1 은 H이다. 다른 실시 형태에서, R_1 은 알킬, 바람직하게는 C_{1-6} 알킬, 예를 들어, 메틸이다.
- [0173] 또 다른 실시 형태에서, R_1 은 알콕시, 바람직하게는 C_{1-6} 알콕시, 예컨대 메톡시 또는 에톡시이다. 대안적으로, R_1 은 치환된 알콕시이며, 바람직하게는 하나 이상의 할로, 예컨대 F, Cl 또는 Br로 치환된다. 하나의 바람직한 할로알콕시는 다이플루오로메톡시이다.
- [0174] 다른 실시 형태에서, R_1 은 하이드록시알킬렌, 예를 들어 하이드록시 C_{1-6} 알킬렌, 예컨대 $-CH_2-OH$ 또는 $-CH_2CH_2-OH$ 이다. 또 다른 실시 형태에서, R_1 은 OH이다.
- [0175] 다른 바람직한 실시 형태에서, R_1 은 할로, 즉, F, Cl, Br 또는 I 중 어느 하나이며, F, Cl 또는 Br이 특히 바람직하다.
- [0176] 또 다른 실시 형태에서, R_1 은 페닐이다. 일부 실시 형태에서, R_1 은 할로 및 알킬로부터 선택되는 2개 이하의 치환기로 임의로 치환되는 페닐이다. 일부 실시 형태에서, 페닐은 적어도 하나의 할로로 치환될 수 있으며, 예를 들어 페닐은 F, Cl 또는 Br 중 적어도 하나로 치환된다.
- [0177] 특정한 실시 형태에서, R_1 은 트리아졸릴이고, 1,2,3-트리아졸릴이 바람직하다. 트리아졸릴은 임의의 이용가능한 원자를 통해 부착될 수 있다. 바람직한 실시 형태에서, 1,2,3-트리아졸릴은 2 위치의 질소 원자를 통해 부착된다. 다른 실시 형태에서, 1,2,3-트리아졸릴은 1 위치의 질소 원자를 통해 부착된다. 일부 실시 형태에서, R_1 은 할로 및 알킬로부터 선택되는 2개 이하의 치환기로 임의로 치환되는 트리아졸릴이다.
- [0178] 또 다른 실시 형태에서, R_1 은 옥사졸릴이고, 임의의 이용가능한 원자를 통해 부착될 수 있으며, 바람직하게는 2 위치의 탄소를 통해 부착될 수 있다. 일부 실시 형태에서, R_1 은 할로 및 알킬로부터 선택되는 2개 이하의 치환기로 임의로 치환되는 옥사졸릴이다. 일부의 실시 형태에서, 옥사졸릴은 알킬, 예를 들어 C_{1-6} 알킬, 예컨대 메틸로 치환될 수 있다.
- [0179] 다른 실시 형태에서, R_1 은 임의의 이용가능한 원자를 통해 부착될 수 있는 아이속사졸릴이다. 일부 실시 형태에서, R_1 은 할로 및 알킬로부터 선택되는 2개 이하의 치환기로 임의로 치환되는 아이속사졸릴이다. 일부 실시 형태에서, 아이속사졸릴은 알킬, 예를 들어 C_{1-6} 알킬, 예컨대 메틸로 치환될 수 있다.
- [0180] 또 다른 실시 형태에서, R_1 은 임의의 이용가능한 탄소 원자를 통해 부착될 수 있는 피리딜이다. 일부 실시 형태에서, R_1 은 할로 및 알킬로부터 선택되는 2개 이하의 치환기로 임의로 치환되는 피리딜이다. 일부 실시 형태에서, 피리딜은 적어도 하나의 알킬, 예를 들어 C_{1-6} 알킬, 예컨대 메틸로 치환될 수 있다.

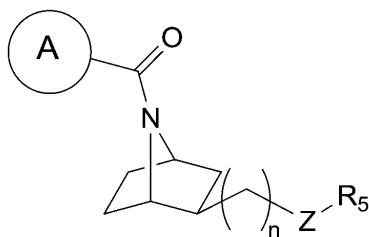
- [0181] 특정한 실시 형태에서, R_1 은 임의의 이용가능한 탄소 원자를 통해 부착될 수 있는 피리미디닐이다. 다른 실시 형태에서, R_1 은 임의의 이용가능한 탄소 원자를 통해 부착될 수 있는 피라지닐이다. 또 다른 실시 형태에서, R_1 은 임의의 이용가능한 탄소 원자를 통해 부착될 수 있는 피리다지닐이다. 이러한 실시 형태 중 일부에서, R_1 은 각각, 할로 및 알킬로부터 선택되는 2개 이하의 치환기로 임의로 치환되는 피리미디닐, 피라지닐 또는 피리다지닐이다.
- [0182] 다른 실시 형태에서, R_1 은 임의의 이용가능한 원자를 통해 부착될 수 있는 피페라지닐이다. 일부 실시 형태에서, R_1 은 할로 및 알킬로부터 선택되는 2개 이하의 치환기로 임의로 치환되는 피페라지닐이다. 일부 실시 형태에서, 피페라지닐의 1개 또는 2개의 질소 원자는 H 또는 알킬, 예를 들어 C_{1-6} 알킬, 예컨대 메틸로 치환될 수 있다.
- [0183] 또 다른 실시 형태에서, R_1 은 임의의 이용가능한 원자를 통해 부착될 수 있는 모르폴리닐이다. 일부 실시 형태에서, R_1 은 할로 및 알킬로부터 선택되는 2개 이하의 치환기로 임의로 치환되는 모르폴리닐이다. 일부 실시 형태에서, 모르폴리닐의 질소는 H 또는 알킬, 예를 들어 C_{1-6} 알킬, 예컨대 메틸로 치환될 수 있다.
- [0184] 또 다른 실시 형태에서, R_1 은 임의의 이용가능한 원자를 통해 부착될 수 있는 피롤리디닐이다. 일부 실시 형태에서, R_1 은 할로 및 알킬로부터 선택되는 2개 이하의 치환기로 임의로 치환되는 피롤리디닐이다. 일부 실시 형태에서, 피롤리디닐의 질소는 H 또는 알킬, 예를 들어 C_{1-6} 알킬, 예컨대 메틸로 치환될 수 있다.
- [0185] 다른 실시 형태에서, R_1 은 다이알킬아미노, 예를 들어, 다이메틸아미노, 다이에틸아미노 또는 메틸에틸아미노이다.
- [0186] 다른 실시 형태에서, R_1 은 임의의 이용가능한 원자를 통해 부착될 수 있는 피라졸릴이다. 일부 실시 형태에서, R_1 은 할로 및 알킬로부터 선택되는 2개 이하의 치환기로 임의로 치환되는 피라졸릴이다. 일부 실시 형태에서, 피라졸릴은 1개 또는 2개의 알킬, 예를 들어 C_{1-6} 알킬, 예컨대 메틸로 치환될 수 있다.
- [0187] 또 다른 실시 형태에서, R_1 은 옥사다이하졸릴로서, 1,2,3-옥사다이하졸릴, 1,2,4-옥사다이하졸릴, 1,2,5-옥사다이하졸릴 또는 1,3,4-옥사다이하졸릴일 수 있다. 바람직하게는, 상기 옥사다이하졸릴은 1,2,4-옥사다이하졸릴이다. 옥사다이하졸릴은 임의의 이용가능한 원자를 통해 부착될 수 있다. 일부 실시 형태에서, R_1 은 할로 및 알킬로부터 선택되는 2개 이하의 치환기로 임의로 치환되는 옥사다이하졸릴이다. 일부 실시 형태에서, 옥사다이하졸릴은 알킬, 예를 들어 C_{1-6} 알킬, 예컨대 메틸로 치환될 수 있다.
- [0188] 또 다른 실시 형태에서, R_1 은 임의의 이용가능한 탄소 원자를 통해 부착될 수 있는 티오펜일이다. 일부 실시 형태에서, R_1 은 할로 및 알킬로부터 선택되는 2개 이하의 치환기로 임의로 치환되는 티오펜일이다.
- [0189] 본 발명의 바람직한 실시 형태에서, R_2 는 H이다. 다른 실시 형태에서, R_2 는 알킬, 예를 들어 C_{1-6} 알킬, 예컨대 메틸 또는 에틸이다. 또 다른 실시 형태에서, R_2 는 알콕시, 예를 들어 C_{1-6} 알콕시, 예컨대 메톡시 또는 에톡시이다. 다른 실시 형태에서, R_2 는 하이드록실알킬, 예를 들어 $-CH_2-OH$ 또는 CH_2CH_2-OH 이다. 또 다른 실시 형태에서, R_2 는 할로, 바람직하게는 F, Cl 또는 Br 중 어느 하나이다.
- [0190] 화학식 I의 일부 실시 형태에서, 고리 A는 아릴, 바람직하게는 페닐이고, R_1 은 페닐, 트라이아졸릴, 옥사졸릴, 아이속사졸릴, 피리딜, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 피페라지닐, 피라졸릴, 옥사다이하졸릴, 피롤리디닐, 티오펜 및 모르폴리닐; 바람직하게는 트라이아졸릴, 피리딜 또는 피리미디닐로부터 선택되는 고리이며; R_2 는 H, 알킬, 알콕시, 하이드록시알킬렌 또는 할로; 바람직하게는 할로이고; Z는 NH 또는 O, 바람직하게는 NH이며, R_3 는 헤테로아릴, 바람직하게는 피리딜 또는 피라지닐이고; n은 0이다. 이러한 실시 형태 중 일부에서, R_1 은 화학식 I의 카르보닐기에 대하여 고리 A 상의 오르토 위치에 있는 고리이고, R_2 는 화학식 I의 카르보닐기에 대하여 고리 A 상의 오르토, 메타 또는 파라 위치에 있으며, 바람직하게는 R_2 는 R_1 과 인접한 메타 위치

에 있다. 기타 이러한 실시 형태 중 일부에서, R_1 은 화학식 I의 카르보닐기에 대하여 고리 A 상의 오르토 위치에 있는 고리이고, R_2 는 화학식 I의 카르보닐기에 대하여 고리 A 상의 오르토, 메타 또는 파라 위치에 있으며, 바람직하게는 R_2 는 R_1 과 인접하지 않은 메타 위치에 있다. R_1 및 R_5 는 상술한 바와 같이 임의로 치환될 수 있다.

[0191] 화학식 I의 일부 실시 형태에서, 고리 A는 헤테로아릴, 바람직하게는 피리딜이고, R_1 은 페닐, 트리아졸릴, 옥사졸릴, 아이속사졸릴, 피리딜, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 피페라지닐, 피라졸릴, 옥사다리아졸릴, 피롤리디닐, 티오펜 및 모르폴리닐; 바람직하게는 트리아졸릴, 피리딜 또는 피리미디닐로부터 선택되는 고리이며; R_2 는 H, 알킬, 알콕시, 하이드록시알킬렌 또는 할로; 바람직하게는 할로이고; Z는 NH 또는 O, 바람직하게는 NH이며, R_5 는 헤테로아릴, 바람직하게는 피리딜 또는 피라지닐이고; n은 0이다. 이러한 실시 형태 중 일부에서, R_1 은 화학식 I의 카르보닐기에 대하여 고리 A 상의 오르토 위치에 있는 고리이고, R_2 는 화학식 I의 카르보닐기에 대하여 고리 A 상의 오르토, 메타 또는 파라 위치에 있으며, 바람직하게는 R_2 는 R_1 과 인접한 메타 위치에 있다. 기타 이러한 실시 형태 중 일부에서, R_1 은 화학식 I의 카르보닐기에 대하여 고리 A 상의 오르토 위치에 있는 고리이고, R_2 는 화학식 I의 카르보닐기에 대하여 고리 A 상의 오르토, 메타 또는 파라 위치에 있으며, 바람직하게는 R_2 는 R_1 과 인접하지 않은 메타 위치에 있다. R_1 및 R_5 는 상술한 바와 같이 임의로 치환될 수 있다.

[0192] 한 측면에서, 본 발명은 화학식 IA의 화합물에 관한 것이다:

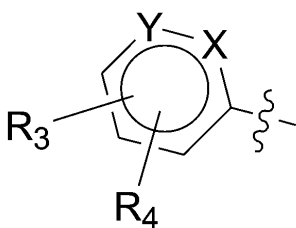
[0193] [화학식 IA]



[0194]

[0195] 상기 식에서,

[0196] 고리 A는



[0197] 이고,

[0198] 여기서 X는 CR_6 , N 또는 NR_6 이며;

[0199] Y는 CR_7 , N 또는 NR_7 이고;

[0200] R_6 는 H, 알킬, 알콕시, OH, 할로, 트리아졸릴, 옥사졸릴, 옥사다리아졸릴, 피리딜, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 피라졸릴 또는 티오펜이며, 여기서 트리아졸릴, 옥사졸릴, 옥사다리아졸릴, 피리딜, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 피라졸릴 또는 티오펜은 할로 및 알킬로부터 선택되는 2개 이하의 치환기로 임의로 치환되고;

[0201] R_7 은 H, 알킬, 알콕시 또는 할로이며;

[0202] R_3 는 H, 알킬, 알콕시, 하이드록시알킬렌, OH, 할로, 페닐, 트리아졸릴, 옥사졸릴, 아이속사졸릴, 피리딜, 피

리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 피페라지닐, 피라졸릴, 옥사다리아졸릴, 피롤리디닐, 티오펜닐, 모르폴리닐 또는 다이알킬아미노이고, 여기서 페닐, 트리아졸릴, 옥사졸릴, 아이속사졸릴, 피리딜, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 피페라지닐, 피라졸릴, 옥사다리아졸릴, 피롤리디닐, 티오펜닐 또는 모르폴리닐은 할로 및 알킬로부터 선택되는 2개 이하의 치환기로 임의로 치환되며;

- [0203] R_4 는 H, 알킬, 알콕시 또는 할로이거나;
- [0204] R_6 및 R_7 은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 알킬로 임의로 치환되는 5원 또는 6원 헤테로아릴 고리를 형성하거나;
- [0205] R_3 및 R_4 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 6원 아릴 또는 6원 헤테로아릴 고리를 형성하거나;
- [0206] R_7 및 R_4 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 6원 아릴 또는 6원 헤테로아릴 고리를 형성하고;
- [0207] Z는 NH, N-알킬 또는 O이며;
- [0208] R_5 는 알킬, 시아노, 알킬 카르복실레이트, 알콕시 또는 할로로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되는 피리딜, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 피라졸릴, 티아졸릴, 티아다리아졸릴, 벤즈옥사졸릴, 이미다조피라지닐 또는 트리아졸로피라지닐이고;
- [0209] n은 0 또는 1이다.
- [0210] 화학식 IA의 화합물의 거울상 이성질체 및 부분입체 이성질체도 본 발명의 범위 내에 속한다. 화학식 IA의 화합물의 거울상 이성질체 및 부분입체 이성질체의 약제학적으로 허용가능한 염뿐만 아니라, 화학식 IA의 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염도 본 발명의 범위 내에 속한다. 화학식 IA의 화합물의 동위원소 변형체, 예컨대 일례로서, 화학식 IA의 중수소화 화합물도 본원에 제공된 실시 형태의 범위 내에서 고려된다.
- [0211] 특정한 이러한 실시 형태에서, X는 CR_6 이고, Y는 CR_7 이다.
- [0212] 다른 이러한 실시 형태에서, X는 CR_6 이고, Y는 N이다.
- [0213] 또 다른 이러한 실시 형태에서, X는 N이고, Y는 CR_7 이다.
- [0214] X가 CR_6 인 실시 형태, 예를 들어 X가 CR_6 이고 Y가 CR_7 이거나, X가 CR_6 이고 Y가 N인 실시 형태에서, R_6 는 H이다. 또는, R_6 는 알킬, 예를 들어, C_{1-6} 알킬, 예컨대 메틸 또는 에틸이다.
- [0215] 다른 이러한 실시 형태에서, R_6 는 알콕시, 예를 들어 C_{1-6} 알콕시, 예컨대 메톡시 또는 에톡시이다.
- [0216] 또 다른 이러한 실시 형태에서, R_6 는 OH이다.
- [0217] 또 다른 이러한 실시 형태에서, R_6 는 할로, 바람직하게는 F, Cl 또는 Br 중 어느 하나이다.
- [0218] X가 CR_6 인 실시 형태, 예를 들어 X가 CR_6 이고 Y가 CR_7 이거나, X가 CR_6 이고 Y가 N인 실시 형태에서, R_6 는 트리아졸릴이며, 1,2,3-트리아졸릴이 바람직하다. 트리아졸릴은 임의의 이용가능한 원자를 통해 부착될 수 있다. 바람직한 실시 형태에서, 1,2,3-트리아졸릴은 2 위치의 질소 원자를 통해 부착된다. 다른 실시 형태에서, 1,2,3-트리아졸릴은 1 위치의 질소 원자를 통해 부착된다.
- [0219] X가 CR_6 인 실시 형태, 예를 들어 X가 CR_6 이고 Y가 CR_7 이거나, X가 CR_6 이고 Y가 N인 실시 형태에서, R_6 는 임의의 이용가능한 원자를 통해 부착될 수 있는 옥사졸릴이다. 일부 실시 형태에서, 옥사졸릴은 알킬, 예를 들어 C_{1-6} 알킬, 예컨대 메틸로 치환될 수 있다.
- [0220] X가 CR_6 인 실시 형태, 예를 들어 X가 CR_6 이고 Y가 CR_7 이거나, X가 CR_6 이고 Y가 N인 실시 형태에서, R_6 는 옥사다리아졸릴로서, 1,2,3-옥사다리아졸릴, 1,2,4-옥사다리아졸릴, 1,2,5-옥사다리아졸릴 또는 1,3,4-옥사다리아졸릴일 수 있다. 바람직하게는, 상기 옥사다리아졸릴은 1,2,4-옥사다리아졸릴이다. 옥사다리아졸릴은 임의의 이용가능한 원자를 통해 부착될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 옥사다리아졸릴은 알킬, 예를 들어 C_{1-6} 알킬, 예컨대 메틸로 치환될 수 있다.

- [0221] X가 CR₆인 실시 형태, 예를 들어 X가 CR₆이고 Y가 CR₇이거나, X가 CR₆이고 Y가 N인 실시 형태에서, R₆는 임의의 이용가능한 원자를 통해 부착될 수 있는 피라졸릴이다. 일부 실시 형태에서, 피라졸릴은 1개 또는 2개의 알킬, 예를 들어 C₁₋₆알킬, 예컨대 메틸로 치환될 수 있다.
- [0222] X가 CR₆인 실시 형태, 예를 들어 X가 CR₆이고 Y가 CR₇이거나, X가 CR₆이고 Y가 N인 실시 형태에서, R₆는 임의의 이용가능한 원자를 통해 부착될 수 있는 티오펜일이다.
- [0223] X가 CR₆인 실시 형태, 예를 들어 X가 CR₆이고 Y가 CR₇이거나, X가 CR₆이고 Y가 N인 실시 형태에서, R₆는 임의의 이용가능한 원자를 통해 부착될 수 있는 피리딜이다. 일부 실시 형태에서, 피리딜은 하나 이상의 알킬, 예를 들어 C₁₋₆알킬, 예컨대 메틸로 치환될 수 있다. 하나의 예시적인 치환된 피리딜은 메틸-피리딜이다.
- [0224] X가 CR₆인 실시 형태, 예를 들어 X가 CR₆이고 Y가 CR₇이거나, X가 CR₆이고 Y가 N인 실시 형태에서, R₆는 임의의 이용가능한 원자를 통해 부착될 수 있는 피리미디닐이다. 다른 실시 형태에서, R₆는 임의의 이용가능한 원자를 통해 부착될 수 있는 피라지닐이다. 또 다른 실시 형태에서, R₆는 임의의 이용가능한 원자를 통해 부착될 수 있는 피리다지닐이다.
- [0225] Y가 CR₇인 바람직한 실시 형태, 예를 들어 X가 CR₆이고 Y가 CR₇이거나, X가 N이고 Y가 CR₇인 실시 형태에서, R₇은 H이다. 다른 실시 형태에서, R₇은 알킬, 예를 들어 C₁₋₆알킬, 예컨대 메틸 또는 에틸이다.
- [0226] Y가 CR₇인 실시 형태, 예를 들어 X가 CR₆이고 Y가 CR₇이거나, X가 N이고 Y가 CR₇인 실시 형태에서, R₇은 알콕시, 예를 들어 C₁₋₆알콕시, 예컨대 메톡시 또는 에톡시이다. 다른 실시 형태에서, 알콕시는 예를 들어, 하나 이상의 할로로 치환된다. 하나의 바람직한 치환된 알콕시는 다이플루오로메톡시이다.
- [0227] Y가 CR₇인 실시 형태, 예를 들어 X가 CR₆이고 Y가 CR₇이거나, X가 N이고 Y가 CR₇인 실시 형태에서, R₇은 할로, 바람직하게는 F, Cl 또는 Br 중 하나이다.
- [0228] 일부 실시 형태에서, X는 NR₆이고, Y는 CR₇이다.
- [0229] 다른 실시 형태에서, X는 CR₆이고, Y는 NR₇이다.
- [0230] 다른 실시 형태에서, X는 CR₆이고, Y는 CR₇이다.
- [0231] X가 NR₆이고 Y가 CR₇이거나, X가 CR₆이고 Y가 NR₇인 실시 형태에서, R₆ 및 R₇은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 5원 헤테로아릴 고리를 형성한다. 이러한 5원 고리는 알킬, 예를 들어 C₁₋₆알킬, 예컨대 메틸로 임의로 치환될 수 있다.
- [0232] X가 NR₆이고 Y가 CR₇이거나, X가 CR₆이고 Y가 NR₇인 실시 형태에서, R₆ 및 R₇은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 6원 헤테로아릴 고리를 형성한다. 이러한 5원 고리는 알킬, 예를 들어 C₁₋₆알킬, 예컨대 메틸로 임의로 치환될 수 있다.
- [0233] Y가 CR₇ 또는 NR₇인 실시 형태에서, R₇ 및 R₄는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 6원 아릴 고리를 형성한다. 또는, R₇ 및 R₄는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 6원 헤테로아릴 고리를 형성한다.
- [0234] 바람직한 실시 형태에서, R₃는 H이다. 다른 실시 형태에서, R₃는 알킬, 예를 들어, C₁₋₆알킬, 예컨대 메틸 또는 에틸이다.
- [0235] 다른 실시 형태에서, R₃는 알콕시, 예를 들어 C₁₋₆알콕시, 예컨대 메톡시 또는 에톡시이다. 일부 실시 형태에서, 알콕시는 예를 들어, 하나 이상의 할로로 치환된다. 하나의 바람직한 치환된 알콕시는 다이플루오로메톡시이다.
- [0236] 일부 실시 형태에서, R₃는 하이드록시알킬렌, 예를 들어, 하이드록시C₁₋₆알킬렌, 예컨대 -CH₂-OH 및 -CH₂CH₂-OH이다. 또 다른 실시 형태에서, R₃는 OH이다.

- [0237] 다른 바람직한 실시 형태에서, R_3 는 할로, 바람직하게는 F, Cl 또는 Br 중 어느 하나이다.
- [0238] 또 다른 실시 형태에서, R_3 는 페닐이다. 일부 실시 형태에서, 페닐은 하나 이상의 할로로 치환될 수 있으며, 예를 들어 페닐은 F, Cl 또는 Br 중 적어도 하나로 치환된다.
- [0239] 특정한 실시 형태에서, R_3 는 트라이아졸릴이고, 1,2,3-트라이아졸릴이 바람직하다. 트라이아졸릴은 임의의 이용 가능한 원자를 통해 부착될 수 있다. 바람직한 실시 형태에서, 1,2,3-트라이아졸릴은 2 위치의 질소 원자를 통해 부착된다. 다른 실시 형태에서, 1,2,3-트라이아졸릴은 1 위치의 질소 원자를 통해 부착된다.
- [0240] 또 다른 실시 형태에서, R_3 는 옥사졸릴이고, 임의의 이용 가능한 원자를 통해 부착될 수 있으며, 바람직하게는 2 위치의 탄소를 통해 부착될 수 있다. 일부의 실시 형태에서, 옥사졸릴은 알킬, 예를 들어 C_{1-6} 알킬, 예컨대 메틸로 치환될 수 있다.
- [0241] 다른 실시 형태에서, R_3 는 임의의 이용 가능한 원자를 통해 부착될 수 있는 아이속사졸릴이다. 일부 실시 형태에서, 아이속사졸릴은 알킬, 예를 들어 C_{1-6} 알킬, 예컨대 메틸로 치환될 수 있다.
- [0242] 다른 실시 형태에서, R_3 는 옥사다이하졸릴로서, 1,2,3-옥사다이하졸릴, 1,2,4- 옥사다이하졸릴, 1,2,5- 옥사다이하졸릴 또는 1,3,4- 옥사다이하졸릴일 수 있다. 바람직하게는, 상기 옥사다이하졸릴은 1,2,4-옥사다이하졸릴이다. 옥사다이하졸릴은 임의의 이용 가능한 원자를 통해 부착될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 옥사다이하졸릴은 알킬, 예를 들어 C_{1-6} 알킬, 예컨대 메틸로 치환될 수 있다.
- [0243] 또 다른 실시 형태에서, R_3 는 임의의 이용 가능한 탄소 원자를 통해 부착될 수 있는 피리딜이다. 일부 실시 형태에서, 피리딜은 하나 이상의 알킬, 예를 들어 C_{1-6} 알킬, 예컨대 메틸로 치환될 수 있다.
- [0244] 다른 실시 형태에서, R_3 는 임의의 이용 가능한 원자를 통해 부착될 수 있는 피라졸릴이다. 일부 실시 형태에서, 피라졸릴은 1개 또는 2개의 알킬, 예를 들어 C_{1-6} 알킬, 예컨대 메틸로 치환될 수 있다.
- [0245] 특정한 실시 형태에서, R_3 는 임의의 이용 가능한 탄소 원자를 통해 부착될 수 있는 피리미디닐이다. 다른 실시 형태에서, R_3 는 임의의 이용 가능한 탄소 원자를 통해 부착될 수 있는 피라지닐이다. 또 다른 실시 형태에서, R_3 는 임의의 이용 가능한 탄소 원자를 통해 부착될 수 있는 피리다지닐이다.
- [0246] 다른 실시 형태에서, R_3 는 임의의 이용 가능한 원자를 통해 부착될 수 있는 피페라지닐이다. 일부 실시 형태에서, 피페라지닐의 1개 또는 2개의 질소 원자는 H 또는 알킬, 예를 들어 C_{1-6} 알킬, 예컨대 메틸로 치환될 수 있다.
- [0247] 또 다른 실시 형태에서, R_3 는 임의의 이용 가능한 원자를 통해 부착될 수 있는 모르폴리닐이다. 일부 실시 형태에서, 모르폴리닐의 질소 원자는 H 또는 알킬, 예를 들어 C_{1-6} 알킬, 예컨대 메틸로 치환될 수 있다.
- [0248] 또 다른 실시 형태에서, R_3 는 임의의 이용 가능한 원자를 통해 부착될 수 있는 피롤리디닐이다. 일부 실시 형태에서, 피롤리디닐의 질소 원자는 H 또는 알킬, 예를 들어 C_{1-6} 알킬, 예컨대 메틸로 치환될 수 있다.
- [0249] 다른 실시 형태에서, R_3 는 다이알킬아미노, 예를 들어, 다이메틸아미노, 다이에틸아미노 또는 메틸에틸아미노이다.
- [0250] 다른 실시 형태에서, R_3 는 임의의 이용 가능한 원자를 통해 부착될 수 있는 피라졸릴이다. 일부 실시 형태에서, 피라졸릴은 1개 또는 2개의 알킬, 예를 들어 C_{1-6} 알킬, 예컨대 메틸로 치환될 수 있다.
- [0251] 또 다른 실시 형태에서, R_3 는 임의의 이용 가능한 탄소 원자를 통해 부착될 수 있는 티오펜이다.
- [0252] 본 발명의 바람직한 실시 형태에서, R_4 는 H이다. 다른 실시 형태에서, R_4 는 알킬, 예를 들어 C_{1-6} 알킬, 예컨대 메틸 또는 에틸이다. 다른 실시 형태에서, R_4 는 알콕시, 예를 들어 C_{1-6} 알콕시, 예컨대 메톡시 또는 에톡시이다.

또 다른 실시 형태에서, R_4 는 할로, 바람직하게는 F, Cl 또는 Br 중 어느 하나이다.

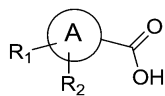
- [0253] 일부 실시 형태에서, R_3 및 R_4 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 6원 아릴 고리를 형성한다.
- [0254] 다른 실시 형태에서, R_3 및 R_4 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 6원 헤테로아릴아릴 고리를 형성한다.
- [0255] 본 발명의 바람직한 실시 형태에서, R_5 는 헤테로아릴 고리이다. 이러한 실시 형태 중 일부에서, R_5 는 알킬, 시아노, 알킬 카르복실레이트, 알콕시 및 할로로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되는 헤테로아릴이다. 본 발명의 일부 실시 형태에 따르면, R_5 는 임의의 이용가능한 원자를 통해 부착될 수 있고, 알킬, 알콕시 또는 할로로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되는 피리딘이다. 일부 실시 형태에서, 알킬은 트라이할로알킬, 예를 들어 트라이플루오로메틸이다.
- [0256] 본 발명의 일부 실시 형태에 따르면, R_5 는 임의의 이용가능한 원자를 통해 부착될 수 있고, 알킬, 알콕시 또는 할로로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되는 피리미디닐이다. 일부 실시 형태에서, 알킬은 트라이할로알킬, 예를 들어, 트라이플루오로메틸이다. 다른 실시 형태에서, 알킬은 다이할로알킬, 예를 들어, 다이플루오로메틸 또는 모노할로알킬, 예를 들어, 모노플루오로메틸이다.
- [0257] 본 발명의 일부 실시 형태에 따르면, R_5 는 임의의 이용가능한 원자를 통해 부착될 수 있고, 알킬, 알콕시 또는 할로로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되는 피라지닐이다. 일부 실시 형태에서, 알킬은 트라이할로알킬, 예를 들어, 트라이플루오로메틸이다. 다른 실시 형태에서, 알킬은 다이할로알킬, 예를 들어, 다이플루오로메틸 또는 모노할로알킬, 예를 들어, 모노플루오로메틸이다.
- [0258] 본 발명의 일부 실시 형태에 따르면, R_5 는 임의의 이용가능한 원자를 통해 부착될 수 있고, 알킬, 알콕시 또는 할로로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되는 피라다지닐이다. 일부 실시 형태에서, 알킬은 트라이할로알킬, 예를 들어 트라이플루오로메틸이다. 다른 실시 형태에서, 알킬은 다이할로알킬, 예를 들어, 다이플루오로메틸 또는 모노할로알킬, 예를 들어 모노플루오로메틸이다.
- [0259] 본 발명의 일부 실시 형태에 따르면, R_5 는 임의의 이용가능한 원자를 통해 부착될 수 있고, 알킬, 알콕시 또는 할로로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되는 퀴놀리닐이다. 일부 실시 형태에서, 알킬은 트라이할로알킬, 예를 들어 트라이플루오로메틸이다. 다른 실시 형태에서, 알킬은 다이할로알킬, 예를 들어, 다이플루오로메틸 또는 모노할로알킬, 예를 들어 모노플루오로메틸이다.
- [0260] 본 발명의 일부 실시 형태에 따르면, R_5 는 임의의 이용가능한 원자를 통해 부착될 수 있고, 알킬, 알콕시 또는 할로로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되는 퀴놀살리닐이다. 일부 실시 형태에서, 알킬은 트라이할로알킬, 예를 들어 트라이플루오로메틸이다. 다른 실시 형태에서, 알킬은 다이할로알킬, 예를 들어, 다이플루오로메틸 또는 모노할로알킬, 예를 들어 모노플루오로메틸이다.
- [0261] 본 발명의 일부 실시 형태에 따르면, R_5 는 임의의 이용가능한 원자를 통해 부착될 수 있고, 알킬, 알콕시 또는 할로로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되는 피라졸릴이다. 일부 실시 형태에서, 알킬은 트라이할로알킬, 예를 들어 트라이플루오로메틸이다. 일부 실시 형태에서, 상기 피라졸릴은 트라이플루오로메틸로 치환되는 메틸-피라졸릴이다. 다른 실시 형태에서, 알킬은 다이할로알킬, 예를 들어, 다이플루오로메틸 또는 모노할로알킬, 예를 들어 모노플루오로메틸이다.
- [0262] 본 발명의 일부 실시 형태에 따르면, R_5 는 임의의 이용가능한 원자를 통해 부착될 수 있고, 알킬, 알콕시 또는 할로로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되는 벤즈옥사졸릴이다. 일부 실시 형태에서, 알킬은 트라이할로알킬, 예를 들어 트라이플루오로메틸이다. 다른 실시 형태에서, 알킬은 다이할로알킬, 예를 들어, 다이플루오로메틸 또는 모노할로알킬, 예를 들어 모노플루오로메틸이다.
- [0263] 본 발명의 일부 실시 형태에 따르면, R_5 는 임의의 이용가능한 원자를 통해 부착될 수 있고, 알킬, 알콕시 또는 할로로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되는 이미다조피라지닐이다. 일부 실시 형태에서, 알킬은 트라이할로알킬, 예를 들어 트라이플루오로메틸이다. 다른 실시 형태에서, 알킬은 다이할로알킬, 예를 들어, 다이플루오로메틸 또는 모노할로알킬, 예를 들어 모노플루오로메틸이다.

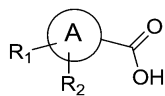
- [0264] 본 발명의 일부 실시 형태에 따르면, R₅는 임의의 이용가능한 원자를 통해 부착될 수 있고, 알킬, 알콕시 또는 할로로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되는 트라이아졸로피라지닐이다. 일부 실시 형태에서, 알킬은 트라이할로알킬, 예를 들어 트라이플루오로메틸이다. 다른 실시 형태에서, 알킬은 다이할로알킬, 예를 들어, 다이플루오로메틸 또는 모노할로알킬, 예를 들어 모노플루오로메틸이다.
- [0265] 본 발명의 일부 실시 형태에 따르면, R₅는 임의의 이용가능한 원자를 통해 부착될 수 있고, 알킬, 알콕시 또는 할로로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되는 티아졸릴이다. 일부 실시 형태에서, 알킬은 트라이할로알킬, 예를 들어 트라이플루오로메틸이다. 다른 실시 형태에서, 알킬은 다이할로알킬, 예를 들어, 다이플루오로메틸 또는 모노할로알킬, 예를 들어 모노플루오로메틸이다.
- [0266] 본 발명의 일부 실시 형태에 따르면, R₅는 임의의 이용가능한 원자를 통해 부착될 수 있고, 알킬, 알콕시 또는 할로로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되는 티아다리아졸릴이다. 일부 실시 형태에서, 알킬은 트라이할로알킬, 예를 들어 트라이플루오로메틸이다. 다른 실시 형태에서, 알킬은 다이할로알킬, 예를 들어, 다이플루오로메틸 또는 모노할로알킬, 예를 들어 모노플루오로메틸이다.
- [0267] 본 발명의 일부 실시 형태에서, n은 0이다. 다른 실시 형태에서, n은 1이다.
- [0268] 본 발명은 오렉신 수용체 활성화에 의해 매개되는 질환, 장애 또는 상태로 진단받거나 이를 앓고 있는 대상을 치료하기 위해 본원에 기재된 화합물을 사용하는 방법에 관한 것이다. 이러한 방법은 본 발명의 화합물을 대상에게 투여함으로써 달성된다. 일부 실시 형태에서, 본원에 기재된 화합물은 오렉신-1 수용체 활성화에 대하여 선택적이다. 일부 실시 형태에서, 본원에 기재된 화합물은 오렉신-2 수용체 활성화와 비교하여 오렉신-1 수용체 활성화에 대하여 선택적이다.
- [0269] 오렉신 수용체 활성화에 의해 매개되는 질환, 장애 또는 상태는 수면 각성 주기 장애, 불면증, 하지불안증후군, 시차증, 수면 장애, 신경 장애에 의한 수면 장애 (sleep disorder secondary to neurological disorder), 조증 (mania), 우울증, 조울증, 정신분열증, 통증 증후군, 섬유근통, 신경병증성 통증, 긴장증, 파킨슨병 (Parkinson's disease), 뚜렛 증후군 (Tourette's syndrome), 불안, 섬망, 치매, 과체중, 비만 또는 과체중 또는 비만과 관련된 상태, 인슐린 내성, II형 당뇨병, 고지질혈증, 담석증, 협심증, 고혈압, 호흡곤란, 빈맥, 불임증, 수면 무호흡, 요통 및 관절통, 정맥류, 골관절염, 고혈압, 빈맥, 부정맥, 협심증, 급성 심부전, 췌양, 과민성 대장 증후군, 설사, 위식도 역류, 기분장애, 외상 후 스트레스 장애, 공황장애, 주의력 결핍 장애, 인지장애 또는 약물 남용을 포함한다.
- [0270] 본 발명의 화합물은 기분장애, 외상 후 스트레스 장애, 공황장애, 주의력 결핍 장애, 인지장애 또는 약물 남용의 치료에 특히 적합하다.
- [0271] 한 측면에서, 본 발명의 화합물은 기분장애의 치료에 특히 적합하다. 기분장애의 비제한적인 예는 불안 관련 기분장애, 우울증, 공황 관련 기분장애, 스트레스 관련 기분장애 등을 포함한다. 다른 측면에서, 본 발명의 화합물은 외상 후 스트레스 장애, 공황장애, 주의력 결핍 장애, 인지장애 또는 약물 남용 (예를 들어, 모르핀 남용, 코카인 남용, 알코올 남용 등)의 치료에 적합하다. 특정한 질환, 예를 들어, 우울증 및/또는 정신분열증 및/또는 약물 남용 및/또는 인지기능장애도 이와 관련된 불안 및/또는 공황 및/또는 스트레스의 요인을 나타내며, 이러한 상태 및/또는 상태의 조합의 치료도 본원에 제시된 실시 형태의 범위 내에서 고려되는 것으로 이해될 것이다. 일부 실시 형태에서, 유리하게는 본 발명의 화합물은 수반되는 진정 상태 저하 및/또는 수면에 대한 효과 감소 (예를 들어, 각성 효과 감소)를 나타내는 기분장애 (예를 들어, 불안)을 치료한다. 일 실시 형태에서, 본 발명의 화합물은 불안 우울증의 치료에 특히 적합하다. 다른 실시 형태에서, 본 발명의 화합물은 공황, 정신분열증 및 약물 남용의 치료에 특히 적합하다.
- [0272] 수면 장애는 수면 각성 이행 장애, 불면증, 하지불안증후군, 시차증, 수면 장애 및 신경 장애에 의한 수면 장애 (예를 들어, 조증, 우울증, 조울증, 정신분열증 및 통증 증후군 (예를 들어, 신경병증성 섬유근통))을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.
- [0273] 대사 장애는 과체중 또는 비만 및 과체중 또는 비만과 관련된 상태, 예컨대 인슐린 내성, II형 당뇨병, 고지질혈증, 담석증, 협심증, 고혈압, 호흡곤란, 빈맥, 불임증, 수면 무호흡, 요통 및 관절통, 정맥류 및 골관절염을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.
- [0274] 신경 장애는 파킨슨병, 알츠하이머병, 뚜렛 증후군, 긴장증, 불안, 섬망 및 치매를 포함하나, 이에 한정되지 않

는다.

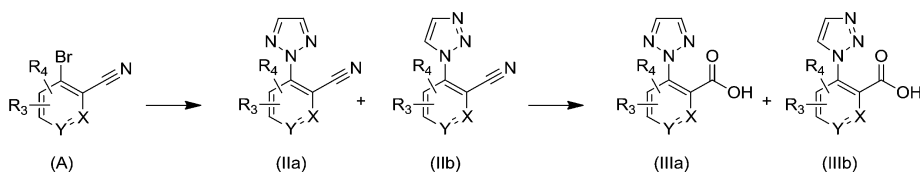
- [0275] 본 발명의 치료 방법에 있어서, 본 발명의 약제학적 제제의 치료적 유효량은 이러한 질환, 장애, 또는 상태를 앓고 있거나 이것으로 진단을 받은 대상에게 부여된다. "치료적 유효량"은 통상 지정된 질환, 장애 또는 상태의 치료를 필요로 하는 환자에 있어서의 원하는 치료적 또는 예방적 효과를 가져오기에 충분한 양 또는 용량을 의미한다. 본 발명의 화합물의 유효량 또는 유효 용량은 모델링, 용량 점증 연구 또는 임상 시험과 같은 일상적 방법에 의해, 그리고 일상적 인자들, 예를 들어 투여 또는 약물 전달의 방식 또는 경로, 화합물의 약동학적 특성, 질환, 장애, 또는 상태의 중증도 및 경과, 대상의 이전의 치료 또는 진행 중인 치료, 대상의 건강 상태 및 약물에 대한 반응, 및 치료 의사의 판단을 고려함으로써 확인될 수 있다. 예시적인 용량은 단일 또는 분할 투여 단위(예를 들어, BID, TID, QID)로 약 0.001 내지 약 200 mg(화합물)/kg(대상 체중)/일, 바람직하게는 약 0.05 내지 100 mg/kg/일, 또는 약 1 내지 35 mg/kg/일의 범위이다. 70 kg의 사람인 경우, 적합한 투여량에 대한 예시적인 범위는 약 0.05 내지 약 7 g/일, 또는 약 0.2 내지 약 2.5 g/일이다.
- [0276] 환자의 질환, 장애, 또한 상태의 개선이 일어났다면, 용량은 예방적 치료 또는 유지 치료를 위해 조절될 수 있다. 예를 들어, 투여 용량 또는 투여 빈도, 또는 이들 둘다의 증상의 함수로서 원하는 치료 또는 예방 효과가 유지되는 레벨로 감소될 수 있다. 물론, 증상이 적절한 레벨로 경감되었다면, 치료는 중단될 수 있다. 그러나, 환자는 증상의 재발 시에 장기적으로 간헐적 치료를 필요로 할 수 있다.
- [0277] 추가적으로, 본 발명의 화합물은 상기 상태들의 치료에서 추가의 활성 성분들과 병용하여 사용될 수 있다. 추가의 활성 성분은 본 발명의 화합물과 별도로 동시 투여될 수 있거나, 이러한 약제와 함께 본 발명의 약제학적 조성물에 포함될 수 있다. 예시적 실시 형태에서, 추가의 활성 성분은 오렉신 활성화에 의해 매개되는 상태, 장애, 또는 질환의 치료에 효과적인 것으로 알려지거나 발견된 것들, 예를 들어, 특정 상태, 장애, 또는 질환과 관련된 다른 표적에 대해 활성인 다른 오렉신 조절제 또는 화합물이다. 병용은 효능을 증가시키거나 (예를 들어, 본 발명의 활성제의 효능 또는 유효성을 높이는 화합물을 배합물에 포함시킴으로써), 하나 이상의 부작용을 감소시키거나, 본 발명의 활성제의 필요 용량을 감소시키는 작용을 할 수 있다.
- [0278] 본 발명의 화합물은 본 발명의 약제학적 조성물을 제형화하기 위해, 단독으로 또는 하나 이상의 추가의 활성 성분과 병용하여 사용된다. 본 발명의 약제학적 조성물은 (a) 적어도 하나의 본 발명의 화합물의 유효량; 및 (b) 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함한다.
- [0279] 활성제의 하나 이상의 용량 단위를 포함하는 약제학적 조성물의 전달 형태는 당해 기술분야의 숙련자에게 공지되거나 이용할 수 있게 된 적절한 약제학적 부형제 및 배합 기술을 이용하여 제조될 수 있다. 조성물은 적절한 전달 경로, 예를 들어 경구, 비경구, 직장, 국소, 또는 안구 경로에 의해, 또는 흡입에 의해 본 발명의 방법에서 투여될 수 있다.
- [0280] 제제는 정제, 캡슐, 사체 (sachet), 당의정, 분제, 과립, 로젠지 (lozenge), 재구성용 분제, 액체 제제, 또는 좌제의 형태일 수 있다. 바람직하게는, 조성물은 정맥내 주사, 국소 투여, 또는 경구 투여용으로 제형화된다.
- [0281] 경구 투여의 경우, 본 발명의 화합물은 정제 또는 캡슐의 형태로, 또는 용액, 에멀전, 또는 현탁액으로서 제공될 수 있다. 경구 조성물을 제조하기 위하여, 화합물은, 예를 들어 1일 약 0.05 내지 약 100 mg/kg, 또는 1일 약 0.05 내지 약 35 mg/kg, 또는 1일 약 0.1 내지 약 10 mg/kg의 투여량을 산출하도록 제형화될 수 있다. 예를 들어, 1일 약 5 mg 내지 5 g의 총 1일 투여량은 1일 1회, 2회, 3회 또는 4회에 의해 달성될 수 있다.
- [0282] 경구 정제는 약제학적으로 허용가능한 부형제, 예를 들어 불활성 희석제, 붕해제, 결합제, 윤활제, 감미제, 향미제, 착색제 및 방부제와 혼합된 본 발명에 따른 화합물을 포함할 수 있다. 적절한 불활성 충전제로는 탄산나트륨 및 탄산칼슘, 인산나트륨 및 인산칼슘, 락토스, 전분, 당, 글루코스, 메틸셀룰로스, 스테아르산마그네슘, 만니톨, 소르비톨 등을 들 수 있다. 전형적인 액체 경구 부형제로는 에탄올, 글리세롤, 물 등을 들 수 있다. 전분, 폴리비닐-피롤리돈 (PVP), 소듐 전분 글리콜레이트, 미정질 셀룰로오스, 및 알긴산은 적합한 붕해제이다. 결합제로는 전분 및 젤라틴을 들 수 있다. 윤활제는 존재하는 경우, 스테아르산마그네슘, 스테아르산 또는 텔크릴 수 있다. 필요에 따라, 정제는 위장관에서의 흡수를 지연시키도록 물질, 예컨대 모노스테아르산글리세릴 또는 다이스테아르산글리세릴로 코팅하거나, 장용 코팅으로 코팅될 수 있다.
- [0283] 경구 투여용 캡슐은 경질 및 연질 젤라틴 캡슐을 포함한다. 경질 젤라틴 캡슐을 제조하기 위하여, 본 발명의 화합물은 고형, 반고형, 또는 액상 희석제와 혼합될 수 있다. 연질 젤라틴 캡슐은 본 발명의 화합물을 물, 오일, 예를 들어 땅콩유 또는 올리브유, 액체 파라핀, 단쇄 지방산의 모노 및 다이-글리세라이드의 혼합물, 폴리에틸렌 글리콜 400, 또는 프로필렌 글리콜과 혼합함으로써 제조될 수 있다.

- [0284] 경구 투여용 액체는 현탁제, 액제, 유제 또는 시럽의 형태일 수 있거나, 사용하기 전에 물 또는 다른 적절한 비히클과 재구성하기 위한 건조물로서 동결 건조되거나 제공될 수 있다. 이러한 액체 조성물은 임의로 약제학적으로 허용가능한 부형제, 예컨대 현탁화제 (예를 들어, 소르비톨, 메틸셀룰로스, 알킨산나트륨, 젤라틴, 하이드록시에틸셀룰로스, 카르복시메틸셀룰로스, 스테아르산알루미늄 겔 등); 비수성 비히클, 예를 들어, 오일 (예를 들어, 아몬드유 또는 분별 코코넛유), 프로필렌글리콜, 에틸알콜 또는 물; 방부제 (예를 들어, 메틸 또는 프로필 p-하이드록시벤조에이트 또는 소르브산); 습윤제, 예컨대 레시틴; 및, 필요에 따라, 향미제 또는 착색제를 함유할 수 있다.
- [0285] 본 발명의 활성제는 또한 비경구 경로로 투여될 수 있다. 예를 들어, 조성물은 직장 투여용으로 좌제로서 제형화될 수 있다. 정맥내, 근육내, 복강내, 또는 피하 경로를 비롯한 비경구적 사용의 경우, 본 발명의 화합물은 적절한 pH 및 등장성이 되도록 완충된, 살균 수용액 또는 현탁액이나, 비경구용으로 허용가능한 오일로 제공될 수 있다. 적절한 수성 비히클은 링거액 및 등장 식염수를 포함한다. 그러한 형태는 앰플 또는 일회용 주사 기구와 같은 단위-용량 형태, 적절한 용량을 꺼낼 수 있는 바이알과 같은 다회-용량 형태, 또는 주사가 가능한 제형을 제조하는 데 사용될 수 있는 고체 형태나 예비-농축물(pre-concentrate)로 제공될 것이다. 예시적인 주입량은 수분 내지 수일간의 기간에 걸쳐서 약제학적 담체와 혼합되는 화합물이 약 1 내지 1000 $\mu\text{g/kg/min}$ 의 범위일 수 있다.
- [0286] 국소 투여의 경우, 화합물은 비히클에 대하여 약 0.1% 내지 약 10%의 약물의 농도로 약제학적 담체와 혼합될 수 있다. 본 발명의 화합물을 투여하는 다른 방식은 경피 전달에 영향을 주기 위해 패치 제형을 이용할 수 있다.
- [0287] 대안적으로, 본 발명의 화합물은 본 발명의 방법에서, 예를 들어 적절한 담체를 또한 포함하는 분무 제형으로 비강 또는 경구 경로를 통하여 흡입에 의해 투여될 수 있다.
- [0288] 이제, 본 발명의 방법에 유용한 예시적인 화합물을 하기의 이들의 일반적 제조를 위한 예시적인 합성 반응 도식 및 후술하는 특정 실시예를 참조하여 설명할 것이다. 당해 기술분야의 숙련가는 본원의 각종 화합물을 얻기 위해, 최종적으로 원하는 치환기가 필요에 따라 보호되거나 보호되지 않고서 반응 도식을 통해 가지게 되어, 원하는 생성물을 얻도록 출발물질이 적절히 선택될 수 있음을 인지할 것이다. 대안적으로, 최종적으로 원하는 치환기 대신에, 반응 도식을 통해 가질 수 있으며, 필요에 따라 원하는 치환기로 치환될 수 있는 적절한 기를 사용하는 것이 필요하거나 바람직할 수 있다. 달리 규정하지 않는 한, 변수는 화학식 (I)과 관련하여 상기에 정의한 바와 같다. 반응은 용매의 용점과 환류 온도 사이에서, 바람직하게는 0°C 내지 용매의 환류 온도에서 실시될 수 있다. 반응물은 통상적인 가열 또는 마이크로파 가열을 사용하여 가열될 수 있다. 반응은 용매의 통상적인 환류 온도를 초과하여 밀폐된 압력 용기에서 행해질 수 있다.



- [0289] 구조 , 즉, 화학식 $(R^1R^2A)CO_2H$ 의 예시적인 중간체의 합성은 하기 반응 도식 1 내지 6에 나타나며, 하기 실시예 섹션 (중간체 A-1 내지 A-71)에도 나타난다.

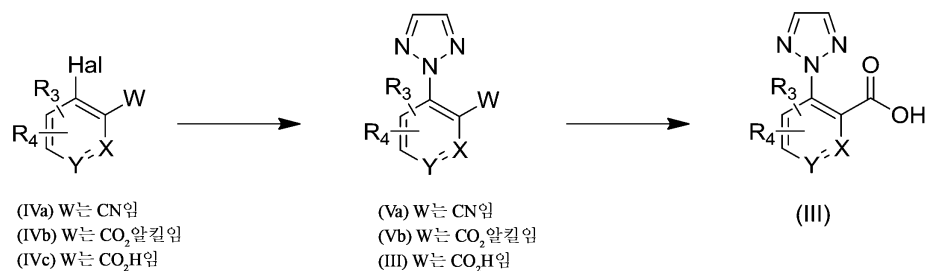
- [0290] [반응 도식 1]



- [0291]
- [0292] 화학식 (IIIa) 및 (IIIb)의 중간 화합물은 R_3 , R_4 가 상기와 같이 화학식 (IA)에 정의되어 있거나, R_3 가 H이고, R_4 가 상기와 같이 화학식 I의 R_2 와 유사하며, X 및 Y가 C 및 N으로부터 독립적으로 선택되는, 시판용 또는 합성적으로 입수가 용이한 화학식 (A)의 화합물로부터 반응 도식 1에 개요된 바와 같이 제조될 수 있다. 화학식 (IIa) 및 (IIb)의 화합물은 약 60°C 내지 약 100°C의 범위의 온도에서 DMF 또는 다이옥산 중에서 K_2CO_3 의 존재 하에 화학식 (A)의 화합물을 시판용 1,2,3-트리아졸과 반응시켜 얻어진다. 화학식 (IIIa) 및 (IIIb)의 화합물은 80°C 내지 100°C의 범위의 온도에서 용매, 예컨대 EtOH 중에서 염기, 예컨대 NaOH의 존재 하에 화학식 (II)의 화합물을 반응시켜 얻어진다. 당업자는 1,2,3-트리아졸이 2H-[1,2,3]트리아졸 및 1H-[1,2,3]트리아졸로서 정의되는 2개의 호변 이성질체로 존재할 수 있으므로, (IIIa) 및 (IIIb)의 생성의 주요인인 것을 인식

할 것이다.

[0293] [반응 도식 2]

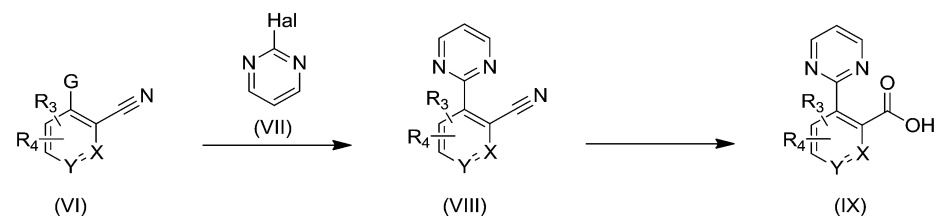


[0294]

[0295]

화학식 (III)의 중간 화합물은 시판용 또는 합성적으로 입수가 용이한 화학식 (IV_{a-c})의 화합물로부터 반응 도식 2에 개요된 바와 같이 제조될 수 있다. 화학식 (III), (Va) 및 (Vb)의 화합물은 Hal이 -Br 또는 -I이고; W가 CO₂H, CO₂알킬 또는 CN이며, R₃ 및 R₄가 -H, 할로, C₁₋₄알킬, -C₁₋₄알콕시이고, R₃ 및 R₄가 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 6원 아릴 또는 6원 헤테로아릴 고리를 형성하거나, R₃가 H이고, R₄가 상기와 같이 화학식 I의 R₂와 유사하며, X 및 Y가 C 및 N으로부터 독립적으로 선택되는 화학식 (IVa), (IVb) 및 (IVc)의 화합물을 약 60℃ 내지 약 120℃의 범위의 온도에서 예를 들어, DMF 또는 다이옥산 중에서 예를 들어, 요오드화구리(I), Cs₂CO₃ 및 트랜스-N,N'-다이메틸-1,2-사이클로헥산다이아민의 존재 하에, 시판용 1,2,3-트리아아졸과 반응시켜 얻어진다. 화학식 (IVc)의 화합물은 용매, 예컨대 DMF 중에서 염기, 예컨대 K₂CO₃의 존재 하에 예를 들어, 요오드화알킬로 처리하여 대응하는 에스테르 (Vb)로 전환될 수 있다. 화학식 (III)의 화합물은 약 80℃ 내지 약 100℃의 범위의 온도에서 용매, 예컨대 EtOH 중에서 염기, 예컨대 NaOH의 존재 하에 화학식 (Va) 및 (Vb)의 화합물을 반응시켜 얻어진다. 당업자는 1,2,3-트리아아졸이 2H-[1,2,3]트리아아졸 및 1H-[1,2,3]트리아아졸로서 정의되는 2개의 호변 이성질체로 존재할 수 있으므로, 화학식 (Va), (Vb) 및 (III)의 화합물도 N1 연결 변형체 (구조는 나타내지 않음)로서 존재할 수 있음을 인식할 것이다. (Va) 및 (Vb)의 헤테로사이클이 트리아아졸로 한정되지 않으며, 임의의 다른 적절한 헤테로사이클일 수 있음을 이해할 것이다.

[0296] [반응 도식 3]

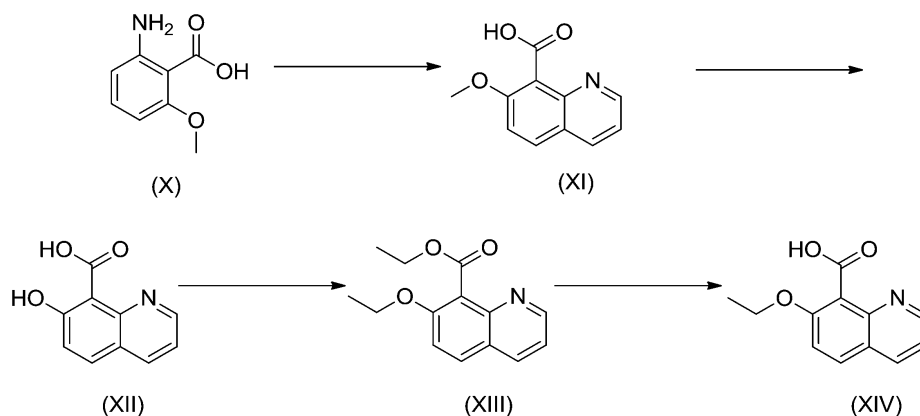


[0297]

[0298]

화합물 (IX)의 중간 화합물은 이 경우에, R₃, R₄가 상기 화학식 IA에서와 같이 정의되거나, R₃가 H이고, R₄가 상기 Y와 같이 화학식 I의 R₂와 유사하며, X 및 Y가 C 및 N으로부터 독립적으로 선택되고, G가 SnBu₃ 또는 4,4,5,5-테트라메틸-1,다이옥사보롤란이며, Hal이 Cl 또는 Br, 바람직하게는 Br인, 시판용 또는 합성적으로 입수가 용이한 화학식 (VI)의 화합물로부터 반응 도식 3에 개요된 바와 같이 제조된다. 화학식 (VIII)의 화합물은 약 60℃ 내지 약 90℃의 범위의 온도에서 용매, 예컨대 2-MeTHF 또는 THF 중에서 촉매, 예컨대 1,1'-비스(다이-tert-부틸포스포노)페로센 팔라듐 다이클로라이드 및 염기, 예컨대 Na₂CO₃의 존재 하에 화학식 (VI)의 화합물을 시판용 (VII)과 반응시켜 얻어진다. 화학식 (IX)의 화합물은 약 80℃ 내지 약 100℃의 범위의 온도에서 용매, 예컨대 MeOH 중에서 염기, 예컨대 NaOH, 또는 약 80 내지 약 100℃의 범위의 온도에서 용매, 예컨대 H₂O 중에서 산, 예컨대 H₂SO₄의 존재 하에 화학식 (VIII)의 화합물을 반응시켜 얻어진다. (VII)의 헤테로사이클이 피리미딘으로 한정되지 않으며, 임의의 다른 적절한 헤테로사이클일 수 있음을 이해할 것이다.

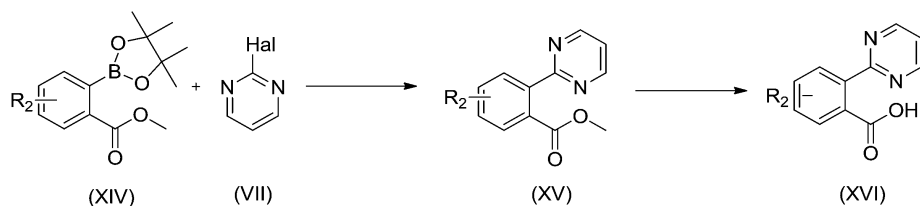
[0299] [반응 도식 4]



[0300]

[0301] 중간 화합물 (XIV)은 시판용 화합물 (X)로부터 반응 도식 4에 개요된 바와 같이 제조된다. 화합물 (XI)은 마이크로파 반응기에서 약 200℃의 온도에서 용매, 예컨대 1,4 다이옥산 중에서 화합물 (X)을 시판용 아크롤레인과 반응시켜 얻어진다. 화합물 (XII)은 화합물 (XI)로부터, 약 90℃의 온도에서 용매, 예컨대 톨루엔 중에서 산, 예컨대 HBr로 처리하여 제조될 수 있다. 화합물 (XIII)은 약 45℃ 내지 약 65℃의 범위의 온도에서 용매, 예컨대 DMF 중에서 화합물 (XII)을 시판용 요오도에탄 및 염기, 예컨대 K₂CO₃로 처리하여 얻어질 수 있다. 화합물 (XIV)은 약 80℃ 내지 약 100℃의 범위의 온도에서 용매, 예컨대 MeOH 중에서 화합물 (XIII)을 염기, 예컨대 NaOH로 처리하여 얻어진다.

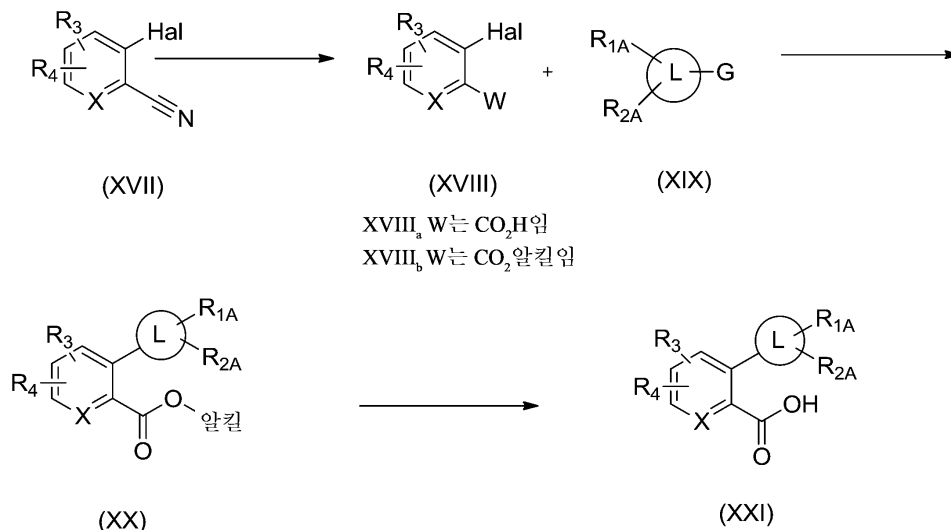
[0302] [반응 도식 5]



[0303]

[0304] 화학식 (XVI)의 중간 화합물은 R₂가 -H, -C₁₋₄알킬 또는 -C₁₋₄알콕시이거나; R₂가 -H, 할로, -C₁₋₄알킬 또는 -C₁₋₄알콕시인 시판용 또는 합성적으로 입수가 용이한 화학식 (XIV)의 화합물로부터 반응 도식 5에 개요된 바와 같이 제조된다. 화학식 (XV)의 화합물은 75℃ 내지 150℃의 범위의 온도에서 용매, 예컨대 2-MeTHF 중에서 촉매, 예컨대 Pd(dppf)Cl₂ 및 염기, 예컨대 Na₂CO₃의 존재 하에 화학식 (XIV)의 화합물을 시판용 (VII)과 반응시켜 얻어진다. 화학식 (XVI)의 화합물은 약 80℃ 내지 약 100℃의 범위의 온도에서 용매, 예컨대 MeOH 중에서 염기, 예컨대 NaOH의 존재 하에 화학식 (XV)의 화합물을 반응시켜 얻어진다.

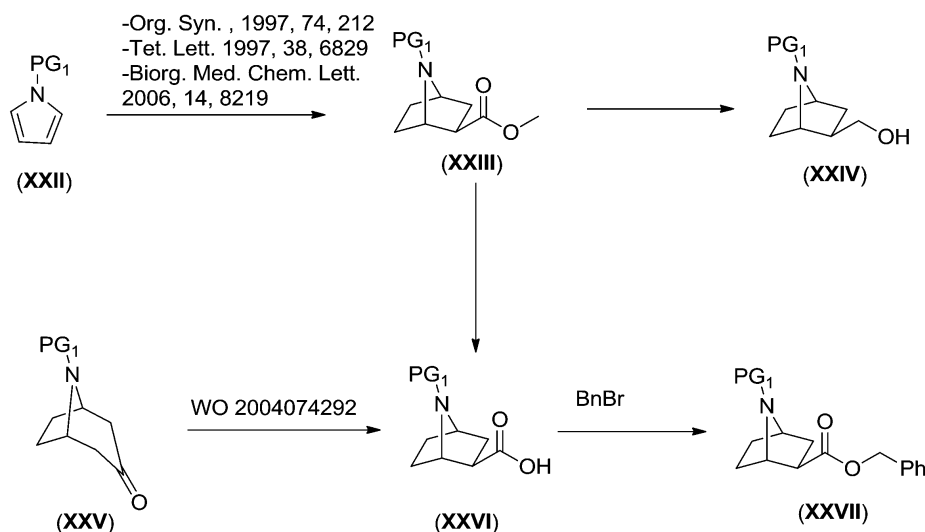
[0305] [반응 도식 6]



[0306]

[0307] 화학식 (XXI)의 중간 화합물은 Hal이 Br 또는 I이고; R₃가 H이며, R₄가 상기와 같이 화학식 I의 R₂와 유사하고, X 및 Y가 C 및 N으로부터 독립적으로 선택되는, 시판용 또는 합성적으로 입수가 용이한 화학식 (XVII)의 화합물로부터 반응 도식 6에 개요된 바와 같이 제조될 수 있다. 화학식 (XVIIa)의 화합물은 용매, 예컨대 MeOH 중에서 염화티오닐로 처리하여 대응하는 에스테르 (XVIIb)로 전환될 수 있다. 화학식 (XX)의 화합물은 화학식 (XVIIb)의 화합물을 100℃ 내지 150℃의 범위의 온도에서 용매, 예컨대 DME와 H₂O의 혼합물 중에서 촉매, 예컨대 Pd(Ph₃P)₄ 및 염기, 예컨대 Na₂CO₃의 존재 하에, L이 헤테로사이클, 예컨대 피라졸, 피리딘 또는 옥사졸이고; G가 SnBu₃ 또는 4,4,5,5 테트라메틸-1,다이옥사보롤란이며, R_{1A} 및 R_{2A}가 -H, -알킬 또는 -알콕시이거나; R_{1A} 및 R_{2A}가 -H, 할로, -C₁₋₄알킬 또는 -C₁₋₄알콕시인 시판용 화학식 (XIX)의 화합물과 반응시켜 얻어진다. 화학식 (XXI)의 화합물은 약 80℃ 내지 약 100℃의 범위의 온도에서 용매, 예컨대 MeOH 중에서 염기, 예컨대 NaOH의 존재 하에 화학식 (XX)의 화합물을 반응시켜 얻어진다.

[0308] [반응 도식 7]

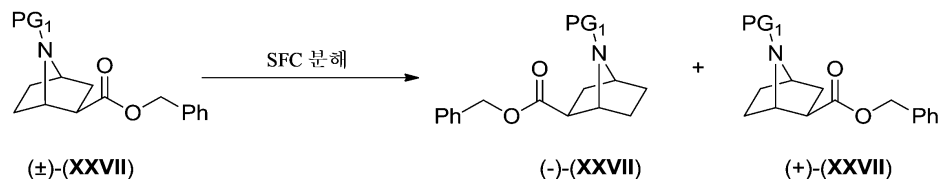


[0309]

[0310] 화학식 (XXIV) 및 (XXVII)의 중간 화합물은 시판용 또는 합성적으로 입수가 용이한 화학식 (XXII) 또는 (XXV)의 화합물로부터 반응 도식 7에 개요된 바와 같이 용이하게 제조된다. 화학식 (XXIII)의 화합물은 반응 도식 7에 언급된 참조문헌에 기재된 바와 같이 화학식 (XXII)의 화합물로부터 얻어질 수 있다. 화학식 (XXIV)의 화합물은 화학식 (XXIII)의 화합물로부터, 약 0℃ 내지 약 70℃의 범위의 온도에서 용매, 예컨대 THF 또는 다이에틸 에테르 중에서 환원제, 예컨대 Dibal-H, LiAlH₄ 또는 LiBH₄로 처리하여 얻어질 수 있다. 화학식 (XXVI)의 화합물은 화학식 (XXIII)의 화합물로부터, 용매, 예컨대 물, 메탄올 또는 THF 중에서 염기, 예컨대 수산화나트륨,

수산화칼륨 및 수산화리튬 수용액으로 처리하여 얻어질 수 있다. 화학식 (XXVI)의 화합물도 WO 2004074292에 기재된 절차를 이용하여, 화학식 (XXV)의 화합물로부터 얻어질 수 있다.

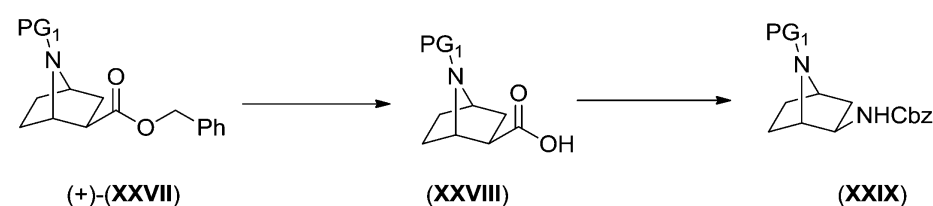
[0311] [반응 도식 8]



[0312]

[0313] 반응 도식 8을 참조하면, PG₁이 Boc 보호기인 경우, 화학식 (±)-(XXVII)의 화합물은 이동상으로서 80% CO₂/20% *i*PrOH를 사용한 키랄 SFC (키랄팩 (키랄PAK) IC 5 μM 250 X 20mm) 컬럼 상에서 SFC 크로마토그래피를 이용하여 화학식 (+)-(XXVII) 및 (-)-(XXVII)의 개별 거울상 이성질체로 분해되었다.

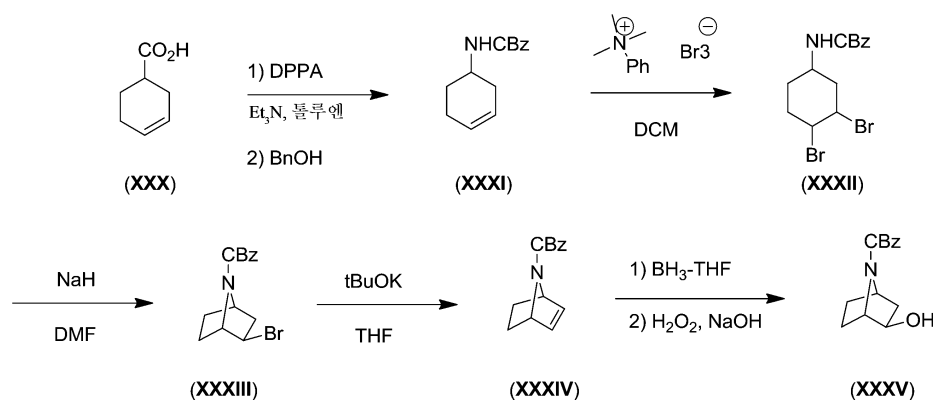
[0314] [반응 도식 9]



[0315]

[0316] 반응 도식 9를 참조하면, PG₁이 Boc 보호기인 경우, 화학식 (XXVIII)의 화합물은 화학식 (+)-(XXIX)의 화합물로 제조된다. 화학식 (XXVIII)의 화합물은 화학식 (+)-(XXVII)의 화합물로부터, 수소 분위기 하에 용매, 예컨대 AcOH, MeOH 또는 EtOH 중에서 금속 촉매, 예컨대 PtO₂, Pd/C 또는 Pd(OH)₂로 처리하여 용이하게 제조된다. 화학식 (XXIX)의 화합물은 화학식 (XXVIII)의 화합물로부터, 약 0℃ 내지 약 100℃의 범위의 온도, 바람직하게는 약 65℃에서 약 1 내지 8시간 동안 용매, 예컨대 톨루엔 중에서 DPPA 및 TEA와의 반응에 의해 용이하게 제조된다. 그 다음에 BnOH를 첨가하여, 화학식 (XXIX)의 화합물을 제조한다.

[0317] [반응 도식 10]

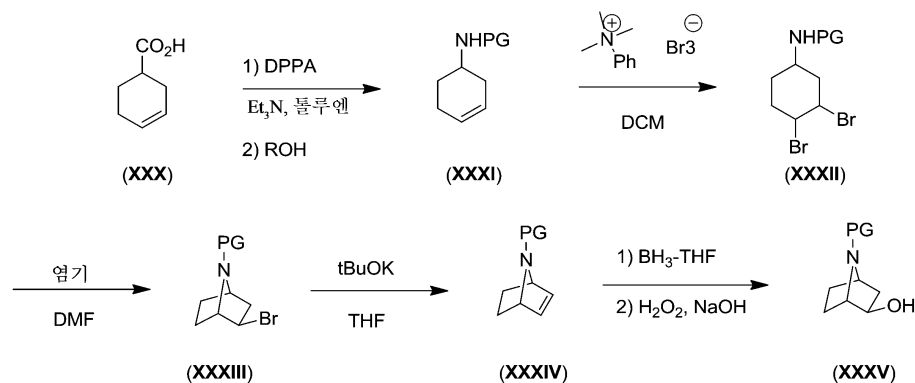


[0318]

[0319] 반응 도식 10에 따라, 화합물 (XXXI)은 화합물 (XXX)을 예를 들어, 약 0℃ 내지 약 100℃의 범위의 온도, 바람직하게는 약 65℃에서 약 1 내지 8시간 동안, 바람직하게는 약 4시간 동안 용매, 예컨대 톨루엔 중에서 DPPA 및 TEA와 반응시켜 얻어진다. 그 다음에, 벤질 알코올 (BnOH)을 첨가하여, 화학식 (XXXI)의 화합물을 얻는다. 화합물 (XXXII)은 화합물 (XXXI)로부터, 약 0℃ 내지 약 23℃의 범위의 온도, 바람직하게는 약 0℃에서 2 내지 6시간 동안, 바람직하게는 약 4시간 동안 트라이메틸페닐 암모늄 트라이브로마이드와 반응시켜 얻어진다. 화합물 (XXXIII)은 화합물 (XXXII)로부터, 용매, 예컨대 DMF 중에서 염기, 바람직하게는 NaH로 처리하여 얻어진다. 화합물 (XXXIV)은 화합물 (XXXIII)로부터, 2 내지 24시간의 범위의 기간 동안에 용매, 예컨대 THF 중에서 HBr을 tBuOK로 제거하여 얻어진다. 화합물 (XXXV)은 화합물 (XXXIV)로부터, 화합물 (XXXIV)을 약 0℃ 내지 약 23℃의 범위의 온도에서, 바람직하게는 약 23℃에서 2 내지 12시간, 바람직하게는 약 2시간 동안 용매, 예컨대 THF 중에서 보란과 처리한 후에, 예를 들어, 염기, 예컨대 수산화나트륨의 존재 하에 과산화수소와 반응시킴으로써 수

소화 붕소 첨가 산화 반응 (hydroboration oxidation)에 의해 얻어진다. 당업자에게 공지된 다른 질소 보호기 도 본원에 제시된 실시 형태의 범위 내에서 고려된다.

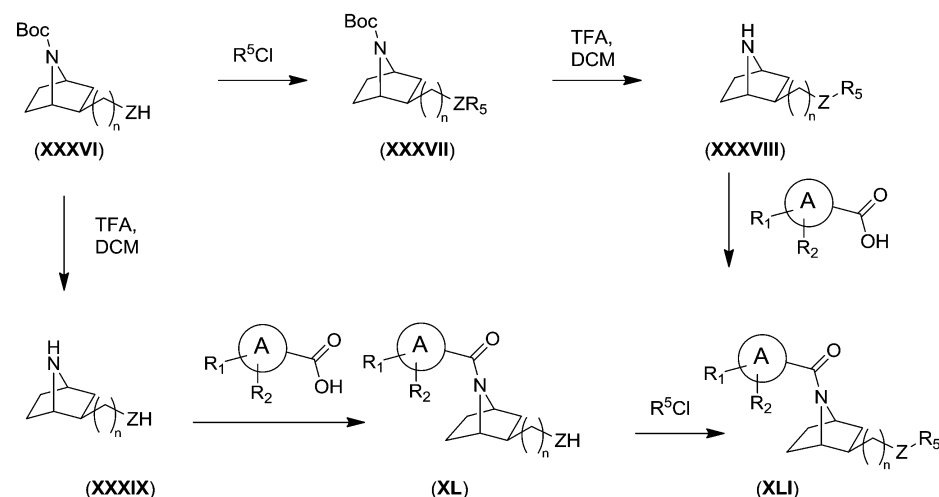
[0320] [반응 도식 10-A]



[0321]

[0322] 반응 도식 10의 특정 변형이 상기 반응 도식 10-A에 기재되어 있다. 화합물 (XXXI)의 보호기가 예를 들어, 다른 적절한 알코올을 첨가함으로써 반응 도식 10-A에 나타난 바와 같이 변경될 수 있음을 이해할 것이다. 알코올, 예컨대 BnOH 또는 바람직하게는 tBuOH를 첨가하여, 화학식 (XXXI)의 화합물을 얻는다. 게다가, 화학식 (XXXI)의 화합물의 보호기는 예를 들어, BOC로부터 TFA로 표준 방법을 이용하여 교환될 수 있다. 또한 화합물 (XXXII)에서 (XXXIII)로의 전환에 사용되는 염기가 반응 도식 10-A에 나타난 바와 같이 변경될 수 있음을 이해할 것이다. 화합물 (XXXIII)은 화합물 (XXXII)로부터, 보호기의 존재 유무에 관계없이 약 0℃ 내지 약 100℃의 범위의 온도에서 용매, 예컨대 DMF 또는 바람직하게는 톨루엔 중에서 염기, 예컨대 NaH 또는 바람직하게는 K₂CO₃로 처리하여 얻어진다. 게다가, 보호기 및/또는 염기 및/또는 용매 및/또는 반응 온도의 선택은 반응 기질에 따라 변경될 것이며, 모든 이러한 변경은 본원에 제공된 실시 형태의 범위 내에서 고려된다.

[0323] [반응 도식 11]



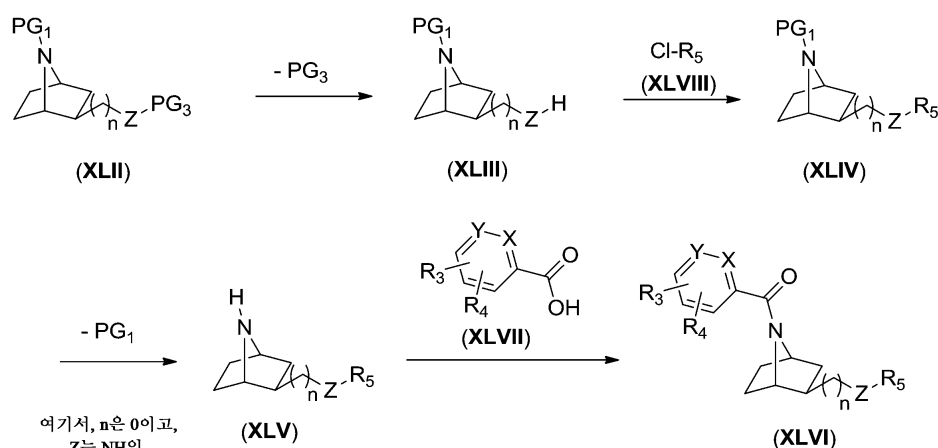
[0324]

[0325] 반응 도식 11을 참조하면, 당업자는 화학식 (XLI)의 화합물이 화학식 (XXXVI)의 화합물로부터 경로를 모아서 얻어질 수 있음을 인지할 것이다. 하나의 순서에서, 화학식 (XXXVII)의 화합물은 화학식 (XXXVI)의 화합물을, R⁵가 임의로 치환된 피리딜, 피리미딜, 피라지닐, 피리다지닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 피라졸릴, 벤즈옥사졸릴, 이미다조피라지닐, 트리아아졸로피라지닐인 R⁵Cl로 처리하여 얻어진다. 시판용 또는 합성적으로 입수가 용이한 적절히 치환된 화학식 R⁵Cl의 헤테로아릴 화합물은 실온 내지 용매의 환류 온도의 온도에서 용매, 예컨대 DMF, 다이클로로메탄, THF 등 중에서 적절히 선택된 삼차 유기 또는 무기 염기, 예컨대 NaH, Cs₂CO₃, K₂CO₃, TEA, iPr₂NEt 등의 존재 하에 화학식 (XXXVI)의 화합물과 반응시킨다. 바람직한 실시 형태에서, 염기는 NaH이고, 용매는 DMF이다. 화학식 (XXXVII)의 화합물의 *tert*-부틸카르바메이트 (Boc)의 제거는 당업자에게 공지된 방법, 예를 들어 용매, 예컨대 CH₃OH, 다이옥산 또는 CH₂Cl₂ 중에서 HCl, TFA 또는 *p*-톨루엔설폰산을 사용하여 달성된다.

다. 바람직한 실시 형태에서, 화학식 (XXXVII)의 화합물은 DCM 중에서의 TFA 또는 HCl로 처리하여, 화학식 (XXXVIII)의 화합물을 얻는다. 화학식 (XLI)의 화합물은 화학식 (XXXVIII)의 화합물을 (R^1R^2A)CO₂H (여기서, R^1 은 H, 알킬, 알콕시, 하이드록시알킬렌, OH, 할로, 페닐, 트리아졸릴, 옥사졸릴, 아이속사졸릴, 피리딜, 피리미딜, 피라지닐, 피리다지닐, 피페라지닐, 피라졸릴, 옥사다이하졸릴, 피롤리디닐, 티오펜릴, 모로폴리닐 또는 다이알킬아미노이고, R^2 는 H, 알킬, 알콕시 또는 할로이다)로 처리하여 얻어진다. 시판용 또는 합성적으로 입수가 용이한 적절히 치환된 화학식 (R^1R^2A)CO₂H의 카르복실산 화합물은 당업자에게 공지된 amid 커플링 방법에, 예를 들어 용매, 예컨대 THF, DCM 또는 DMF 중에서 CDI, EDCI, HATU 또는 T3P를 사용하여 화학식 (XXXVIII)의 화합물과 배합된다. 바람직한 실시 형태에서, 화학식 (XXXVIII)의 화합물과 (R^1R^2A)CO₂H는 주위 온도에서 DMF 중에서 HOBT의 존재 하에 EDCI로 처리하여, 화학식 (XLI)의 화합물을 얻는다. 당업자는 화학식 (XLI)의 화합물도 화학식 (XL)의 화합물로부터 얻어질 수 있음을 인지할 것이다. 화학식 (XXXVI)의 화합물의 *tert*-부틸카르바메이트 (Boc)의 제거는 당업자에게 공지된 방법, 예를 들어 용매, 예컨대 CH₃OH, 다이옥산 또는 CH₂Cl₂ 중에서 HCl, TFA 또는 *p*-톨루엔설폰산을 사용하여 달성된다. 바람직한 실시 형태에서, 화학식 (XXXVI)의 화합물은 DCM 중에서의 TFA 또는 HCl로 처리하여, 화학식 (XXXIX)의 화합물을 얻는다. 화학식 (XL)의 화합물은 화학식 (XXXIX)의 화합물을 (R^1R^2A)CO₂H로 처리하여 얻어진다. 시판용 또는 합성적으로 입수가 용이한 적절히 치환된 화학식 (R^1R^2A)CO₂H의 카르복실산 화합물은 당업자에게 공지된 amid 커플링 방법에, 예를 들어 용매, 예컨대 THF, DCM 또는 DMF 중에서 CDI, EDCI, HATU 또는 T3P를 사용하여 화학식 (XXXIX)의 화합물과 배합된다. 바람직한 실시 형태에서, 화학식 (XXXIX)의 화합물과 (R^1R^2A)CO₂H는 주위 온도에서 DMF 중에서 HOBT의 존재 하에 EDCI로 처리하여, 화학식 (XL)의 화합물을 얻는다. 화학식 (XLI)의 화합물은 화학식 (XL)의 화합물을 R^5Cl 로 처리하여 얻어진다. 시판용 또는 합성적으로 입수가 용이한 적절히 치환된 화학식 R^5Cl 의 헤테로아릴 화합물은 실온 내지 용매의 환류 온도의 온도에서 용매, 예컨대 DMF, 다이클로로메탄, THF 등 중에서 적절히 선택된 삼차 유기 또는 무기 염기, 예컨대 NaH, Cs₂CO₃, K₂CO₃, TEA, iPr₂NEt 등의 존재 하에 화학식 (XL)의 화합물과 반응시킨다. 바람직한 실시 형태에서, 화학식 (XLI)의 화합물을 제공하기 위해 염기는 NaH이고, 용매는 DMF이다.

[0326]

[반응 도식 12]



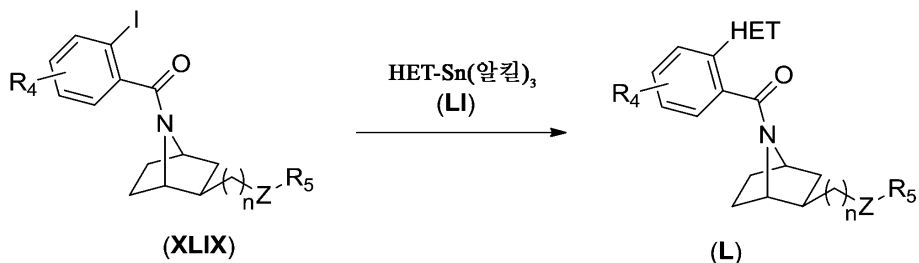
[0327]

[0328]

반응 도식 12를 참조하면, 화학식 (XLVI)의 화합물은 PG_1 이 Boc이고, PG_3 가 Cbz이며, Z 가 O 또는 NH이고, n 이 0 또는 1인 화학식 (XLII)의 화합물로부터 합성되었다. 화학식 (XLII)의 화합물이 예를 들어, 용매, 예컨대 EtOH 중에서 H₂의 분위기 하에 Pd 촉매, 예컨대 습윤 10 wt% Pd/C (데구사 (Degussa))로 처리될 때에 PG_3 가 제거되어, 화학식 (XLIII)의 화합물이 얻어졌다. 화학식 (XLIV)의 화합물은 화학식 (XLIII)의 화합물로부터, 약 70℃의 온도에서 적절한 용매, 예컨대 DMSO 또는 DMF 중에서 염기, 예컨대 K₂CO₃의 존재 하에 화학식 (XLVIII)의 화합물을 사용하여 얻어졌다. 화학식 (XLIV)의 화합물은 또한 화학식 (XLIII) 및 (XLVIII)의 화합물이 약 70℃의 온도에서 용매, 예컨대 톨루엔 중에서 Pd 촉매, 예컨대 Pd(OAc)₂, 리간드, 예컨대 라세미체

BINAP, 염기, 예컨대 나트륨 tert-부톡사이드로 처리될 때에 얻어질 수 있었다. 화학식 (XLV)의 화합물은 화학식 (XLIV)의 화합물로부터, 실온에서 적절한 용매, 예컨대 EtOAc 또는 DCM 중에서 산, 예컨대 HCl로 처리될 때에 얻어졌다. 화학식 (XLVI)의 화합물은 화학식 (XLV)의 화합물로부터, 실온 내지 약 45℃의 범위의 온도에서 펩티드 커플링 시약, 예컨대 HATU 또는 T3P, 염기, 예컨대 DIPEA의 존재 하에 적절한 용매, 예컨대 DMF 또는 DCM 중에서 화학식 (XLVII)의 화합물을 사용하여 얻어졌다.

[0329] [반응 도식 13]



[0330]

[0331] 반응 도식 13을 참조하면, R₄가 상기 화학식 I의 R₂와 유사한 화학식 (L)의 화합물은 화학식 (XLIX)의 화합물로부터, 약 120℃ 내지 약 150℃의 범위의 온도에서 Pd 촉매, 예컨대 Pd(PPh₃)₄, 첨가제 또는 촉매, 예컨대 요오드화구리의 존재 하에 용매, 예컨대 DME 중에서 화학식 (LI)의 화합물을 사용하여 얻어졌다.

[0332] 한 그룹의 실시 형태에서, 하기 실시예 섹션에 나타난 구조 및 명칭을 갖는 실시예 1 내지 482의 화학식 I의 화합물이 본원에 제공된다. 다른 그룹의 실시 형태에서, 하기 실시예 섹션에 나타난 구조 및 명칭을 갖는 실시예 1 내지 367의 화학식 I의 화합물이 본원에 제공된다. 또 다른 실시 형태에서, 하기 실시예 섹션에 나타난 구조 및 명칭을 갖는 실시예 368 내지 482의 화학식 I의 화합물이 본원에 제공된다. 추가의 실시 형태에서, 하기 실시예 섹션에 나타난 구조 및 명칭을 갖는 실시예 483 내지 495의 화학식 IA의 화합물이 본원에 제공된다. 한 그룹의 실시 형태에서, 하기 표 2에 나타난 구조 및 명칭을 갖는 화학식 I의 화합물이 본원에 제공된다.

[0333] 실시예

[0334]

약어

용어	두문자어
아세트산	HOAc
아세토니트릴	ACN
겔보기	app
수성	aq
기압	atm
2-(1H-9-아조벤조트리아아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸아미늄 헥사플루오로포스페이트	HATU
O-(벤조트리아아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 n 헥사플루오로포스페이트	HBTU
1-에틸-3-(3-다이메틸아미노프로필)카르보다이이미드	EDCI
하이드록시벤조트리아아졸	HOBt
벤질	Bn
2,2'-비스(다이페닐포스포노)-1,1'-바이나프탈렌	BINAP
[1,1'-비스(다이-tert-부틸포스포노)페로센]다이클로로팔라듐(II)	PdCl ₂ (dtbpf)
브로드	br
tert-부틸카르바모일	Boc/Boc
다이클로로메탄	DCM
다이아이소프로필에틸아민	DIPEA
1,2-다이메톡시에탄	DME
N,N-다이메틸포름아미드	DMF
다이메틸설폭사이드	DMSO
이중선	d
전기분무 이온화 (electrospray ionization)	ESI
거울상 이성질체 과잉률	ee
에탄올	EtOH
아세트산에틸	EtOAc 또는 EA
그램	g
헤르츠	Hz
고압 액체 크로마토그래피	HPLC
시간	h
액체 크로마토그래피 및 질량 분석	LCMS
질량 분석	MS
질량 대 전하비	m/z
메탄올	MeOH
마이크로리터	μL
밀리그램	mg
밀리리터	mL
밀리몰	mmol
분	min
몰	M
다중선	m

[0335]

용어	두문자어
노르말	N
핵자기 공명	NMR
탄소상 팔라듐	Pd/C
탄소상 수산화팔라듐	Pd(OH) ₂ /C
백만분율	ppm
페닐	Ph
프로필포스폰산 무수물	T3P
체류 시간	R _t
실온	rt
사중선	q
단일선	s
초임계 유체 크로마토그래피	SFC
온도	T
박층 크로마토그래피	TLC
~ 회	X
트라이에틸아민	TEA
트라이플루오로아세트산	TFA
삼중선	t
다이페닐포스포릴 아지드	DPPA
다이아이소프로필 아조다이카복실레이트	DIAD

[0336]

[0337]

화학:

[0338]

하기 실시예에 기재된 화합물 및 대응하는 분석 데이터를 얻는데 있어서, 달리 지시하지 않는 한, 하기 실험 및 분석 프로토콜을 행하였다.

[0339]

달리 언급하지 않는 한, 반응 혼합물을 질소 분위기하에 실온 (rt)에서 자석 교반하였다. 용액을 "건조시키는" 경우, 이를 일반적으로 건조제, 예컨대 Na₂SO₄ 또는 MgSO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 혼합물, 용액 및 추출물을 "농축시키는" 경우에는, 이를 전형적으로 감압 하에 회전 증발기에서 농축시켰다. 마이크로파 조사 조건 하에서의 반응을 바이오티지 이니시에이터 (Biotage Initiator) 또는 CEM 디스커버 (Discover) 장치에서 행하였다.

[0340]

용점 측정은 FP62 또는 MP50 장치 (Mettler-Toledo)의 개방 모세관에서 행하였다. 용점은 10°C/min의 온도 구배를 이용하여 측정하였다. 최고 온도는 300°C이었다. 용점은 디지털 디스플레이로부터 읽었다.

[0341]

순상 플래시 컬럼 크로마토그래피 (FCC)는 표시된 용매로 용리하면서, 프리패키지된 카트리지를 사용한 실리카 겔 (SiO₂) 상에서 행하였다.

[0342]

화합물을 "분취용 (Prep) HPLC"로 정제하는 경우, 사용된 방법은 하기 중 어느 하나이었다:

[0343]

분취용 역상 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC)는 엑스테라 프랩 (Xterra Prep) RP₁₈ (5 μm, 30 × 100 mm, 또는 50 × 150 mm) 컬럼, 12 내지 18분간에 걸친 10 내지 99% 아세트니트릴/물 (20 mM NH₄OH)의 구배, 및 30 mL/min의 유량을 갖는 Gilson HPLC에서 행하였음;

[0344]

분취용 역상 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC)는 엑스브리지 (XBridge) C18 컬럼 (5 μm, 30 × 100 mm), 20 mM NH₄OH 중의 5% ACN (2분간 유지), 그 다음에 15분간에 걸친 5 내지 99% ACN의 구배, 99% ACN에서 5분간 유지의 이동상, 및 40 mL/min의 유량을 갖는 애질런트 (Agilent) 1100 시리즈 (Series) HPLC에서 행하였음;

[0345]

분취용 역상 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC)는 엑스브리지 C18 컬럼 (5 μm, 50 × 100 mm), 20 mM NH₄OH 중의 5% ACN (2분간 유지), 그 다음에 15분간에 걸친 5 내지 99% ACN의 구배, 99% ACN에서 5분간 유지의 이동상, 및 80 mL/min의 유량을 갖는 애질런트 1100 시리즈 HPLC에서 행하였음; 또는

[0346]

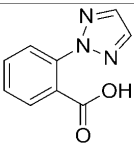
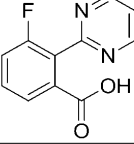
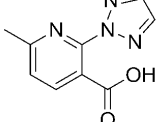
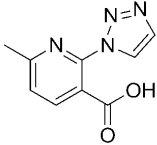
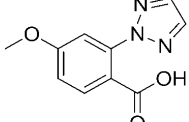
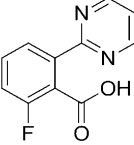
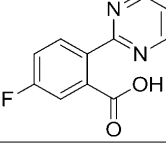
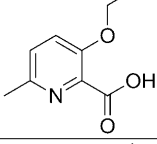
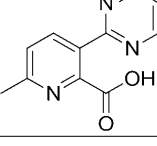
분취용 역상 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC)는 엑스테라 프랩 RP₁₈ (5 μm, 30 × 100 mm, 또는 50 × 150 mm) 컬럼, 12 내지 18분간에 걸친 10 내지 99% 아세트니트릴/물 (20 mM NH₄OH)의 구배, 및 30 mL/min의 유량을

갖는 길은 HPLC에서 행하였음.

- [0347] 화합물이 "애질런트 분취용 방법 X"로 정제되는 경우, 사용된 방법은 하기 중 어느 하나이었다:
- [0348] 분취용 역상 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC)는 엑스브리지 C18 OBD 컬럼 (5 μ m, 30 $\times$ 100 mm), 20 mM NH₄OH 중의 5% ACN (2분간 유지), 그 다음에 15분간에 걸친 5 내지 99% ACN의 구배, 그 후에 99% ACN에서 5분간 유지의 이동상, 및 40 mL/min의 유량을 갖는 애질런트 1100 시리즈 HPLC에서 행하였음; 또는
- [0349] 분취용 역상 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC)는 엑스브리지 C18 OBD 컬럼 (5 μ m, 50 $\times$ 100 mm), 20 mM NH₄OH 중의 5% ACN (2분간 유지), 그 다음에 15분간에 걸친 5 내지 99% ACN의 구배, 그 후에 99% ACN에서 5분간 유지의 이동상, 및 80 mL/min의 유량을 갖는 애질런트 1100 시리즈 HPLC에서 행하였음.
- [0350] 분석 크로마토그래피 데이터는 GL 사이언시스 (Sciences)에서 구입한 이너트실 (Inertsil) ODS-3 3 mm 4.6 $\times$ 50 mm 컬럼 (부품 번호 1010L050W046)을 갖는 애질런트 1100 HPLC를 사용하여 획득하였다. 샘플에 대하여, 1.6분간에 걸친 각각 0.05% 트라이플루오로아세트산 (TFA)을 함유하는 수중의 10 내지 99% 아세토니트릴 (ACN), 그 다음에 0.3분간의 99% 아세토니트릴 유지의 구배 프로파일을 이용하여 실시하였다. 유량은 5 mL/min이고, 컬럼 온도는 50°C로 세팅되었다 (방법 A).
- [0351] 질량 스펙트럼 (MS)은 달리 지시되지 않으면, 포지티브 모드로 전기분무 이온화 (ESI)를 사용하여 애질런트 시리즈 1100 MSD 상에서 획득하였다. 계산된 질량은 정확한 질량에 해당한다.
- [0352] 핵 자기 공명 (NMR) 스펙트럼은 브루커 (Bruker) 모델 DRX 분광계 상에서 획득하였다. 하기 ¹H NMR 데이터의 포맷은 다음과 같다: 테트라메틸실란 표준물질로부터의 다운필드 (ppm)로 나타낸 화학적 이동 (다중도, Hz로 나타낸 커플링 상수 J, 적분). 다중도에 대한 정의는 다음과 같다: s = 단일선, d = 이중선, t = 삼중선, q = 사중선, m = 다중선, br = 브로드. 회전 이성질체의 혼합물로서 존재하는 화합물의 경우, 비는 전체가 1이 되도록 나타내는데, 예를 들어 0.80:0.20이다. 대안적으로, ¹H NMR 데이터는 표시된 주요 회전 이성질체에 대해서만 기록될 수 있거나, 데이터는 전체가 1 미만인 되도록 하나 이상의 회전 이성질체에 대하여 기록될 수 있다. 교환성 프로톤을 포함하는 화합물의 경우, 상기 프로톤은 NMR 스펙트럼을 실행하는데 사용되는 용매의 선택 및 용액 중의 화합물의 농도에 따라 NMR 스펙트럼 상에서 가시적일 수도 비가시적일 수도 있음을 이해할 것이다.
- [0353] 화학명은 쉐드로우 울트라 (ChemDraw Ultra) 12.0 (미국 매사추세츠주 캄브리지 소재의 캄브리지소프트 코퍼레이션 (CambridgeSoft Corp.)) 또는 ACD/네임 (Name) 버전 10.01 (어드밴스트 케미스트리 (Advanced Chemistry))를 이용하여 생성하였다.
- [0354] 화합물이 "SFC 크로마토그래피"로 정제되는 경우, 사용된 방법은 하기 중 어느 하나이었다:
- [0355] 보단 (Bodan) 로봇 내에, 그 중 하나가 CO₂를 펌프하도록 광범위하게 개조된 2개의 배리언 (varian) SD-1 펌프 (미국 캘리포니아주 월넛크리크 소재의 버거 인스트루먼트 (Berger instrument)), 특수 펌프 헤드 열교환기, 줄라보 (julabo) FT 401 칠러 (독일 쉘백 소재의 라보르테크닉 게엠베하 (labortechnik GmbH)), 선택 밸브를 갖춘 모델 SCM 2500 상분리기 (버거 인스트루먼트) 및 회수 용기 세트에 구성된 오토프랩 (autoprep) 옵션을 구비한 분취용 APS 1010 시스템 상에서 행해짐. 고압 플로 셀 (flow cell)을 갖춘 모델 크나우어 (Knauer) 2500 UV 검출기 (독일 베를린 소재). 샘플은 5 mL 샘플 루프를 갖는 6포트 주입 밸브 (미국 텍사스주 휴스턴 소재의 발코 (Valco)) 및 모델 YP-300 시린지 펌프 (미국 캘리포니아주 새너제이 소재의 카브로 (cavro))를 사용하여 적용하였음; 또는
- [0356] SFC-PICLAB-PREP 200 (프랑스 아비뇽 소재의 픽 솔루션 (PIC SOLUTION)) 상에서 행해짐. 조절제는 100 mL 펌프 헤드를 구비한 모델 K1800 크나우어 (독일 베를린 소재)를 사용하여 펌프되었음. CO₂는 2개의 레바 (lewa) 펌프 (독일 레온베르크 소재)로 펌프되었음. 펌프 헤드 및 CO₂ 라인의 냉각은 후버 (Huber) 칠러 (오펜부르크 / 독일)에 의해 지지된 코일에 의해 달성되었음. 샘플 주입은 6개의 전환 밸브 (미국 텍사스주 휴스턴 소재의 발코) 및 5 mL 샘플 루프를 사용하여 행해졌음. 시스템은 PLC 오토메이션 시스템으로 관리됨.
- [0357] 실시예 301, 307, 313, 319, 321 내지 367, 396, 464 내지 482, 및 483 내지 495는 합성 반응 도식 및 실시예 섹션에 기재된 방법과 유사한 방법을 이용한 제조에 적합하다.

[0358]

중간체

중간체	명칭	구조	참조
A-1	2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조산		WO 2011/050198 중간체 2 에 따라 제조됨
A-2	3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)벤조산		WO 2011/050198 중간체 50 에 따라 제조됨
A-3	6-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)니코틴산		WO 2011/050198 중간체 70 에 따라 제조됨
A-4	6-메틸-2-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)니코틴산		WO 2011/050198 중간체 71 에 따라 제조됨
A-5	4-메톡시-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조산		WO 2011/050198 중간체 54 에 따라 제조됨
A-6	2-플루오로-6-(피리미딘-2-일)벤조산		WO 2011/050198 중간체 14 에 따라 제조됨
A-7	5-플루오로-2-(피리미딘-2-일)벤조산		WO 2011/050198 중간체 13 에 따라 제조됨
A-8	3-에톡시-6-메틸피콜린산		WO 2010/063663 설명 (description) 39
A-9	6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피콜린산		WO 2010/063663 설명 69

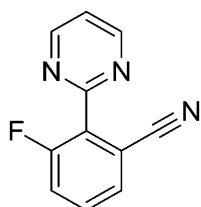
[0359]

중간체	명칭	구조	참조
A-10	5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조산		WO 2011/050198 중간체 1 에 따라 제조됨
A-11	2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조산		WO 2011/050198 중간체 12 에 따라 제조됨
A-12	4-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조산		WO 2011/050198 중간체 4 에 따라 제조됨
A-13	2-메톡시-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조산		2-브로모-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조산을 사용하여 중간체 A-X 와 유사하게 제조됨
A-14	2-메틸-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조산		WO 2011/050198 중간체 82 에 따라 제조됨
A-15	4-메톡시-2-(피리미딘-2-일)벤조산		WO 2011/050198 중간체 88 에 따라 제조됨.
A-16	3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조산		WO 2011/050198 중간체 5 에 따라 제조됨
A-17	3-플루오로-2-(3-메틸-1,2,4-옥사다리아졸-5-일)벤조산		WO 2011/050198 중간체 63 에 따라 제조됨
A-18	5-메톡시-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조산		WO 2011/050198 중간체 10 에 따라 제조됨

[0360]

[0361]

3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)벤조니트릴 (중간체 A-2의 합성에 있어서의 중간체)의 합성



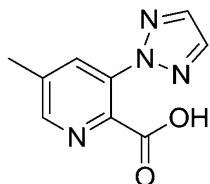
[0362]

[0363]

THF (96 mL) 중의 3-플루오로-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조니트릴 (4.98 g, 19.1 mmol) 및 2-브로모피리미딘 (3.85 g, 23 mmol)의 용액에, Na₂CO₃ (6 g, 57.4 mmol), 이어서 물 (43 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 10분간 N₂로 탈가스하였다. PdCl₂(dtbpf) (374 mg, 0.57 mmol)를 첨가하여, 반응 혼합물을 80℃에서 5시간 동안 교반하였다. 용액을 실온으로 냉각시켜, EtOAc와 물의 혼합물을 첨가하였다. 수층

을 EtOAc로 2회 추출하고, 합한 유기층을 MgSO₄로 건조시켜, 여과하여, 증발시켰다. 잔류물을 최소량의 EtOAc에 용해시킨 다음에, 헥산을 첨가하여, 표제 화합물을 침전시켰다. 고체를 여과하여, 헥산으로 세정하고, 건조시켜, 표제 화합물 (2.46 g, 64%)을 얻었다. MS (ESI) C₁₁H₆FN₃에 대한 질량 계산치, 199.1; m/z 실측치 200.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 9.02 – 8.91 (m, 2H), 7.65 (dt, *J* = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.60 – 7.52 (m, 1H), 7.51 – 7.43 (m, 1H), 7.41 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H).

[0364] 중간체 A-19: 5-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피콜린산.

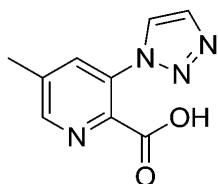


[0365]

[0366] 단계 A: 5-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피콜리노니트릴. DMF (19 mL) 중의 3-브로모-5-메틸피콜리노니트릴 (1.5 g, 7.6 mmol)에, K₂CO₃ (1.2 g, 8.4 mmol) 및 2H-1,2,3-트리아졸 (440 μL, 7.6 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 16시간 동안 100℃로 가열하고, 실온으로 냉각시켜, EtOAc (2X)로 추출하였다. 합한 유기물을 건조시키고 (Na₂SO₄) 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중의 5 내지 60% EtOAc)로 정제하여, 표제 화합물 (490 mg, 35%) ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 8.58 – 8.53 (m, 1H), 8.29 – 8.24 (m, 1H), 7.98 (s, 2H), 2.54 (s, 3H) 및 5-메틸-3-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)피콜리노니트릴 (387 mg, 27%)을 얻었다.

[0367] 단계 B: 5-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피콜리네이트. EtOH (7 mL) 중의 단계 A의 표제 화합물 (489 mg, 2.6 mmol)의 용액에, 4 N NaOH (660 μL, 2.6 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 24시간 동안 100℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 진공 중에서 농축시켜, 백색 고체를 얻어, 후속 단계에서 추가의 정제없이 사용하였다. MS (ESI) C₉H₈N₄O₂에 대한 질량 계산치, 204.1; m/z 실측치 205.0 [M+H]⁺.

[0368] 중간체 A-20: 5-메틸-3-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)피콜린산.

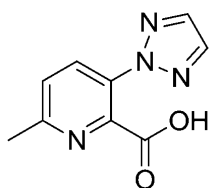


[0369]

[0370] 단계 A: 5-메틸-3-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)피콜리노니트릴. 표제 화합물을 중간체 A-19 단계 A에서 제조하였다. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 8.65 (dd, *J* = 1.8, 0.9 Hz, 1H), 8.41 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.18 – 8.15 (m, 1H), 7.95 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 2.58 (s, 3H).

[0371] 단계 B: 5-메틸-3-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)피콜린산. 5-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피콜리노니트릴 대신에 단계 A의 표제 화합물을 사용하여, 중간체 A-19와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) C₉H₈N₄O₂에 대한 질량 계산치, 204.1; m/z 실측치 205.0 [M+H]⁺.

[0372] 중간체 A-21: 6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피콜린산.



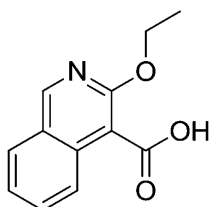
[0373]

[0374] 단계 A: 6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피콜리노니트릴. DMF (28 mL) 중의 3-브로모-6-메틸피콜리노니트

릴 (2.2 g, 11 mmol)에, K_2CO_3 (1.7 g, 12 mmol) 및 2H-1,2,3-트리아졸 (650 μ L, 11 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 36시간 동안 100℃로 가열하고, 실온으로 냉각시켜, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기물을 건조시켜 (Na_2SO_4), 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중의 10 내지 100% EtOAc)로 정제하여, 표제 화합물 (1 g, 48%)을 얻었다.

[0375] 단계 B: 6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피롤리딘산. EtOH (10 mL) 중의 단계 A의 표제 화합물 (730 mg, 4 mmol)의 용액에, 4 N NaOH (1 mL, 4 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 24시간 동안 100℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 진공 중에서 백색 고체로 농축시켜, 후속 단계에서 추가의 정제없이 사용하였다.

[0376] 중간체 A-22: 3-에톡시아이소퀴놀린-4-카르복실산.



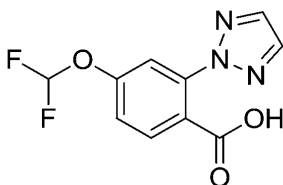
[0377]

[0378] 단계 A: 에틸 3-하이드록시아이소퀴놀린-4-카르복실레이트. 0℃로 냉각된 5N H_2SO_4 6.8 mL 중의 에틸 3-아미노아이소퀴놀린-4-카르복실레이트 (583 mg, 2.70 mmol)의 현탁액에, 아질산나트륨 (223 mg, 3.24 mmol, 물 1 mL에 용해됨)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 2.5시간 동안 교반한 다음에, pH=7이 될 때까지 $NaOH_{(aq)}$ 1N을 첨가하였다. 수상을 DCM으로 2회 추출하고, 합한 유기상을 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하여, 증발시켜, 단계 A의 표제 화합물을 얻어, 다음 단계에서 추가의 정제없이 사용하였다 (583 mg, 99%). MS (ESI) $C_{12}H_{11}NO_3$ 에 대한 질량 계산치, 217.1; m/z 실측치 218.1 $[M+H]^+$.

[0379] 단계 B: 에틸 3-에톡시아이소퀴놀린-4-카르복실레이트. THF (13 mL) 중의 단계 A의 표제 화합물 (583 mg, 2.68 mmol)에, 트라이페닐포스핀 (1.06 g, 4.03 mmol), 에탄올 (0.24 mL, 4.03 mmol) 및 DIAD (0.79 mL, 4.03 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 다음에, 용매를 증발시켰다. 조잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중의 0 내지 30% EtOAc)로 정제하여, 단계 B의 표제 화합물 (498 mg, 76%)을 얻었다. MS (ESI) $C_{14}H_{13}NO_3$ 에 대한 질량 계산치, 245.1; m/z 실측치 246.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.97 (s, 1H), 7.91 – 7.82 (m, 2H), 7.65 – 7.60 (m, 1H), 7.42 – 7.36 (m, 1H), 4.59 – 4.48 (m, 4H), 1.48 – 1.39 (m, 6H).

[0380] 단계 C: 3-에톡시아이소퀴놀린-4-카르복실산. MeOH (15 mL)에 용해된 단계 B의 표제 화합물 (492 mg, 2 mmol)에, $NaOH_{(aq)}$ 2M (2.5 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃에서 16시간 동안 교반한 다음에, $NaOH_{(aq)}$ 4M (2 mL)을 첨가하여, 혼합물을 70℃에서 4시간 동안 교반하였다. MeOH를 증발시키고, 수상을 0℃로 냉각시켜, $HCl_{(aq)}$ 6N의 첨가로 산성화하였다. 고체를 여과하여, 냉수로 세정하고, 건조시켜, 표제 화합물 (285 mg, 65%)을 얻었다. MS (ESI) $C_{12}H_{11}NO_3$ 에 대한 질량 계산치, 217.1; m/z 실측치 218.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.36 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.13 – 8.06 (m, 1H), 7.82 – 7.70 (m, 2H), 7.54 – 7.47 (m, 1H), 4.50 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.35 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

[0381] 중간체 A-23: 4-(다이플루오로메톡시)-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조산



[0382]

[0383] 2-브로모-6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘 대신에 4-(다이플루오로메톡시)-2-플루오로벤조니트릴을

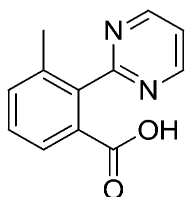
사용하여, 중간체 A-19와 유사하게 제조하였다.

중간체	명칭	구조	참조
A-24	3-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조산		WO 2011/050198 중간체 82에 따라 제조됨
A-25	4-플루오로-2-(피리미딘-2-일)벤조산		WO 2011/050198 중간체 87에 따라 제조됨

[0384]

[0385]

중간체 A-26: 3-메틸-2-(피리미딘-2-일)벤조산



[0386]

[0387]

단계 A: 메틸 3-메틸-2-(피리미딘-2-일)벤조에이트. 마이크로파 바이알에서, 2-MeTHF (10 mL)에 메틸 3-메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (619 mg, 2.24 mmol) 및 2-클로로피리미딘 (314 mg, 2.69 mmol)을 용해시켰다. 그 다음에 Na_2CO_3 (713 mg, 6.73 mmol), 이어서 물 (3.4 mL)을 첨가하여, 반응 혼합물을 45분간 N_2 로 탈가스하였다. $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (66 mg, 0.09 mmol)를 첨가하여, 반응 혼합물을 28시간 동안 75°C 로 가열하였다. 추가의 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (33 mg, 0.045 mmol)를 첨가하여, 반응 혼합물을 3.5시간 동안 150°C 로 가열하였다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하여, EtOAc 및 물로 린스하였다. 층을 분리하여, 수층을 EtOAc로 1회 추출하였다. 합한 유기층을 MgSO_4 로 건조시켜, 여과하여, 증발시켰다. 조잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중의 0 내지 50% EtOAc)로 정제하여, 표제 화합물 (116 mg, 23%)을 얻었다. MS (ESI) $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ 에 대한 질량 계산치, 228.1; m/z 실측치 229.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 8.95 – 8.76 (m, 2H), 7.99 – 7.75 (m, 1H), 7.50 – 7.44 (m, 1H), 7.43 – 7.37 (m, 1H), 7.32 – 7.24 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.15 (s, 3H).

[0388]

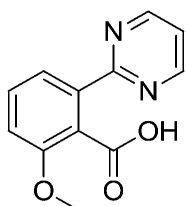
단계 B: 3-메틸-2-(피리미딘-2-일)벤조산. 중간체 A-31 단계 B와 유사하게 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI) $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$ 에 대한 질량 계산치, 214.1; m/z 실측치 215.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

중간체	명칭	구조	참조
A-27	3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피콜린산		WO 2011/050198 중간체 72에 따라 제조됨

[0389]

[0390]

중간체 A-28: 2-메톡시-6-(피리미딘-2-일)벤조산



[0391]

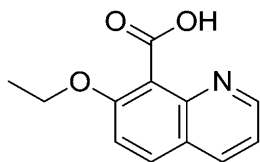
[0392]

단계 A: 메틸 2-메톡시-6-(피리미딘-2-일)벤조에이트. 마이크로파 바이알에서, THF (8.5 mL)에 콤비-블록

(Combi-Blocks; CAS # 1146214-77-8)의 시판용 메틸 2-메톡시-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (500 mg, 1.71 mmol), 및 2-브로모피리미딘 (344 mg, 2.05 mmol)을 용해시켰다. 그 다음에 Na_2CO_3 (544 mg, 5.14 mmol), 이어서 물 (4 mL)을 첨가하여, 반응 혼합물을 10분간 N_2 로 탈가스하였다. 그 후에 $\text{PdCl}_2(\text{dtbpf})$ (45 mg, 0.069 mmol)를 첨가하여, 반응 혼합물을 4시간 동안 80°C 로 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켜, 물 및 EtOAc를 첨가하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (3×)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 조잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중의 0 내지 70% EtOAc)로 정제하여, 표제 화합물 (265 mg, 63%)을 얻었다. MS (ESI) $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$ 에 대한 질량 계산치, 244.1; m/z 실측치 245.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름- d) 8.78 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 7.99 (dd, $J = 7.9$, 0.9 Hz, 1H), 7.49 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.19 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.09 (dd, $J = 8.3$, 0.9 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.89 (s, 3H).

[0393] 단계 B: 2-메톡시-6-(피리미딘-2-일)벤조산. THF (4 mL) 중의 단계 A의 표제 화합물 (265 mg, 1.09 mmol)의 용액에, 2 N NaOH (2 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 72시간 동안 50°C 로 가열하였다. 반응 혼합물을 진공 중에서 백색 고체로 농축시켜, 후속 단계에서 추가의 정제없이 사용하였다. MS (ESI) $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$ 에 대한 질량 계산치, 230.1; m/z 실측치 231.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 12.63 (s, 1H), 8.86 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 7.77 (dd, $J = 7.9$, 1.0 Hz, 1H), 7.51 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.45 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.25 (dd, $J = 8.4$, 1.0 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H).

[0394] 중간체 A-29: 7-에톡시퀴놀린-8-카르복실산



[0395]

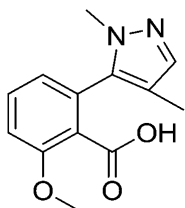
[0396] 단계 A: 7-메톡시퀴놀린-8-카르복실산. 1 g의 개별 배치 (separate batch)에서, 1,4-다이옥산 (66 mL) 중의 2-아미노-6-메톡시벤조산 (11g, 66 mmol) 및 아크롤레인 (4.8 mL, 72 mmol)의 혼합물을 마이크로파 반응기에서 20분간 200°C 로 가열하였다. 반응물을 배합한 후에, 혼합물을 농축시켜, 실리카 겔 크로마토그래피 (DCM 중의 0 내지 10% MeOH)로 정제하여, 표제 화합물 (2.8 g, 20%)을 얻었다. MS (ESI) $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ 에 대한 질량 계산치, 203.1; m/z 실측치 204.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0397] 단계 B: 7-하이드록시퀴놀린-8-카르복실산. HBr (14 mL) 중의 단계 A의 표제 화합물 (2.9 g, 14.1 mmol)을 1 시간 동안 90°C 로 가열하였다. 그 다음에 혼합물을 농축시키고, PhCH_3 로 세정하여, 후속 단계에서 추가의 정제없이 사용하였다.

[0398] 단계 C: 에틸 7-에톡시퀴놀린-8-카르복실레이트. DMF (15 mL) 중의 단계 B의 표제 화합물 (800 mg, 3.9 mmol) 및 K_2CO_3 (1.4 g, 10.4 mmol)에, 요오도에탄 (560 μL , 6.9 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 하룻밤 동안 교반한 후에, 반응물을 농축시켜, 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중의 0 내지 30% EtOAc)로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI) $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ 에 대한 질량 계산치, 245.1; m/z 실측치 246.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0399] 단계 D: 7-에톡시퀴놀린-8-카르복실산. THF (22 mL) 및 H_2O (11 mL) 중의 단계 C의 표제 화합물 (1.3 g, 5.4 mmol)에, LiOH 수화물 (675 mg, 16.5 mmol) 및 MeOH를 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 67°C 로 가열하였다. 추가의 LiOH 수화물 (675 mg, 16.5 mmol)을 첨가하여, 1일간 70°C 로 연속 가열하였다. 추가의 LiOH 수화물 (1.4 g, 33 mmol)을 첨가하여, 1일간 75°C 로 연속 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 1N HCl (aq)를 사용하여 pH=3로 산성화하여, 농축시켰다. 분취용 HPLC로 정제하여, 표제 화합물 (1 g, 84%)을 얻었다. MS (ESI) $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_3$ 에 대한 질량 계산치, 217.1; m/z 실측치 218.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0400] 중간체 A-30: 2-(1,4-다이메틸-1H-피라졸-5-일)-6-메톡시벤조산

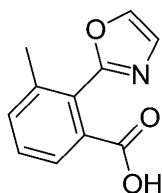


[0401]

[0402] 단계 A: 에틸 2-(1,4-다이메틸-1H-피라졸-5-일)-6-메톡시벤조에이트. 마이크로파 바이알에서, DME (10 mL) 및 물 (2 mL)에 에틸 2-브로모-6-메톡시벤조에이트 (500 mg, 1.54 mmol) 및 1,4-다이메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (377 mg, 1.70 mmol)을 용해시켰다. 그 다음에 Na_2CO_3 (259 mg, 3.09 mmol), 이어서 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (89 mg, 0.077 mmol)를 첨가하여, 반응 혼합물을 10분간 N_2 로 탈가스하였다. 그 다음에 반응 혼합물을 마이크로웨이브에서 1시간 동안 100°C 로 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켜, 셀라이트를 통해 여과하여, EtOAc 및 DCM으로 세정하였다. 조용액을 진공 중에서 농축시켜, 그대로 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중의 10 내지 80% EtOAc)로 정제하여, 표제 화합물 (402 mg, 95%)을 얻었다. MS (ESI) $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ 에 대한 질량 계산치, 274.1; m/z 실측치 275.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름- d) 7.45 (dd, $J = 8.4, 7.6$ Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.04 (dd, $J = 8.5, 0.9$ Hz, 1H), 6.84 (dd, $J = 7.6, 0.9$ Hz, 1H), 4.07 (qd, $J = 7.2, 1.5$ Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 1.86 (s, 3H), 1.01 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

[0403] 단계 B: 2-(1,4-다이메틸-1H-피라졸-5-일)-6-메톡시벤조산. 중간체 A-28 단계 B와 유사하게 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI) $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$ 에 대한 질량 계산치, 246.1; m/z 실측치 247.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 7.50 (dd, $J = 8.5, 7.6$ Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.21 (dd, $J = 8.5, 0.9$ Hz, 1H), 6.85 (dd, $J = 7.6, 0.9$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 1.79 (s, 3H).

[0404] 중간체 A-31: 3-메틸-2-(옥사졸-2-일)벤조산

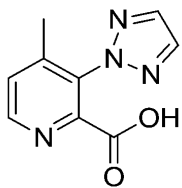


[0405]

[0406] 단계 A: 에틸 3-메틸-2-(옥사졸-2-일)벤조에이트. 마이크로파 바이알에서, DME (2.59 mL)에 에틸 2-요오도-3-메틸벤조에이트 (627 mg, 2.16 mmol) 및 2-(트라이부틸스탄닐)옥사졸 (0.54 mL, 0.07 mmol)을 용해시켰다. 용액을 5분간 N_2 로 탈가스한 다음에, CuI (21 mg, 0.11 mmol) 및 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (125 mg, 0.11 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 N_2 로 퍼징하여, 1시간 동안 150°C 로 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시켜, 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중의 0 내지 40% EtOAc)로 정제하여, 단계 A의 표제 화합물 (333 mg, 67%)을 얻었다. MS (ESI) $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_3$ 에 대한 질량 계산치, 231.1; m/z 실측치 232.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (500 MHz, 클로로포름- d) 7.89 – 7.82 (m, 1H), 7.79 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.48 – 7.43 (m, 2H), 7.30 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 4.17 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.18 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

[0407] 단계 B: 3-메틸-2-(옥사졸-2-일)벤조산. 단계 A의 표제 화합물 (166 mg, 0.72 mmol)에, MeOH (7.2 mL) 및 1M $\text{NaOH}_{(\text{aq})}$ (7.2 mL)를 첨가하였다. MeOH를 증발시킨 후에, 1 M $\text{HCl}_{(\text{aq})}$ 를 첨가하였다. 용액에 DCM을 첨가하고, 수층을 DCM (3X)으로 추출하였다. 합한 유기층을 MgSO_4 로 건조시켜, 여과하고, 증발시켜, 표제 화합물 (145 mg)을 얻었다. MS (ESI) $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{NO}_3$ 에 대한 질량 계산치, 203.1; m/z 실측치 204.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.20 (s, 1H), 7.79 – 7.68 (m, 1H), 7.65 – 7.49 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 4.34 (s, 1H), 2.20 (s, 3H).

[0408] 중간체 A-32: 4-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피콜린산.

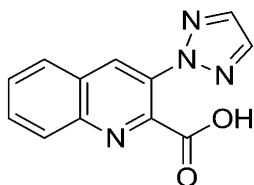


[0409]

[0410] 단계 A: 4-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피콜리노니트릴. 마이크로파 바이알에서, DMF (4 mL)에 2H-1,2,3-트리아졸 (0.22 mL, 3.8 mmol) 및 CuI (26 mg)를 용해시켰다. 반응 혼합물을 N₂로 탈가스하여, 3-브로모-4-메틸피콜리노니트릴 (300 mg, 1.5 mmol), 이어서 트랜스-N,N'-다이메틸-1,2-사이클로헥산다이아민 (41 μ L, 0.3 mmol) 및 Cs₂CO₃ (844 mg, 2.6 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로파 반응기에서 1시간 동안 120 °C로 가열하였다. 그 다음에 H₂O를 첨가하여, 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 건조시켰다 (MgSO₄). 실리카 겔 크로마토그래피 (헵탄 중의 0 내지 50% EtOAc)로 정제하여, 표제 화합물 (112 mg, 27%)을 얻었다. MS (ESI) C₉H₇N₅에 대한 질량 계산치, 185.2; m/z 실측치 186 [M+H]⁺.

[0411] 단계 B: 4-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피콜린산. 5-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피콜리노니트릴 대신에 단계 A의 표제 화합물을 사용하여, 중간체 A-19와 유사하게 제조하였다. 반응 혼합물을 농축시키기 전에 pH=4로 산성화하였다. MS (ESI) C₁₁H₉NO₃에 대한 질량 계산치, 203.1; m/z 실측치 204.1 [M+H]⁺.

[0412] 중간체 A-33: 3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)퀴놀린-2-카르복실산



[0413]

[0414] 단계 A: 에틸 3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)퀴놀린-2-카르복실레이트. 2-브로모-4-메틸벤조산 대신에 에틸 3-요오도퀴놀린-2-카르복실레이트 (WO 2011093365)를 사용하여, 중간체 A-40 단계 A와 유사하게 <10% 수율로 제조하였다. MS (ESI) C₁₄H₁₂N₄O₂에 대한 질량 계산치, 268.3; m/z 실측치 269.0 [M+H]⁺.

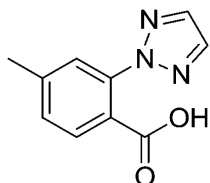
[0415] 단계 B: 3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)퀴놀린-2-카르복실산. MeOH (1 mL) 중의 단계 A의 표제 화합물 (134 mg, 0.5 mmol)에, 2M NaOH 수용액 (1 mL)을 첨가하였다. 실온에서 1시간 후에, 반응물을 1시간 동안 50°C로 가열하고, 실온으로 냉각시켜, 1N HCl로 산성화하고, 농축시켜, 추가의 정제없이 후속 단계에서 사용하였다. MS (ESI) C₁₂H₈N₄O₂에 대한 질량 계산치, 240.2; m/z 실측치 241.0 [M+H]⁺.

중간체	명칭	구조	참조
A-34	5-메틸-2-(피리미딘-2-일)벤조산		WO 2011/050198 중간체 50 에 따라 제조됨
A-35	2-메틸-6-(피리미딘-2-일)벤조산		중간체 A-34 또는 A-2 에 따라 제조됨
A-36	4-메틸-2-(피리미딘-2-일)벤조산		중간체 A-34 또는 A-2 에 따라 제조됨
A-37	5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조산		WO 2011/050198 중간체 8 에 따라 제조됨
A-38	5-클로로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조산		WO 2011/050198 중간체 9 에 따라 제조됨
A-39	5-플루오로-2-(1H-피라졸-5-일)벤조산		WO 2011/050198 중간체 51 에 따라 제조됨

[0416]

[0417]

중간체 A-40: 4-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조산.



[0418]

[0419]

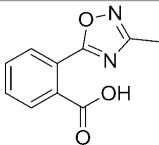
단계 A: 4-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조산 및 4-메틸-2-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)벤조산. 마이크로로와 바이알에서, DMF (5 mL)에 2H-1,2,3-트리아졸 (0.34 mL, 5.81 mmol) 및 CuI (40 mg, 0.21 mmol)를 용해시켰다. 반응 혼합물을 10분간 N₂로 탈가스하여, 2-브로모-4-메틸벤조산 (500 mg, 2.33 mmol), 이어서 트랜스-N,N'-다이메틸-1,2-사이클로헥산다이아민 (62 μ L, 0.40 mmol) 및 Cs₂CO₃ (1.29 g, 3.95 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브를 사용하여 100℃에서 20분간 교반한 후에, 물, HCl_(aq) (pH=3)과 EtOAc에 분배하였다. 유기층을 MgSO₄로 건조시키고, 여과하여, 증발시켜, 조 생성 혼합물을 얻어, 추가의 정제없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0420]

단계 B: 메틸 4-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조에이트. DMF (28 mL) 중의 단계 A의 표제 화합물 (945 mg, 4.65 mmol)에, K₂CO₃ (1.3 g, 9.3 mmol) 및 요오도메탄 (0.3 mL, 4.7 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 N₂ 하에 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시켜, 잔류물을 포화 NaHCO₃ 용액으로 용해시켰다. 수상을 DCM으로 추출하고, 유기층을 MgSO₄로 건조시키고, 여과하여, 증발시켰다. 조물질을 실리카 겔 크로마토그래피 (0% 내지 30% EtOAc/헵탄)로 정제하여, 표제 화합물 (470 mg, 47%)을 얻었다.

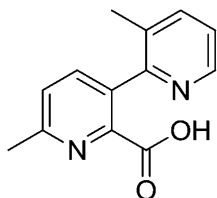
[0421]

단계 C: 에틸 3-메틸-2-(옥사졸-2-일)벤조에이트 대신에 단계 B의 표제 화합물을 사용하여, 중간체 A-31 단계 B와 유사하게 제조하여, 후속 단계에서 추가의 정제없이 사용하였다.

중간체	명칭	구조	참조
A-41	2-(3-메틸-1,2,4-옥사다리아졸-5-일)벤조산		중간체 A-17 과 유사하게 제조됨

[0422]

[0423] 중간체 A-42: 3,6'-다이메틸-[2,3'-바이피리딘]-2'-카르복실산.



[0424]

[0425] 단계 A: 3-브로모-6-메틸피콜린산. 밀봉관에서 EtOH (40 mL) 중의 3-브로모-6-메틸피콜리노니트릴 (4g, 20.3 mmol)에, 4M NaOH 수용액 (15 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 24 시간 동안 90℃로 가열하였다. 추가의 4M NaOH 수용액을 첨가하여, 24시간 동안 90℃로 연속 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시켜, 1N HCl (aq)로 pH=3로 산성화하고, 농축시켜, 후속 단계에서 추가의 정제없이 사용하였다. MS (ESI) $C_7H_6BrNO_2$ 에 대한 질량 계산치, 216.0; m/z 실측치 218 $[M+H]^+$.

[0426]

단계 B: 메틸 3-브로모-6-메틸피콜리네이트. MeOH (50 mL) 중의 단계 A의 표제 화합물 (10.3 g, 20 mmol)에, 염화티오닐 (4.4 mL, 60 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 하룻밤 동안 환류 하에 가열하고, 실온으로 냉각시켜, 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (헵탄 중의 0 내지 15% EtOAc)로 정제하여, 표제 화합물 (1.9 g, 40%)을 얻었다. MS (ESI) $C_8H_8BrNO_2$ 에 대한 질량 계산치, 230.1; m/z 실측치 232 $[M+H]^+$.

[0427]

단계 C: 3-메틸-2-(트라이부틸스탄닐)피리딘. -78℃에서 THF (35 mL) 중의 2-브로모-3-메틸피리딘 (1.3 mL, 11.7 mmol)에, *n*-BuLi (헥산 중의 2.5 M, 5.6 mL, 14 mmol)를 첨가하였다. 30분 후에, 트라이-*n*-부틸주석 클로라이드 (3.8 mL, 14 mmol)를 첨가하였다. -78℃에서 1시간 후에, 반응물을 실온으로 가온시켰다. EtOAc를 첨가하여, 반응 혼합물을 10% aq KF로 세정하였다. 유기층을 건조시켰다 ($MgSO_4$). 실리카 겔 크로마토그래피 (헵탄 중의 0 내지 15% EtOAc)로 정제하여, 표제 화합물 (1.2 g, 27%)을 얻었다. MS (ESI) $C_{18}H_{33}NSn$ 에 대한 질량 계산치, 382.2; m/z 실측치 384.0 $[M+H]^+$.

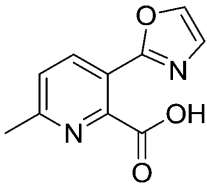
[0428]

단계 D: 메틸 3,6'-다이메틸-[2,3'-바이피리딘]-2'-카르복실레이트. PhCH₃ (6.6 mL) 중의 단계 B의 표제 화합물 (509 mg, 2.2 mmol) 및 단계 C의 표제 화합물 (1.1g, 2.9 mmol)에, Pd(PPh₃)₄ (225 mg, 0.2 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 N₂로 탈가스하고, 마이크로파 반응기를 사용하여 1.5시간 동안 150℃로 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, H₂O로 희석하여, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 건조시켰다 ($MgSO_4$). 실리카 겔 크로마토그래피 (헵탄 중의 0 내지 100% EtOAc)로 정제하여, 표제 화합물 (101 mg, 18%)을 얻었다. MS (ESI) $C_{14}H_{14}N_2O_2$ 에 대한 질량 계산치, 242.3; m/z 실측치 243 $[M+H]^+$.

[0429]

단계 E: 3,6'-다이메틸-[2,3'-바이피리딘]-2'-카르복실산. 에틸 3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)퀴놀린-2-카르복실레이트 대신에 단계 D의 표제 화합물을 사용하여, 중간체 A-33 단계 B와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{13}H_{12}N_2O_2$ 에 대한 질량 계산치, 228.2; m/z 실측치 229 $[M+H]^+$.

[0430] 중간체 A-43: 6-메틸-3-(옥사졸-2-일)피콜린산

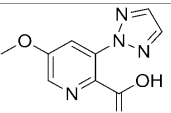
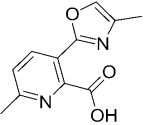


[0431]

[0432] 에틸 2-요오도-3-메틸벤조에이트 대신에 메틸 3-요오도-6-메틸피콜리네이트를 사용하여, 중간체 A-31과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) C₁₀H₈N₂O₃에 대한 질량 계산치, 204.2; m/z 실측치 161 [M-CO₂]⁺.

중간체	명칭	구조	참조
A-44	6-메틸-3-(3-메틸-1,2,4-옥사다리아졸-5-일)피콜린산		WO 2010/063663 설명 64
A-45	6-메틸-3-(3-메틸-1H-피라졸-1-일)피콜린산		WO 2010/063663 설명 71
A-46	6-메틸-3-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)피콜린산		WO 2010/063663
A-47	6-메틸-3-(1H-피라졸-1-일)피콜린산		WO 2010/063663 설명 73
A-48	6-메틸-3-(3-메틸아이속사졸-5-일)피콜린산		WO 2010/063663 설명 117
A-49	1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-카르복실산		구입됨
A-50	1-메틸-4-페닐-1H-피라졸-5-카르복실산		구입됨
A-51	1-메틸-5-페닐-1H-피라졸-4-카르복실산		구입됨
A-52	5-클로로-3-(2H-1,2,3-트리아아졸-2-일)피콜린산		WO 2012/145581 중간체 105

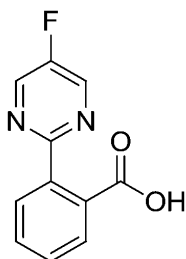
[0433]

중간체	명칭	구조	참조
A-53	5-메톡시-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피롤린산		WO 2012/145581 중간체 105
A-54	6-메틸-3-(4-메틸옥사졸-2-일)피롤린산		

[0434]

[0435]

중간체 A-55: 2-(5-플루오로피리미딘-2-일)벤조산.



[0436]

[0437]

단계 A: 5-플루오로-2-요오도피리미딘. 프로피오니트릴 (33 mL) 중의 2-클로로-5-플루오로피리미딘 (4 mL, 32 mmol)의 용액에, 클로로트라이메틸실란 (12 mL, 97 mmol) 및 요오드화나트륨 (15 g, 97 mmol)을 첨가하여, 반응 혼합물을 1시간 동안 150°C로 가열하였다. 반응 완료 시에, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켜, 용매를 제거하였다. 잔류물을 EtOAc 및 포화 NaHCO_3 용액에 용해시켰다. 유기층을 MgSO_4 로 건조시켜, 여과하여, 증발시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중의 0 내지 20% EtOAc)로 정제하여, 표제 화합물 (2.82 g, 39%)을 얻었다.

[0438]

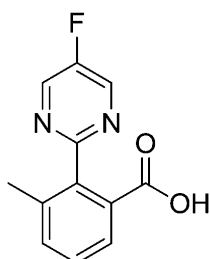
단계 B: 2-(5-플루오로피리미딘-2-일)벤조니트릴. 마이크로파 바이알에서, THF (15 mL)에 시아노페닐보론산 (500 mg, 3.40 mmol)을 용해시켜, 반응 혼합물을 N_2 로 탈가스하였다. 그 다음에, 단계 A의 표제 화합물 (915 mg, 4.08 mmol), Na_2CO_3 (1.08 g, 10.2 mmol), 물 (5 mL), 및 $\text{PdCl}_2(\text{dtbpf})$ (CAS 95408-45-0) (89 mg, 0.14 mmol)를 첨가하여, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 후에, 마이크로파 가열을 통해 2시간 동안 75°C로 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켜, 물 및 EtOAc를 첨가하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 조잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중의 0 내지 30% EtOAc)로 정제하여, 표제 화합물 (280 mg, 41%)을 얻었다. MS (ESI) $\text{C}_{11}\text{H}_6\text{FN}_3$ 에 대한 질량 계산치, 199.1; m/z 실측치 200.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0439]

단계 C: 2-(5-플루오로피리미딘-2-일)벤조산. H_2SO_4 (6 mL) 및 물 (6 mL) 중의 단계 B의 표제 화합물 (1.24 g, 6.22 mmol)의 용액을 80°C에서 1시간 동안 교반하였다. 그 다음에, 반응 혼합물을 0°C로 냉각시켜, 수상을 DCM (2X)으로 추출하였다. 20 M NaOH 용액 (11 mL)을 pH ~3 내지 4가 될 때까지 수층에 첨가하였다. 수층을 EtOAc 및 DCM으로 다시 추출하였다. 합한 유기층을 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하여, 농축시켜, 표제 화합물 (672 mg, 50%)을 얻었다. MS (ESI) $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{FN}_2\text{O}_2$ 에 대한 질량 계산치, 218.1; m/z 실측치 219.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0440]

중간체 A-56: 2-(5-플루오로피리미딘-2-일)-3-메틸벤조산.

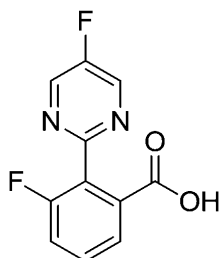


[0441]

[0442] 단계 A: 메틸 2-(5-플루오로피리미딘-2-일)-3-메틸벤조에이트. THF (30 mL) 중의 메틸 3-메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (CAS 887234-98-2) (3 g, 11 mmol)의 용액을 N₂로 탈가스하였다. 그 다음에, 2-클로로-5-플루오로피리미딘 (1.6 mL, 13.04 mmol), Na₂CO₃ (3.45 g, 32.6 mmol), 물 (10 mL) 및 Pd(dppf)Cl₂ (354 mg, 0.434 mmol)를 첨가하여, 반응 혼합물을 100℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켜, 물 및 EtOAc를 첨가하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 MgSO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 조잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중의 0 내지 40% EtOAc)로 정제하여, 표제 화합물 (1.07 g, 40%)을 얻었다.

[0443] 단계 B: 2-(5-플루오로피리미딘-2-일)-3-메틸벤조산. MeOH (20 mL) 중의 단계 A의 표제 화합물 (1.46 g, 5.93 mmol)의 용액에, 1 M NaOH (12 mL)를 첨가하여, 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 용매를 제거하여, 조잔류물을 pH = 10이 될 때까지 물로 희석하였다. 수층을 EtOAc로 추출하였다. 수층을 추가로 pH = 2가 될 때까지 12 M HCl(aq)로 산성화하여, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 MgSO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축시켜, 표제 화합물 (1.19 g, 83%)을 얻었다. MS (ESI) C₁₂H₉FN₂O₂에 대한 질량 계산치, 232.1; m/z 실측치 233.1 [M+H]⁺.

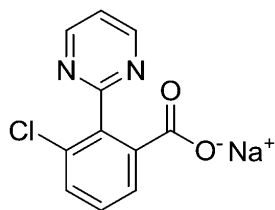
[0444] 중간체 A-57: 3-플루오로-2-(5-플루오로피리미딘-2-일)벤조산.



[0445]

[0446] 시아노페닐보론산 대신에 (2-시아노-6-플루오로페닐)보론산 (CAS 656235-44-8)을 사용하여, 중간체 A-55와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) C₁₁H₆F₂N₂O₂에 대한 질량 계산치, 236.0; m/z 실측치 237.1 [M+H]⁺.

[0447] 중간체 A-58: 나트륨 3-클로로-2-(피리미딘-2-일)벤조에이트.



[0448]

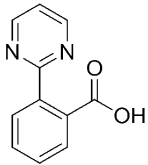
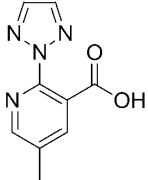
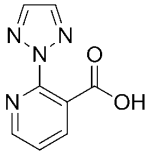
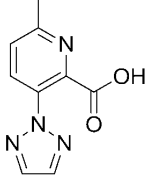
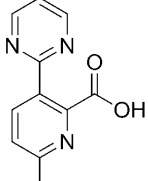
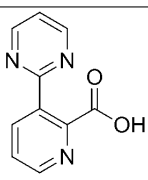
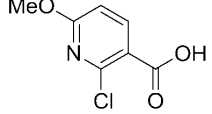
[0449] 단계 A: 메틸 2-(피리미딘-2-일)벤조에이트. 2-(트라이부틸스탄닐)옥사졸 대신에 2-(트라이부틸스탄닐)피리미딘을 사용하여, 실시예 260 단계 B와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) C₁₂H₁₀N₂O₂에 대한 질량 계산치, 214.1; m/z 실측치 215.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.84 - 8.78 (m, 2H), 8.06 - 7.99 (m, 1H), 7.76 - 7.71 (m, 1H), 7.60 (td, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.52 (td, J = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H).

[0450] 단계 B: 메틸 3-클로로-2-(피리미딘-2-일)벤조에이트. 마이크로파 바이알에서, 단계 A의 화합물 (314 mg, 1.47 mmol), Pd(OAc)₂ (49 mg, 0.07 mmol), 트라이플루오로아세트산구리(II) (425 mg, 1.47 mmol) 및 염화칼슘 (651 mg, 5.87 mmol)을 배합하였다. 바이알을 캡핑하여, 아세트산 (21 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 110℃에서 24시간 동안 교반하여, 용매를 증발시켰다. 잔류물을 EtOAc 및 포화 NaHCO₃ 용액에 용해시켰다. 수상을 EtOAc로 3회 추출하고, 합한 유기층을 MgSO₄로 건조시켜, 여과하여, 증발시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중의 0 내지 40% EtOAc)로 정제하여, 표제 화합물 (77 mg, 21%)을 얻었다. MS (ESI) C₁₂H₉ClN₂O₂에 대한 질량

계산치, 248.0; m/z 실측치 249.1. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.86 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.00 (dd, J = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H).

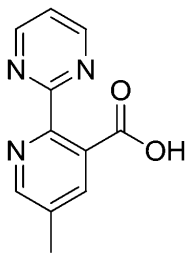
[0451]

단계 C: 나트륨 3-클로로-2-(피리미딘-2-일)벤조에이트. THF (2 mL) 중의 단계 B의 화합물 (103 mg, 0.42 mmol)의 용액에, 물 (0.44 mL, 1.66 mmol) 중의 3.75 M NaOH를 첨가하였다. 반응 혼합물을 50°C에서 48시간 동안 교반하여, 용매를 증발시켰다. 잔류물을 물에 용해시키고, 동결 건조시켜, 표제 화합물 (106 mg, 100%)을 얻었다. MS (ESI) $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{ClN}_2\text{O}_2$ 에 대한 질량 계산치, 234.0; m/z 실측치 235.0. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.80 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 7.88 (dd, J = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.48 – 7.38 (m, 2H).

중간체	명칭	구조	참조
A-59	2-(피리미딘-2-일)벤조산		시판용, CAS 400892-62-8
A-60	5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)니코틴산		WO 2011/050200 중간체 47, 실시예 160 과 유사하게 제조됨
A-61	2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)니코틴산		시판용, CAS 1369497-44-8
A-62	6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피콜린산		2012/089606 중간체 D40
A-63	6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피콜린산		WO 2010/122151 중간체 D28
A-64	3-(피리미딘-2-일)피콜린산		WO 2010/122151 중간체 D105
A-65	2-클로로-6-메톡시니코틴산		시판용, CAS 1227515-71-0

[0452]

[0453] 중간체 A-66: 5-메틸-2-(피리미딘-2-일)니코틴산.



[0454]

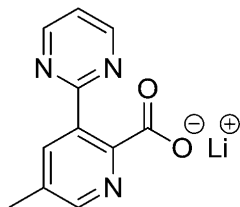
[0455] 단계 A: 메틸 5-메틸-2-(피리미딘-2-일)니코티네이트. 톨루엔 (15 mL) 중의 메틸 2-클로로-5-메틸니코티네이트 (CAS 65169-43-9) (745 mg, 4.01 mmol), CuI (38 mg, 0.2 mmol), LiCl (169 mg, 4.01 mmol) 및 Pd(PPh₃)₄ (231 mg, 0.2 mmol)를 포함하는 밀봉관에, 2-(트라이부틸스탄닐)피리미딘 (1.5 mL, 4.4 mmol)을 첨가하여, 반응 혼합물을 하룻밤 동안 120℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하여, DCM으로 추출하였다. 합한 유기층을 MgSO₄로 건조시켜, 여과하여, 증발시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중의 0 내지 50% EtOAc)로 정제하여, 표제 화합물 (494 mg, 52%)을 얻었다. MS (ESI) C₁₂H₁₁N₃O₂에 대한 질량 계산치, 229.1; m/z 실측치 229.99.

[0456]

단계 B: 5-메틸-2-(피리미딘-2-일)니코틴산. MeOH (10 mL) 중의 단계 A의 표제 화합물 (466 mg, 2.03 mmol)의 용액에, 10 M NaOH (1 mL)를 첨가하여, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하여, 조 잔류물을 물로 희석하여, pH = 3이 될 때까지 6 M HCl(aq)로 산성화하였다. 수층을 고체 NaCl로 포화시키고, CHCl₃ 중의 20% iPrOH (3X)로 추출하였다. 합한 유기층을 MgSO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축시켜, 표제 화합물 (432 mg, 99%)을 얻었다. MS (ESI) C₁₁H₉N₃O₂에 대한 질량 계산치, 215.1; m/z 실측치 216.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 Mhz, 메탄올-d₄) δ 8.90 (br. s, 2H), 8.64 (br. s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.55 (br. s, 1H), 2.51 (s, 3H).

[0457]

중간체 A-67: 리튬 5-메틸-3-(피리미딘-2-일)피콜리네이트.



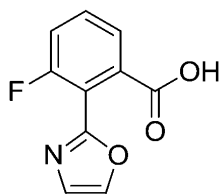
[0458]

[0459] 단계 A: 메틸 5-메틸-3-(피리미딘-2-일)피콜리네이트. 메틸 2-클로로-5-메틸니코티네이트 대신에 메틸 3-브로모-5-메틸피콜리네이트를 사용하여, 중간체 A-66, 단계 A와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) C₁₂H₁₁N₃O₂에 대한 질량 계산치, 229.1; m/z 실측치 230.0 [M+H]⁺.

[0460]

단계 B: 리튬 5-메틸-3-(피리미딘-2-일)피콜리네이트. THF (5 mL) 중의 단계 A의 표제 화합물 (592 mg, 2.58 mmol)의 용액에, 4 M LiOH (0.8 mL) 및 물 (1.5 mL)을 첨가하여, 반응 혼합물을 실온에서 2.5시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하여, 조 반응 혼합물을 진공 하에 하룻밤 동안 두어, 표제 화합물 (591 mg)을 얻어, 추가의 정제없이 다음 단계에서 사용하였다. MS (ESI) C₁₁H₉N₃O₂에 대한 질량 계산치, 215.1; m/z 실측치 216.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 Mhz, 메탄올-d₄) δ 8.83 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.39 (br. s, 1H), 8.23 - 8.18 (m, 1H), 7.38 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H).

[0461] 중간체 A-68: 3-플루오로-2-(옥사졸-2-일)벤조산.



[0462]

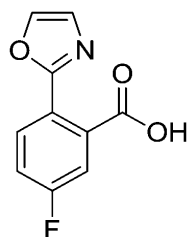
[0463] 단계 A: 2-브로모-N-(2,2-다이메톡시에틸)-6-플루오로벤즈아미드. DMF (27 mL) 중의 2-브로모-6-플루오로벤조산 (2 g, 9.1 mmol)의 용액에, HBTU (5.20 g, 13.7 mmol) 및 DIPEA (4.7 mL, 27 mmol)를 첨가하여, 반응 혼합물을 10분간 교반하였다. 그 다음에, 2,2-다이메톡시에틸아민 (1.3 mL, 11.9 mmol)을 첨가하여, 반응 혼합물 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하여, 포화 NaHCO₃ 수용액으로 세정하였다. 합한 유기층을 MgSO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중의 0 내지 25% EtOAc)로 정제하여, 표제 화합물 (2.3 g, 82%)을 얻었다.

[0464] 단계 B: 2-(2-브로모-6-플루오로페닐)옥사졸. P₂O₅ (6.4 g, 22.6 mmol)에 메탄설폰산 (52 mL, 801 mmol)을 첨가하여, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 그 다음에, 단계 A의 표제 화합물 (2.3 g, 7.54 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하여, 혼합물을 2시간 동안 140℃로 가열하였다. DCM을 첨가하여, 혼합물을 얼음상의 포화 NaHCO₃ 수용액에 서서히 부었다. 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 합한 유기층을 MgSO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중의 0 내지 10% EtOAc)로 정제하여, 표제 화합물 (1.5 g, 82%)을 얻었다. MS (ESI) C₉H₅BrFNO에 대한 질량 계산치, 240.95; m/z 실측치 242.0 [M+H]⁺.

[0465] 단계 C: 메틸 3-플루오로-2-(옥사졸-2-일)벤조에이트. 1:1 MeOH/1,4-다이옥산 (36 mL) 중의 단계 B의 표제 화합물 (2.18 g, 8.99 mmol), Pd(OAc)₂ (40 mg, 0.18 mmol), 1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센 (199 mg, 0.36 mmol) 및 Et₃N (3.7 mL, 27 mmol)의 용액을 15분간 N₂로 탈가스하였다. 그 다음에, 혼합물을 일산화탄소의 분위기 하에 95℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하여, NaHCO₃ 용액으로 세정하였다. 유기층을 분리하여, MgSO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중의 0 내지 12% EtOAc)로 정제하여, 표제 화합물 (1.7 g, 83%)을 얻었다. MS (ESI) C₁₁H₈FNO₃에 대한 질량 계산치, 221.1; m/z 실측치 222.0 [M+H]⁺.

[0466] 단계 D: 3-플루오로-2-(옥사졸-2-일)벤조산. MeOH (22 mL) 중의 단계 C의 표제 화합물 (1.65 g, 7.46 mmol)의 용액에, 2 M NaOH (7.5 mL)를 첨가하여, 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1 M HCl(aq)로 산성화하여, 용매를 진공 중에서 증발시켰다. 혼합물을 물로 희석하여, DCM으로 추출하였다. 합한 유기물을 MgSO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축시켜, 표제 화합물 (905 mg, 58%)을 얻었다. MS (ESI) C₁₀H₆FNO₃에 대한 질량 계산치, 207.0; m/z 실측치 208.0 [M+H]⁺. MP = 182℃.

[0467] 중간체 A-69: 5-플루오로-2-(옥사졸-2-일)벤조산.



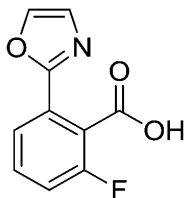
[0468]

[0469] 단계 A: 메틸 5-플루오로-2-(옥사졸-2-일)벤조에이트. 톨루엔 (14 mL) 중의 메틸 2-브로모-5-플루오로벤조에이트 (1.1 g, 4.8 mmol) 및 2-(트라이-n-부틸스탄닐)옥사졸 (1.3 mL, 6.2 mmol)의 용액에, Pd(PPh₃)₄ (550 mg, 0.476 mmol)를 첨가하여, 반응 혼합물을 마이크로파 가열을 통해 30분간 150℃로 가열하였다. 반응 혼합물을

물로 회석하여, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중의 0 내지 40% EtOAc, 이어서 제2 컬럼 헥산 중의 0 내지 10% EtOAc)로 정제하여, 표제 화합물 (553 mg, 52%)을 얻었다. MS (ESI) $\text{C}_{11}\text{H}_6\text{FNO}_3$ 에 대한 질량 계산치, 221.1; m/z 실측치 222.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0470] 단계 B: 5-플루오로-2-(옥사졸-2-일)벤조산. 중간체 68, 단계 D와 유사하게 제조하여, 표제 화합물 (858 mg, 99%)을 얻었다. MS (ESI) $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{FNO}_3$ 에 대한 질량 계산치, 207.0; m/z 실측치 208.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

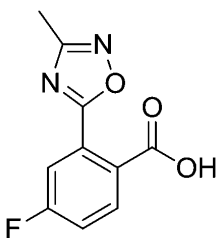
[0471] 중간체 A-70: 2-플루오로-6-(옥사졸-2-일)벤조산.



[0472]

[0473] 2-브로모-6-플루오로벤조산 대신에 2-브로모-3-플루오로벤조산을 사용하여, 중간체 68과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{FNO}_3$ 에 대한 질량 계산치, 207.0; m/z 실측치 208.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0474] 중간체 A-71: 4-플루오로-2-(3-메틸-1,2,4-옥사다리아졸-5-일)벤조산.

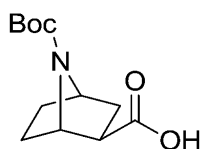


[0475]

[0476] 단계 A: 5-(2-브로모-5-플루오로페닐)-3-메틸-1,2,4-옥사다리아졸. THF (18 mL) 중의 2-브로모-5-플루오로벤조일 클로라이드 (2.17 g, 9.13 mmol)의 용액에, DIPEA (1.7 mL, 10 mmol)를 첨가하였다. 그 다음에, 아세트아미드 옥심 (676 mg, 9.13 mmol)을 조금씩 첨가하여, 반응 혼합물을 70°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 회석하여, 포화 NaHCO_3 용액으로 세정하였다. 합한 유기층을 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중의 0 내지 20% EtOAc)로 정제하여, 표제 화합물 (2.35 g, 57%)을 얻었다. MS (ESI) $\text{C}_9\text{H}_6\text{BrFN}_2\text{O}$ 에 대한 질량 계산치, 255.96; m/z 실측치 257.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0477] 단계 B: 4-플루오로-2-(3-메틸-1,2,4-옥사다리아졸-5-일)벤조산. 중간체 68, 단계 C 및 D와 유사하게 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI) $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{FN}_2\text{O}_3$ 에 대한 질량 계산치, 222.0; m/z 실측치 223.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

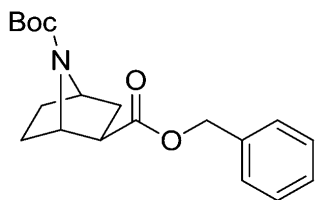
[0478] 중간체 B-1: (±)-7-(tert-부톡시카르보닐)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실산.



[0479]

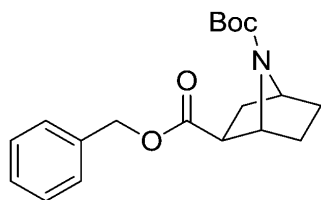
[0480] WO 2004/074 292 A1에 기재한 바와 같이 제조하였다. ^1H NMR (CDCl_3): 4.54 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 4.33 – 4.24 (m, 1H), 2.61 – 2.18 (m, 4H), 1.90 – 1.71 (m, 2H), 1.68 – 1.57 (m, 1H), 1.56 – 1.35 (m, 10H).

[0481] 중간체 (+)-B-2 및 (-)-B-2: (1S,2R,4R)-2-벤질 7-tert-부틸 7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2,7-다이카르복실레이트



[0482]

[0483] 및 (1R,2S,4S)-2-벤질 7-tert-부틸-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2,7-다이카르복실레이트



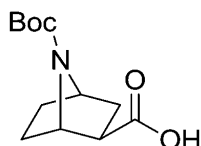
[0484]

[0485] 표제 화합물을 이동상으로서 80% CO₂/20% *i*PrOH를 사용한 중간체 B-3 (17 g)의 키랄 SFC (키랄팩 IC 5 μM 250 × 20 mm) 분해에 의해 수득하여, (-)-B-3 거울상 이성질체 A (7.5 g, 첫 번째 용리 거울상 이성질체) 및 거울상 이성질체 (+)-B3 (7.3 g, 두번째 용리 거울상 이성질체)를 얻었다.

[0486] 중간체 (-)-B-2: (-)-2-벤질 7-tert-부틸-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2,7-다이카르복실레이트. 거울상 이성질체 A, $[\alpha]_{25}^D -25.2$ (*c* 2.8, CHCl₃).

[0487] 중간체 (+)-B-2: (+)-2-벤질 7-tert-부틸-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2,7-다이카르복실레이트. 거울상 이성질체 B, $[\alpha]_{25}^D +25.0$ (*c* 2.8, CHCl₃). ¹H NMR (CDCl₃): 7.39 – 7.30 (m, 5H), 5.19 – 5.08 (m, 2H), 4.55 (s, 1H), 4.30 (s, 1H), 2.59 (dd, *J* = 8.9, 5.0 Hz, 1H), 2.36 – 2.24 (m, 1H), 1.90 – 1.70 (m, 2H), 1.68 – 1.57 (m, 1H), 1.52 – 1.34 (m, 11H).

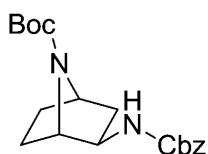
[0488] 중간체 B-3: (1S,2R,4R)-7-((tert-부톡시카르보닐)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실산



[0489]

[0490] EtOH (100 mL) 중의 중간체 (+)-B-2 (3.5g, 10.6 mmol)에, 습윤 10 wt% Pd/C (태구사; 750 mg)를 첨가하였다. 반응물을 N₂, 이어서 H₂로 퍼징한 다음에, H₂ 분위기 (벌룬) 하에 진행시켰다. 완료 시에, 반응물을 여과하여, 농축시켜, 표제 화합물 (2.4g, 94%)을 얻어, 추가의 정제없이 사용하였다. ¹H NMR (CDCl₃): 4.62 – 4.52 (m, 1H), 4.35 – 4.26 (m, 1H), 2.59 (ddd, *J* = 8.9, 5.0, 1.5 Hz, 1H), 2.29 – 2.19 (m, 1H), 1.91 – 1.71 (m, 2H), 1.68 – 1.58 (m, 1H), 1.54 – 1.35 (m, 11H).

[0491] 중간체 B-4: (1S,2R,4R)-tert-부틸 2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-카르복실레이트.

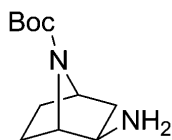


[0492]

[0493] PhCH₃ (32 mL) 중의 중간체 B-3 (2.4g, 9.9 mmol)에, TEA (1.5 mL, 10.9 mmol)를 첨가하였다. 오일욕에서 70 °C로 가열한 후에, PhCH₃ (3 mL) 중의 DPPA (2.4 mL, 10.9 mmol)를 첨가하였다. 1시간 후에, BnOH (1.0 g, 9.5 mmol)를 첨가하고, 오일욕 온도를 90°C로 증가시켰다. 추가로 18시간 후에, 반응물을 실온으로

냉각시키고, EtOAc로 희석시켜, 포화 NaHCO_3 (aq)로 세정하였다. 수층을 EtOAc (1X)로 추출하였다. 합한 유기물을 염수로 세정하여, 건조시켰다 (Na_2SO_4). 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중의 10 내지 50% EtOAc)로 정제하여, 표제 화합물 (2.8 g, 78%)을 얻었다. ^1H NMR (CDCl_3): 7.39 – 7.28 (m, 5H), 5.20 – 4.84 (m, 3H), 4.30 – 4.06 (m, 3H), 3.86 – 3.68 (m, 1H), 1.93 (dd, J = 13.4, 8.1 Hz, 1H), 1.85 – 1.63 (m, 2H), 1.54 – 1.29 (m, 11H).

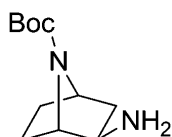
[0494] 중간체 B-5: (+)-(1S,2R,4R)-tert-부틸 2-아미노-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-카르복실레이트.



[0495]

[0496] EtOH (5 mL) 중의 중간체 B-4 (400 mg, 1.2 mmol)에, 습윤 10 wt% Pd/C (대구사; 85 mg)를 첨가하였다. 반응물을 N_2 , 이어서 H_2 로 퍼징한 다음에, H_2 분위기 (벌룬) 하에 진행시켰다. 완료 시에, 반응물을 여과하여, 농축시켜, 표제 화합물 (244 mg, 99%)을 얻어, 추가의 정제없이 사용하였다. MS (ESI) $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ 에 대한 질량 계산치, 212.1; m/z 실측치 213.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $[\alpha]_{25}^{\text{D}} +9.8$ (c 4.9, CHCl_3) ^1H NMR (CDCl_3): 4.25 – 4.13 (m, 1H), 3.94 – 3.82 (m, 1H), 2.96 (dd, J = 7.8, 3.0 Hz, 1H), 1.85 – 1.25 (m, 15H).

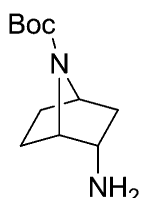
[0497] 중간체 B-6: (±)-tert-부틸 2-아미노-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-카르복실레이트.



[0498]

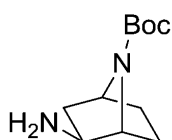
[0499] 중간체 B-4 대신에 (±)-7-(tert-부톡시카르보닐)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실산 (중간체 B-1)을 사용하여, 중간체 B-5와 유사하게 제조하였다.

[0500] 중간체 B-7: (±)-tert-부틸 2-아미노-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-카르복실레이트.



[0501]

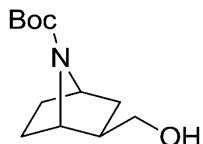
[0502] 중간체 B-8: (-)-(1R,2S,4S)-tert-부틸 2-아미노-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-카르복실레이트.



[0503]

[0504] 거울상 이성질체 (1S,2R,4R)-2-벤질 7-tert-부틸 7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2,7-다이카르복실레이트 (중간체 (+)-B-2) 대신에 거울상 이성질체 (1R,2S,4S)-2-벤질 7-tert-부틸-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2,7-다이카르복실레이트 (중간체 (-)-B-2)를 사용하여, 중간체 B-5와 유사하게 제조하였다.

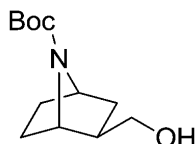
[0505] 중간체 B-9: (1S,2R,4R)-tert-부틸 2-(하이드록시메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-카르복실레이트.



[0506]

[0507] 0°C에서 THF (12 mL) 중의 중간체 (+)-B-2 (504 mg, 1.5 mmol)에, Dibal-H (THF 중의 1M, 4.6 mL)를 첨가하였다. 1시간 후에, 추가의 Dibal-H를 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온시켜, 로셸염 (Rochelle's Salt; 20 wt%)으로 퀸칭(quenching)하였다. EtOAc를 첨가하여, 혼합물을 2개의 투명층이 형성될 때까지 교반하였다. 수층을 EtOAc (2X)로 추출하였다. 합한 유기물을 염수로 세정하여, 건조시켰다 (Na₂SO₄). 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중의 10 내지 50% EtOAc)로 정제하여, 표제 화합물 (171 mg, 49%)을 얻었다. MS (ESI) C₁₂H₂₁NO₃에 대한 질량 계산치, 227.2; m/z 실측치 228.2 [M+H]⁺, 172.2 [M-55]⁺. ¹H NMR (CDCl₃): 4.26 – 4.12 (m, 2H), 3.45 – 3.32 (m, 2H), 3.00 – 2.04 (m, 1H). 1.95 – 1.90 (m, 1H), 1.83 – 1.73 (m, 2H), 1.53 – 1.37 (m, 12H), 1.32 – 1.28 (m, 1H).

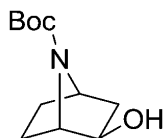
[0508] 중간체 B-10: (±)-tert-부틸 2-(하이드록시메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-카르복실레이트.



[0509]

[0510] 문헌 [Org. Syn., 1997, 74, 212, Tet. Lett. 1997, 38, 6829] 및 문헌 [Biorg. Med. Chem. Lett. 2006, 14, 8219]에 나타낸 바와 같음. ¹H NMR (CDCl₃): 4.25 – 4.13 (m, 2H), 3.47 – 3.32 (m, 2H), 1.98 – 1.68 (m, 4H), 1.56 – 1.26 (m, 13H).

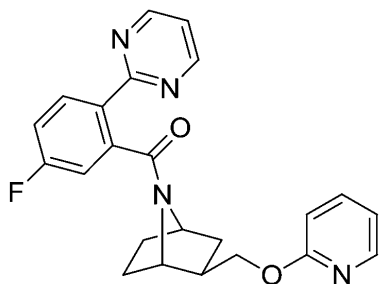
[0511] 중간체 B-11: (±)-tert-부틸 2-하이드록시-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-카르복실레이트.



[0512]

[0513] THF (50 mL) 중의 (±)-tert-부틸 7-아자바이사이클로[2.2.1]헵트-5-엔-7-카르복실레이트 (3.4g, 17.4 mmol; 문헌 [Helvetica Chimica Acta, 2004, 87, 2764])의 용액에, 보란 THF 착물 (27 mL, THF 중의 ~1M)을 첨가하였다. 용액을 실온에서 약 2시간 동안 교반한 다음에, 물을 서서히 첨가하여 (7 mL, 버블링 관찰됨), 과잉량의 보란을 퀸칭하였다. 그 다음에 6M NaOH (25 mL)를 첨가한 후에, H₂O₂ (15 mL, 30%)를 서서히 적가하였다. 얻어진 용액을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 그 다음에 메타중아황산나트륨 고체를 서서히 첨가하여, 과잉량의 H₂O₂를 퀸칭하였다. 이러한 혼합물을 물 (200 mL)로 희석하여, DCM (3x75 mL)으로 추출하였다. 합한 유기물을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 용매를 제거하였다. 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중의 0 내지 100% EtOAc)로 정제하여, 서서히 응고되는 투명한 무색 오일로서의 표제 화합물 (2.74 g)을 얻었다. MS (ESI): C₁₁H₁₉NO₃에 대한 질량 계산치, 213.2; m/z 실측치, 158.1 [M+2H-tBu]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.28 – 4.20 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 4.16 – 4.06 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.91 – 3.80 (td, J = 7.4, 6.4, 1.9 Hz, 1H), 2.00 – 1.88 (s, 1H), 1.88 – 1.80 (m, 1H), 1.78 – 1.69 (m, 1H), 1.69 – 1.55 (m, 2H), 1.50 – 1.40 (s, 9H), 1.31 – 1.20 (m, 2H).

[0514] 실시예 1: (5-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄올.



[0515]

[0516]

단계 A: (1S,2R,4R)-tert-부틸 2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-카르복실레이트. 0°C에서 DMF (3 mL) 중의 중간체 B-9 (170 mg, 0.75 mmol)에, NaH (36 mg, 광유 중의 60 wt%, 0.9 mmol)를 첨가하였다. 30분 후에, DMF (0.5 mL) 중의 2-플루오로피리딘 (102 mg, 1.0 mmol)을 적가하고, 0°C 병용을 제거하였다. 그 다음에 플라스크를 오일욕에서 90°C로 가열하였다. 2시간 후에, 1/2 포화 NH₄Cl을 첨가하여, 반응물을 EtOAc (2X)로 추출하였다. 합한 유기물을 염수로 세정하여, 건조시켰다 (Na₂SO₄). 실리카 겔 크로마토그래피 (핵산 중의 5 내지 30% EtOAc)로 정제하여, 백색 고체로서의 표제 화합물 (172 mg, 76%)을 얻었다. MS (ESI) C₁₇H₂₄N₂O₃에 대한 질량 계산치, 304.2; m/z 실측치 305.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (CDCl₃): 8.13 (dd, J = 5.1, 2.0 Hz, 1H), 7.55 (ddd, J = 8.7, 7.1, 2.0 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 7.0, 5.0 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.35 – 4.15 (m, 2H), 4.15 – 3.99 (m, 2H), 2.26 – 2.14 (m, 1H), 1.90 – 1.68 (m, 2H), 1.64 – 1.55 (m, 1H), 1.54 – 1.31 (m, 12H).

[0517]

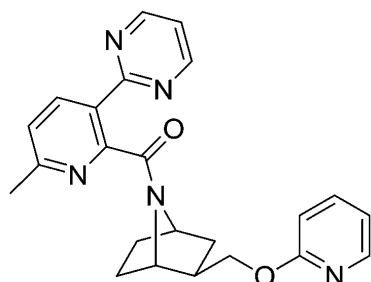
단계 B: (1S,2R,4R)-tert-부틸-2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-카르복실레이트. EtOAc 중의 단계 A의 표제 화합물 (130 mg, 0.4 mmol)에, 다이옥산 중의 4M HCl을 첨가하였다. 3시간 후에, 반응물을 농축시키고, 5% Na₂CO₃로 중화시켜, DCM으로 추출하였다. 합한 유기물을 건조시켜 (Na₂SO₄), 백색 고체로서의 단계 B의 표제 화합물을 얻어, 추가의 정제없이 사용하였다. MS (ESI) C₁₂H₁₆N₂O에 대한 질량 계산치, 204.1; m/z 실측치 205.1 [M+H]⁺.

[0518]

단계 C: (5-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온. DMF (1.4 mL) 중의 단계 B의 표제 화합물 (50 mg, 0.18 mmol)에, DIPEA (0.078 mL, 0.45 mmol), 중간체 A-7 (43 mg, 0.2 mmol) 및 HATU (75 mg, 0.2 mmol)를 첨가하였다. 반응 완료 시에, 애질런트 분취용 방법 A를 사용하여 정제를 행하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI) C₂₃H₂₁N₅O₂에 대한 질량 계산치, 404.2; m/z 실측치 405.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (CDCl₃): 8.78 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.26 – 8.21 (m, 2H), 7.60 – 7.50 (m, 1H), 7.23 – 7.00 (m, 3H), 6.90 – 6.82 (m, 1H), 6.78 – 6.71 (m, 0.5H), 6.59 – 6.51 (m, 0.5H), 4.88 – 4.78 (m, 1H), 4.26 – 4.09 (m, 1H), 4.09 – 3.95 (m, 1H), 3.92 – 3.79 (m, 1H), 2.39 – 2.18 (m, 1H), 2.04 – 1.86 (m, 1H), 1.81 – 1.31 (m, 5H).

[0519]

실시예 2: (±)-(6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



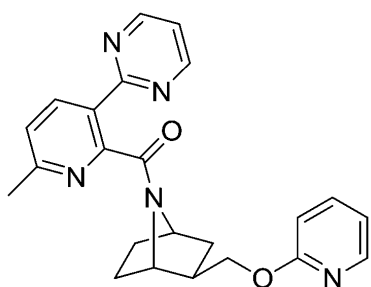
[0520]

[0521]

중간체 B-9 대신에 중간체 B-10, 5-플루오로-2-(피리미딘-2-일)벤조산 대신에 중간체 A-9, HATU 대신에 HBTU를 사용하여, 실시예 1과 유사하게 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI) C₂₃H₂₃N₅O₂에 대한 질량 계산치,

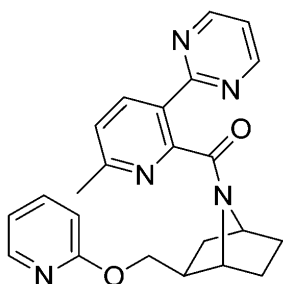
401.2; m/z 실측치 402.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO- D_6): 8.92 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.84 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.32 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 8.24 (dd, J = 5.0, 1.4 Hz, 0.5H), 8.15 (dd, J = 5.0, 1.5 Hz, 0.5H), 7.76 – 7.69 (m, 0.5H), 7.69 – 7.62 (m, 0.5H), 7.52 – 7.42 (m, 1.5H), 7.34 (d, J = 8.1 Hz, 0.5H), 7.05 – 6.92 (m, 1H), 6.87 (d, J = 8.3 Hz, 0.5H), 6.68 (d, J = 8.3 Hz, 0.5H), 4.60 – 4.56 (m, 1H), 4.19 (td, J = 10.3, 3.7 Hz, 1H), 4.06 (dt, J = 10.4, 5.3 Hz, 1H), 3.86 (t, J = 4.0 Hz, 0.5H), 3.77 (d, J = 4.1 Hz, 0.5H), 2.56 (s, 1.5H), 2.39 – 2.15 (m, 1H), 2.06 (s, 1.5H), 1.88 – 1.33 (m, 6H).

[0522] 실시예 3A: (6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)((1S*,2R*,4R*)-2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온



[0523]

[0524] 및 실시예 3B: (6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)((1R*,2S*,4S*)-2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.

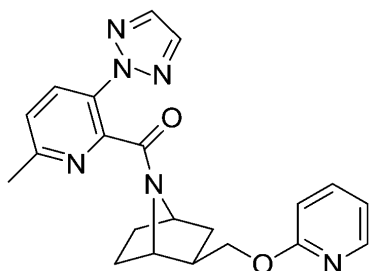


[0525]

[0526] 표제 화합물을 이동상으로서 70% CO_2 /30% EtOH를 사용한 실시예 2 (538 mg)의 키랄 SFC (키랄팩 AD-H 5 μ M 250 $\times$ 20mm) 분해에 의해 수득하여, 거울상 이성질체 A (230 mg, 첫 번째 용리 거울상 이성질체) 및 거울상 이성질체 B (226 mg, 두 번째 용리 거울상 이성질체)를 얻었다. 거울상 이성질체 순도를 7분간에 걸친 키랄팩 AD (250 $\times$ 4.6 mm) 및 70% CO_2 , 0.3% iPrNH₂를 함유하는 30% EtOH의 이동상을 사용한 분석 SFC에 의해 확인하였다. (실시예 3A: >98% 단일 거울상 이성질체, 4.00 min 체류 시간; 실시예 3B >98% 단일 거울상 이성질체, 5.12 min 체류 시간). 실시예 3A: MS (ESI) $C_{23}H_{23}N_5O_2$ 에 대한 질량 계산치, 401.2; m/z 실측치 402.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): 8.83 (d, J = 4.8 Hz, 0.8H), 8.72 (d, J = 4.8 Hz, 1.2H), 8.43 – 8.37 (m, 1H), 8.19 – 8.09 (m, 1H), 7.59 – 7.48 (m, 1H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 0.4H), 7.19 – 7.16 (m, 1.6H), 6.88 – 6.81 (m, 1H), 6.76 (dt, J = 8.4, 1.0 Hz, 0.4H), 6.57 (dt, J = 8.3, 0.9 Hz, 0.6H), 4.92 – 4.84 (m, 1H), 4.38 – 4.23 (m, 1H), 4.17 (ddd, J = 15.4, 10.3, 5.7 Hz, 1H), 3.97 – 3.87 (m, 1H), 2.62 (s, 1H), 2.39 – 2.18 (m, 2.5H), 2.11 – 1.81 (m, 2H), 1.74 (dd, J = 12.3, 8.6 Hz, 0.5H), 1.68 – 1.36 (m, 4H).

[0527] 실시예 3B: MS (ESI) $C_{23}H_{23}N_5O_2$ 에 대한 질량 계산치, 401.2; m/z 실측치 402.1 $[M+H]^+$.

[0528] 실시예 4: (±)-(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



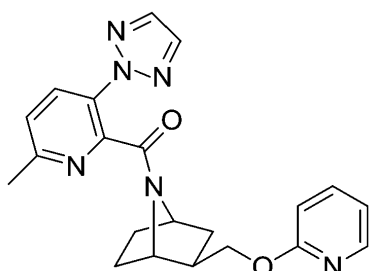
[0529]

[0530]

중간체 B-9 대신에 중간체 B-10, 중간체 A-7 대신에 중간체 A-21, HATU 대신에 HBTU를 사용하여, 실시예 1과 유사하게 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI) $C_{21}H_{22}N_6O_2$ 에 대한 질량 계산치, 390.2; m/z 실측치 391.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8.20 – 8.07 (m, 2H), 7.84 – 7.75 (m, 2H), 7.61 – 7.49 (m, 1H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 0.4H), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 0.6H), 6.87 – 6.83 (m, 1H), 6.76 (dt, J = 8.4, 0.9 Hz, 0.4H), 6.57 (dt, J = 8.3, 0.9 Hz, 0.6H), 4.91 – 4.81 (m, 1H), 4.32 – 4.07 (m, 2H), 3.96 – 3.84 (m, 1H), 2.62 (s, 1.2H), 2.40 – 2.17 (m, 2.8H), 2.13 – 1.94 (m, 1H), 1.94 – 1.68 (m, 1.8H), 1.68 – 1.37 (m, 3.2H).

[0531]

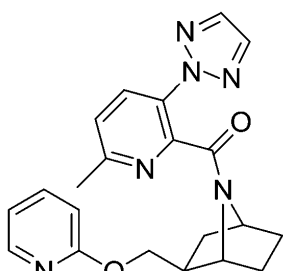
실시예 5A: (6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,2R,4R)-2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온



[0532]

[0533]

및 실시예 5B: (6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)((1R,2S,4S)-2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



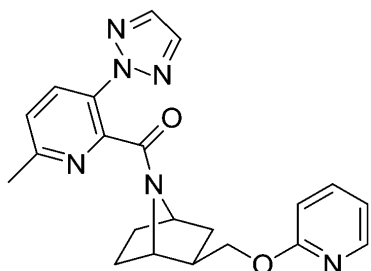
[0534]

[0535]

표제 화합물을 이동상으로서 70% CO_2 /30% EtOH를 사용한 실시예 4 (555 mg)의 키랄 SFC (키랄팩 AD-H 5 μ M 250 $\times$ 20 mm) 분해에 의해 수득하여, 거울상 이성질체 A (264 mg, 첫 번째 용리 거울상 이성질체) 및 거울상 이성질체 B (248 mg, 두 번째 용리 거울상 이성질체)를 얻었다. 거울상 이성질체 순도를 7분간에 걸친 키랄팩 AD (250 $\times$ 4.6 mm) 및 70% CO_2 , 0.3% iPrNH₂를 함유하는 30% EtOH의 이동상을 사용한 분석 SFC에 의해 확인하였다. (실시예 5A: >98% 단일 거울상 이성질체, 2.80 min 체류 시간; 실시예 5B >98% 단일 거울상 이성질체, 3.90 min 체류 시간). 실시예 5A: MS (ESI) $C_{21}H_{22}N_6O_2$ 에 대한 질량 계산치, 390.2; m/z 실측치 391.2 $[M+H]^+$. 실시예 5B: MS (ESI) $C_{21}H_{22}N_6O_2$ 에 대한 질량 계산치, 390.2; m/z 실측치 391.2 $[M+H]^+$.

[0536]

실시예 6: (6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,2R,4R)-2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



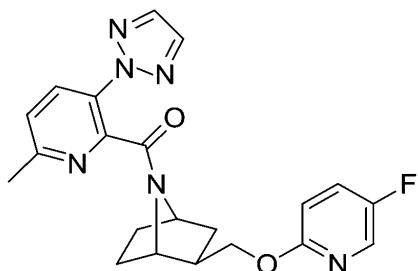
[0537]

[0538]

중간체 A-7 대신에 중간체 A-21을 사용하여, 실시예 1과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{21}H_{22}N_6O_2$ 에 대한 질량 계산치, 390.2; m/z 실험치 391.2 $[M+H]^+$. $[\alpha]_D^{20} +11.4^\circ$ (c 0.88, $CHCl_3$). ^1H NMR ($CDCl_3$): 8.19 – 8.06 (m, 2H), 7.83 – 7.73 (m, 2H), 7.61 – 7.48 (m, 1H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 0.4H), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 0.6H), 6.89 – 6.81 (m, 1H), 6.78 – 6.73 (m, 0.4H), 6.61 – 6.52 (m, 0.6H), 4.91 – 4.81 (m, 1H), 4.32 – 4.08 (m, 2H), 3.96 – 3.84 (m, 1H), 2.62 (s, 1.2H), 2.39 – 2.18 (m, 2.8H), 2.11 – 1.94 (m, 1.5H), 1.94 – 1.37 (m, 4.5H).

[0539]

실시예 7: (±)-2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)메탄올.



[0540]

[0541]

단계 A 방법 A: (±)-tert-부틸 2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-카르복실레이트. 트라이-*n*-부틸포스핀 (1.8 mL, 7.8 mmol)을 실온에서 질소 버블링 하에, THF (11 mL) 중의 중간체 B-10 (830 mg, 3.7 mmol) 및 5-플루오로피리딘-2(1H)-온 (500 mg, 4.4 mmol)에 첨가하였다. 5분간 교반한 후에, DEAD (1.4 mL, 7.1 mmol)를 첨가하여, 혼합물을 50°C에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜, 실리카 겔 크로마토그래피 (헵탄 중의 0 내지 15% EtOAc)로 정제하여, 백색 고체로서의 단계 A의 표제 화합물 (590 mg, 45%)을 얻었다.

[0542]

단계 A 방법 B: (±)-tert-부틸 2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-카르복실레이트. 중간체 B-9 대신에 (±)-B-9을, 2-플루오로피리딘 대신에 2,5-다이플루오로피리딘을 사용하여, 실시예 B-6과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{17}H_{23}FN_2O_3$ 에 대한 질량 계산치, 322.2; m/z 실험치 323.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): 8.02 – 7.87 (m, 1H), 7.41 – 7.27 (m, 1H), 6.70 (dd, J = 9.1, 3.6 Hz, 1H), 4.39 – 4.10 (m, 2H), 4.09 – 3.89 (m, 2H), 2.25 – 2.09 (m, 1H), 1.91 – 1.26 (m, 15H).

[0543]

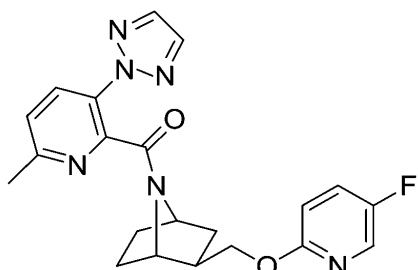
단계 B: (±)-2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄. (±)-tert-부틸-2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-카르복실레이트 대신에 단계 A의 표제 화합물을 사용하여, 실시예 1과 유사하게 제조하였다. ^1H NMR ($CDCl_3$): 7.96 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.33 (ddd, J = 9.0, 7.6, 3.1 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 9.0, 3.6 Hz, 1H), 4.09 – 3.98 (m, 2H), 3.72 – 3.56 (m, 2H), 2.22 – 1.99 (m, 3H), 1.72 – 1.53 (m, 3H), 1.49 – 1.34 (m, 1H).

[0544]

단계 C: (±)-2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)메탄올. 5-플루오로-2-(피리미딘-2-일)벤조산 대신에 6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피콜린산을 사용하여, 실시예 1과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{21}H_{21}FN_6O_2$ 에 대한 질량 계산치, 408.2; m/z 실험치 409.2.

[0545]

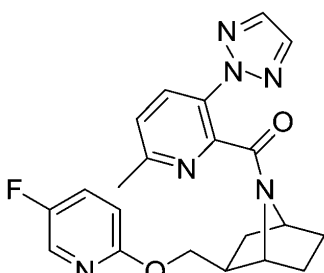
실시예 8A: ((1S,2R,4R)-2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)메탄온



[0546]

[0547]

및 실시예 8B: ((1R,2S,4S)-2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)메탄온.



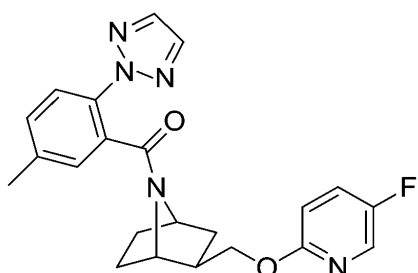
[0548]

[0549]

표제 화합물을 이동상으로서 70% CO₂/30% EtOH/*i*-PrOH (50/50 v/v) 혼합물을 사용한 실시예 7 (259 mg)의 키랄 SFC (키랄팩 AD-H 5 μM 250 × 20 mm) 분해에 의해 수득하여, 거울상 이성질체 A (72 mg, 첫 번째 용리 거울상 이성질체) 및 거울상 이성질체 B (84 mg, 두 번째 용리 거울상 이성질체)를 얻었다. 거울상 이성질체 순도를 7분간에 걸친 키랄팩 AD-H (250×4.6mm) 및 70% CO₂, 15% EtOH, 0.3% *i*PrNH₂를 함유하는 15% *i*PrOH의 이동상을 사용한 분석 SFC에 의해 확인하였다. (실시예 8A: 100% 단일 거울상 이성질체, 3.10 min 체류 시간; 실시예 8B 100% 단일 거울상 이성질체, 4.58 min 체류 시간). 실시예 8A: MS (ESI) C₂₁H₂₁FN₆O₂에 대한 질량 계산치, 408.2; *m/z* 실측치 409.2 [M+H]⁺. 실시예 8B: MS (ESI) C₂₁H₂₁FN₆O₂에 대한 질량 계산치, 408.2; *m/z* 실측치 409.2 [M+H]⁺.

[0550]

실시예 9: (±)-(2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온.



[0551]

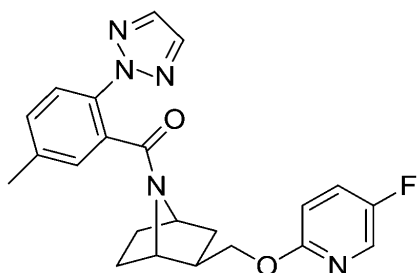
[0552]

중간체 A-21 대신에 중간체 A-37을 사용하여, 실시예 7과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) C₂₂H₂₂FN₅O₂에 대한 질량 계산치, 407.2; *m/z* 실측치 408.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (CDCl₃): 8.03 – 7.95 (m, 1H), 7.81 – 7.70 (m, 3H), 7.38 – 7.11 (m, 3H), 6.72 (dd, *J* = 9.0, 3.6 Hz, 0.5H), 6.52 (dd, *J* = 9.0, 3.5 Hz, 0.5H), 4.86 – 4.74 (m, 1H), 4.15 – 3.68 (m, 3H), 2.46 – 2.37 (s, 1.6H), 2.32 – 1.78 (m, 4.4H), 1.72 – 1.22 (m, 4H).

[0553]

실시예 10A: ((1S,2R,4R)-2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(5-메

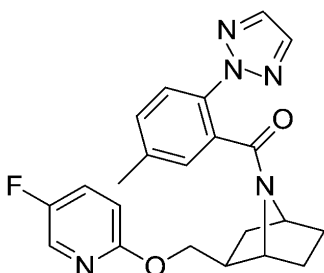
틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온



[0554]

[0555]

및 실시예 10B: ((1R,2S,4S)-2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온.



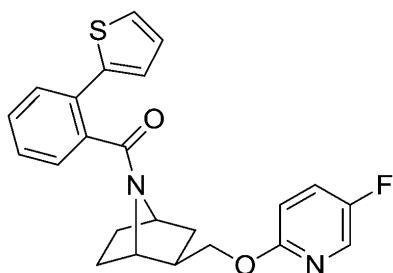
[0556]

[0557]

표제 화합물을 이동상으로서 60% CO₂/40% *i*-PrOH를 사용한 실시예 9 (290 mg) 의 키랄 SFC (키랄팩 AD-H 5 μm 250 × 20 mm) 분해에 의해 수득하여, 거울상 이성질체 A (140 mg, 첫 번째 용리 거울상 이성질체) 및 거울상 이성질체 B (134 mg, 두번째 용리 거울상 이성질체)를 얻었다. 거울상 이성질체 순도를 7분간에 걸친 키랄팩 AD-H (250×4.6mm) 및 60% CO₂, 0.3% *i*PrNH₂를 함유하는 40% *i*PrOH의 이동상을 사용한 분석 SFC에 의해 확인하였다. (실시예 10A: >98% 단일 거울상 이성질체, 2.42 min 체류 시간; 실시예 10B >98% 단일 거울상 이성질체, 3.20 min 체류 시간).

[0558]

실시예 11: (±)-2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(2-(티오펜-2-일)페닐)메탄온.



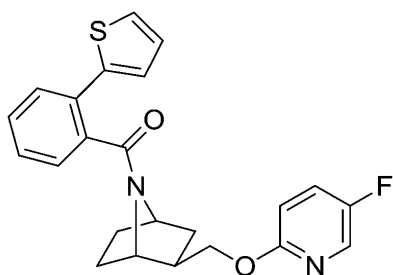
[0559]

[0560]

DCM (2.5 mL) 중의 (±)-2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄 (35 mg, 0.2 mmol)에, TEA (25 μL, 0.2 mmol)), 이어서 DCM (2.5 mL) 중의 2-(티오펜-2-일)벤조일 클로라이드 (40 mg, 0.2 mmol)를 첨가하였다. 18시간 후에, 반응물을 DCM으로 희석하여, H₂O로 세정하였다. 수층을 DCM (1X)으로 추출하였다. 합한 유기물을 건조시켰다 (Na₂SO₄). 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중의 50 내지 100% EtOAc)로 정제하여, 표제 화합물 (37 mg, 57%)을 얻었다. MS (ESI) C₂₃H₂₁FN₂O₂S에 대한 질량 계산치, 408.1; *m/z* 실측치 409.1 [M+H]⁺.

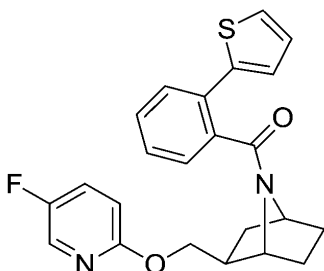
[0561]

실시예 12A: ((1S*,2R*,4R*)-2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(2-(티오펜-2-일)페닐)메탄온



[0562]

[0563] 및 실시예 12B: ((1R*,2S*,4S*)-2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(2-(티오펜-2-일)페닐)메탄온.



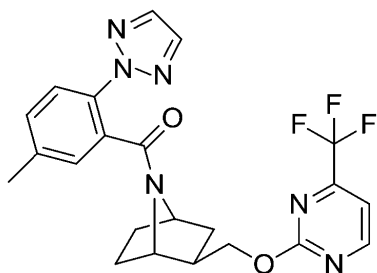
[0564]

[0565] 표제 화합물을 이동상으로서 4.2 mL/min 0.2% TEA를 함유하는 MeOH, 37 mL/min CO₂를 사용한 실시예 11의 키랄 SFC (키랄팩 AS-H 5 μM 250 × 20 mm (40℃)) 분해에 의해 수득하여, 거울상 이성질체 A (첫 번째 용리 거울상 이성질체) 및 거울상 이성질체 B (두 번째 용리 거울상 이성질체)를 얻었다.

[0566] 실시예 12A: MS (ESI) C₂₃H₂₁FN₂O₂S에 대한 질량 계산치, 408.2; m/z 실측치 409.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (CDCl₃): 7.97 (dd, J = 11.0, 3.0 Hz, 1H), 7.54 – 7.20 (m, 6.5H), 7.01 (dd, J = 5.0, 3.7 Hz, 1.5H), 6.71 (dd, J = 9.1, 3.5 Hz, 0.5H), 6.45 (dd, J = 9.0, 3.6 Hz, 0.5H), 4.83 – 4.63 (m, 1H), 4.18 – 3.38 (m, 3H), 2.70-0.40 (m, 7H).

[0567] 실시예 12B: MS (ESI) C₂₃H₂₁FN₂O₂S에 대한 질량 계산치, 408.2; m/z 실측치 409.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (CDCl₃): 7.97 (dd, J = 11.0, 3.0 Hz, 1H), 7.54 – 7.20 (m, 6.5H), 7.01 (dd, J = 5.0, 3.7 Hz, 1.5H), 6.71 (dd, J = 9.1, 3.5 Hz, 0.5H), 6.45 (dd, J = 9.0, 3.6 Hz, 0.5H), 4.83 – 4.63 (m, 1H), 4.18 – 3.38 (m, 3H), 2.70-0.40 (m, 7H).

[0568] 실시예 13: (±)-(5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-(((4-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



[0569]

[0570] 단계 A: (±)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일메탄올 하이드로클로라이드. MeOH (1 mL) 중의 중간체 B-10 (1.1 g, 4.9 mmol)에, 다이옥산 (3 mL) 중의 4M HCl을 첨가하였다. 6시간 후에, 반응물을 농축시켜, 표제 화합물을 얻어, 추가의 정제없이 사용하였다.

[0571] 단계 B: ((±)-2-(하이드록시메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온. DMF 중의 단계 A의 표제 화합물에, TEA, 5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조산 및 HATU를 첨가하

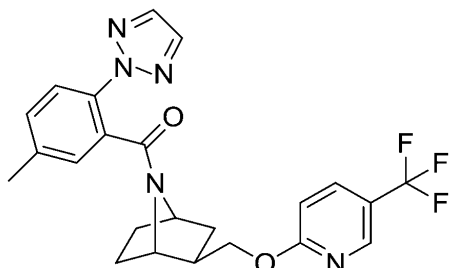
였다. 18시간 후에, H₂O를 첨가하여, 혼합물을 EtOAc (2X)로 추출하였다. 합한 유기물을 염수로 세정하여, 건조시켰다 (Na₂SO₄). 실리카 겔 크로마토그래피 (1 내지 7% 2M NH₃/DCM 중의 MeOH)로 정제하여, 표제 화합물 (371 mg, 46%)을 얻었다. MS (ESI) C₁₇H₂₀N₄O₂에 대한 질량 계산치, 312.2; m/z 실측치 313.2 [M+H]⁺.

[0572]

단계 C: (±)-(5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-(((4-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온. THF (2 mL) 중의 단계 B의 표제 화합물 (33 mg, 0.1 mmol)에, NaOtBu (16 mg, 0.16 mmol)를 첨가하였다. 그 다음에 반응물을 15분간 환류 하에 가열하여, 2-클로로-4-트라이플루오로메틸피리미딘 (19 mg, 0.16 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 1시간 동안 환류 온도로 가열하고, 실온으로 냉각시켜, H₂O로 희석하여, DCM (2X)으로 추출하였다. 합한 유기물을 건조시켰다 (Na₂SO₄). 실리카 겔 크로마토그래피 (0.5 내지 4% 2M NH₃/DCM 중의 MeOH)로 정제하여, 표제 화합물 (28 mg, 57%)을 얻었다. MS (ESI) C₂₂H₂₁F₃N₆O₂에 대한 질량 계산치, 457.2; m/z 실측치 458.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (CDCl₃): 8.82 – 8.72 (m, 1H), 7.86 – 7.69 (m, 3H), 7.36 – 7.10 (m, 3H), 4.85 (m, 1H), 4.47 (t, J = 10.1 Hz, 0.5H), 4.20 – 3.98 (m, 1.5H), 3.90 (d, J = 4.7 Hz, 0.5H), 3.78 (t, J = 4.5 Hz, 0.5H), 2.51 – 2.20 (m, 3H), 2.14 – 1.82 (m, 2H), 1.78 – 1.17 (m, 5H).

[0573]

실시예 14: (±)-(5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-(((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



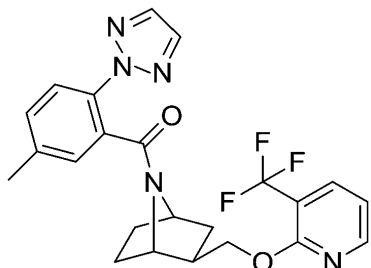
[0574]

[0575]

2-클로로-4-(트라이플루오로메틸)피리미딘 대신에 2-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘을 사용하여, 실시예 13과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) C₂₃H₂₂F₃N₅O₂에 대한 질량 계산치, 457.2; m/z 실측치 458.2 [M+H]⁺.

[0576]

실시예 15: (±)-(5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-(((3-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



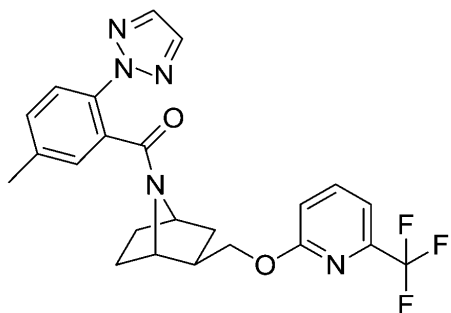
[0577]

[0578]

2-클로로-4-(트라이플루오로메틸)피리미딘 대신에 2-클로로-3-(트라이플루오로메틸)피리딘을 사용하여, 실시예 13과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) C₂₃H₂₂F₃N₅O₂에 대한 질량 계산치, 457.2; m/z 실측치 458.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (CDCl₃): 8.36 – 8.26 (m, 1H), 7.91 – 7.69 (m, 4H), 7.36 – 7.29 (m, 0.5H), 7.25 – 7.16 (m, 1H), 7.13 – 7.07 (m, 0.5H), 6.97 (dd, J = 7.5, 5.1 Hz, 1H), 4.87 – 4.70 (m, 1H), 4.53 – 4.34 (m, 0.5H), 4.25 – 4.06 (m, 1H), 3.92 (t, J = 10.9 Hz, 0.5H), 3.85 – 3.71 (m, 1H), 2.46 – 2.40 (m, 1.5H), 2.39 – 2.19 (m, 1.5H), 2.04 – 1.79 (m, 3H), 1.72 – 1.19 (m, 4H).

[0579]

실시예 16: (±)-(5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-(((6-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



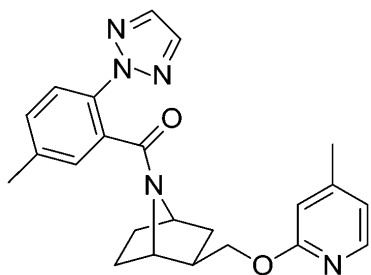
[0580]

[0581]

2-클로로-4-(트라이플루오로메틸)피리미딘 대신에 2-클로로-6-(트라이플루오로메틸)피리딘을 사용하여, 실시예 13과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{23}H_{22}F_3N_5O_2$ 에 대한 질량 계산치, 457.2; m/z 실측치 458.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): 7.87 – 7.63 (m, 4H), 7.37 – 7.11 (m, 3H), 6.92 (d, J = 8.4 Hz, 0.5H), 6.73 (d, J = 8.4 Hz, 0.5H), 4.88 – 4.75 (m, 1H), 4.20 – 3.84 (m, 2H), 3.81 – 3.67 (m, 1H), 2.49 – 2.36 (s, 2H), 2.34 – 2.13 (m, 1H), 2.08 – 1.77 (m, 3H), 1.76 – 1.10 (m, 4H).

[0582]

실시예 17: (±)-(5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-(((4-메틸피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄올.



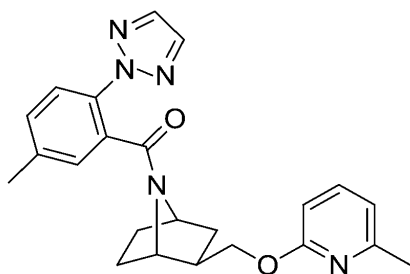
[0583]

[0584]

2-클로로-4-(트라이플루오로메틸)피리미딘 대신에 2-클로로-4-(메틸)피리딘을 사용하여, 실시예 13과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{23}H_{25}N_5O_2$ 에 대한 질량 계산치, 403.2; m/z 실측치 404.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): 8.10 – 7.91 (m, 1H), 7.87 (d, J = 3.7 Hz, 2H), 7.82 – 7.70 (m, 1H), 7.50 – 7.42 (m, 1H), 7.34 – 7.24 (m, 0.5H), 7.16 – 7.08 (m, 0.5H), 6.90 – 6.80 (m, 1H), 6.77 – 6.66 (m, 0.4H), 6.59 – 6.45 (m, 0.6H), 4.68 (q, J = 4.0, 3.3 Hz, 1H), 4.16 – 3.71 (m, 3H), 2.49 – 2.18 (m, 5H), 1.94 – 1.17 (m, 8H).

[0585]

실시예 18: (±)-(5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-(((6-메틸피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄올.



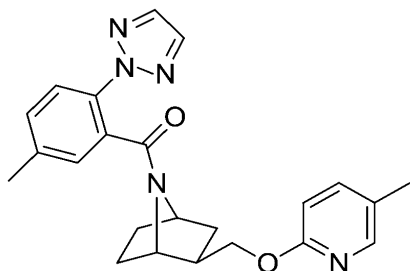
[0586]

[0587]

2-클로로-4-(트라이플루오로메틸)피리미딘 대신에 2-클로로-6-(메틸)피리딘을 사용하여, 실시예 13과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{23}H_{25}N_5O_2$ 에 대한 질량 계산치, 403.2; m/z 실측치 404.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): 7.89 (d, J = 1.3 Hz, 2H), 7.82 – 7.66 (m, 1.5H), 7.61 (dd, J = 8.3, 7.3 Hz, 0.5H), 7.43 (ddd, J = 8.3, 1.9, 0.9 Hz, 0.5H), 7.35 – 7.26 (m, 1H), 7.16 – 7.09 (m, 0.5H), 6.88 (dd, J = 16.1, 7.3 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.4 Hz, 0.5H), 6.53 (d, J = 8.3 Hz, 0.5H), 4.74 – 4.64 (m, 1H), 4.24 – 4.04 (m, 1H),

4.02 – 3.76 (m, 2H), 2.55 – 2.21 (m, 5H), 2.05 – 1.23 (m, 8H).

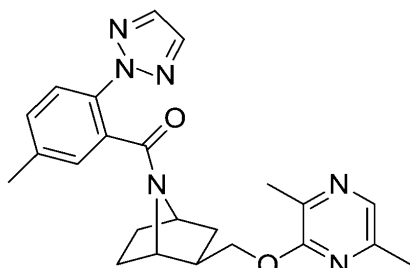
[0588] 실시예 19: (±)-(5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-(((5-메틸피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



[0589]

[0590] 2-클로로-4-(트라이플루오로메틸)피리미딘 대신에 2-클로로-5-(메틸)피리딘을 사용하여, 실시예 13과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{23}H_{25}N_5O_2$ 에 대한 질량 계산치, 403.2; m/z 실측치 404.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): 8.10 – 7.58 (m, 4H), 7.43 – 7.29 (m, 1.5H), 7.26 – 7.11 (m, 1.5H), 6.66 (d, $J = 8.4$ Hz, 0.5H), 6.45 (d, $J = 8.4$ Hz, 0.5H), 4.86 – 4.71 (m, 1H), 4.17 – 3.66 (m, 3H), 2.46 – 2.38 (s, 1.2H), 2.31 – 2.14 (m, 3.8H), 2.01 – 1.79 (m, 2H), 1.71 – 1.18 (m, 6H).

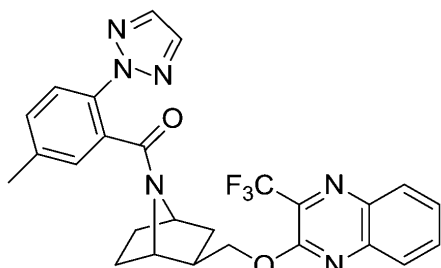
[0591] 실시예 20: (±)-(2-(((3,6-다이메틸피라진-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온.



[0592]

[0593] 2-클로로-4-(트라이플루오로메틸)피리미딘 대신에 3-클로로-2,5-다이메틸피라진을 사용하여, 실시예 13과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{23}H_{26}N_6O_2$ 에 대한 질량 계산치, 418.2; m/z 실측치 419.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 7.88 – 7.84 (m, 1H), 7.81 – 7.72 (m, 2.5H), 7.36 – 7.12 (m, 2H), 7.11 – 7.06 (m, 0.5H), 4.86 – 4.75 (m, 1H), 4.26 – 4.15 (m, 0.5H), 4.08 (dd, $J = 11.0, 5.5$ Hz, 1H), 3.86 – 3.71 (m, 1.5H), 2.48 – 2.34 (m, 6H), 2.34 – 2.13 (m, 3H), 1.96 – 1.25 (m, 7H).

[0594] 실시예 21: (±)-(5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-(((3-(트라이플루오로메틸)퀴녹살린-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.

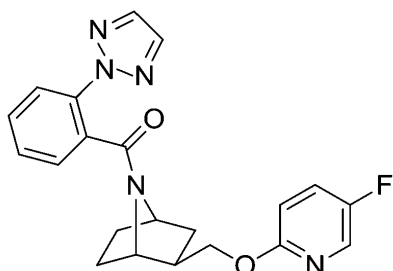


[0595]

[0596] 2-클로로-4-(트라이플루오로메틸)피리미딘 대신에 2-클로로-3-(트라이플루오로메틸)퀴녹살린을 사용하여, 실시예 13과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{26}H_{23}F_3N_6O_2$ 에 대한 질량 계산치, 508.2; m/z 실측치 509.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): 8.16 – 8.09 (m, 1H), 7.97 – 7.62 (m, 6H), 7.37 – 7.23 (m, 1H), 7.19 – 7.06 (m, 1H),

4.87 (t, $J = 4.7$ Hz, 0.5H), 4.80 (d, $J = 4.8$ Hz, 0.5H), 4.71 – 4.56 (m, 0.5H), 4.38 – 4.22 (m, 1H), 4.16 – 4.01 (m, 0.5H), 3.87 – 3.73 (m, 1H), 2.49 – 2.23 (m, 4H), 2.05 – 1.24 (m, 6H).

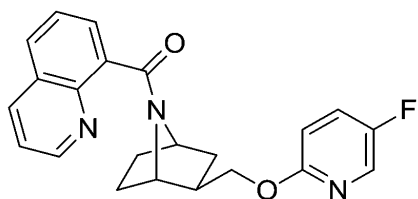
[0597] 실시예 22: (±)-2-(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



[0598]

[0599] 중간체 A-21 대신에 중간체 A-1을 사용하여, 실시예 7과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{21}H_{20}FN_5O_2$ 에 대한 질량 계산치, 393.2; m/z 실측치 394.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) 8.02 – 7.78 (m, 4H), 7.62 – 7.53 (m, 0.5H), 7.49 – 7.28 (m, 3H), 7.13 – 7.01 (m, 0.5H), 6.75 (dd, $J = 9.0, 3.6$ Hz, 0.5H), 6.51 (dd, $J = 9.0, 3.6$ Hz, 0.5H), 4.85 – 4.71 (m, 1H), 4.21 – 4.03 (m, 1H), 4.02 – 3.72 (m, 2H), 2.39 – 2.09 (m, 1H), 2.04 – 1.16 (m, 6H).

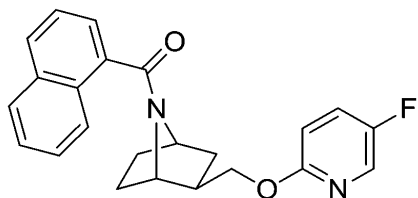
[0600] 실시예 23: (±)-2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일(퀴놀린-8-일)메탄온.



[0601]

[0602] 중간체 A-1 대신에 퀴놀린-8-카르복실산을 사용하여, 실시예 22와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{22}H_{20}FN_3O_2$ 에 대한 질량 계산치, 377.2; m/z 실측치 378.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.95 – 8.69 (m, 1H), 8.16 (dd, $J = 8.3, 1.8$ Hz, 0.4H), 8.11 – 7.81 (m, 2H), 7.81 – 7.67 (m, 1H), 7.64 – 7.51 (m, 1H), 7.47 – 7.09 (m, 2.6H), 6.79 (dd, $J = 9.0, 3.6$ Hz, 0.5H), 6.25 (s, 0.5H), 5.08 – 4.96 (m, 1H), 4.29 (s, 0.7H), 4.13 – 3.94 (m, 1.3H), 3.65 – 3.45 (m, 1H), 2.47 – 2.02 (m, 2H), 2.02 – 1.30 (m, 5H).

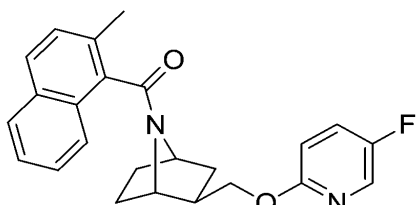
[0603] 실시예 24: (±)-2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일(나프탈렌-1-일)메탄온.



[0604]

[0605] 중간체 A-1 대신에 1-나프토산을 사용하여, 실시예 22와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{23}H_{21}FN_2O_2$ 에 대한 질량 계산치, 376.2; m/z 실측치 377.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.10 – 7.95 (m, 1.5H), 7.92 – 7.83 (m, 1.5H), 7.81 – 7.71 (m, 1H), 7.58 – 7.31 (m, 4H), 7.25 – 7.13 (m, 1H), 6.77 (dd, $J = 9.0, 3.6$ Hz, 0.5H), 6.36 – 6.24 (m, 0.5H), 5.04 – 4.92 (m, 1H), 4.30 – 4.13 (m, 1H), 4.07 – 3.84 (m, 1H), 3.81 – 3.64 (m, 1H), 2.44 – 2.30 (m, 0.5H), 2.27 – 2.00 (m, 1.5H), 1.89 – 1.37 (m, 5H).

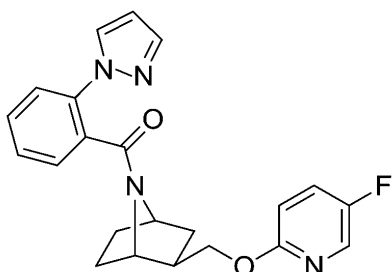
[0606] 실시예 25: (±)-2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일(2-메틸나프탈렌-1-일)메탄온.



[0607]

[0608] 중간체 A-1 대신에 2-메틸-1-나프토산을 사용하여, 실시예 22와 유사하게 제조하였다. ^1H NMR (CDCl_3): 8.06 – 7.86 (m, 1H), 7.85 – 7.62 (m, 2.6H), 7.60 – 7.54 (m, 0.2H), 7.49 – 7.21 (m, 3.4H), 7.13 (m, 0.8H), 6.77 (ddd, $J = 12.7, 9.0, 3.6$ Hz, 0.6H), 6.43 (dd, $J = 9.0, 3.6$ Hz, 0.2H), 6.03 (dd, $J = 9.0, 3.6$ Hz, 0.2H), 5.11 – 4.99 (m, 0.9H), 4.38 – 4.09 (m, 1.2H), 4.08 – 3.82 (m, 0.7H), 3.69 – 3.43 (m, 1.2H), 2.58 – 2.27 (m, 3.5H), 2.23 – 1.97 (m, 1.5H), 1.92 – 1.28 (m, 5H).

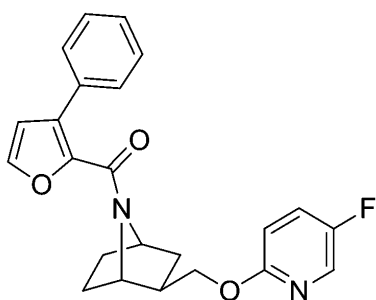
[0609] 실시예 26: (±)-2-(1H-피라졸-1-일)페닐(2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



[0610]

[0611] 중간체 A-1 대신에 2-(1H-피라졸-1-일)벤조산을 사용하여, 실시예 22와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{FN}_4\text{O}_2$ 에 대한 질량 계산치, 392.2; m/z 실측치 393.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (CDCl_3): 7.98 (dd, $J = 8.3, 3.1$ Hz, 1H), 7.91 – 7.83 (m, 1H), 7.69 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.64 – 7.23 (m, 4.5H), 6.99 (t, $J = 7.4$ Hz, 0.5H), 6.71 (dd, $J = 9.0, 3.6$ Hz, 0.5H), 6.47 – 6.34 (m, 1.5H), 4.79 – 4.63 (m, 1H), 4.03 – 3.65 (m, 2H), 3.66 – 3.54 (m, 1H), 2.27 – 2.03 (m, 1H), 1.86 – 0.74 (m, 6H).

[0612] 실시예 27: (±)-2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일(3-페닐푸란-2-일)메탄온.

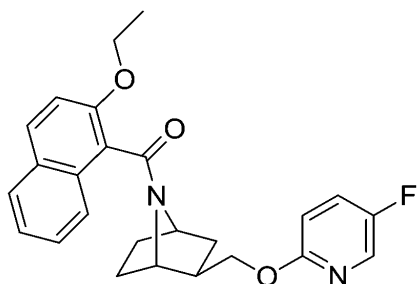


[0613]

[0614] 중간체 A-1 대신에 3-페닐푸란-2-카르복실산을 사용하여, 실시예 22와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{FN}_2\text{O}_3$ 에 대한 질량 계산치, 392.2; m/z 실측치 393.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (CDCl_3): 8.05 – 7.82 (m, 1H), 7.59 – 7.44 (m, 7H), 6.77 – 6.40 (m, 2H), 4.85 – 4.61 (m, 1H), 4.45 – 4.29 (m, 0.5H), 4.24 – 4.08 (m, 0.5H), 4.06 – 3.76 (m, 2H), 2.32 – 2.11 (m, 1H), 2.01 – 0.83 (m, 6H).

[0615] 실시예 28: (±)-2-(2-에톡시나프탈렌-1-일)(2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.

헵탄-7-일)메탄온.



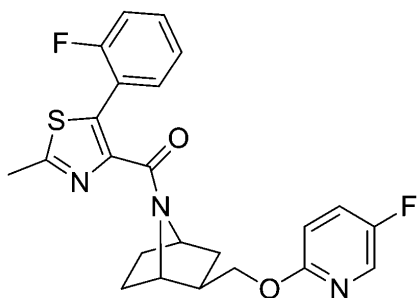
[0616]

[0617]

중간체 A-1 대신에 2-에톡시-1-나프토산을 사용하여, 실시예 22와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{25}H_{25}FN_2O_3$ 에 대한 질량 계산치, 420.2; m/z 실측치 421.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): 8.03 (d, $J = 3.0$ Hz, 0.2H), 7.95 (dd, $J = 8.1, 3.1$ Hz, 0.5H), 7.86 – 7.70 (m, 2.6H), 7.69 – 7.63 (m, 0.3H), 7.60 – 7.55 (m, 0.3H), 7.50 – 7.00 (m, 4.2H), 6.76 (ddd, $J = 9.3, 6.1, 3.6$ Hz, 0.5H), 6.44 (dd, $J = 9.0, 3.5$ Hz, 0.2H), 6.03 (dd, $J = 9.0, 3.6$ Hz, 0.2H), 5.08 – 4.97 (m, 1H), 4.35 – 3.92 (m, 3.3H), 3.91 – 3.76 (m, 0.5H), 3.68 – 3.52 (m, 1.2H), 2.44 – 2.27 (m, 0.8H), 2.20 – 1.93 (m, 2H), 1.85 – 1.18 (m, 7.2H).

[0618]

실시예 29: (±)-(5-(2-플루오로페닐)-2-메틸티아졸-4-일)(2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



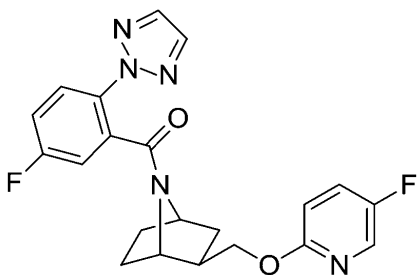
[0619]

[0620]

중간체 A-1 대신에 5-(2-플루오로페닐)-2-메틸티아졸-4-카르복실산을 사용하여, 실시예 22와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{23}H_{21}F_2N_3O_2S$ 에 대한 질량 계산치, 441.2; m/z 실측치 442.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): 7.99 – 7.93 (m, 1H), 7.53 – 7.44 (m, 1H), 7.36 – 7.09 (m, 3.5H), 7.04 (ddd, $J = 9.8, 8.5, 1.2$ Hz, 0.5H), 6.66 (ddd, $J = 15.9, 9.0, 3.6$ Hz, 1H), 4.79 – 4.68 (m, 1H), 4.27 – 4.21 (m, 0.5H), 4.07 (t, $J = 4.6$ Hz, 0.5H), 3.96 – 3.73 (m, 2H), 2.74 (s, 1.5H), 2.42 (s, 1.5H), 2.23 – 2.11 (m, 1H), 1.89 – 1.57 (m, 2H), 1.54 – 1.24 (m, 3.5H), 0.92 – 0.81 (m, 0.5H).

[0621]

실시예 30: (±)-(5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



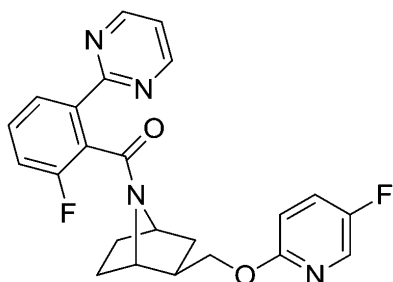
[0622]

[0623]

중간체 A-1 대신에 중간체 A-10을 사용하여, 실시예 22와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{21}H_{19}F_2N_5O_2$ 에 대한 질량 계산치, 411.2; m/z 실측치 412.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): 7.98 (dd, $J = 7.4, 3.0$ Hz, 1H), 7.86 (ddd, $J = 21.7, 8.9, 4.7$ Hz, 1H), 7.81 – 7.75 (m, 1.5H), 7.38 – 7.03 (m, 3.5H), 6.72 (dd, $J = 9.0, 3.6$ Hz,

0.5H), 6.52 (dd, $J = 9.0, 3.6$ Hz, 0.5H), 4.85 – 4.75 (m, 1H), 4.17 – 4.02 (m, 1H), 4.02 – 3.83 (m, 1H), 3.83 – 3.75 (m, 1H), 2.34 – 2.15 (m, 1H), 2.03 – 1.80 (m, 1H), 1.74 – 1.20 (m, 5H).

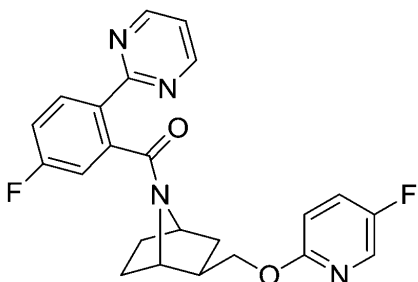
[0624] 실시예 31: (±)-(2-플루오로-6-(피리미딘-2-일)페닐)(2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄올.



[0625]

[0626] 중간체 A-1 대신에 중간체 A-6을 사용하여, 실시예 22와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{23}H_{20}F_2N_4O_2$ 에 대한 질량 계산치, 422.2; m/z 실험치 423.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): 8.93 – 8.61 (m, 1.8H), 8.15 – 7.92 (m, 1.6H), 7.56 – 7.05 (m, 4.3H), 6.94 (t, $J = 8.6$ Hz, 0.3H), 6.73 (ddd, $J = 8.9, 5.2, 3.5$ Hz, 0.6H), 6.59 – 6.35 (m, 0.4H), 4.99 – 4.79 (m, 1H), 4.31 (t, $J = 9.9$ Hz, 0.3H), 4.25 – 3.63 (m, 2.7H), 2.47 – 1.11 (m, 7H).

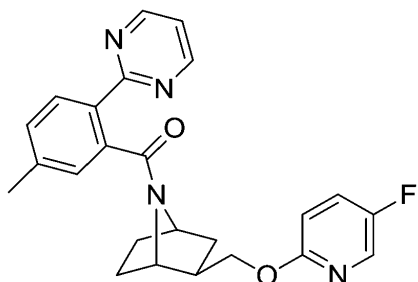
[0627] 실시예 32: (±)-(5-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)(2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄올.



[0628]

[0629] 중간체 A-1 대신에 5-플루오로-2-(피리미딘-2-일)벤조산을 사용하여, 실시예 22와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{23}H_{20}F_2N_4O_2$ 에 대한 질량 계산치, 422.2; m/z 실험치 423.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 8.78 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 8.72 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.22 (ddd, $J = 20.6, 8.7, 5.5$ Hz, 1H), 8.01 – 7.93 (m, 1H), 7.37 – 7.27 (m, 1H), 7.23 – 7.13 (m, 1.5H), 7.13 – 6.99 (m, 1.5H), 6.72 (dd, $J = 9.0, 3.5$ Hz, 0.5H), 6.52 (dd, $J = 9.0, 3.5$ Hz, 0.5H), 4.90 – 4.75 (m, 1H), 4.25 – 3.91 (m, 2H), 3.91 – 3.78 (m, 1H), 2.39 – 2.15 (m, 1H), 2.08 – 1.13 (m, 6H).

[0630] 실시예 33: (±)-(2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(5-메틸-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄올.

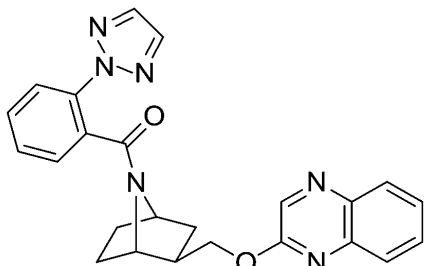


[0631]

[0632] 중간체 A-1 대신에 5-메틸-2-(피리미딘-2-일)벤조산을 사용하여, 실시예 22와 유사하게 제조하였다. MS (ESI)

$C_{24}H_{23}FN_4O_2$ 에 대한 질량 계산치, 418.2; m/z 실측치 419.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): 8.81 – 8.68 (m, 2H), 8.09 (dd, J = 9.9, 8.0 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 8.6, 3.1 Hz, 1H), 7.41 – 7.24 (m, 1.5H), 7.22 – 7.16 (m, 1H), 7.16 – 7.09 (m, 1.5H), 6.73 (dd, J = 9.1, 3.6 Hz, 0.5H), 6.52 (dd, J = 9.0, 3.6 Hz, 0.5H), 4.88 – 4.77 (m, 1H), 4.21 – 4.01 (m, 1H), 4.01 – 3.89 (m, 1H), 3.88 – 3.76 (m, 1H), 2.42 (s, 1.6H), 2.35 – 2.10 (m, 1H), 2.07 – 1.81 (m, 2.4H), 1.81 – 1.16 (m, 5H).

[0633] 실시예 34: (±)-(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-((퀴녹살린-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.

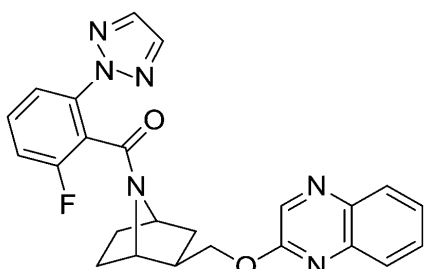


[0634]

[0635] 단계 A: (±)-2-(-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일메톡시)퀴녹살린. THF (4 mL) 중의 중간체 B-10 (240 mg, 1.1 mmol)에, NaOtBu (130 mg, 1.4 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 15분간 환류 하에 가열하여, 2-클로로퀴녹살린 (207 mg, 1.3 mmol)을 첨가하였다. 45분 후에, 반응물을 실온으로 냉각시켜, ½ 포화 NH_4Cl (aq)을 첨가하였다. 용액을 5% Na_2CO_3 (aq)로 약염기성으로 만들어, DCM (3X)으로 추출하였다. 합한 유기물을 건조시켰다 (Na_2SO_4). 얻어진 화합물을 DCM 중의 TFA로 처리하였다. 반응을 완료한 후에, 반응물을 농축시키고, 5% Na_2CO_3 로 중화시켜, DCM으로 추출하였다. 합한 유기물을 건조시켰다 (Na_2SO_4). 실리카 겔 크로마토그래피 (1 내지 7% (MeOH 중의 2M NH_3)/DCM)로 정제하여, 표제 화합물 (208 mg, 78%)을 얻었다. MS (ESI) $C_{15}H_{17}N_3O$ 에 대한 질량 계산치, 255.1; m/z 실측치 256.2 $[M+H]^+$.

[0636] 단계 B: (±)-(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-((퀴녹살린-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온. 6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피롤리딘 대신에 중간체 A-1을, (±)-2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄 대신에 단계 A의 표제 화합물을 사용하여, 실시예 7과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{24}H_{22}N_6O_2$ 에 대한 질량 계산치, 426.2; m/z 실측치 427.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): 8.49 (s, 0.5H), 8.31 – 8.21 (s, 0.5H), 8.08 – 7.98 (m, 1H), 7.95 – 7.75 (m, 3.4H), 7.75 – 7.66 (m, 1.1H), 7.65 – 7.50 (m, 1.7H), 7.50 – 7.39 (m, 1.1H), 7.36 – 7.28 (m, 1H), 7.24 – 7.13 (m, 0.7H), 4.92 – 4.80 (m, 1H), 4.47 – 4.28 (m, 1H), 4.22 – 4.07 (m, 1H), 3.87 – 3.77 (m, 1H), 2.46 – 2.23 (m, 1.7H), 2.07 – 1.83 (m, 1.3H), 1.82 – 1.29 (m, 4H).

[0637] 실시예 35: (±)-(2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-((퀴녹살린-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



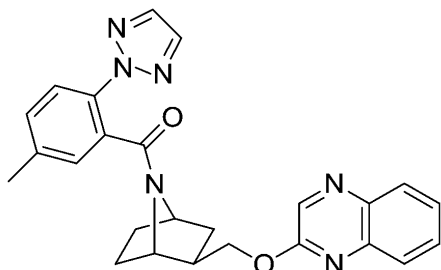
[0638]

[0639] 중간체 A-1 대신에 중간체 A-11을 사용하여, 실시예 34와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{24}H_{21}FN_6O_2$ 에 대한 질량 계산치, 444.2; m/z 실측치 445.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): 8.52 – 8.47 (m, 0.5H), 8.27 – 8.21 (m,

0.4H), 8.07 – 7.95 (m, 1H), 7.91 – 7.09 (m, 7.8H), 6.72 – 6.63 (m, 0.3H), 4.98 – 4.87 (m, 1H), 4.63 – 4.54 (dd, J = 10.7, 9.1 Hz, 0.5H), 4.46 – 4.29 (m, 1H), 4.20 – 4.04 (m, 0.5H), 3.96 – 3.76 (m, 1H), 2.51 – 2.23 (m, 1H), 2.17 – 1.88 (m, 1H), 1.84 – 1.19 (m, 5H).

[0640]

실시예 36: (±)-(5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-((퀴놀살린-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



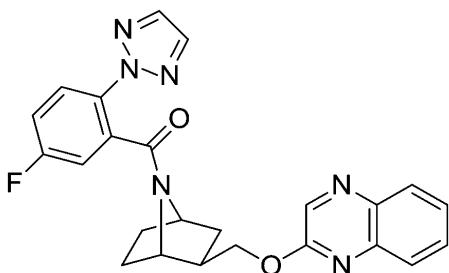
[0641]

[0642]

중간체 A-1 대신에 중간체 A-37을 사용하여, 실시예 34와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{25}H_{24}N_6O_2$ 에 대한 질량 계산치, 440.2; m/z 실측치 441.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): 8.49 (s, 0.5H), 8.26 (s, 0.5H), 8.03 (ddd, J = 8.3, 4.4, 1.4 Hz, 1H), 7.90 – 7.74 (m, 3H), 7.74 – 7.65 (m, 1H), 7.59 (dddd, J = 8.3, 7.0, 4.8, 1.4 Hz, 1H), 7.33 (ddd, J = 8.3, 1.9, 0.9 Hz, 0.6H), 7.29 – 7.22 (m, 1H), 7.21 – 7.10 (m, 1.4H), 4.90 – 4.79 (m, 1H), 4.46 – 3.98 (m, 2H), 3.91 – 3.72 (m, 1H), 2.47 – 2.20 (m, 4H), 2.05 – 1.22 (m, 6H).

[0643]

실시예 37: (±)-(5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-((퀴놀살린-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



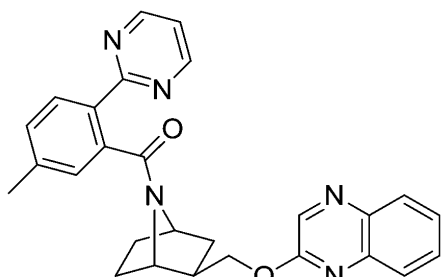
[0644]

[0645]

중간체 A-1 대신에 중간체 A-10을 사용하여, 실시예 34와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{24}H_{21}FN_6O_2$ 에 대한 질량 계산치, 444.2; m/z 실측치 445.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): 8.55 – 8.44 (m, 0.5H), 8.36 – 8.23 (m, 0.5H), 8.08 – 8.00 (m, 1H), 7.90 – 7.55 (m, 5H), 7.49 – 7.09 (m, 3H), 4.91 – 4.82 (m, 1H), 4.50 – 4.29 (m, 1H), 4.23 – 4.07 (m, 1H), 3.82 (dd, J = 10.0, 5.0 Hz, 1H), 2.48 – 2.25 (m, 1H), 2.09 – 1.88 (m, 1H), 1.82 – 1.31 (m, 5H).

[0646]

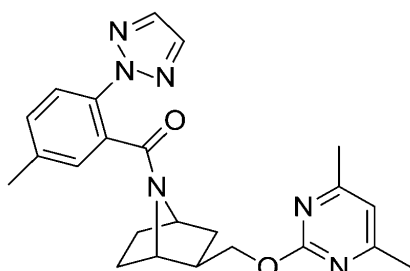
실시예 38: (±)-(5-메틸-2-(피리미딘-2-일)페닐)(2-((퀴놀살린-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



[0647]

[0648] 중간체 A-1 대신에 중간체 A-34를 사용하여, 실시예 34와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{27}H_{25}N_5O_2$ 에 대한 질량 계산치, 451.2; m/z 실측치 452.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): 8.87 – 8.79 (m, 1H), 8.75 – 8.68 (m, 1H), 8.49 (s, 0.5H), 8.27 (s, 0.5H), 8.14 – 7.98 (m, 2H), 7.85 (ddd, $J = 16.5, 8.3, 1.5$ Hz, 1H), 7.74 – 7.66 (m, 1H), 7.64 – 7.54 (m, 1H), 7.35 – 7.29 (m, 0.5H), 7.24 – 7.19 (m, 0.5H), 7.18 – 7.07 (m, 2H), 4.94 – 4.83 (m, 1H), 4.52 – 4.07 (m, 2H), 3.93 – 3.82 (m, 1H), 2.51 – 2.20 (m, 2.6H), 2.08 – 1.83 (m, 1.4H), 1.81 – 1.12 (m, 6H).

[0649] 실시예 39: (±)-2-(((4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온.

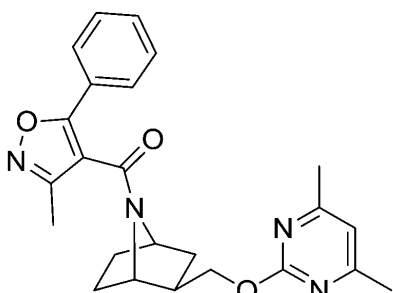


[0650]

[0651] 단계 A: (±)-2-(((4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄. 2-클로로퀴녹살린 대신에 2-클로로-4,6-다이메틸피리미딘을 사용하여, 실시예 34와 유사하게 제조하였다. ^1H NMR ($CDCl_3$): 6.65 (s, 1H), 4.21 – 3.99 (m, 2H), 3.74 – 3.56 (m, 2H), 2.39 (s, 6H), 2.14 (ddd, $J = 9.0, 5.1, 3.7$ Hz, 1H), 1.86 (s, 2H), 1.67 – 1.49 (m, 2H), 1.47 – 1.30 (m, 2H).

[0652] 단계 B: (±)-2-(((4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온. 6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피콜린산 대신에 5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조산을, (±)-2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄 대신에 단계 A의 표제 화합물을 사용하여, 실시예 7과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{23}H_{26}N_6O_2$ 에 대한 질량 계산치, 418.2; m/z 실측치 419.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): 7.83 – 7.70 (m, 2.5H), 7.35 – 7.10 (m, 2.5H), 6.71 – 6.65 (m, 1H), 4.87 – 4.72 (m, 1H), 4.34 (dd, $J = 10.5, 8.8$ Hz, 0.5H), 4.14 – 3.89 (m, 2H), 3.79 – 3.70 (m, 0.5H), 2.48 – 2.18 (m, 7.5H), 2.07 – 1.83 (m, 2.5H), 1.79 – 1.18 (m, 6H).

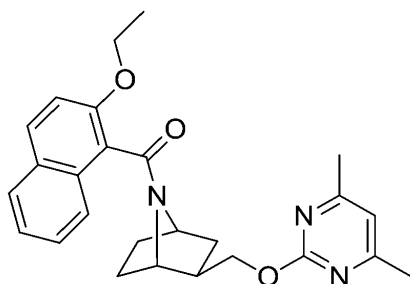
[0653] 실시예 40: (±)-2-(((4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-메틸-5-페닐아이속사졸-4-일)메탄온.



[0654]

[0655] 5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조산 대신에 3-메틸-5-페닐아이속사졸-4-카르복실산을 사용하여, 실시예 39와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{24}H_{26}N_4O_3$ 에 대한 질량 계산치, 418.2; m/z 실측치 419.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): 7.67 (m, 2H), 7.50 – 7.31 (m, 3H), 6.69 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.74 (dd, $J = 10.8, 5.1$ Hz, 1H), 4.17 (dd, $J = 10.8, 9.2$ Hz, 0.5H), 3.85 – 3.78 (m, 1H), 3.70 (d, $J = 4.9$ Hz, 0.5H), 3.64 – 3.42 (m, 1H), 2.55 (s, 1.4H), 2.49 (s, 1.6H), 2.43 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.29 – 2.07 (m, 1H), 1.90 – 1.55 (m, 2H), 1.53 – 1.06 (m, 3H), 0.76 – 0.53 (m, 1H).

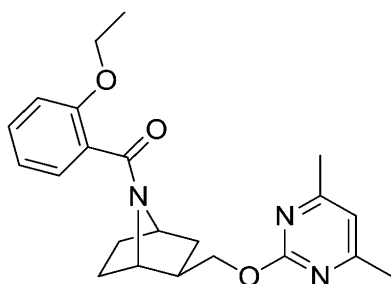
[0656] 실시예 41: (±)-(2-(((4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(2-에톡시나프탈렌-1-일)메탄온.



[0657]

[0658] 5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조산 대신에 2-에톡시-1-나프토산을 사용하여, 실시예 39와 유사하게 제조하였다. ^1H NMR (CDCl_3): 7.91 – 7.70 (m, 2.5H), 7.67 – 7.54 (m, 0.5H), 7.49 – 7.38 (m, 0.8H), 7.37 – 7.28 (m, 0.8H), 7.27 – 7.16 (m, 0.9H), 7.10 – 7.02 (m, 0.5H), 6.70 (s, 0.2H), 6.65 (s, 0.5H), 6.53 (s, 0.3H), 5.09 – 4.95 (m, 1H), 4.56 – 4.47 (m, 0.5H), 4.28 – 3.87 (m, 3.3H), 3.79 – 3.55 (m, 1.2H), 2.46 – 2.35 (m, 4.5H), 2.28 (s, 1.5H), 2.21 – 1.95 (m, 2H), 1.85 – 1.51 (m, 3.5H), 1.51 – 1.24 (m, 4.5H).

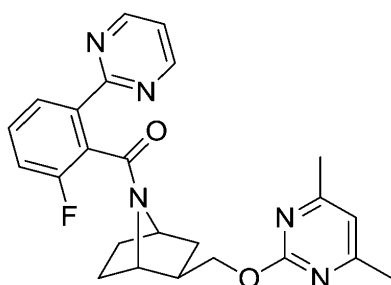
[0659] 실시예 42: (±)-(2-(((4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(2-에톡시페닐)메탄온.



[0660]

[0661] 5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조산 대신에 2-에톡시벤조산을 사용하여, 실시예 39와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3$ 에 대한 질량 계산치, 381.2; m/z 실험치 382.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (CDCl_3): 7.34 – 7.27 (m, 1H), 7.21 – 7.12 (m, 1H), 6.98 – 6.92 (m, 0.5H), 6.89 (d, $J = 8.2$ Hz, 0.5H), 6.78 (d, $J = 8.3$ Hz, 0.5H), 6.72 – 6.63 (m, 1.5H), 4.89 – 4.78 (m, 1H), 4.36 (dd, $J = 10.6, 8.7$ Hz, 0.5H), 4.14 – 3.71 (m, 4.5H), 2.45 – 2.16 (m, 6.5H), 2.06 – 1.82 (m, 1.5H), 1.82 – 1.28 (m, 8H).

[0662] 실시예 43: (±)-(2-(((4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(2-플루오로-6-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온.

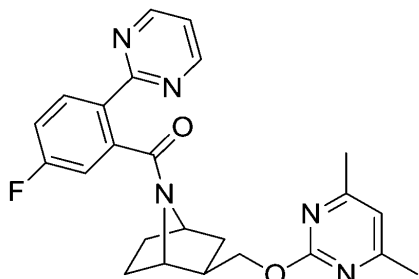


[0663]

[0664] 5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조산 대신에 2-플루오로-6-(피리미딘-2-일)벤조산을 사용하여, 실시예 39와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{FN}_5\text{O}_2$ 에 대한 질량 계산치, 433.2; m/z 실험치 434.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (CDCl_3): 9.02 – 8.90 (m, 0.7H), 8.82 – 8.65 (m, 1.3H), 8.14 – 7.95 (m, 1H), 7.58 – 7.31 (m, 1H),

7.31 – 7.07 (m, 1.7H), 6.97 – 6.86 (m, 0.3H), 6.75 – 6.51 (m, 1H), 4.96 – 4.83 (m, 1H), 4.55 (dd, J = 10.3, 9.0 Hz, 0.25H), 4.36 (dd, J = 10.6, 8.9 Hz, 0.25H), 4.21 – 3.78 (m, 2.5H), 2.48 – 1.17 (m, 13H).

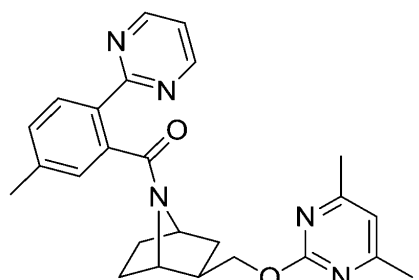
[0665] 실시예 44: (±)-(2-(((4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(5-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온.



[0666]

[0667] 5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조산 대신에 5-플루오로-2-(피리미딘-2-일)벤조산을 사용하여, 실시예 39와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{24}H_{24}FN_5O_2$ 에 대한 질량 계산치, 433.2; m/z 실측치 434.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): 8.88 – 8.78 (m, 1H), 8.72 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.26 (dd, J = 8.7, 5.5 Hz, 0.5H), 8.22 – 8.16 (m, 0.5H), 7.29 – 7.09 (m, 2H), 7.06 – 6.97 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.88 – 4.81 (m, 1H), 4.40 (t, J = 9.7 Hz, 0.5H), 4.25 (t, J = 10.8 Hz, 0.5H), 4.05 (dd, J = 10.2, 6.2 Hz, 0.5H), 3.99 – 3.91 (m, 1H), 3.89 – 3.80 (m, 0.5H), 2.45 – 2.21 (m, 7H), 2.05 – 1.87 (m, 1H), 1.81 – 1.30 (m, 5H).

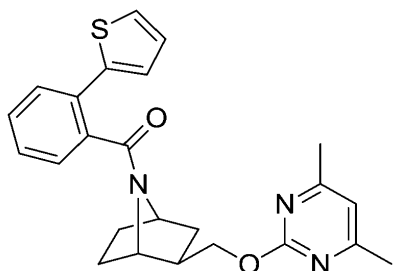
[0668] 실시예 45: (±)-(2-(((4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(5-메틸-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온.



[0669]

[0670] 5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조산 대신에 5-메틸-2-(피리미딘-2-일)벤조산을 사용하여, 실시예 39와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{25}H_{27}N_5O_2$ 에 대한 질량 계산치, 429.2; m/z 실측치 430.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): 8.83 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 13.6, 8.0 Hz, 1H), 7.33 – 7.10 (m, 3H), 6.68 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 4.90 – 4.79 (m, 1H), 4.41 (dd, J = 10.4, 8.8 Hz, 0.5H), 4.20 (t, J = 10.6 Hz, 0.5H), 4.07 – 3.94 (m, 1.5H), 3.80 (t, J = 4.7 Hz, 0.5H), 2.49 – 2.19 (m, 7H), 2.04 – 1.89 (m, 3H), 1.87 – 1.47 (m, 4.5H), 1.45 – 1.29 (m, 1.5H).

[0671] 실시예 46: (±)-(2-(((4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(2-(티오펜-2-일)페닐)메탄온.



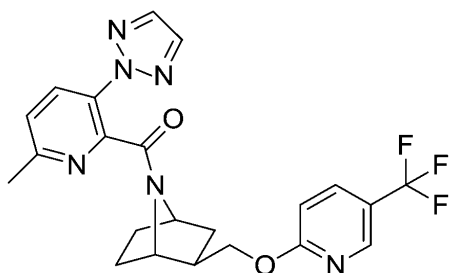
[0672]

[0673]

(±)-2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄 대신에 (±)-2-(((4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄을 사용하여, 실시예 11과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{24}H_{25}N_3O_2S$ 에 대한 질량 계산치, 419.2; m/z 실측치 420.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.55 – 6.83 (m, 7H), 6.75 – 6.62 (m, 1H), 4.87 – 4.62 (m, 1H), 4.09 – 3.38 (m, 3H), 2.54 – 2.32 (m, 6H), 2.32 – 2.03 (m, 1H), 1.97 – 0.87 (m, 6H).

[0674]

실시예 47: (±)-2-((6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)(2-(((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



[0675]

[0676]

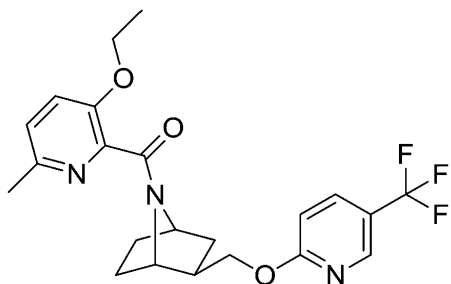
단계 A: (±)-2-(((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄. 5-브로모-2-플루오로피리딘 대신에 2-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘을 사용하여, 실시예 49와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{13}H_{15}F_3N_2O$ 에 대한 질량 계산치, 272.1; m/z 실측치 273.1, $[M+H]^+$.

[0677]

단계 B: (±)-2-((6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)(2-(((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온. 5-플루오로-2-(피리미딘-2-일)벤조산 대신에 6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피롤린산을, (1S,2R,4R)-tert-부틸-2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-카르복실레이트 대신에 단계 A의 표제 화합물을 사용하여, 실시예 1과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{22}H_{21}F_3N_6O_2$ 에 대한 질량 계산치, 458.2; m/z 실측치 459.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): 8.47 – 8.37 (m, 1H), 8.12 (dd, $J = 13.2, 8.4$ Hz, 1H), 7.85 – 7.69 (m, 3H), 7.32 (dd, $J = 8.4, 0.6$ Hz, 0.5H), 7.22 (dd, $J = 8.4, 0.6$ Hz, 0.5H), 6.88 – 6.82 (m, 0.5H), 6.69 – 6.59 (m, 0.5H), 4.93 – 4.81 (m, 1H), 4.39 – 4.18 (m, 2H), 3.94 – 3.87 (m, 1H), 2.65 – 2.60 (s, 1.2H), 2.39 – 2.22 (m, 2.8H), 2.11 – 1.33 (m, 6H).

[0678]

실시예 48: (±)-2-((3-에톡시-6-메틸피리딘-2-일)(2-(((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



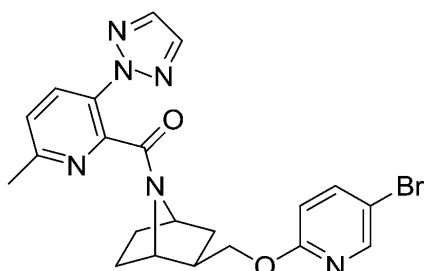
[0679]

[0680]

6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피콜린산 대신에 3-에톡시-6-메틸피콜린산을 사용하여, 실시예 47과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{22}H_{24}F_3N_3O_3$ 에 대한 질량 계산치, 435.2; m/z 실측치 436.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): 8.43 – 8.35 (m, 1H), 7.79 – 7.68 (m, 1H), 7.18 – 7.07 (m, 1H), 7.07 – 6.96 (m, 1H), 6.86 (d, J = 8.7 Hz, 0.5H), 6.64 (d, J = 8.7 Hz, 0.5H), 4.92 – 4.86 (m, 1H), 4.29 – 4.20 (m, 1H), 4.19 – 4.10 (m, 1H), 4.10 – 3.83 (m, 2H), 3.74 (t, J = 3.9 Hz, 1H), 2.52 – 2.47 (s, 1.5H), 2.41 – 2.32 (m, 0.5H), 2.28 – 2.18 (m, 2H), 2.07 – 1.84 (m, 2H), 1.78 – 1.63 (m, 1H), 1.62 – 1.41 (m, 3H), 1.37 (dt, J = 11.8, 7.0 Hz, 3H).

[0681]

실시예 49: (±)-(2-((5-브로모피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)메탄온.



[0682]

[0683]

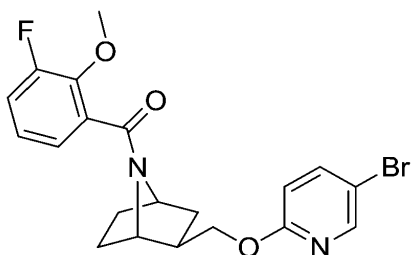
단계 A: (±)-2-((5-브로모피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄. 0℃에서 DMF (3.5 mL) 중의 중간체 B-10 (175 mg, 0.8 mmol)에, NaH (광유 중의 60 wt%, 37 mg, 0.9 mmol)를 첨가하였다. 30분 후에, DMF (0.5 mL) 중의 5-브로모-2-플루오로피리딘 (190 mg, 1.1 mmol)을 적가하고, 0℃ 빙욕을 제거하였다. 2시간 후에, 염수를 첨가하여, 반응물을 EtOAc (2X)로 추출하였다. 합한 유기물을 염수로 세정하고, 건조시켜 (Na_2SO_4), 투명한 오일을 얻어, TFA 및 DCM (1:1, 10 mL)로 처리하였다. 2시간 후에, 반응물을 농축시키고, DCM에 용해시켜, 5% Na_2CO_3 (aq)로 중화시켰다. 합한 유기물을 DCM (3X)으로 추출하고, 건조시켜 (Na_2SO_4), 표제 화합물을 얻어, 추가의 정제없이 후속 반응에서 사용하였다. MS (ESI) $C_{12}H_{15}BrN_2O$ 에 대한 질량 계산치, 282.0; m/z 실측치 283.1, 285.1 $[M+H]^+$. NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8.17 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.08 – 3.99 (m, 2H), 3.65 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 3.59 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 2.12 – 2.06 (m, 1H), 1.87 (s, 1H), 1.68 – 1.52 (m, 2H), 1.45 – 1.13 (m, 3H), 0.95 – 0.76 (m, 1H).

[0684]

단계 B: 5-플루오로-2-(피리미딘-2-일)벤조산 대신에 6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피콜린산을, (1S,2R,4R)-tert-부틸-2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-카르복실레이트 대신에 단계 A의 표제 화합물을 사용하여, 실시예 1과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{21}H_{21}BrN_6O_2$ 에 대한 질량 계산치, 468.1; m/z 실측치 469.1, 471.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): 8.20 (d, J = 2.6 Hz, 0.4H), 8.16 (d, J = 2.6 Hz, 0.6H), 8.13 (d, J = 8.3 Hz, 0.4H), 8.10 (d, J = 8.4 Hz, 0.6H), 7.82 – 7.77 (m, 2H), 7.64 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 0.4H), 7.60 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 0.6H), 7.33 – 7.29 (m, 0.4H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 0.6H), 6.69 (d, J = 8.8 Hz, 0.4H), 6.50 (d, J = 8.8 Hz, 0.6H), 4.84 (dd, J = 11.1, 5.2 Hz, 1H), 4.30 – 4.04 (m, 2H), 3.93 – 3.85 (m, 1H), 2.62 (s, 1.3H), 2.38 – 2.17 (m, 2.7H), 2.11 – 1.95 (m, 1H), 1.94 – 1.77 (m, 1H), 1.77 – 1.40 (m, 4H).

[0685]

실시예 50: (±)-(2-(((5-브로모피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-플루오로-2-메톡시페닐)메탄온.



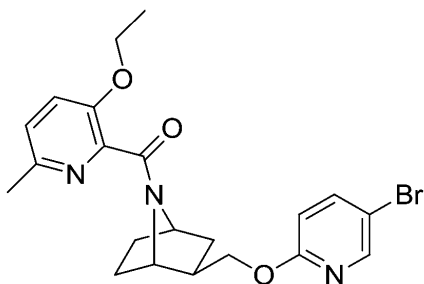
[0686]

[0687]

6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피콜린산 대신에 3-플루오로-2-메톡시벤조산을 사용하여, 실시예 49와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{20}H_{20}BrFN_2O_3$ 에 대한 질량 계산치, 434.1; m/z 실측치 435.1, 437.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): 8.19 – 8.12 (m, 1H), 7.61 (ddd, J = 26.6, 8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.16 – 6.98 (m, 2H), 6.96 (dt, J = 7.6, 1.3 Hz, 0.5H), 6.85 – 6.81 (m, 0.5H), 6.69 (dd, J = 8.8, 0.8 Hz, 0.5H), 6.46 (d, J = 8.7 Hz, 0.5H), 4.88 – 4.77 (m, 1H), 4.17 – 4.06 (m, 1H), 4.03 – 3.86 (m, 4H), 3.81 – 3.75 (m, 1H), 2.37 – 2.22 (m, 1H), 2.04 – 1.40 (m, 6H).

[0688]

실시예 51: (±)-(2-(((5-브로모피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-에톡시-6-메틸피리딘-2-일)메탄온.



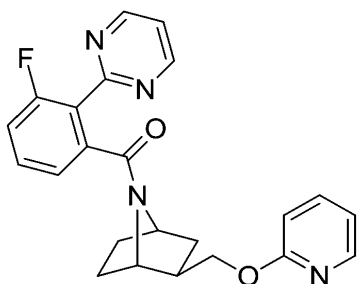
[0689]

[0690]

6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피콜린산 대신에 3-에톡시-6-메틸피콜린산을 사용하여, 실시예 49와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{21}H_{24}BrN_3O_3$ 에 대한 질량 계산치, 445.1; m/z 실측치 446.1, 448.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): 8.17 – 8.11 (m, 1H), 7.61 (ddd, J = 19.5, 8.8, 2.6 Hz, 1H), 7.16 – 7.06 (m, 1H), 7.05 – 6.96 (m, 1H), 6.69 (dd, J = 8.8, 0.7 Hz, 0.5H), 6.47 (dd, J = 8.8, 0.7 Hz, 0.5H), 4.90 – 4.84 (m, 1H), 4.20 – 4.10 (m, 1H), 4.09 – 3.82 (m, 3H), 3.78 – 3.72 (m, 1H), 2.50 (s, 1.4H), 2.38 – 2.25 (m, 2.6H), 2.04 – 1.84 (m, 2H), 1.75 – 1.40 (m, 4H), 1.60 – 1.40 (m, 3H), 1.36 (dt, J = 7.8, 7.0 Hz, 3H).

[0691]

실시예 52: (±)-(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)(2-((피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



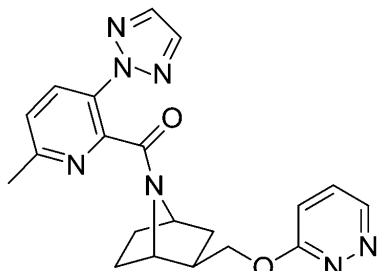
[0692]

[0693]

5-플루오로-2-(피리미딘-2-일)벤조산 대신에 3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)벤조산을, 중간체 B-9 대신에 중간체 B-10을 사용하여, 실시예 1과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{23}H_{21}FN_4O_2$ 에 대한 질량 계산치, 404.2; m/z 실측

치 405.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): 8.81 (dd, $J = 18.0, 4.9$ Hz, 2H), 8.20 – 8.12 (m, 1H), 7.56 (ddd, $J = 8.3, 7.1, 2.0$ Hz, 1H), 7.45 (td, $J = 8.0, 5.1$ Hz, 0.5H), 7.28 – 7.22 (m, 1.5H), 7.21 – 7.08 (m, 1.5H), 7.05 – 6.96 (m, 0.5H), 6.88 (dddd, $J = 13.2, 7.1, 5.1, 1.0$ Hz, 1H), 6.71 (dt, $J = 8.4, 0.9$ Hz, 0.5H), 6.61 (dt, $J = 8.4, 0.9$ Hz, 0.5H), 4.70 – 4.61 (m, 1H), 4.15 – 4.07 (m, 1H), 4.06 – 3.89 (m, 2H), 2.26 (ddt, $J = 15.3, 8.3, 4.5$ Hz, 1H), 1.93 – 1.27 (m, 6H).

[0694] 실시예 53: (±)-(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)피리딘-2-일)(2-((피리다진-3-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



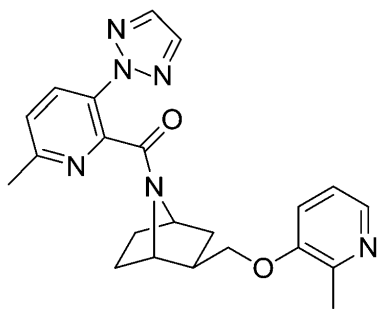
[0695]

[0696] 단계 A: (±)-tert-부틸 2-((피리다진-3-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-카복실레이트. 0°C에서 THF (4 mL) 중의 중간체 B-10 (266 mg, 1.2 mmol)에, NaH (광유 중의 60 wt%, 70 mg, 1.8 mmol)를 첨가하였다. 15분 후에, 3-클로로피리다진 (160 mg, 1.4 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온시켰다. 18시간 후에, H_2O 를 첨가하여, 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 건조시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (헵탄 중의 0 내지 30% EtOAc)로 정제하여, 표제 화합물 (300 mg, 90%)을 얻었다. MS (ESI) $C_{16}H_{23}N_3O_3$ 에 대한 질량 계산치, 305.2; m/z 실측치 306.0 $[M+H]^+$.

[0697] 단계 B: (±)-2-((피리다진-3-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄 하이드로클로라이드. 1,4-다이옥산 (3 mL) 중의 단계 A의 표제 화합물 (300 mg, 1 mmol)에, iPrOH 중의 6N HCl (1 mL)을 첨가하였다. 반응물을 3시간 동안 70°C로 가열하여, 실온으로 냉각시키고, 농축시켜, 표제 화합물을 얻어, 추가의 정제없이 사용하였다. MS (ESI) $C_{11}H_{15}N_3O$ 에 대한 질량 계산치, 205.1; m/z 실측치 206.0 $[M+H]^+$.

[0698] 단계 C: (±)-(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)피리딘-2-일)(2-((피리다진-3-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온. DMF (3 mL) 중의 6-메틸-3-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)피콜린산 (270 mg, 1.3 mmol)에, DIPEA (630 μ L, 3.6 mmol), HBTU (590 mg, 1.5 mmol) 및 단계 B의 표제 화합물 (250 mg, 1 mmol)을 첨가하였다. 하룻밤 동안 교반한 후에, 포화 $NaHCO_3$ (aq)를 첨가하여, 혼합물을 EtOAc (3X)로 추출하였다. 합한 유기물을 건조시켰다 ($MgSO_4$). 역상 크로마토그래피로 정제하여, 물질을 얻어, Et_2O /펜탄으로 트리투레이션 (trituration)하여, 베이지색 고체로서의 표제 화합물 (115 mg, 28%)을 얻었다. MS (ESI) $C_{20}H_{21}N_7O_2$ 에 대한 질량 계산치, 391.2; m/z 실측치 392.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($DMSO-D_6$): 8.91 (dd, $J = 8.5, 4.4$ Hz, 1H), 8.23 – 8.04 (m, 3H), 7.69 – 7.52 (m, 1.5H), 7.41 (d, $J = 8.4$ Hz, 0.5H), 7.28 (d, $J = 8.9$ Hz, 0.5H), 7.10 (d, $J = 8.9$ Hz, 0.5H), 4.60 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.40 – 4.19 (m, 2H), 3.87 (t, $J = 4.3$ Hz, 0.5H), 3.79 (d, $J = 4.3$ Hz, 0.5H), 2.58 (s, 1.5H), 2.46 – 2.24 (m, 1H), 2.06 (s, 1.5H), 1.81 – 1.34 (m, 6H).

[0699] 실시예 54: (±)-(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)피리딘-2-일)(2-((2-메틸피리딘-3-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



[0700]

[0701]

단계 A: (±)-tert-부틸-2-(((2-메틸피리딘-3-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-카르복실레이트. 0℃에서 DCM (12 mL) 중의 중간체 B-10 (545 mg, 2.4 mmol)에, TEA (333 μL, 2.4 mmol), 이어서 MsCl (190 μL, 2.4 mmol)을 첨가하였다. 2시간 후에, 염수를 첨가하여, 혼합물을 DCM (2X)으로 추출하였다. 합한 유기물을 건조시켜 (Na₂SO₄), 표제 화합물 (650 mg, 89%)을 얻어, 추가의 정제없이 사용하였다. MS (ESI) C₁₂H₂₃NO₅S에 대한 질량 계산치, 305.1; m/z 실측치 249.9 [M-55]⁺.

[0702]

단계 B: (±)-tert-부틸 2-(((2-메틸피리딘-3-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-카르복실레이트. DMF 중의 2-메틸피리딘-3-올에, KOH를 첨가하였다. 용액을 실온에서 30분간 교반한 다음에, 단계 A의 표제 화합물을 첨가하여, 반응물을 80℃로 가열하였다. 5시간 후에, H₂O를 첨가하여, 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 건조시켰다 (MgSO₄). 실리카 겔 크로마토그래피 (DCM 중의 0 내지 7% MeOH)로 정제하여, 표제 화합물 (201 mg, 90%)을 얻었다. MS (ESI) C₁₈H₂₆N₂O₃에 대한 질량 계산치, 318.2; m/z 실측치 319.0 [M+1]⁺.

[0703]

단계 C: (±)-2-(((2-메틸피리딘-3-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄. (±)-tert-부틸 2-((피리다진-3-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-카르복실레이트 대신에 (±)-tert-부틸 2-(((2-메틸피리딘-3-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-카르복실레이트를 사용하여, 실시예 53 단계 B와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) C₁₃H₁₈N₂O에 대한 질량 계산치, 218.1; m/z 실측치 219.1 [M+1]⁺.

[0704]

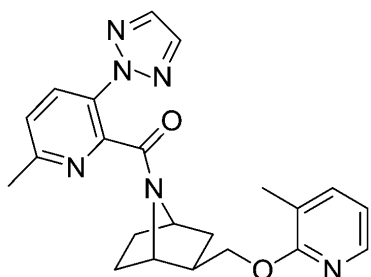
단계 D: (±)-(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)(2-(((2-메틸피리딘-3-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.

[0705]

(±)-2-((피리다진-3-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄 하이드로클로라이드 대신에 (±)-2-(((2-메틸피리딘-3-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄을 사용하여, 실시예 53 단계 C와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) C₂₂H₂₄N₆O₂에 대한 질량 계산치, 404.2; m/z 실측치 405.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (DMSO-D₆): 8.22 – 7.92 (m, 4H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 0.3H), 7.45 – 7.33 (m, 1H), 7.32 – 7.10 (m, 1.7H), 4.60 – 4.57 (m, 1H), 3.92 – 3.67 (m, 3H), 2.57 (s, 0.9H), 2.42 – 2.18 (m, 1.9H), 2.08 (s, 2.1H), 1.95 (s, 2.1H), 1.80 – 1.31 (m, 6H).

[0706]

실시예 55: (±)-(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)(2-(((3-메틸피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



[0707]

[0708]

단계 A: (±)-tert-부틸 2-(((2-메틸피리딘-3-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-카르복실레이트. PBu₃ 대신에 PPh₃를, DEAD 대신에 DIAD를, 5-플루오로피리딘-2(1H)-온 대신에 3-메틸피리딘-2-올을 사용하고, 반응을 실온에서 행하여, 실시예 7 단계 A 방법 A와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) C₁₈H₂₆N₂O₃에 대한 질량 계

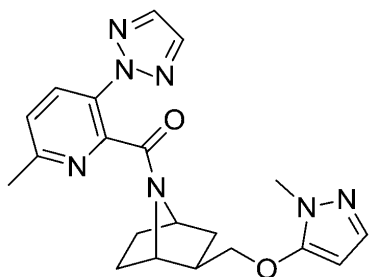
산치, 318.2; m/z 실측치 319.0 [M+H]⁺.

[0709] 단계 B: (±)-2-(((2-메틸피리딘-3-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄. (±)-tert-부틸 2-((피리다진-3-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-카르복실레이트 대신에 (±)-tert-부틸 2-(((2-메틸피리딘-3-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-카르복실레이트를 사용하여, 실시예 53 단계 B와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) C₁₃H₁₈N₂O에 대한 질량 계산치, 218.1; m/z 실측치 219.0 [M+H]⁺.

[0710] 단계 C: (±)-(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)(2-(((3-메틸피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄올.

[0711] (±)-2-((피리다진-3-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄 하이드로클로라이드 대신에 (±)-2-(((2-메틸피리딘-3-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄을 사용하여, 실시예 53 단계 C와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) C₂₂H₂₄N₆O₂에 대한 질량 계산치, 404.2; m/z 실측치 405.2 [M+H]⁺.

[0712] 실시예 56: (±)-(2-(((1-메틸-1H-피라졸-5-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)메탄올.



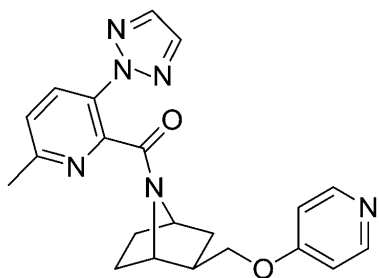
[0713]

[0714] 단계 A: (±)-tert-부틸 2-(((1-메틸-1H-피라졸-5-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-카르복실레이트. THF 대신에 PhCH₃를, 5-플루오로피리딘-2(1H)-온 대신에 1-메틸-1H-피라졸-5-올을 사용하여, 실시예 7 단계 A 방법 A와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) C₁₆H₂₅N₃O₃에 대한 질량 계산치, 307.2; m/z 실측치 308.0 [M+H]⁺.

[0715] 단계 B: (±)-2-(((1-메틸-1H-피라졸-5-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄. (±)-tert-부틸 2-((피리다진-3-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-카르복실레이트 대신에 단계 A의 표제 화합물을 사용하여, 실시예 53 단계 B와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) C₁₁H₁₇N₃O에 대한 질량 계산치, 207.1; m/z 실측치 208.0 [M+H]⁺.

[0716] 단계 C: (±)-(2-(((1-메틸-1H-피라졸-5-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)메탄올. (±)-2-((피리다진-3-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄 하이드로클로라이드 대신에 단계 B의 표제 화합물을 사용하여, 실시예 53 단계 C와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) C₂₀H₂₃N₇O₂에 대한 질량 계산치, 393.2; m/z 실측치 394.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (DMSO-D₆): 8.18 – 8.05 (m, 3H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 0.4H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 0.6H), 7.23 (d, J = 1.7 Hz, 0.4H), 7.19 (d, J = 1.7 Hz, 0.6H), 5.70 (d, J = 1.8 Hz, 0.4H), 5.59 (d, J = 1.8 Hz, 0.6H), 4.59 – 4.56 (m, 1H), 3.96 – 3.76 (m, 3H), 3.57 (s, 1.2H), 3.34 (s, 1.8H), 2.58 (s, 1.2H), 2.39 – 2.17 (m, 2.8H), 1.87 – 1.27 (m, 6H).

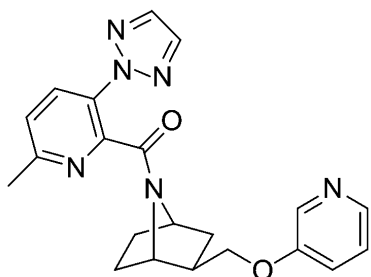
[0717] 실시예 57: (±)-(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)(2-((피리딘-4-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄올.



[0718]

[0719] 2-메틸피리딘-3-올 대신에 피리딘-4-올을 사용하여, 실시예 54와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{21}H_{22}N_6O_2$ 에 대한 질량 계산치, 390.2; m/z 실측치 391.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO- D_6): 8.41 (d, $J = 5.5$ Hz, 0.8H), 8.36 (d, $J = 5.5$ Hz, 1.2H), 8.20 – 8.02 (m, 3H), 7.55 (d, $J = 8.4$ Hz, 0.4H), 7.40 (d, $J = 8.4$ Hz, 0.6H), 7.00 (d, $J = 6.2$ Hz, 0.8H), 6.88 (d, $J = 6.2$ Hz, 1.2H), 4.64 – 4.51 (m, 1H), 4.02 – 3.78 (m, 2.4H), 3.75 (d, $J = 4.4$ Hz, 0.6H), 2.57 (s, 1.2H), 2.39 – 2.20 (m, 1H), 2.04 (s, 1.8H), 1.87 – 1.30 (m, 6H).

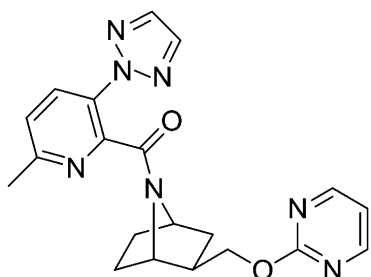
[0720] 실시예 58: (±)-(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)(2-((피리딘-3-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



[0721]

[0722] 2-메틸피리딘-3-올 대신에 피리딘-3-올을 사용하여, 실시예 54와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{21}H_{22}N_6O_2$ 에 대한 질량 계산치, 390.2; m/z 실측치 391.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO- D_6): 8.33 (d, $J = 2.7$ Hz, 0.4H), 8.21 – 8.05 (m, 4.6H), 7.55 (d, $J = 8.4$ Hz, 0.4H), 7.46 – 7.25 (m, 2.6H), 4.58 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 3.95 – 3.80 (m, 2.4H), 3.77 (d, $J = 4.4$ Hz, 0.6H), 2.57 (s, 1.2H), 2.38 – 2.18 (m, 1H), 2.02 (s, 1.8H), 1.85 – 1.31 (m, 6H).

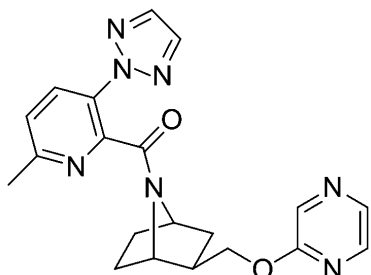
[0723] 실시예 59: (±)-(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)(2-((피리미딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



[0724]

[0725] 2-클로로피리다진 대신에 2-클로로피리미딘을 사용하여, 실시예 53과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{20}H_{21}N_7O_2$ 에 대한 질량 계산치, 391.2; m/z 실측치 392.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO- D_6): 8.65 (d, $J = 4.8$ Hz, 0.8H), 8.59 (d, $J = 4.8$ Hz, 1.2H), 8.22 – 8.02 (m, 3H), 7.56 (d, $J = 8.4$ Hz, 0.4H), 7.44 (d, $J = 8.4$ Hz, 0.6H), 7.19 – 7.13 (m, 1H), 4.59 (t, $J = 4.5$ Hz, 0.6H), 4.55 (d, $J = 4.4$ Hz, 0.4H), 4.24 – 4.04 (m, 2H), 3.85 (t, $J = 4.3$ Hz, 0.4H), 3.78 (d, $J = 4.0$ Hz, 0.6H), 2.58 (s, 1.2H), 2.39 – 2.21 (m, 1H), 2.11 (s, 1.8H), 1.86 – 1.29 (m, 6H).

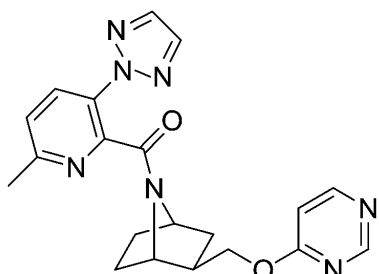
[0726] 실시예 60: (±)-(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)(2-((피라진-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



[0727]

[0728] 2-클로로피리다진 대신에 2-피라진을 사용하여, 실시예 53과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{20}H_{21}N_7O_2$ 에 대한 질량 계산치, 391.2; m/z 실측치 392.2 $[M+H]^+$.

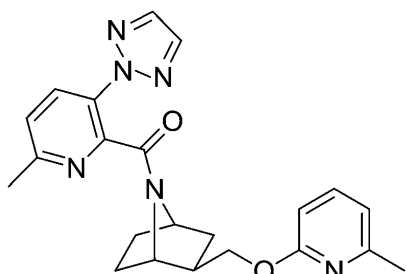
[0729] 실시예 61: (±)-(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)(2-((피리미딘-4-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



[0730]

[0731] 3-메틸피리딘-2-올 대신에 피리미딘-4-올을 사용하여, 실시예 55와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{20}H_{21}N_7O_2$ 에 대한 질량 계산치, 391.2; m/z 실측치 392.2 $[M+H]^+$. 생성물은 형태 이성질체의 혼합물 (약 50:50의 비)로서 존재함. ^1H NMR (300 MHz, DMSO) 8.84 (s, 0.5H), 8.77 (s, 0.5H), 8.53 (d, $J = 5.8$ Hz, 0.5H), 8.49 (d, $J = 5.8$ Hz, 0.5H), 8.22 – 8.01 (m, 3H), 7.55 (d, $J = 8.4$ Hz, 0.5H), 7.43 (d, $J = 8.4$ Hz, 0.5H), 7.00 (d, $J = 5.7$ Hz, 0.5H), 6.85 (d, $J = 5.8$ Hz, 0.5H), 4.58 (t, $J = 3.7$ Hz, 0.5H), 4.53 (d, $J = 4.2$ Hz, 0.5H), 4.25 – 4.04 (m, 2H), 3.85 (t, $J = 3.7$ Hz, 0.5H), 3.75 (d, $J = 3.9$ Hz, 0.5H), 2.57 (s, 1.5H), 2.40 – 2.16 (m, 1H), 2.12 (s, 1.5H), 1.85 – 1.31 (m, 6H).

[0732] 실시예 62: (±)-(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)(2-(((6-메틸피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.

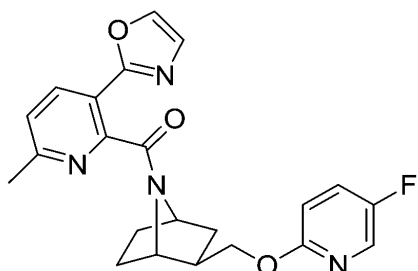


[0733]

[0734] 3-메틸피리딘-2-올 대신에 6-메틸피리딘-2-올을 사용하여, 실시예 55와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{22}H_{24}N_6O_2$ 에 대한 질량 계산치, 404.2; m/z 실측치 405.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO- D_6): 8.17 (d, $J = 8.4$ Hz, 0.5H), 8.12 (d, $J = 8.4$ Hz, 0.5H), 8.10 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.63 – 7.49 (m, 1.5H), 7.41 (d, $J = 8.4$ Hz, 0.5H), 6.85 (d, $J = 7.2$ Hz, 0.5H), 6.81 (d, $J = 7.2$ Hz, 0.5H), 6.64 (d, $J = 8.2$ Hz, 0.5H), 6.46 (d, $J = 8.2$ Hz, 0.5H), 4.58 (t, $J = 4.4$ Hz, 0.5H), 4.54 (d, $J = 4.5$ Hz, 0.5H), 4.16 – 3.95 (m,

2H), 3.83 (t, $J = 4.4$ Hz, 0.5H), 3.74 (d, $J = 4.4$ Hz, 0.5H), 2.58 (s, 1.5H), 2.43 (s, 1.5H), 2.37 (s, 1.5H), 2.33 – 2.14 (m, 1H), 2.11 (s, 1.5H), 1.85 – 1.31 (m, 6H).

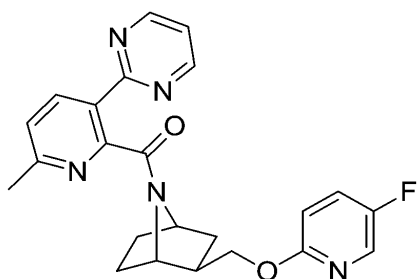
[0735] 실시예 63: (±)-(2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(6-메틸-3-(옥사졸-2-일)피리딘-2-일)메탄온.



[0736]

[0737] 중간체 A-21 대신에 중간체 A-43을 사용하여, 실시예 7과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{22}H_{21}FN_4O_3$ 에 대한 질량 계산치, 408.2; m/z 실측치 409.2 $[M+H]^+$.

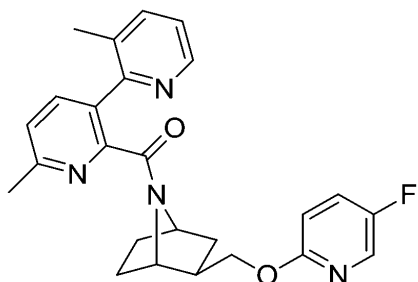
[0738] 실시예 64: (±)-(2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)메탄온.



[0739]

[0740] 중간체 A-21 대신에 6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피콜린산을 사용하여, 실시예 7과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{23}H_{22}FN_5O_2$ 에 대한 질량 계산치, 419.2; m/z 실측치 420.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO- D_6): 8.91 (d, $J = 4.9$ Hz, 0.8H), 8.84 (d, $J = 4.9$ Hz, 1.2H), 8.33 – 8.29 (m, 1H), 8.22 (d, $J = 3.1$ Hz, 0.4H), 8.13 (d, $J = 3.1$ Hz, 0.6H), 7.76 – 7.59 (m, 1H), 7.53 – 7.41 (m, 1.4H), 7.35 (d, $J = 8.1$ Hz, 0.6H), 6.94 (dd, $J = 9.1, 3.6$ Hz, 0.4H), 6.75 (dd, $J = 9.1, 3.6$ Hz, 0.6H), 4.59 (t, $J = 4.1$ Hz, 0.6H), 4.56 (d, $J = 3.8$ Hz, 0.4H), 4.16 (dd, $J = 14.6, 6.2$ Hz, 1H), 4.08 – 3.97 (m, 1H), 3.87 (br s, 0.4H), 3.76 (d, $J = 3.9$ Hz, 0.6H), 2.56 (s, 1.2H), 2.39 – 2.15 (m, 1H), 2.10 (s, 1.8H), 1.91 – 1.32 (m, 6H).

[0741] 실시예 65: (±)-(3,6'-다이메틸-[2,3'-바이피리딘]-2'-일)(2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



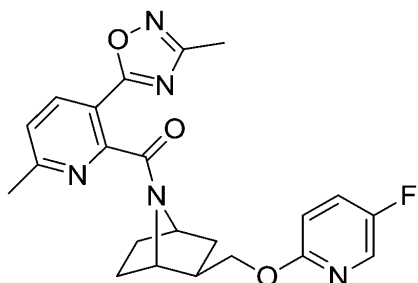
[0742]

[0743] 중간체 A-21 대신에 3,6'-다이메틸-[2,3'-바이피리딘]-2'-카르복실산을 사용하여, 실시예 7과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{25}H_{25}FN_4O_2$ 에 대한 질량 계산치, 432.2; m/z 실측치 433.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO- D_6): 8.33 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.79 – 7.60 (m, 3H), 7.40 (d, $J = 7.9$ Hz, 0.5H), 7.32 – 7.23 (m,

1H), 7.20 (dd, $J = 7.6, 4.8$ Hz, 0.5H), 6.85 (dd, $J = 9.1, 3.6$ Hz, 0.5H), 6.80 (dd, $J = 9.1, 3.6$ Hz, 0.5H), 4.39 (brs, 0.5H), 4.35 (d, $J = 4.1$ Hz, 0.5H), 4.19 (t, $J = 10.3$ Hz, 0.5H), 4.04 (dd, $J = 10.4, 5.2$ Hz, 0.5H), 3.90 (d, $J = 4.8$ Hz, 0.5H), 3.85 (t, $J = 4.0$ Hz, 0.5H), 3.75 – 3.53 (m, 1H), 2.56 (s, 1.5H), 2.22 2.17 (m, 3.5H), 2.11 (s, 1.5H), 1.90 – 1.81 (m, 0.5H), 1.79 – 1.17 (m, 6H).

[0744]

실시예 66: (±)-(2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(6-메틸-3-(3-메틸-1,2,4-옥사다이하졸-5-일)피리딘-2-일)메탄올.



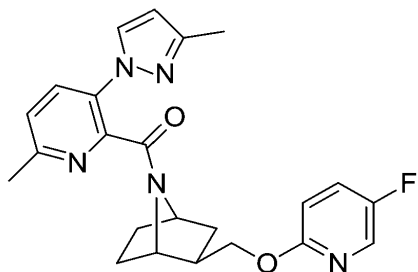
[0745]

[0746]

중간체 A-21 대신에 6-메틸-3-(3-메틸-1,2,4-옥사다이하졸-5-일)피콜린산을 사용하여, 실시예 7과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{22}H_{22}FN_5O_3$ 에 대한 질량 계산치, 423.2; m/z 실측치 424.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO- D_6): 8.33 (d, $J = 8.1$ Hz, 0.4H), 8.28 (d, $J = 8.1$ Hz, 0.6H), 8.14 (d, $J = 3.1$ Hz, 0.4H), 8.10 (d, $J = 3.1$ Hz, 0.6H), 7.76 – 7.60 (m, 1H), 7.58 (d, $J = 8.2$ Hz, 0.4H), 7.47 (d, $J = 8.2$ Hz, 0.6H), 6.95 (dd, $J = 3.6, 9.2$ Hz, 0.4H), 6.72 (dd, $J = 3.6, 9.2$ Hz, 0.6H), 4.67 (t, $J = 4.5$ Hz, 0.6H), 4.62 (d, $J = 4.6$ Hz, 0.4H), 4.16 – 3.92 (m, 2H), 3.81 (t, $J = 4.3$ Hz, 0.4H), 3.73 (d, $J = 4.6$ Hz, 0.6H), 2.60 (s, 1.2H), 2.41 (s, 1.2H), 2.38 (s, 1.8H), 2.37 – 2.19 (m, 1H), 2.18 (s, 1.8H), 1.90 – 1.30 (m, 6 H).

[0747]

실시예 67: (±)-(2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(6-메틸-3-(3-메틸-1H-피라졸-1-일)피리딘-2-일)메탄올.



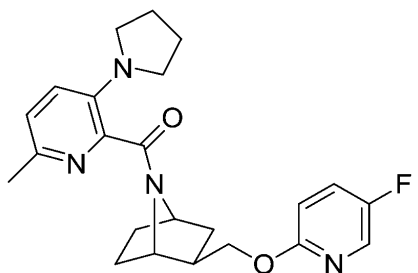
[0748]

[0749]

중간체 A-21 대신에 6-메틸-3-(3-메틸-1H-피라졸-1-일)피콜린산을 사용하여, 실시예 7과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{23}H_{24}FN_5O_2$ 에 대한 질량 계산치, 421.2; m/z 실측치 422.2 $[M+H]^+$. MP=123.2°C.

[0750]

실시예 68: (±)-(2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(6-메틸-3-(피롤리딘-1-일)피리딘-2-일)메탄올.



[0751]

[0752]

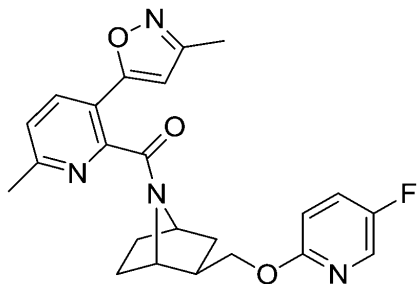
단계 A: 6-메틸-3-(피롤리딘-1-일)피콜리노니트릴. 밀봉관에서 2-브로모-6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘 (720 mg, 3.7 mmol), 피콜리딘 (450 μ L, 5.5 mmol), Pd(OAc) $_2$ (25 mg, 11 mol%), XPhos (122 mg,

25 mol%) 및 Cs₂CO₃ (2.4 g, 7.3 mmol)에, PhCH₃를 첨가하였다. 용기를 밀폐시켜, 하룻밤 동안 100℃로 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후에, 반응물을 EtOAc 및 H₂O로 희석하였다. 유기층을 건조시켜 (MgSO₄), 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (DCM 중의 0 내지 50% EtOAc)로 정제하여, 표제 화합물 (186 mg, 27%)을 얻었다.

[0753] 단계 B: 6-메틸-3-(피롤리딘-1-일)피콜린산. EtOH (2.6 mL) 중의 단계 A의 표제 화합물 (162 mg, 0.9 mmol)에, 4M KOH (650 μ L, 2.6 mmol)를 첨가하였다. 그 다음에, 반응물을 18시간 동안 90℃로 가열하였다. 추가의 4M KOH (1.5 mL, 6 mmol)를 첨가하여, 하룻밤 동안 연속 가열하였다. 그 다음에 반응물을 실온으로 냉각시켜, 1N HCl (aq)로 산성화하고, 농축시켜, 추가의 정제없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0754] 단계 C: (±)-(2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(6-메틸-3-(피롤리딘-1-일)피리딘-2-일)메탄온. 중간체 A-9 대신에 단계 B의 표제 화합물을 사용하여 실시예 7과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) C₂₃H₂₇N₄O₂에 대한 질량 계산치, 410.2; m/z 실측치 411.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (DMSO-D₆): 8.14 (d, J = 3.0 Hz, 0.5H), 8.10 (d, J = 3.0 Hz, 0.5H), 7.68 – 7.38 (m, 2H), 6.92 (dd, J = 9.1, 3.6 Hz, 0.5H), 6.71 (dd, J = 9.1, 3.6 Hz, 0.5H), 4.66 (br s, 0.5H), 4.60 (br s, 0.5H), 4.08 – 3.01 (m, 7H), 2.45 (s, 1.5H), 2.40 – 2.01 (m, 2.5H), 1.94 – 1.30 (m, 10H).

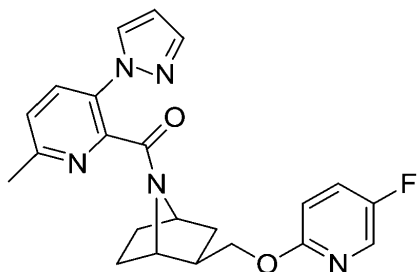
[0755] 실시예 69: # (±)-(2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(6-메틸-3-(3-메틸아이속사졸-5-일)피리딘-2-일)메탄온.



[0756]

[0757] 중간체 A-21 대신에 6-메틸-3-(3-메틸아이속사졸-5-일)피콜린산을 사용하여, 실시예 7과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) C₂₃H₂₃N₄O₃에 대한 질량 계산치, 422.2; m/z 실측치 423.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (DMSO-D₆): 8.11 (dt, J = 10.0, 5.4 Hz, 2H), 7.77 – 7.55 (m, 1H), 7.50 (d, J = 8.2 Hz, 0.4H), 7.38 (d, J = 8.2 Hz, 0.6H), 6.94 (dd, J = 9.1, 3.6 Hz, 0.4H), 6.70 (dd, J = 9.1, 3.6 Hz, 0.6H), 6.62 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.67 (t, J = 4.6 Hz, 0.6H), 4.61 (d, J = 4.7 Hz, 0.4H), 3.98–3.88 (m, 2H), 3.60 (t, J = 4.5 Hz, 0.4H), 3.54 (d, J = 3.8 Hz, 0.6H), 2.55 (s, 1.2H), 2.38 – 2.14 (m, 4H), 2.12 (s, 1.8H), 1.86 – 1.13 (m, 6H).

[0758] 실시예 70: (±)-(2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(6-메틸-3-(1H-피라졸-1-일)피리딘-2-일)메탄온.

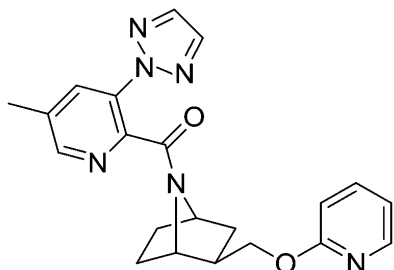


[0759]

[0760] 6-메틸-3-(옥사졸-2-일)피콜린산 대신에 6-메틸-3-(1H-피라졸-1-일)피콜린산을 사용하여, 실시예 63과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) C₂₂H₂₂N₅O₂에 대한 질량 계산치, 407.2; m/z 실측치 408.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (DMSO-D₆): 8.17 (d, J = 3.1 Hz, 0.5H), 8.13 (d, J = 3.1 Hz, 0.5H), 8.08 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 7.95 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 7.74 – 7.61 (m, 2H), 7.49 (d, J = 8.3 Hz, 0.5H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 0.5H), 6.91 (dd, J = 9.1,

3.6 Hz, 0.5H), 6.72 (dd, $J = 9.1, 3.6$ Hz, 0.5H), 6.52 – 6.49 (m, 0.5H), 6.49 – 6.46 (m, 0.5H), 4.55 (t, $J = 4.5$ Hz, 0.5H), 4.50 (d, $J = 4.7$ Hz, 0.5H), 3.94 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.67 (t, $J = 4.2$ Hz, 0.5H), 3.59 (d, $J = 4.5$ Hz, 0.5H), 2.54 (s, 1.5H), 2.30 – 2.11 (m, 1H), 2.07 (s, 1.5H), 1.76 – 1.14 (m, 6H).

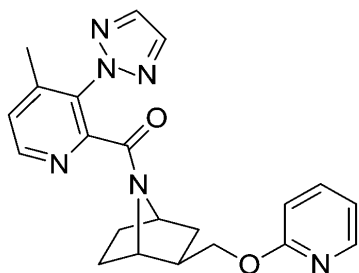
[0761] 실시예 71: (±)-(5-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



[0762]

[0763] 중간체 A-9 대신에 5-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피콜린산을 사용하여, 실시예 2와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{21}H_{22}N_6O_2$ 에 대한 질량 계산치, 390.2; m/z 실측치 391.0 $[M+H]^+$. MP= 159.7°C

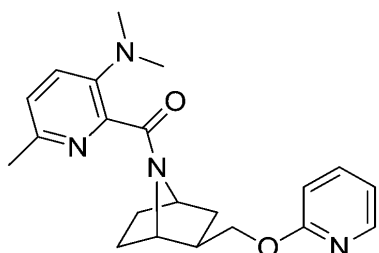
[0764] 실시예 72: (±)-(4-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



[0765]

[0766] 중간체 A-9 대신에 4-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피콜린산을 사용하여, 실시예 2와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{21}H_{22}N_6O_2$ 에 대한 질량 계산치, 390.2; m/z 실측치 391.0 $[M+H]^+$. MP=114.5°C

[0767] 실시예 73: (±)-(3-(다이메틸아미노)-6-메틸피리딘-2-일)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



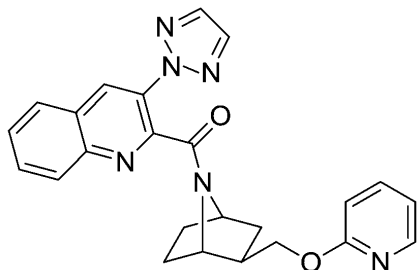
[0768]

[0769] 단계 A: 3-(다이메틸아미노)-6-메틸피콜린아미드. 3-브로모-6-메틸피콜리노니트릴 (1 g, 5 mmol)과 다이메틸아민 (2 mL)의 혼합물을 마이크로파 반응기에서 2시간 동안 140°C로 가열하였다. 그 다음에 혼합물을 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피 (DCM 중의 0 내지 5% MeOH)로 정제하여, 표제 화합물 (249 mg, 27%)을 얻었다. MS (ESI) $C_9H_{13}N_3O$ 에 대한 질량 계산치, 179.1; m/z 실측치 180.0 $[M+H]^+$.

[0770] 단계 B: 3-(다이메틸아미노)-6-메틸피콜린산. EtOH (1 mL) 중의 단계 A의 표제 화합물 (91 mg, 0.5 mmol)에, 4M KOH (0.5 μ L)를 첨가하였다. 그 후에 반응물을 18시간 동안 90°C로 가열하였다. 그 다음에 반응물을 실온으로 냉각시켜, 1N HCl (aq)로 pH=3으로 산성화하고, 농축시켜, 다음 단계에서 추가의 정제없이 사용하였다.

[0771] 단계 C: 중간체 A-9 대신에 단계 B의 표제 화합물을 사용하여, 실시예 2와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{21}H_{26}N_4O_2$ 에 대한 질량 계산치, 366.2; m/z 실측치 367 $[M+H]^+$.

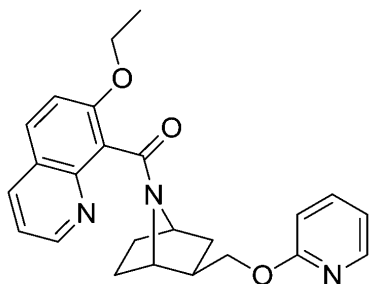
[0772] 실시예 74: (±)-(3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)퀴놀린-2-일)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



[0773]

[0774] 중간체 A-9 대신에 3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)퀴놀린-2-카르복실산을 사용하여, 실시예 2와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{24}H_{22}N_6O_2$ 에 대한 질량 계산치, 426.2; m/z 실측치 427.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO- D_6): 8.93 (s, 0.5H), 8.87 (s, 0.5H), 8.26 – 8.09 (m, 2H), 7.96 – 7.86 (m, 0.5H), 7.82 – 7.51 (m, 5H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 0.5H), 7.00 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.3 Hz, 0.5H), 6.52 (d, J = 8.3 Hz, 0.5H), 4.70 – 4.57 (m, 1H), 4.33 (t, J = 10.5 Hz, 0.5H), 4.24 – 4.05 (m, 1.5H), 4.00 (br t, J = 3.8 Hz, 0.5H), 3.93 (d, J = 3.6 Hz, 0.5H), 2.44 – 2.20 (m, 1H), 2.01 – 1.35 (m, 6H).

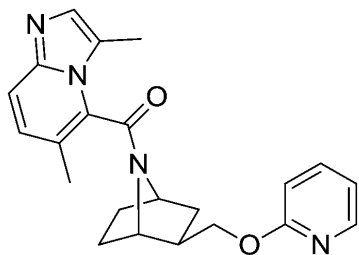
[0775] 실시예 75: (±)-(7-에톡시퀴놀린-8-일)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



[0776]

[0777] 중간체 A-9 대신에 중간체 A-29를 사용하여, 실시예 2와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{24}H_{25}N_3O_3$ 에 대한 질량 계산치, 403.2; m/z 실측치 404.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO- D_6): 9.02 – 8.54 (m, 1.6H), 8.42 (d, J = 7.9 Hz, 0.8H), 8.31 – 7.83 (m, 2.2H), 7.83 – 6.75 (m, 3.8H), 6.64 – 6.46 (m, 0.2H), 6.24 (m, 0.4H), 4.86 – 4.62 (m, 1.2H), 4.46 – 4.01 (m, 3.6H), 3.61 – 3.23 (m, 1.2H), 2.44 – 2.06 (m, 1H), 2.06 – 1.15 (m, 9H).

[0778] 실시예 76: (±)-(3,6-다이메틸이미다조[1,2-a]피리딘-5-일)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



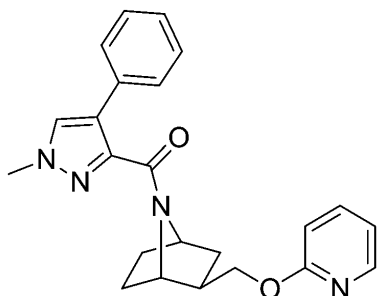
[0779]

[0780] 단계 A: 3,6-다이메틸이미다조[1,2-a]피리딘-5-카르복실산. 클로로아세트알데히드 대신에 2-브로모프로판알을

사용하여, 실시예 82와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{10}H_{10}N_2O_2$ 에 대한 질량 계산치, 190.1; m/z 실측치 191.0 $[M+H]^+$.

[0781] 단계 B: (±)-(3,6-다이메틸이미다조[1,2-a]피리딘-5-일)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온. 중간체 A-9 대신에 단계 A의 표제 화합물을 사용하여, 실시예 2와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{22}H_{24}N_4O_2$ 에 대한 질량 계산치, 376.2; m/z 실측치 377.2 $[M+H]^+$. 생성물은 형태 이성질체의 혼합물 (약 85:15의 비)로서 존재함. ^1H NMR (300 MHz, DMSO) 8.18 (dd, $J = 4.5, 1.4$ Hz, 0.85H), 7.91 (d, $J = 5.1$ Hz, 0.15H), 7.74 (td, $J = 7.1, 1.8$ Hz, 0.85H), 7.53 (d, $J = 9.1$ Hz, 0.85H), 7.50 – 7.39 (m, 0.15H), 7.36 (s, 1H), 7.12 (dd, $J = 6.3$ Hz, 1H), 7.06 – 6.95 (m, 0.85H), 6.88 (d, $J = 8.4$ Hz, 0.85H), 6.72 (d, $J = 8.6$ Hz, 0.15H), 6.62 (d, $J = 7.4$ Hz, 0.15H), 6.46 (d, $J = 8.5$ Hz, 0.15H), 4.77 (d, $J = 4.4$ Hz, 0.85H), 4.72 (d, $J = 3.6$ Hz, 0.15H), 4.25 – 4.10 (m, 1H), 4.10 – 3.98 (m, 1H), 3.78 (br s, 0.85H), 3.69 (br s, 0.15H), 2.48 – 2.38 (m, 1.85H), 2.36 (s, 2H), 2.30 (s, 2H), 2.25 – 2.21 (m, 0.85H), 2.20 – 2.16 (m, 0.3H), 1.98 – 1.32 (m, 6H).

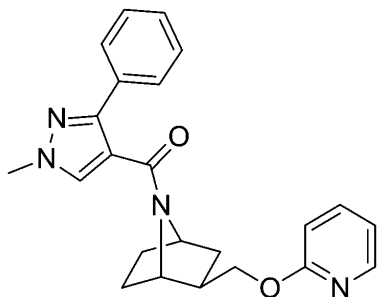
[0782] 실시예 77: (±)-(1-메틸-4-페닐-1H-피라졸-3-일)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



[0783]

[0784] 중간체 A-9 대신에 1-메틸-4-페닐-1H-피라졸-3-카르복실산을 사용하여, 실시예 2와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{23}H_{24}N_4O_2$ 에 대한 질량 계산치, 388.2; m/z 실측치 389.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO- D_6): 8.18 (d, $J = 3.8$ Hz, 0.5H), 8.08 (d, $J = 3.9$ Hz, 0.5H), 8.03 (s, 0.5H), 7.92 (s, 0.5H), 7.76 – 7.62 (m, 1H), 7.46 – 7.16 (m, 5H), 7.04 – 6.90 (m, 1H), 6.84 (d, $J = 8.3$ Hz, 0.5H), 6.71 (d, $J = 8.3$ Hz, 0.5H), 4.60 (t, $J = 4.6$ Hz, 0.5H), 4.56 (d, $J = 4.7$ Hz, 0.5H), 4.15 (br s, 1H), 4.06 (br s, 1H), 3.98 – 3.83 (m, 2.5H), 3.55 (s, 1.5H), 2.29 – 2.15 (m, 1H), 1.79 – 1.22 (m, 6H).

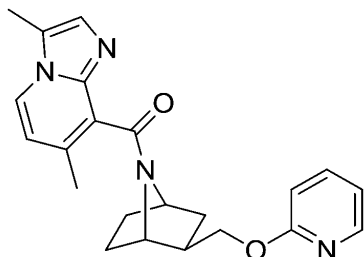
[0785] 실시예 78: (±)-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



[0786]

[0787] 중간체 A-9 대신에 1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-카르복실산을 사용하여, 실시예 2와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{23}H_{24}N_4O_2$ 에 대한 질량 계산치, 388.2; m/z 실측치 389.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO- D_6): 8.16 (br s, 1H), 8.09 – 7.75 (m, 1H), 7.70 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.47 – 7.20 (m, 3H), 7.10 – 6.90 (m, 1H), 6.92 – 6.52 (br s, 1H), 4.48 (br s, 1H), 4.21 – 3.44 (m, 6H), 2.17 (br s, 1H), 1.86 – 1.05 (m, 6H).

[0788] 실시예 79: (±)-((3,7-다이메틸이미다조[1,2-a]피리딘-8-일)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



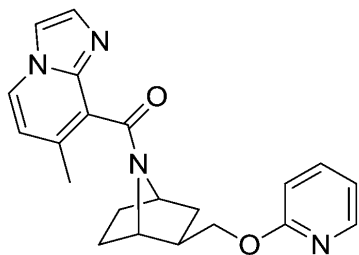
[0789]

[0790] 단계 A: 6-아미노-3-메틸피콜린산 대신에 2-아미노-4-메틸니코틴산을 사용하여, 실시예 76과 유사하게 제조하였다.

[0791] 단계 B: (±)-((3,7-다이메틸이미다조[1,2-a]피리딘-8-일)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온. 중간체 A-9 대신에 3,7-다이메틸이미다조[1,2-a]피리딘-8-카르복실산을 사용하여, 실시예 2와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{22}H_{24}N_4O_2$ 에 대한 질량 계산치, 376.2; m/z 실측치 377.2 $[M+H]^+$.

^1H NMR (DMSO- D_6): 8.24 – 8.03 (m, 2H), 7.80 – 7.68 (m, 0.5H), 7.61 (br s, 0.5H), 7.30 (s, 1H), 7.06 – 6.27 (m, 3H), 4.70 (t, J = 4.3 Hz, 1H), 4.32 – 3.67 (m, 2H), 3.42 (m, 2H), 2.45 (s, 2H), 2.38 – 2.02 (m, 4H), 2.02 – 1.18 (m, 6H).

[0792] 실시예 80: (±)-((7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-8-일)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.

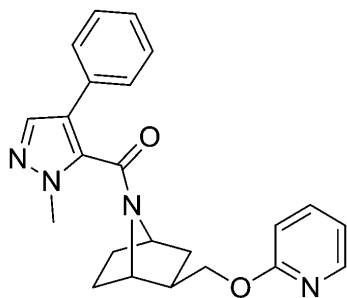


[0793]

[0794] 단계 A: 7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-8-카르복실산. 6-아미노-3-메틸피콜린산 대신에 2-아미노-4-메틸니코틴산을 사용하여, 실시예 82와 유사하게 제조하였다.

[0795] 단계 B: (±)-((7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-8-일)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온. 중간체 A-9 대신에 단계 A의 표제 화합물을 사용하여, 실시예 2와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{21}H_{22}N_4O_2$ 에 대한 질량 계산치, 362.2; m/z 실측치 363.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO- D_6): 8.46 (d, J = 6.9 Hz, 0.5H), 8.38 (d, J = 6.3 Hz, 0.5H), 8.17 (d, J = 3.6 Hz, 0.5H), 8.12 (d, J = 3.8 Hz, 0.5H), 7.91 (s, 1H), 7.79 – 7.39 (m, 2H), 7.14 – 6.70 (m, 2H), 6.70 – 6.33 (m, 1H), 4.71 (br s, 1H), 4.45 – 3.66 (m, 2H), 3.63 – 3.22 (m, 2H), 2.44 – 2.02 (m, 3H), 2.02 – 1.08 (m, 6H).

[0796] 실시예 81: (±)-((1-메틸-4-페닐-1H-피라졸-5-일)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



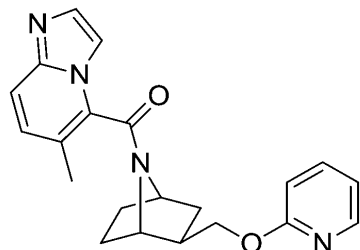
[0797]

[0798]

중간체 A-9 대신에 1-메틸-4-페닐-1H-피라졸-5-카르복실산을 사용하여, 실시예 2와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{23}H_{24}N_4O_2$ 에 대한 질량 계산치, 388.2; m/z 실측치 389.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO- D_6): 8.19 (d, $J = 3.8$ Hz, 0.6H), 8.09 (d, $J = 4.0$ Hz, 0.4H), 7.79 – 7.57 (m, 2H), 7.43 – 7.19 (m, 5H), 7.05 – 6.91 (m, 1H), 6.84 (d, $J = 8.3$ Hz, 0.6H), 6.62 (d, $J = 8.3$ Hz, 0.4H), 4.62 (t, $J = 4.5$ Hz, 0.4H), 4.57 (d, $J = 4.5$ Hz, 0.6H), 3.96 – 3.87 (m, 2H), 3.85 (s, 1.8H), 3.79 (s, 1.2H), 3.58 (t, $J = 4.3$ Hz, 0.6H), 3.52 (d, $J = 4.7$ Hz, 0.4H), 2.28 – 2.02 (m, 1H), 1.76 – 1.07 (m, 6H).

[0799]

실시예 82: (±)-((6-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-5-일)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



[0800]

[0801]

단계 A: 6-아미노-3-메틸피콜린산. DMF (6 mL) 중의 메틸 6-아미노-3-브로모피콜리네이트 (500 mg, 2.2 mmol), 테트라메틸스탄난 (900 μ L, 6.5 mmol) 및 LiCl (354 mg, 8.7 mmol)에, $Pd(PPh_3)_4$ (76 mg, 10 mol%)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 110°C로 가열하였다. 추가의 테트라메틸스탄난, LiCl 및 $Pd(PPh_3)_4$ 를 첨가하여, 6시간 동안 연속 가열하였다. 실리카 겔 크로마토그래피 (DCM 중의 0 내지 20% MeOH)로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다.

[0802]

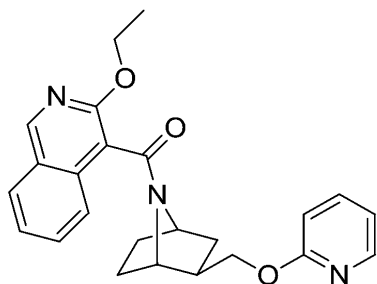
단계 B: 6-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-5-카르복실산. H_2O (7 mL) 중의 단계 A의 표제 화합물 (340 mg, 2.2 mmol)에, 1M aq. NaOH (2.2 mL, 2.2 mmol) 및 클로로아세트알데히드 (210 μ L, 3.4 mmol)를 첨가하여, 반응 혼합물을 마이크로파 반응기에서 2시간 동안 150°C로 가열하였다. 추가의 1M aq. NaOH (2.2 mL, 2.2 mmol) 및 클로로아세트알데히드 (210 μ L, 3.4 mmol)를 첨가하여, 2시간 동안 150°C로 연속 가열하였다. 반응물을 분취용 HPLC로 정제하여, 표제 화합물 (282 mg, 72%)을 얻었다. MS (ESI) $C_9H_8N_2O_2$ 에 대한 질량 계산치, 176.1; m/z 실측치 177.0 $[M+H]^+$.

[0803]

단계 C: (±)-((6-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-5-일)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온. 중간체 A-9 대신에 6-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-5-카르복실산을 사용하여, 실시예 2와 유사하게 제조하였다. 생성물은 형태 이성질체의 혼합물 (약 80:20의 비)로서 존재함. ^1H NMR (300 MHz, DMSO) 8.44 – 8.13 (m, 1.6H), 8.13 – 7.86 (m, 3H), 7.86 – 7.41 (m, 1.2H), 6.97 (br d, $J = 33.5$ Hz, 1.6H), 6.68 (br d, $J = 1.0$ Hz, 0.2H), 6.39 (br d, $J = 1.0$ Hz, 0.4H), 4.80 (d, $J = 16.5$ Hz, 1.6H), 4.09 – 4.06 (m, 0.2H), 3.58 (s, 2H), 3.46 – 3.30 (m, 0.2H), 2.47 – 2.07 (m, 4H), 2.07 – 1.02 (m, 6H).

[0804]

실시예 83: (±)-((3-에톡시아이소퀴놀린-4-일)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



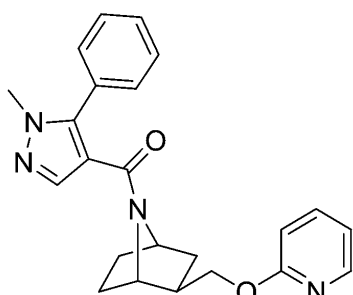
[0805]

[0806]

중간체 B-9 대신에 중간체 B-10을 사용하여, 실시예 164와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{24}H_{25}N_3O_3$ 에 대한 질량 계산치, 403.2; m/z 실측치 404.2 $[M+H]^+$.

[0807]

실시예 84: (±)-(1-메틸-5-페닐-1H-피라졸-4-일)(-2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



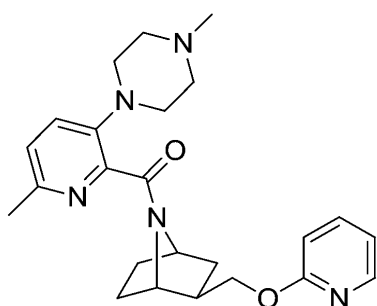
[0808]

[0809]

중간체 A-9 대신에 중간체 A-51을 사용하여, 실시예 2와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{23}H_{24}N_4O_2$ 에 대한 질량 계산치, 388.2; m/z 실측치 389.2 $[M+H]^+$.

[0810]

실시예 85: (±)-(6-메틸-3-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



[0811]

[0812]

단계 A: 6-메틸-3-(4-메틸피페라진-1-일)피롤리노니트릴. 피롤리딘 대신에 1-메틸피페라진을 사용하여, 실시예 68과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{12}H_{16}N_4$ 에 대한 질량 계산치, 216.1; m/z 실측치 217.0 $[M+H]^+$.

[0813]

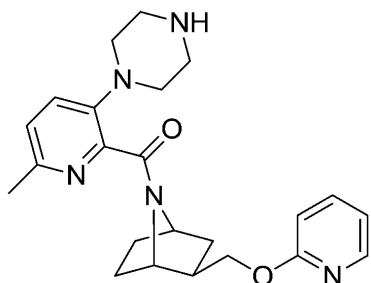
단계 B: 6-메틸-3-(4-메틸피페라진-1-일)피롤린산. 6-메틸-3-(피롤리딘-1-일)피롤리노니트릴 대신에 단계 A의 표제 화합물을 사용하여, 실시예 68과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{12}H_{17}N_3O_2$ 에 대한 질량 계산치, 235.1; m/z 실측치 236.0 $[M+H]^+$.

[0814]

단계 C: 중간체 A-9 대신에 단계 B의 표제 화합물을 사용하여, 실시예 2와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{24}H_{31}N_5O_2$ 에 대한 질량 계산치, 421.2; m/z 실측치 422.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO- D_6): 8.19 – 8.14 (m, 0.5H), 8.12 (dd, J = 5.0, 1.5 Hz, 0.5H), 7.78 – 7.68 (m, 0.5H), 7.68 – 7.59 (m, 0.5H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 0.5H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 0.5H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 0.5H), 7.07 (d, J = 8.3 Hz, 0.5H), 6.97 (ddd,

$J = 12.3, 6.7, 5.4$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 8.3$ Hz, 0.5H), 6.59 (d, $J = 8.3$ Hz, 0.5H), 4.63 (t, $J = 4.5$ Hz, 0.5H), 4.59 (d, $J = 3.9$ Hz, 0.5H), 4.19 – 3.81 (m, 2H), 3.46 (t, $J = 3.9$ Hz, 0.5H), 3.39 (d, $J = 4.7$ Hz, 0.5H), 3.07 – 2.92 (m, 2H), 2.92 – 2.78 (m, 2H), 2.46 – 2.27 (m, 6H), 2.22 – 2.05 (m, 3.5H), 1.97 (s, 1.5H), 1.94 – 1.27 (m, 6H).

[0815] 실시예 86: (±)-(6-메틸-3-(피페라진-1-일)피리딘-2-일)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



[0816]

[0817] 단계 A: tert-부틸 4-(2-시아노-6-메틸피리딘-3-일)피페라진-1-카르복실레이트. 피롤리딘 대신에 tert-부틸 피페라진-1-카르복실레이트를 사용하여, 실시예 68과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{16}H_{22}N_4O_2$ 에 대한 질량 계산치, 302.2; m/z 실측치 303.0 $[M+H]^+$.

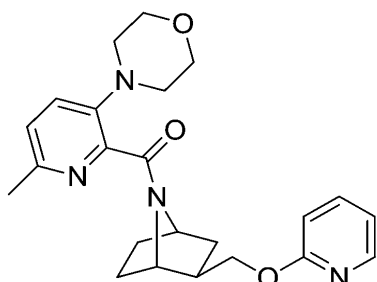
[0818] 단계 B: 3-(4-(tert-부톡시카르보닐)피페라진-1-일)-6-메틸피롤리딘산.

[0819] 6-메틸-3-(피롤리딘-1-일)피롤리노이트릴 대신에 단계 A의 표제 화합물을 사용하여, 실시예 68과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{16}H_{23}N_3O_4$ 에 대한 질량 계산치, 321.2; m/z 실측치 322.0 $[M+H]^+$.

[0820] 단계 C: tert-부틸 4-(6-메틸-2-((±)-2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)피리딘-3-일)피페라진-1-카르복실레이트. 중간체 A-9 대신에 단계 B의 표제 화합물을 사용하여, 실시예 2와 유사하게 제조하였다.

[0821] 단계 D: (±)-(6-메틸-3-(피페라진-1-일)피리딘-2-일)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온. 1,4-다이옥산 (1 mL) 중의 단계 C의 표제 화합물 (182 mg, 0.4 mmol)에, iPrOH 중의 6N HCl (400 μ L)을 첨가하였다. 반응물을 3시간 동안 70°C로 가열하고, 실온으로 냉각시켜, 농축시켜, 역상 크로마토그래피로 정제하였다. 혼합물을 포화 $NaHCO_3$ (aq)로 용해시켜, DCM (x3)으로 추출하였다. 유기층을 $MgSO_4$ 로 건조시켜, 농축시켰다. 조생성물을 다이에틸 에테르 및 n-펜탄으로 트리투레이션하여, 표제 화합물 (5 mg, 3%)을 얻었다. MS (ESI) $C_{23}H_{29}N_5O_2$ 에 대한 질량 계산치, 407.2; m/z 실측치 408.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($DMSO-D_6$): 8.17 (d, $J = 4.0$ Hz, 0.4H), 8.12 (d, $J = 3.8$ Hz, 0.6H), 7.72 (t, $J = 7.6$ Hz, 0.4H), 7.63 (t, $J = 6.9$ Hz, 0.6H), 7.48 (d, $J = 8.3$ Hz, 0.4H), 7.34 (d, $J = 8.3$ Hz, 0.6H), 7.22 (d, $J = 8.3$ Hz, 0.4H), 7.06 (d, $J = 8.3$ Hz, 0.6H), 7.02 – 6.90 (m, 1H), 6.86 (d, $J = 8.1$ Hz, 0.4H), 6.58 (d, $J = 8.3$ Hz, 0.6H), 4.63 – 4.60 (m, 1H), 4.14 – 3.92 (m, 2H), 3.86 (t, $J = 10.4$ Hz, 1H), 2.99 – 2.65 (m, 8H), 2.39 (s, 1H), 2.34 – 2.28 (m, 1H), 2.18 – 2.11 (m, 1H), 1.96 – 1.88 (m, 2H), 1.86 – 1.20 (m, 6H).

[0822] 실시예 87: (±)-(6-메틸-3-모르폴리노피리딘-2-일)((1S,2R,4R)-2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



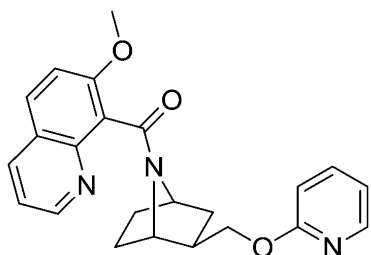
[0823]

[0824] 단계 A: 6-메틸-3-모르폴리노피콜리노니트릴. 피롤리딘 대신에 모르폴린을 사용하여, 실시예 68과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{11}H_{13}N_3O$ 에 대한 질량 계산치, 203.1; m/z 실측치 204.0 $[M+H]^+$.

[0825] 단계 B: 6-메틸-3-모르폴리노피콜린산. 6-메틸-3-(피롤리딘-1-일)피콜리노니트릴 대신에 단계 A의 표제 화합물을 사용하여, 실시예 68과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{11}H_{14}N_2O_3$ 에 대한 질량 계산치, 222.1; m/z 실측치 223.0 $[M+H]^+$.

[0826] 단계 C: 중간체 A-9 대신에 단계 B의 표제 화합물을 사용하여, 실시예 2와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{23}H_{28}N_4O_3$ 에 대한 질량 계산치, 408.2; m/z 실측치 409.2 $[M+H]^+$.

[0827] 실시예 88: (±)-(7-메톡시퀴놀린-8-일)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.

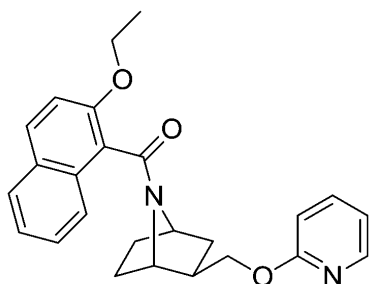


[0828]

[0829] 단계 A: 7-메톡시퀴놀린-8-카르복실산. 1 g의 개별 배치에서, 1,4-다이옥산 (66 mL) 중의 2-아미노-6-메톡시벤조산 (11g, 66 mmol) 및 아크롤레인 (4.8 mL, 72 mmol)의 혼합물을 마이크로파 반응기에서 20분간 200℃로 가열하였다. 반응물을 배합한 후에, 혼합물을 농축시켜, 실리카 겔 크로마토그래피 (DCM 중의 0 내지 10% MeOH)로 정제하여, 표제 화합물 (2.8 g, 20%)을 얻었다. MS (ESI) $C_{11}H_{10}NO_3$ 에 대한 질량 계산치, 203.1; m/z 실측치 204.0 $[M+H]^+$.

[0830] 단계 B: 중간체 A-9 대신에 단계 A의 표제 화합물을 사용하여, 실시예 2와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{23}H_{23}N_3O_3$ 에 대한 질량 계산치, 389.2; m/z 실측치 390.2 $[M+H]^+$.

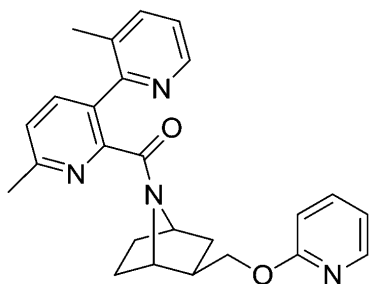
[0831] 실시예 89: (±)-(2-에톡시나프탈렌-1-일)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



[0832]

[0833] 중간체 A-9 대신에 2-에톡시-1-나프토산을 사용하여, 실시예 2와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{25}H_{26}N_2O_3$ 에 대한 질량 계산치, 402.2; m/z 실측치 403.2 $[M+H]^+$.

[0834] 실시예 90: (±)-(3,6'-다이메틸-[2,3'-바이피리딘]-2'-일)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



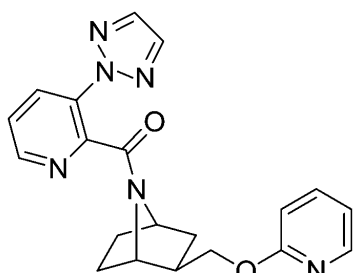
[0835]

[0836]

중간체 A-9 대신에 3,6'-다이메틸-[2,3'-바이피리딘]-2'-카르복실산을 사용하여, 실시예 2와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{25}H_{26}N_4O_2$ 에 대한 질량 계산치, 414.2; m/z 실측치 415.2 $[M+H]^+$.

[0837]

실시예 91: (±)-(3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



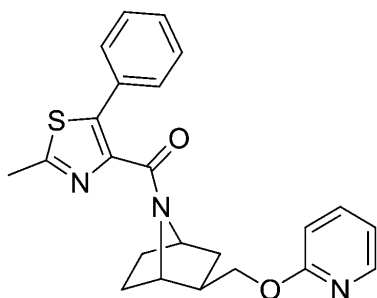
[0838]

[0839]

중간체 A-9 대신에 3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피롤리딘산을 사용하여, 실시예 2와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{20}H_{20}N_6O_2$ 에 대한 질량 계산치, 376.2; m/z 실측치 377.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO- D_6): 8.70 (d, $J = 3.6$ Hz, 0.5H), 8.40 – 7.99 (m, 4.5H), 7.82 – 7.47 (m, 2H), 7.02 – 6.85 (m, 1H), 6.86 (d, $J = 8.2$ Hz, 0.6H), 6.64 (d, $J = 8.1$ Hz, 0.4H), 4.62 – 4.65 (m, 1H), 4.20 – 3.97 (m, 3H), 2.35 – 2.24 (m, 1H), 2.00 – 1.09 (m, 6H).

[0840]

실시예 92: (±)-(2-메틸-5-페닐티아졸-4-일)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



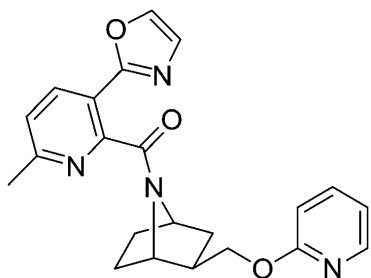
[0841]

[0842]

중간체 A-9 대신에 2-메틸-5-페닐티아졸-4-카르복실산을 사용하여, 실시예 2와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{23}H_{23}N_3O_2S$ 에 대한 질량 계산치, 405.2; m/z 실측치 406.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO- D_6) 8.18 (dd, $J = 5.0, 1.4$ Hz, 0.5H), 8.10 (dd, $J = 5.0, 1.4$ Hz, 0.5H), 7.77 – 7.61 (m, 1H), 7.52 – 7.29 (m, 5H), 7.04 – 6.89 (m, 1H), 6.82 (d, $J = 8.3$ Hz, 0.5H), 6.69 (d, $J = 8.3$ Hz, 0.5H), 4.57 (t, $J = 4.5$ Hz, 0.5H), 4.52 (d, $J = 4.7$ Hz, 0.5H), 3.90 – 3.79 (m, 2.5H), 3.69 (t, $J = 10.6$ Hz, 0.5H), 2.69 (s, 1.5H), 2.28 (s, 1.5H), 2.25 – 2.06 (m, 1H), 1.72 – 1.04 (m, 6H).

[0843]

실시예 93: (±)-(6-메틸-3-(옥사졸-2-일)피리딘-2-일)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.

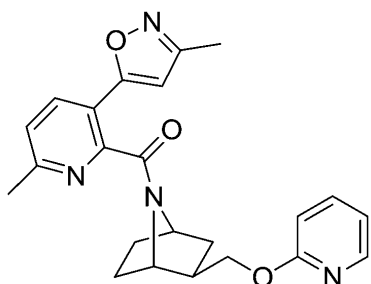


[0844]

[0845] 중간체 A-9 대신에 중간체 A-43을 사용하여, 실시예 2와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{22}H_{22}N_4O_3$ 에 대한 질량 계산치, 390.2; m/z 실측치 391.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO- D_6): 8.22 (dt, $J = 14.0, 7.8$ Hz, 2.5H), 8.12 (dd, $J = 5.0, 1.4$ Hz, 0.5H), 7.78 – 7.68 (m, 0.5H), 7.68 – 7.59 (m, 0.5H), 7.49 (d, $J = 8.2$ Hz, 0.5H), 7.41 – 7.29 (m, 1.5H), 6.97 (ddd, $J = 14.7, 6.5, 5.2$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 8.4$ Hz, 0.5H), 6.63 (d, $J = 8.3$ Hz, 0.5H), 4.66 (t, $J = 4.6$ Hz, 0.5H), 4.62 (d, $J = 4.8$ Hz, 0.5H), 4.22 – 3.93 (m, 2H), 3.70 (t, $J = 4.4$ Hz, 0.5H), 3.61 (d, $J = 4.0$ Hz, 0.5H), 2.55 (s, 1.5H), 2.40 – 2.14 (m, 1H), 2.08 (s, 1.5H), 1.93 – 1.23 (m, 6H).

[0846]

실시예 94: (±)-(6-메틸-3-(3-메틸아이속사졸-5-일)피리딘-2-일)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.

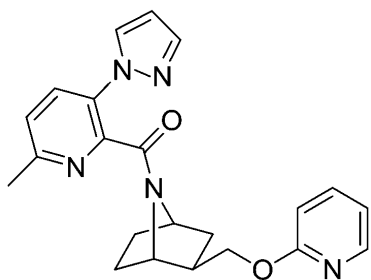


[0847]

[0848] 중간체 A-9 대신에 6-메틸-3-(3-메틸아이속사졸-5-일)피롤린산을 사용하여, 실시예 2와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{23}H_{24}N_4O_3$ 에 대한 질량 계산치, 404.2; m/z 실측치 405.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO- D_6): 8.20 – 8.02 (m, 2H), 7.73 (t, $J = 6.9$ Hz, 0.4H), 7.65 (t, $J = 7.7$ Hz, 0.6H), 7.50 (d, $J = 8.1$ Hz, 0.4H), 7.37 (d, $J = 8.2$ Hz, 0.6H), 7.03 – 6.91 (m, 1H), 6.87 (d, $J = 8.3$ Hz, 0.4H), 6.68 – 6.58 (m, 1.6H), 4.68 (t, $J = 4.6$ Hz, 0.6H), 4.62 (d, $J = 4.7$ Hz, 0.4H), 4.01-3.93 (m, 2H), 3.60 (t, $J = 4.4, 0.4$ Hz, 0.4H), 3.55 (d, $J = 3.1, 0.6$ Hz, 0.6H), 2.55 (s, 1.2H), 2.36 – 2.14 (m, 4H), 2.09 (s, 1.8H), 1.88 – 1.07 (m, 6H).

[0849]

실시예 95: (±)-(6-메틸-3-(1H-피라졸-1-일)피리딘-2-일)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



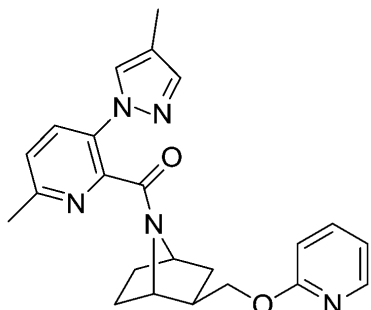
[0850]

[0851] 중간체 A-9 대신에 6-메틸-3-(1H-피라졸-1-일)피롤린산을 사용하여, 실시예 2와 유사하게 제조하였다. ^1H NMR (DMSO- D_6): 8.19 (dd, $J = 5.0, 1.4$ Hz, 0.5H), 8.14 (dd, $J = 5.1, 1.5$ Hz, 0.5H), 8.08 (t, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 8.3$ Hz, 0.5H), 7.93 (d, $J = 8.3$ Hz, 0.5H), 7.76 – 7.61 (m, 2H), 7.49 (d, $J = 8.4$ Hz, 0.5H), 7.34 (d, $J = 8.4$ Hz, 0.5H), 6.97 (td, $J = 7.3, 5.2$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 8.3$ Hz, 0.5H),

6.65 (d, $J = 8.3$ Hz, 0.5H), 6.53 – 6.48 (m, 0.5H), 6.48 – 6.43 (m, 0.5H), 4.55 (t, $J = 4.5$ Hz, 0.5H), 4.51 (d, $J = 4.7$ Hz, 0.5H), 4.02 – 3.93 (m, 2H), 3.67 (t, $J = 4.1$ Hz, 0.5H), 3.60 (d, $J = 4.5$ Hz, 0.5H), 2.54 (s, 1.5H), 2.31 – 2.11 (m, 1H), 2.04 (s, 1.5H), 1.75 – 1.16 (m, 6H).

[0852]

실시예 96: (±)-(6-메틸-3-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)피리딘-2-일)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



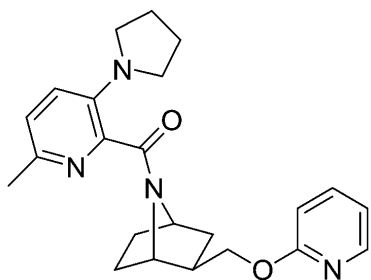
[0853]

[0854]

중간체 A-9 대신에 6-메틸-3-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)피롤리딘산을 사용하여, 실시예 2와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{23}H_{25}N_5O_2$ 에 대한 질량 계산치, 403.2; m/z 실측치 404.2 $[M+H]^+$.

[0855]

실시예 97: (±)-(6-메틸-3-(피롤리딘-1-일)피리딘-2-일)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



[0856]

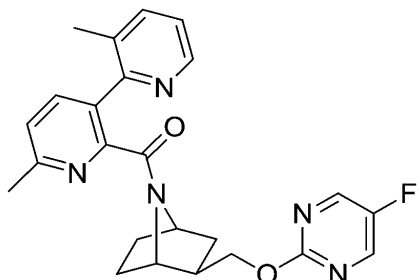
[0857]

중간체 A-9 대신에 6-메틸-3-(피롤리딘-1-일)피롤리딘산 (실시예 68, 단계 B)를 사용하여, 실시예 2와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{23}H_{28}N_4O_2$ 에 대한 질량 계산치, 392.2; m/z 실측치 393.2 $[M+H]^+$. 생성물은 형태 이성질

체의 혼합물 (약 50:50의 비)로서 존재함. ^1H NMR (300 MHz, DMSO) 8.14 (dd, $J = 5.1, 1.4$ Hz, 0.5H), 8.11 (dd, $J = 5.1, 1.4$ Hz, 0.5H), 7.76 – 7.59 (m, 1H), 7.06 (q, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.01 – 6.90 (m, 2H), 6.85 (d, $J = 8.3$ Hz, 0.5H), 6.69 (d, $J = 8.3$ Hz, 0.5H), 4.61 (t, $J = 4.6$ Hz, 0.5H), 4.58 (d, $J = 4.7$ Hz, 0.5H), 4.19 – 3.91 (m, 2.5H), 3.88 (d, $J = 4.6$ Hz, 0.5H), 3.28 – 3.11 (m, 3H), 3.10 – 2.98 (m, 1H), 2.41 – 2.18 (m, 2.5H), 2.06 (s, 1.5H), 1.95 – 1.28 (m, 10H).

[0858]

실시예 98: (±)-(3,6'-다이메틸-[2,3'-바이피리딘]-2'-일)(2-(((5-플루오로피리미딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



[0859]

[0860]

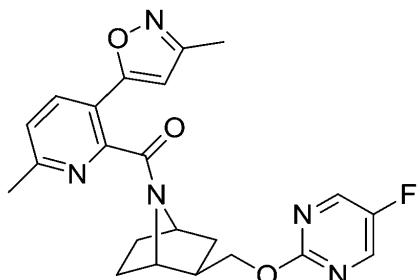
단계 A: (±)-tert-부틸 2-(((5-플루오로피리미딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-카르복실레이트. 0°C에서 THF (11 mL) 중의 중간체 B-10 (500 mg, 2.2 mmol)에, NaH (176 mg, 광유 중의 60 wt%, 4.4

mmol)를 첨가하였다. 15분 후에, 2-클로로-5-플루오로피리미딘 (0.3 mL, 2.4 mmol)을 적가하고, 0℃ 빙욕을 제거하였다. 12시간 후에, H₂O를 첨가하여, 반응물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기물을 건조시켰다 (Na₂SO₄). 실리카 겔 크로마토그래피 (헵탄 중의 5 내지 30% EtOAc)로 정제하여, 백색 고체로서의 표제 화합물 (490 mg, 69%)을 얻었다. MS (ESI) C₁₆H₂₂F₃N₃O₃에 대한 질량 계산치, 323.4; m/z 실측치 224.1 [M-100]⁺.

[0861] 단계 B: (±)-2-(((5-플루오로피리미딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄. 1,4-다이옥산 (1.5 mL) 중의 단계 A의 표제 화합물 (474 mg, 1.5 mmol)에, iPrOH 중의 6N HCl (1.5 mL)을 첨가하였다. 반응물을 1.5시간 동안 40℃로 가열하여, 농축시켜, 표제 화합물을 얻어, 후속 단계에서 추가의 정제없이 사용하였다. MS (ESI) C₁₁H₁₄FN₃O에 대한 질량 계산치, 223.1; m/z 실측치 224.0 [M+H]⁺.

[0862] 단계 C: (±)-(3,6'-다이메틸-[2,3'-바이피리딘]-2'-일)(2-(((5-플루오로피리미딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온. 중간체 A-9 대신에 3,6'-다이메틸-[2,3'-바이피리딘]-2'-카르복실산을, 중간체 B-10 대신에 단계 B의 표제 화합물을 사용하여, 실시예 2와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) C₂₄H₂₄FN₅O₂에 대한 질량 계산치, 433.2; m/z 실측치 434.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (DMSO-D₆): 8.71 (s, 2H), 8.32 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 7.9 Hz, 0.5H), 7.33 - 7.14 (m, 1.5H), 4.39 (br s, 0.5H), 4.34 (d, J = 4.0 Hz, 0.5H), 4.27 (t, J = 10.4 Hz, 0.5H), 4.10 (dd, J = 5.2, 1.0 Hz, 0.5H), 3.90 (d, J = 4.8 Hz, 0.5H), 3.85 (t, J = 3.1 Hz, 0.5H), 3.69 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 2.55 (s, 1.5H), 2.31 - 2.20 (m, 0.5H), 2.18 (s, 1.5H), 2.16 (s, 1.5H), 2.12 (s, 1.5H), 2.01 - 1.82 (m, 0.5H), 1.81 - 1.14 (m, 6H).

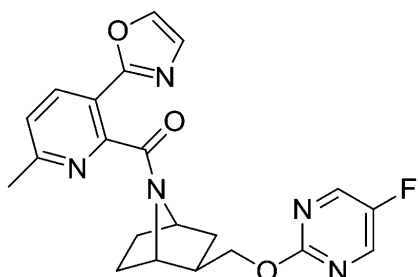
[0863] 실시예 99: (±)-(2-(((5-플루오로피리미딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(6-메틸-3-(3-메틸아이속사졸-5-일)피리딘-2-일)메탄온.



[0864]

[0865] 3,6'-다이메틸-[2,3'-바이피리딘]-2'-카르복실산 대신에 6-메틸-3-(3-메틸아이속사졸-5-일)피롤린산을 사용하여, 실시예 98과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) C₂₂H₂₂FN₅O₃에 대한 질량 계산치, 423.2; m/z 실측치 424.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (DMSO-D₆): 8.71 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.1 Hz, 0.4H), 8.09 (d, J = 8.2 Hz, 0.6H), 7.50 (d, J = 8.2 Hz, 0.4H), 7.40 (d, J = 8.2 Hz, 0.6H), 6.64-6.63 (m, 1H), 4.68 (t, J = 4.6 Hz, 0.6H), 4.60 (d, J = 4.7 Hz, 0.4H), 4.11 - 3.90 (m, 2H), 3.62 (t, J = 4.2 Hz, 0.4H), 3.55 (d, J = 4.1 Hz, 0.5H), 2.55 (s, 1.2H), 2.40-2.15 (m, 4H), 2.16 (s, 1.8H), 1.88 - 1.12 (m, 6H).

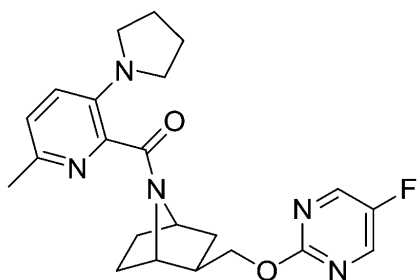
[0866] 실시예 100: (±)-(2-(((5-플루오로피리미딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(6-메틸-3-(옥사졸-2-일)피리딘-2-일)메탄온.



[0867]

[0868] 3,6'-다이메틸-[2,3'-바이피리딘]-2'-카르복실산 대신에 중간체 A-43을 사용하여, 실시예 98과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{21}H_{20}FN_5O_3$ 에 대한 질량 계산치, 409.2; m/z 실측치 410.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO- D_6): 8.74 (s, 0.8H), 8.66 (s, 1.2H), 8.31 – 8.16 (m, 2H), 7.50 (d, J = 8.2 Hz, 0.4H), 7.38 (t, J = 8.9 Hz, 1.6H), 4.67 (t, J = 4.5 Hz, 0.6H), 4.62 (d, J = 4.7 Hz, 0.4H), 4.23 (t, J = 10.1 Hz, 0.4H), 4.07 (dt, J = 10.0, 6.2 Hz, 1.6H), 3.72 (t, J = 4.2 Hz, 0.4H), 3.62 (d, J = 4.4 Hz, 0.6H), 2.56 (s, 1.2H), 2.43 – 2.19 (m, 1H), 2.16 (s, 1.8H), 1.93 – 1.23 (m, 6H).

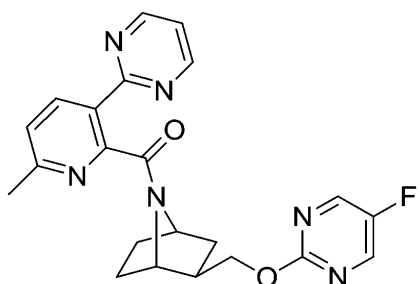
[0869] 실시예 101: (±)-(2-(((5-플루오로피리미딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(6-메틸-3-(피롤리딘-1-일)피리딘-2-일)메탄온.



[0870]

[0871] 3,6'-다이메틸-[2,3'-바이피리딘]-2'-카르복실산 대신에 6-메틸-3-(피롤리딘-1-일)피롤린산 (실시예 68, 단계 B)을 사용하여, 실시예 98과 유사하게 제조하였다. MP=130°C.

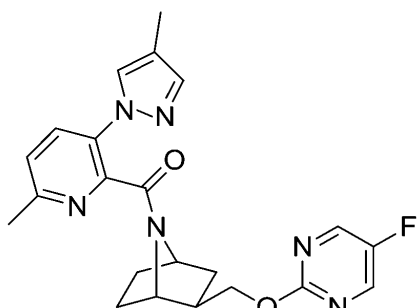
[0872] 실시예 102: (±)-(2-(((5-플루오로피리미딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)메탄온.



[0873]

[0874] 3,6'-다이메틸-[2,3'-바이피리딘]-2'-카르복실산 대신에 중간체 A-9을 사용하여, 실시예 98과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{22}H_{21}FN_6O_2$ 에 대한 질량 계산치, 420.2; m/z 실측치 421.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO- D_6): 8.93 (d, J = 4.9 Hz, 0.8H), 8.88 (d, J = 4.9 Hz, 1.2H), 8.79 (s, 0.8H), 8.72 (s, 1.2H), 8.37 – 8.33 (m, 1H), 7.55 – 7.47 (m, 1.2H), 7.40 (d, J = 8.1 Hz, 0.6H), 4.67 – 4.61 (br s, 0.6H), 4.59 (d, J = 4.0 Hz, 0.4H), 4.33 – 4.22 (m, 1H), 4.18 – 4.07 (m, 1H), 3.91 (br s, 0.4H), 3.81 (d, J = 3.4 Hz, 0.6H), 2.59 (s, 1.4H), 2.48 – 2.25 (m, 1H), 2.15 (s, 1.8H), 1.93 – 1.34 (m, 6H).

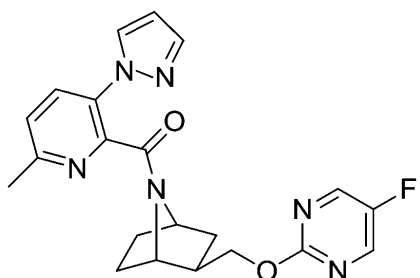
[0875] 실시예 103: (±)-(2-(((5-플루오로피리미딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(6-메틸-3-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)피리딘-2-일)메탄온.



[0876]

[0877] 3,6'-다이메틸-[2,3'-바이피리딘]-2'-카르복실산 대신에 6-메틸-3-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)피콜린산을 사용하여, 실시예 98과 유사하게 제조하였다. MP=151.2℃. ¹H NMR (DMSO-D₆): 8.73 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 5.0 Hz, 0.5H), 7.90 (d, *J* = 5.0 Hz, 0.5H), 7.85 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.51 – 7.54 (m, 1.5H), 7.35 (d, *J* = 8.4 Hz, 0.5H), 4.57 (t, *J* = 4.5 Hz, 0.5H), 4.51 (d, *J* = 4.7 Hz, 0.5H), 4.08 – 3.90 (m, 2H), 3.66 (t, *J* = 4.0 Hz, 0.5H), 3.60 (d, *J* = 4.0 Hz, 0.5H), 2.53 (s, 1.5H), 2.35 – 2.14 (m, 1H), 2.10 (s, 1.5H), 2.07 (s, 1.5H), 2.04 (s, 1.5H), 1.77 – 1.14 (m, 6H).

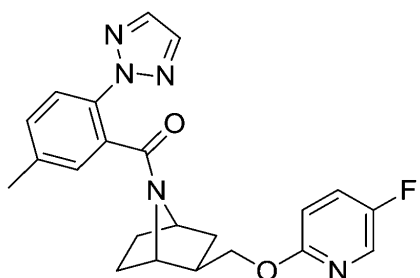
[0878] 실시예 104: (±)-(2-(((5-플루오로피리미딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(6-메틸-3-(1H-피라졸-1-일)피리딘-2-일)메탄온.



[0879]

[0880] 3,6'-다이메틸-[2,3'-바이피리딘]-2'-카르복실산 대신에 6-메틸-3-(1H-피라졸-1-일)피콜린산을 사용하여, 실시예 98과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) C₂₁H₂₁FN₆O₂에 대한 질량 계산치, 408.2; *m/z* 실측치 409.2 [M+H]⁺. MP=119.2℃.

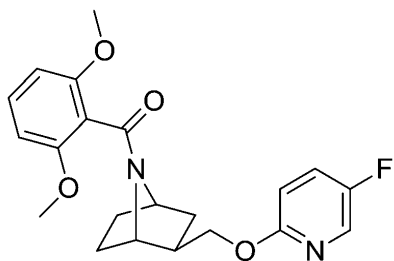
[0881] 실시예 105: (±)-(2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온.



[0882]

[0883] 6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피콜린산 대신에 5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조산을 사용하여, 실시예 7과 유사하게 제조하였다. (ESI) C₂₂H₂₂FN₅O₂에 대한 질량 계산치, 407.2; *m/z* 실측치 408.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (MeOD): 8.08-7.96 (m, 1H), 7.88 (s, 2H), 7.81-7.73 (m, 1H), 7.56-7.12 (m, 3H), 6.85-6.62 (m, 1H), 4.70-4.67 (m, 1H), 4.25-3.74 (m, 3H), 2.51-1.97 (m, 4H), 1.96-1.31 (m, 6H).

[0884] 실시예 106: (±)-(2,6-다이메톡시페닐)(2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



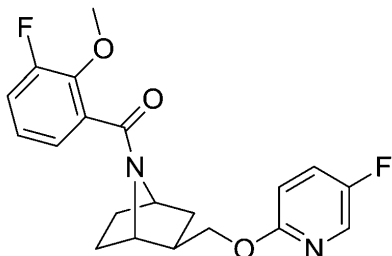
[0885]

[0886] 5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조산 대신에 2,6-다이메톡시벤조산을 사용하여, 실시예 105와 유사하게

제조하였다. MS (ESI) $C_{21}H_{23}FN_2O_4$ 에 대한 질량 계산치, 386.2; m/z 실측치 386.9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (MeOD): 8.02-7.93 (m, 1H), 7.57-7.40 (m, 1H), 7.39-7.21 (m, 1H), 6.87-6.63 (m, 2H), 6.62-6.38 (m, 1H), 4.83-4.65 (m, 1H), 4.49-4.07 (m, 1H), 4.07-3.52 (m, 8H), 2.48-2.09 (m, 1H), 2.06-1.07 (m, 6H).

[0887]

실시예 107: (±)-((3-플루오로-2-메톡시페닐)(2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



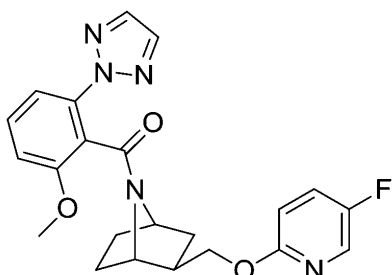
[0888]

[0889]

5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조산 대신에 3-플루오로-2-메톡시벤조산을 사용하여, 실시예 105와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{20}H_{20}F_2N_2O_3$ 에 대한 질량 계산치, 374.1; m/z 실측치 375.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (MeOD): 8.01-7.90 (m, 1H), 7.56-7.38 (m, 1H), 7.28-7.06 (m, 2H), 7.02-6.53 (m, 2H), 4.82-4.66 (m, 1H), 4.50-3.73 (m, 6H), 2.85-2.22 (m, 1H), 2.21-1.10 (m, 6H).

[0890]

실시예 108: (±)-((2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(2-메톡시-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온.



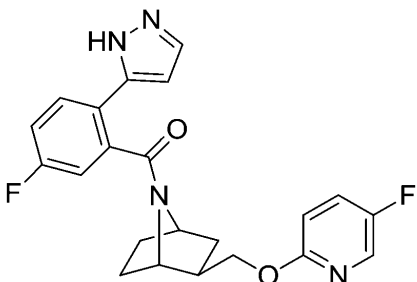
[0891]

[0892]

5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조산 대신에 2-메톡시-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조산을 사용하여, 실시예 105와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{22}H_{22}FN_5O_3$ 에 대한 질량 계산치, 423.2; m/z 실측치 424.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (MeOD): 8.10-7.74 (m, 3H), 7.66-7.41 (m, 3H), 7.25-6.88 (m, 1H), 6.88-6.43 (m, 1H), 4.78-4.64 (m, 1H), 4.51-3.57 (m, 6H), 2.48-0.94 (m, 7H).

[0893]

실시예 109: (±)-((5-플루오로-2-(1H-피라졸-5-일)페닐)(2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



[0894]

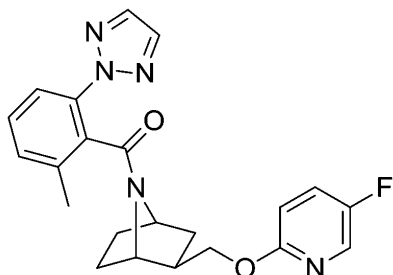
[0895]

5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조산 대신에 5-플루오로-2-(1H-피라졸-5-일)벤조산을 사용하여, 실시예 105와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{22}H_{20}F_2N_4O_2$ 에 대한 질량 계산치, 410.2; m/z 실측치 411.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (MeOD): 8.11-7.90 (m, 1H), 7.80-7.59 (m, 2H), 7.58-7.40 (m, 1H), 7.36-6.94 (m, 2H), 6.88-6.47 (m,

2H), 4.78-4.58 (m, 1H), 4.41-3.47 (m, 3H), 2.69-0.60 (m, 8H).

[0896]

실시예 110: (±)-(2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(2-메틸-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄올.



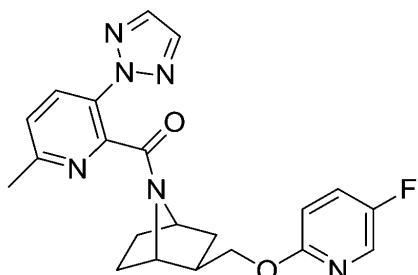
[0897]

[0898]

5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조산 대신에 2-메틸-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조산을 사용하여, 실시예 105와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{22}H_{22}FN_5O_2$ 에 대한 질량 계산치, 407.2; m/z 실측치 408.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (MeOD): 8.11-7.62 (m, 4H), 7.59-6.48 (m, 4H), 4.78-4.68 (m, 1H), 4.50-3.37 (m, 3H), 2.80-0.82 (m, 10H).

[0899]

실시예 111: (±)-(2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)메탄올.



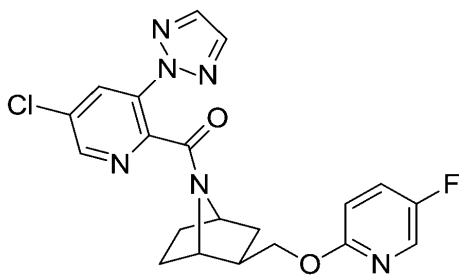
[0900]

[0901]

5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조산 대신에 6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피콜린산을 사용하여, 실시예 105와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{21}H_{21}FN_5O_2$ 에 대한 질량 계산치, 408.2; m/z 실측치 409.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (MeOD): 8.28-8.19 (m, 1H), 8.06-7.88 (m, 3H), 7.57-7.35 (m, 2H), 6.89-6.60 (m, 1H), 4.76-4.73 (m, 1H), 4.32-4.02 (m, 2H), 3.93-3.80 (m, 1H), 2.70-2.20 (m, 4H), 2.05-1.42 (m, 6H).

[0902]

실시예 112: (±)-(5-클로로-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)(2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄올.



[0903]

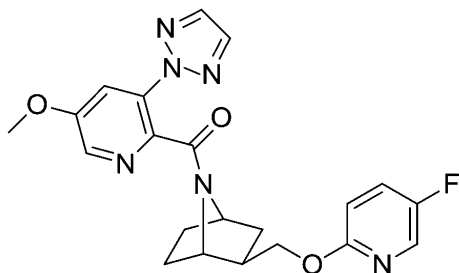
[0904]

5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조산 대신에 나트륨 5-클로로-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피콜리네이트를 사용하여, 실시예 105와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{20}H_{18}ClFN_5O_2$ 에 대한 질량 계산치, 428.1; m/z 실측치 429.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (MeOD): 8.74-8.17 (m, 4H), 8.13-7.96 (m, 2H), 7.59-7.46 (m, 1H), 4.90-4.18 (m, 3H), 3.99 (s, 1H), 2.98-2.39 (m, 1H), 2.10-1.19 (m, 6H).

[0905]

실시예 113: (±)-(2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(5-메톡시-3-

(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)피리딘-2-일)메탄온.



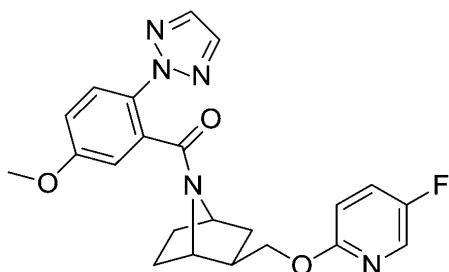
[0906]

[0907]

5-메틸-2-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)벤조산 대신에 나트륨 5-메톡시-3-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)피콜리네이트를 사용하여, 실시예 105와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{21}H_{21}FN_6O_3$ 에 대한 질량 계산치, 424.2; m/z 실측치 425.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (MeOD): 8.37-7.79 (m, 5H), 7.56-7.40 (m, 1H), 6.87-6.59 (m, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.30-3.82 (m, 6H), 2.48-2.11 (m, 1H), 2.07-1.42 (m, 6H).

[0908]

실시예 114: (±)-(2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(5-메톡시-2-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)페닐)메탄온.



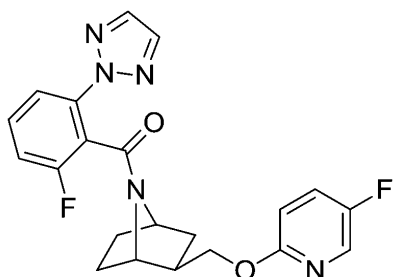
[0909]

[0910]

5-메틸-2-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)벤조산 대신에 나트륨 5-메톡시-2-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)벤조에이트를 사용하여, 실시예 105와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{22}H_{22}FN_5O_3$ 에 대한 질량 계산치, 423.2; m/z 실측치 424.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (MeOD): 8.18-7.68 (m, 4H), 7.58-7.38 (m, 1H), 7.24-6.85 (m, 2H), 6.85-6.57 (m, 1H), 4.78-4.55 (m, 1H), 4.23-3.40 (m, 6H), 2.77-2.18 (m, 1H), 2.13-1.11 (m, 6H).

[0911]

실시예 115: (±)-(2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)페닐)(2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



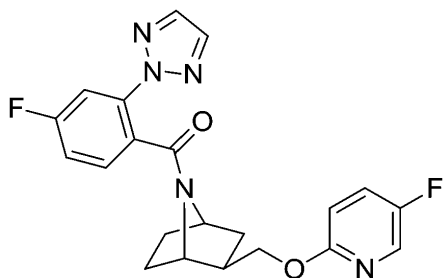
[0912]

[0913]

5-메틸-2-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)벤조산 대신에 2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)벤조산을 사용하여, 실시예 105와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{21}H_{19}F_2N_5O_2$ 에 대한 질량 계산치, 411.2; m/z 실측치 412.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (MeOD): 8.11-7.71 (m, 4H), 7.69-7.24 (m, 3H), 6.98-6.43 (m, 1H), 4.83-4.67 (m, 1H), 4.53-3.34 (m, 3H), 2.50-0.96 (m, 7H).

[0914]

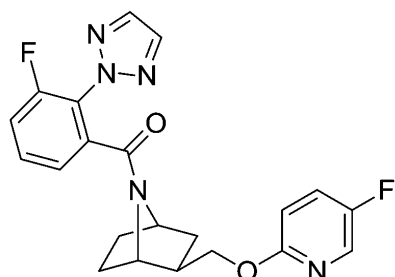
실시예 116: (±)-(4-플루오로-2-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)페닐)(2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



[0915]

[0916] 5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조산 대신에 4-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조산을 사용하여, 실시예 105와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{21}H_{19}F_2N_5O_2$ 에 대한 질량 계산치, 411.2; m/z 실측치 412.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (MeOD): 8.11-7.71 (m, 4H), 7.69-7.24 (m, 3H), 6.98-6.43 (m, 1H), 4.83-4.67 (m, 1H), 4.53-3.34 (m, 3H), 2.50-0.96 (m, 7H).

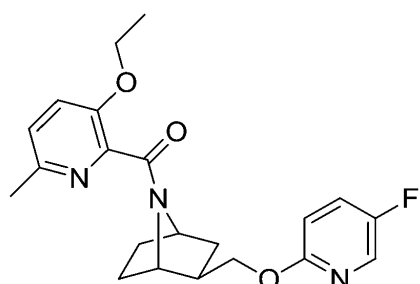
[0917] 실시예 117: (±)-(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



[0918]

[0919] 5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조산 대신에 3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조산을 사용하여, 실시예 105와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{21}H_{19}F_2N_5O_2$ 에 대한 질량 계산치, 411.2; m/z 실측치 412.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (MeOD): 8.14-7.85 (m, 3H), 7.70-7.18 (m, 4H), 6.81-6.65 (m, 1H), 4.67-4.32 (m, 1H), 4.24-3.79 (m, 3H), 2.42-2.24 (m, 1H), 1.97-1.32 (m, 6H).

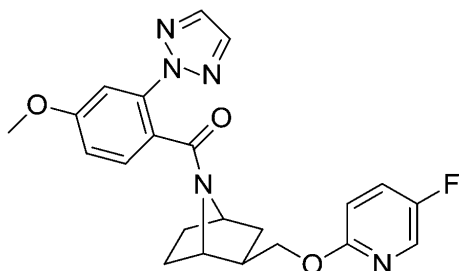
[0920] 실시예 118: (±)-(3-에톡시-6-메틸피리딘-2-일)((2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



[0921]

[0922] 5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조산 대신에 3-에톡시-6-메틸피리딘산을 사용하여, 실시예 105와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{21}H_{24}FN_3O_3$ 에 대한 질량 계산치, 385.2; m/z 실측치 385.9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (MeOD): 8.23-7.90 (m, 1H), 7.57-7.11 (m, 3H), 6.87-6.53 (m, 1H), 4.85-4.69 (m, 1H), 4.51-3.56 (m, 5H), 2.84-2.09 (m, 4H), 2.06-1.49 (m, 5H), 1.47-1.05 (m, 4H).

[0923] 실시예 119: (±)-(2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)((4-메톡시-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온.



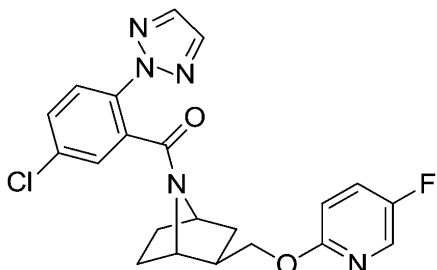
[0924]

[0925]

5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조산 대신에 4-메톡시-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조산을 사용하여, 실시예 105와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{22}H_{22}FN_5O_3$ 에 대한 질량 계산치, 423.2; m/z 실측치 424.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (MeOD): 8.12-7.81 (m, 3H), 7.58-7.22 (m, 3H), 7.15-6.57 (m, 2H), 4.75-4.58 (m, 1H), 4.48-3.74 (m, 6H), 2.83-2.08 (m, 1H), 2.02-0.98 (m, 6H).

[0926]

실시예 120: (±)-(5-클로로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



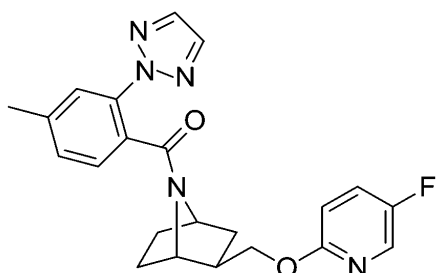
[0927]

[0928]

5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조산 대신에 5-클로로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조산을 사용하여, 실시예 105와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{21}H_{19}ClFN_5O_3$ 에 대한 질량 계산치, 427.2; m/z 실측치 428.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (MeOD): 8.13-7.77 (m, 4H), 7.70-7.31 (m, 3H), 6.87-6.60 (m, 1H), 4.80-4.60 (m, 1H), 4.51-3.67 (m, 3H), 2.84-2.22 (m, 1H), 2.07-1.11 (m, 6H).

[0929]

실시예 121: (±)-(2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(4-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온.



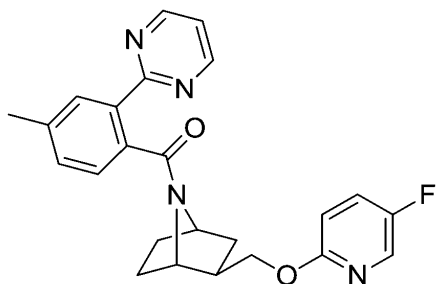
[0930]

[0931]

5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조산 대신에 4-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조산을 사용하여, 실시예 105와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{22}H_{22}FN_5O_2$ 에 대한 질량 계산치, 407.2; m/z 실측치 408.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (MeOD): 8.10-7.84 (m, 3H), 7.76-7.69 (m, 1H), 7.56-6.87 (m, 3H), 6.87-6.53 (m, 1H), 4.75-4.59 (m, 1H), 4.49-3.65 (m, 3H), 2.80-2.09 (m, 4H), 2.01-1.00 (m, 6H).

[0932]

실시예 122: (±)-(2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(4-메틸-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온.



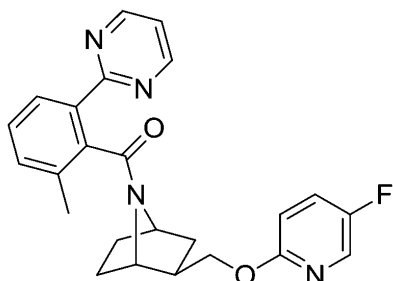
[0933]

[0934]

5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조산 대신에 4-메틸-2-(피리미딘-2-일)벤조산을 사용하여, 실시예 105와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{24}H_{23}FN_4O_2$ 에 대한 질량 계산치, 418.2; m/z 실측치 419.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (MeOD): 8.94-8.89 (m, 1H), 8.84-8.81 (m, 1H), 8.08-7.94 (m, 2H), 7.60-7.46 (m, 1H), 7.45-7.33 (m, 2H), 7.22-6.99 (m, 1H), 6.90-6.58 (m, 1H), 4.78-4.62 (m, 1H), 4.52-3.78 (m, 3H), 2.73-2.19 (m, 4H), 2.07-1.05 (m, 6H).

[0935]

실시예 123: (±)-(2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(2-메틸-6-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온.



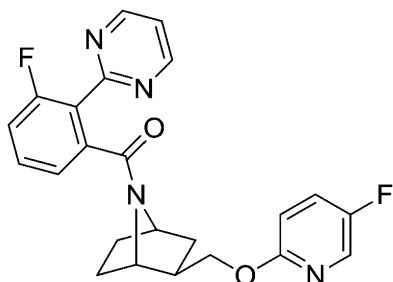
[0936]

[0937]

5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조산 대신에 2-메틸-6-(피리미딘-2-일)벤조산을 사용하여, 실시예 105와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{24}H_{23}FN_4O_2$ 에 대한 질량 계산치, 418.2; m/z 실측치 419.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (MeOD): 8.99-8.63 (m, 2H), 8.14-7.70 (m, 2H), 7.61-7.27 (m, 4H), 7.15-6.45 (m, 1H), 4.86-4.65 (m, 1H), 4.55-3.44 (m, 3H), 2.53-2.35 (m, 3H), 2.34-0.78 (m, 7H).

[0938]

실시예 124: (±)-(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)-(2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



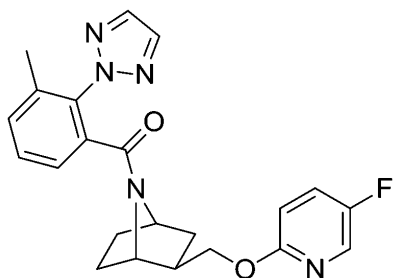
[0939]

[0940]

5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조산 대신에 3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)벤조산을 사용하여, 실시예 105와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{23}H_{20}F_2N_4O_2$ 에 대한 질량 계산치, 422.2; m/z 실측치 422.8 $[M+H]^+$. ^1H NMR (MeOD): 9.03-8.62 (m, 2H), 8.19-7.82 (m, 1H), 7.67-7.11 (m, 5H), 6.85-6.62 (m, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.26-3.76 (m, 3H), 2.33 (s, 1H), 2.01-1.32 (m, 6H).

[0941]

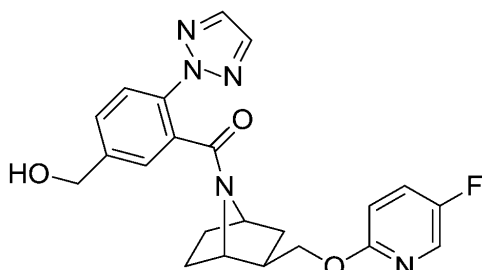
실시예 125: (±)-(2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온.



[0942]

[0943] 5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조산 대신에 3-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조산을 사용하여, 실시예 105와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{22}H_{22}FN_5O_2$ 에 대한 질량 계산치, 407.2; m/z 실측치 408.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (MeOD): 8.05-7.95 (m, 1H), 7.93-7.84 (m, 2H), 7.57-7.05 (m, 4H), 6.81-6.65 (m, 1H), 4.61-3.98 (m, 2H), 3.97-3.75 (m, 2H), 2.38-2.23 (m, 1H), 2.19-2.14 (m, 3H), 1.97-1.32 (m, 6H).

[0944] 실시예 126: (±)-(2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(5-(하이드록시메틸)-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온.



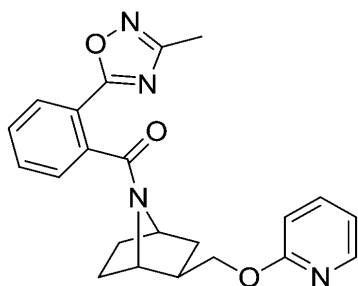
[0945]

[0946] 단계 A: (±)-(5-브로모-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(-2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온. 5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조산 대신에 5-브로모-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조산을 사용하여, 실시예 105와 유사하게 제조하였다.

[0947] 단계 B: (±)-메틸 3-(-2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-카르보닐)-4-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조에이트. MeOH (10 mL) 중의 단계 A의 표제 화합물 (100 mg, 0.2 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂ (35 mg)를 CO 분위기 하에 밀봉관에서 24시간 동안 120°C로 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시켜, 여과하였다. 여과액을 농축시켜, 분취용 TLC로 정제하여, 표제 화합물 (20 mg, 21%)을 얻었다.

[0948] 단계 C: (±)-(2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(5-(하이드록시메틸)-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온. 0°C에서 MeOH (0.2 mL) 및 THF (6 mL) 중의 단계 B의 표제 화합물 (40 mg, 0.1 mmol)에, NaBH₄ (4 mg, 0.1 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 하룻밤 동안 교반한 후에, 반응물을 농축시켜, 그대로 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중의 EtOAc)로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI) $C_{21}H_{21}FN_6O_2$ 에 대한 질량 계산치, 408.2; m/z 실측치 409.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (MeOD): 8.07-7.82 (m, 4H), 7.66-7.29 (m, 3H), 6.85-6.60 (m, 1H), 4.70 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.50-3.73 (m, 4H), 2.43-2.20 (m, 1H), 2.04-1.28 (m, 6H).

[0949] 실시예 127: (±)-(2-(3-메틸-1,2,4-옥사다리아졸-5-일)페닐)(2-((피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



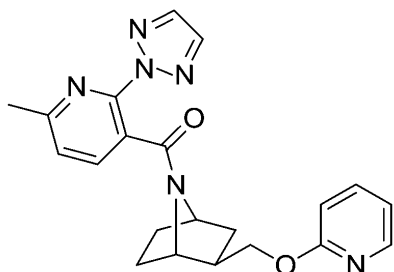
[0950]

[0951]

중간체 A-9 대신에 2-(3-메틸-1,2,4-옥사다이하졸-5-일)벤조산을 사용하여, 실시예 2와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{22}H_{22}N_4O_3$ 에 대한 질량 계산치, 390.2; m/z 실측치 391.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (MeOD): 8.12-8.00 (m, 2H), 7.75-7.58 (m, 2H), 7.55-7.49 (m, 1H), 7.38-7.28 (m, 1H), 6.95-6.91 (m, 1H), 6.85-6.55 (m, 1H), 4.81-4.78 (m, 1H), 4.27-4.14 (m, 1H), 4.01-3.97 (m, 1H), 3.77-3.75 (m, 1H), 2.44-2.26 (m, 4H), 2.10-1.95 (m, 1H), 1.87-1.62 (m, 3H), 1.56-1.46 (m, 2H).

[0952]

실시예 128: (±)-(6-메틸-2-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)피리딘-3-일)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



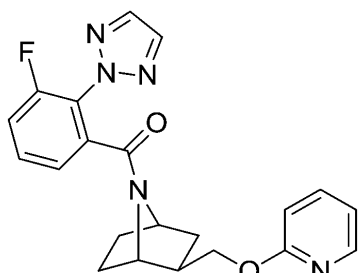
[0953]

[0954]

2-(3-메틸-1,2,4-옥사다이하졸-5-일)벤조산 대신에 6-메틸-2-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)니코틴산을 사용하여, 실시예 127과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{21}H_{22}N_6O_2$ 에 대한 질량 계산치, 390.2; m/z 실측치 391.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (MeOD): 8.15-8.09 (m, 1H), 7.99 (s, 2H), 7.91-7.71 (m, 1H), 7.69-6.92 (m, 3H), 6.83-6.59 (m, 1H), 4.71-4.68 (m, 1H), 4.22-4.09 (m, 1H), 4.01-3.76 (m, 2H), 2.64-2.52 (m, 3H), 2.43-2.23 (m, 1H), 2.00-1.36 (m, 6H).

[0955]

실시예 129: (±)-(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)페닐)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



[0956]

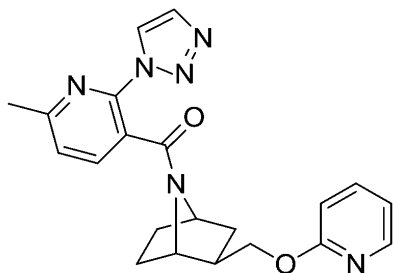
[0957]

2-(3-메틸-1,2,4-옥사다이하졸-5-일)벤조산 대신에 3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)벤조산을 사용하여, 실시예 127과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{21}H_{20}FN_5O_2$ 에 대한 질량 계산치, 393.2; m/z 실측치 394.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (MeOD): 8.14-8.12 (m, 1H), 7.95-7.93 (m, 2H), 7.69-7.46 (m, 2H), 7.40-7.31 (m, 1H), 7.22-7.12 (m, 1H), 6.99-6.91 (m, 1H), 6.80-6.66 (m, 1H), 4.57-4.56 (m, 1H), 4.04-3.88 (m, 3H), 2.38-2.27 (m, 1H), 1.85-1.43 (m, 6H).

[0958]

실시예 130: (±)-(6-메틸-2-(1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)피리딘-3-일)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이

사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



[0959]

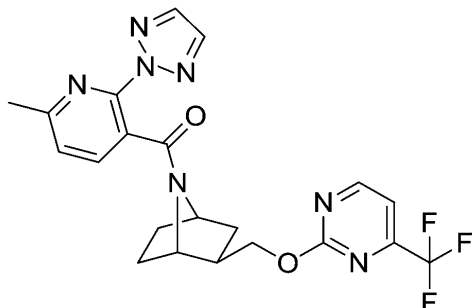
[0960]

2-(3-메틸-1,2,4-옥사다리아졸-5-일)벤조산 대신에 6-메틸-2-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)니코틴산을 사용하여, 실시예 127과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{21}H_{22}N_6O_2$ 에 대한 질량 계산치, 390.2; m/z 실측치 391.2 $[M+H]^+$.

^1H NMR (MeOD): 8.62-8.61 (m, 1H), 8.12-8.09 (m, 1H), 7.99-7.73 (m, 2H), 7.71-7.62 (m, 1H), 7.50-6.91 (m, 2H), 6.87-6.61 (m, 1H), 4.74-4.71 (m, 1H), 4.17-3.79 (m, 3H), 2.64-2.53 (m, 3H), 2.46-2.26 (m, 1H), 2.06-1.90 (m, 1H), 1.83-1.38 (m, 5H).

[0961]

실시예 131: (±)-(6-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)(2-(((4-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



[0962]

[0963]

단계 A: (±)-tert-부틸 2-(((4-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-카르복실레이트. 0°C에서 THF (5 mL) 중의 중간체 B-10 (500 mg, 2.2 mmol)에, NaH (6.6 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 30분 후에, 2-클로로-4-(트라이플루오로메틸)피리미딘 (1.8 g, 9.9 mmol)을 첨가하였다. 그 다음에 플라스크를 오일욕에서 50°C로 가열하였다. 3시간 후에, H₂O를 첨가하여, 반응물을 EtOAc (2X)로 추출하였다. 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중의 20% EtOAc)로 정제하여, 표제 화합물 (752 mg, 92%)을 얻었다.

[0964]

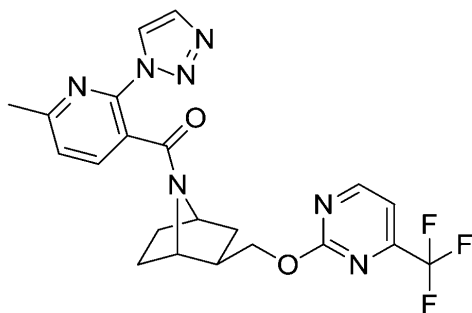
단계 B: (±)-2-(((4-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄 하이드로클로라이드. MeOH (6 mL) 중의 단계 A의 표제 화합물 (752 mg, 2 mmol)에, HCl을 첨가하였다.

[0965]

단계 C: (±)-tert-부틸 2-(((4-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-카르복실레이트. 2-(3-메틸-1,2,4-옥사다리아졸-5-일)벤조산 대신에 6-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)니코틴산과, 단계 B의 표제 화합물을 사용하여, 실시예 127과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{21}H_{20}F_3N_7O_2$ 에 대한 질량 계산치, 459.2; m/z 실측치 460.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (MeOD): 8.89-8.82 (m, 1H), 8.02-7.82 (m, 3H), 7.48-7.14 (m, 2H), 4.75-4.71 (m, 1H), 4.44-4.07 (m, 2H), 3.91-3.84 (m, 1H), 2.64-2.56 (m, 3H), 2.48-2.30 (m, 1H), 2.02-1.43 (m, 6H).

[0966]

실시예 132: (±)-(6-메틸-2-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)피리딘-3-일)(2-(((4-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



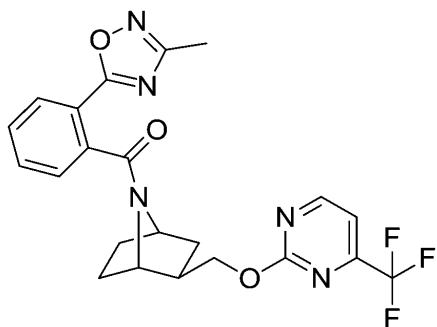
[0967]

[0968]

6-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)니코틴산 대신에 6-메틸-2-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)니코틴산을 사용하여, 실시예 131과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{21}H_{20}F_3N_7O_2$ 에 대한 질량 계산치, 459.2; m/z 실측치 460.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (MeOD): 8.86-8.83 (m, 1H), 8.63-8.61 (m, 1H), 8.03-7.84 (m, 2H), 7.49-7.15 (m, 2H), 4.76-4.72 (m, 1H), 4.41-4.31 (m, 1H), 4.27-4.04 (m, 1H), 3.90-3.84 (m, 1H), 2.63-2.54 (m, 3H), 2.47-2.30 (m, 1H), 2.03-1.43 (m, 6H).

[0969]

실시예 133: (±)-(2-(3-메틸-1,2,4-옥사다리아졸-5-일)페닐)(2-(((4-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄올.



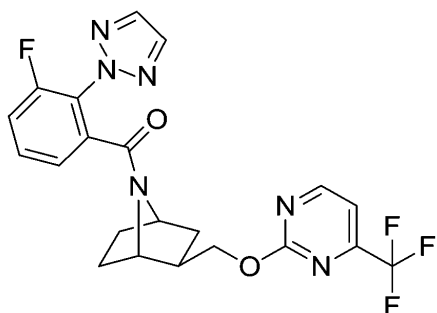
[0970]

[0971]

6-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)니코틴산 대신에 2-(3-메틸-1,2,4-옥사다리아졸-5-일)벤조산을 사용하여, 실시예 131과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{22}H_{20}F_3N_5O_2$ 에 대한 질량 계산치, 459.2; m/z 실측치 460.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (MeOD): 8.88-8.80 (m, 1H), 8.08-8.00 (m, 1H), 7.74-7.62 (m, 1H), 7.63-7.51 (m, 1H), 7.48-7.37 (m, 2H), 4.83-4.80 (m, 1H), 4.49-4.33 (m, 1H), 4.23-4.11 (m, 1H), 3.81-3.77 (m, 1H), 2.53-2.36 (m, 4H), 2.07-2.98 (m, 1H), 1.90-1.51 (m, 5H).

[0972]

실시예 134: (±)-(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-(((4-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄올.

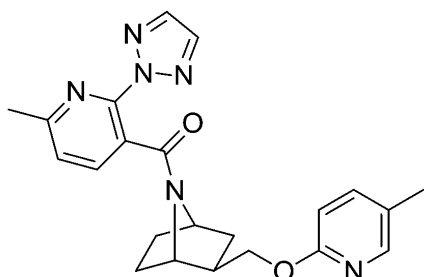


[0973]

[0974]

6-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)니코틴산 대신에 3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조산을 사용하여, 실시예 131과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{21}H_{18}F_4N_6O_2$ 에 대한 질량 계산치, 462.2; m/z 실측치 463.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (MeOD): 8.89-8.84 (m, 1H), 7.96-7.94 (m, 2H), 7.69-7.28 (m, 4H), 4.61-4.58 (m, 1H), 4.29-4.06 (m, 2H), 3.97-3.93 (m, 1H), 2.46-2.37 (m, 1H), 1.88-1.40 (m, 6H).

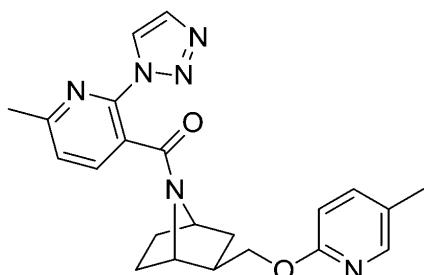
[0975] 실시예 135: (±)-(6-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)(2-(((5-메틸피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



[0976]

[0977] 2-클로로-4-(트라이플루오로메틸)피리미딘 대신에 2-클로로-5-메틸피리딘을 사용하여, 실시예 131과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{22}H_{24}N_6O_2$ 에 대한 질량 계산치, 404.2; m/z 실측치 405.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (MeOD): 7.99-7.71 (m, 4H), 7.51-7.00 (m, 2H), 6.73-6.50 (m, 1H), 4.69 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.17-4.04 (m, 1H), 3.96-3.72 (m, 2H), 2.64-2.53 (m, 3H), 2.43-2.20 (m, 4H), 2.03-1.35 (m, 6H).

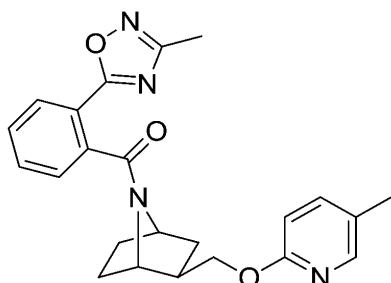
[0978] 실시예 136: (±)-(6-메틸-2-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)피리딘-3-일)(2-(((5-메틸피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



[0979]

[0980] 6-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)니코틴산 대신에 6-메틸-2-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)니코틴산을 사용하여, 실시예 135와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{22}H_{24}N_6O_2$ 에 대한 질량 계산치, 404.2; m/z 실측치 405.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (MeOD): 8.62-8.55 (m, 1H), 8.19-7.88 (m, 3H), 7.75-7.47 (m, 2H), 7.05-6.52 (m, 1H), 4.72-4.71 (m, 1H), 4.08-4.02 (m, 1H), 3.98-3.74 (m, 2H), 2.64-2.53 (m, 3H), 2.37-2.24 (m, 4H), 1.96 (brs, 1H), 1.82-1.35 (m, 5H).

[0981] 실시예 137: (±)-(2-(3-메틸-1,2,4-옥사다리아졸-5-일)페닐)(2-(((5-메틸피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.

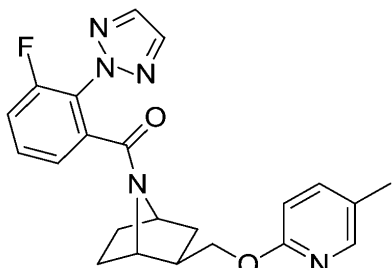


[0982]

[0983] 6-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)니코틴산 대신에 2-(3-메틸-1,2,4-옥사다리아졸-5-일)벤조산을 사용하여, 실시예 135와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{23}H_{24}N_4O_3$ 에 대한 질량 계산치, 404.2; m/z 실측치 405.2 $[M+H]^+$.

^1H NMR (MeOD): 8.09-8.00 (m, 1H), 7.92-7.88 (m, 1H), 7.75-7.63 (m, 1H), 7.55-7.43 (m, 2H), 7.38-7.29 (m, 1H), 6.76-6.47 (m, 1H), 4.81-4.77 (m, 1H), 4.22-4.09 (m, 1H), 3.95 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.76-3.74 (m, 1H), 2.44-2.20 (m, 7H), 2.07-1.97 (m, 1H), 1.86-1.62 (m, 3H), 1.55-1.42 (m, 2H).

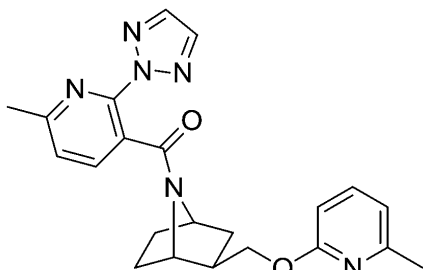
[0984] 실시예 138: (±)-(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-(((5-메틸피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



[0985]

[0986] 6-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)니코틴산 대신에 3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조산을 사용하여, 실시예 135와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{22}H_{22}FN_5O_2$ 에 대한 질량 계산치, 407.2; m/z 실측치 408.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (MeOD): 7.96-7.93 (m, 3H), 7.69-7.49 (m, 2H), 7.40-7.33 (m, 1H), 7.22-7.13 (m, 1H), 6.71-6.58 (m, 1H), 4.58-4.55 (m, 1H), 4.02-3.83 (m, 3H), 2.37-2.23 (m, 4H), 1.85-1.41 (m, 6H).

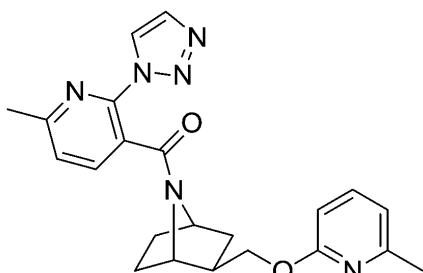
[0987] 실시예 139: (±)-(6-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)(2-(((6-메틸피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



[0988]

[0989] 2-클로로-4-(트리플루오로메틸)피리미딘 대신에 2-클로로-6-메틸피리딘을 사용하여, 실시예 135와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{22}H_{24}N_6O_2$ 에 대한 질량 계산치, 404.2; m/z 실측치 405.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (MeOD): 7.99 (s, 2H), 7.91-7.69 (m, 1H), 7.56-6.77 (m, 3H), 6.60-6.38 (m, 1H), 4.70-4.69 (m, 1H), 4.21-4.05 (m, 1H), 3.98-3.77 (m, 2H), 2.64-2.51 (m, 3H), 2.43-2.20 (m, 4H), 2.03-1.37 (m, 6H).

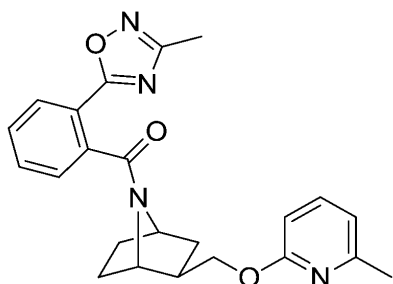
[0990] 실시예 140: (±)-(6-메틸-2-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)피리딘-3-일)(2-(((6-메틸피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



[0991]

[0992] 6-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)니코틴산 대신에 6-메틸-2-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)니코틴산을 사용하여, 실시예 139와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{22}H_{24}N_6O_2$ 에 대한 질량 계산치, 404.2; m/z 실측치 405.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (MeOD): 8.34 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.77-7.42 (m, 3H), 7.28-6.35 (m, 3H), 4.82-4.79 (m, 1H), 4.24-3.94 (m, 2H), 3.87-3.81 (m, 1H), 2.63-2.22 (m, 7H), 2.15-1.98 (m, 1H), 1.84-1.34 (m, 5H).

[0993] 실시예 141: (±)-(2-(3-메틸-1,2,4-옥사다리아졸-5-일)페닐)(2-(((6-메틸피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



[0994]

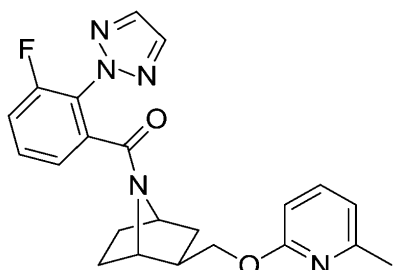
[0995]

6-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)니코틴산 대신에 2-(3-메틸-1,2,4-옥사다리아졸-5-일)벤조산을 사용하여, 실시예 139와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{23}H_{24}N_4O_3$ 에 대한 질량 계산치, 404.2; m/z 실측치 405.2 $[M+H]^+$.

^1H NMR (MeOD): 8.10-8.00 (m, 1H), 7.75-7.63 (m, 1H), 7.57-7.47 (m, 2H), 7.37-7.26 (m, 1H), 6.79 (dd, J = 7.2, 2.8 Hz, 1H), 6.64-6.35 (m, 1H), 4.81-4.78 (m, 1H), 4.25-4.11 (m, 1H), 3.98-3.95 (m, 1H), 3.79-3.74 (m, 1H), 2.42-2.25 (m, 7H), 2.08-1.95 (m, 1H), 1.86-1.63 (m, 3H), 1.58-1.44 (m, 2H).

[0996]

실시예 142: (±)-(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-(((6-메틸피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄올.



[0997]

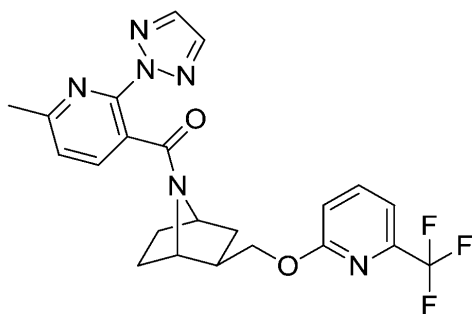
[0998]

6-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)니코틴산 대신에 3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조산을 사용하여, 실시예 139와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{22}H_{22}FN_5O_2$ 에 대한 질량 계산치, 407.2; m/z 실측치 408.2

$[M+H]^+$. ^1H NMR (MeOD): 7.95-7.93 (m, 2H), 7.68-7.47 (m, 2H), 7.40-7.31 (m, 1H), 7.21-7.09 (m, 1H), 6.80 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 6.58-6.46 (m, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.01 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 2.43 (d, J = 2.5 Hz, 3H), 2.38-2.28 (m, 1H), 1.83-1.45 (m, 6H).

[0999]

실시예 143: (±)-(6-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)(2-(((6-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄올.



[1000]

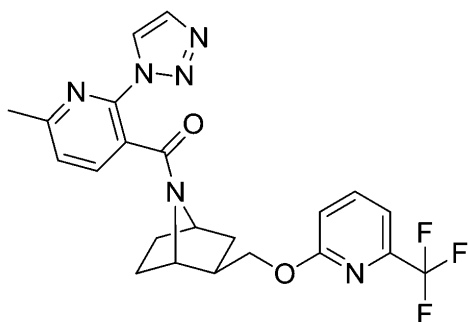
[1001]

2-클로로-4-(트라이플루오로메틸)피리미딘 대신에 2-클로로-6-(트라이플루오로메틸)피리딘을 사용하여, 실시예 131과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{22}H_{21}F_3N_6O_2$ 에 대한 질량 계산치, 458.2; m/z 실측치 459.2 $[M+H]^+$. ^1H

NMR (MeOD): 7.91 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.73-7.65 (m, 2H), 7.29-7.25 (m, 2H), 6.93-6.69 (m, 1H), 4.85-4.82 (m, 1H), 4.25-4.16 (m, 1H), 3.98-3.96 (m, 1H), 3.79-3.69 (m, 1H), 2.69-2.56 (m, 3H), 2.38-2.16 (m, 1H), 2.05-1.24 (m, 6H).

[1002]

실시예 144: (±)-(6-메틸-2-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)피리딘-3-일)(2-(((6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



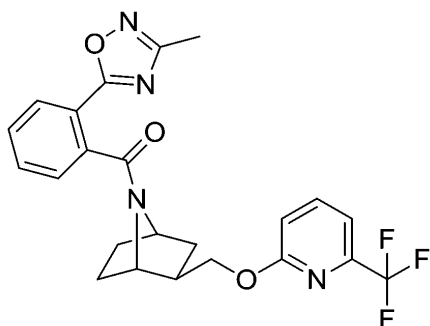
[1003]

[1004]

6-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)니코틴산 대신에 6-메틸-2-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)니코틴산을 사용하여, 실시예 143과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{22}H_{21}F_3N_6O_2$ 에 대한 질량 계산치, 458.2; m/z 실측치 459.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (MeOD): 8.61 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 8.00-7.72 (m, 3H), 7.49-6.83 (m, 3H), 4.75-4.71 (m, 1H), 4.31-4.10 (m, 1H), 4.08-3.95 (m, 1H), 3.89-3.77 (m, 1H), 2.64-2.52 (m, 3H), 2.43-2.27 (m, 1H), 2.06-1.89 (m, 1H), 1.82-1.37 (m, 5H).

[1005]

실시예 145: (±)-(2-(3-메틸-1,2,4-옥사다리아졸-5-일)페닐)(2-(((6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



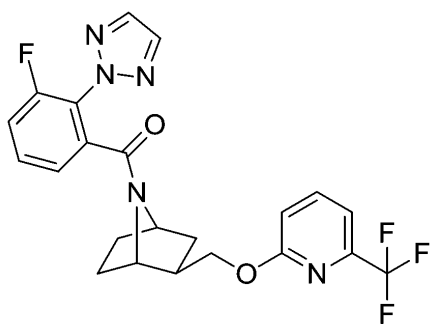
[1006]

[1007]

6-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)니코틴산 대신에 2-(3-메틸-1,2,4-옥사다리아졸-5-일)벤조산을 사용하여, 실시예 143과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{23}H_{21}FN_4O_3$ 에 대한 질량 계산치, 458.2; m/z 실측치 459.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (MeOD): 8.10-8.01 (m, 1H), 7.88-7.77 (m, 1H), 7.75-7.63 (m, 1H), 7.54-7.49 (m, 1H), 7.39-7.25 (m, 2H), 7.07-6.78 (m, 1H), 4.82-4.79 (m, 1H), 4.35-4.24 (m, 1H), 4.10-4.07 (m, 1H), 3.78-3.74 (m, 1H), 2.48-2.29 (m, 4H), 2.09-1.96 (m, 1H), 1.88-1.63 (m, 3H), 1.58-1.47 (m, 2H).

[1008]

실시예 146: (±)-(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-(((6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



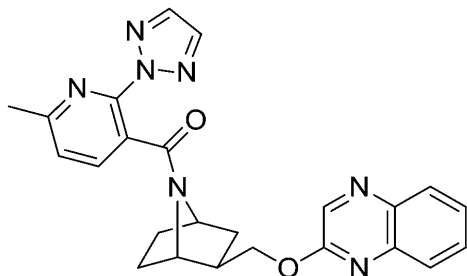
[1009]

[1010]

6-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)니코틴산 대신에 3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조산을 사용

하여, 실시예 143과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{22}H_{19}F_4N_5O_2$ 에 대한 질량 계산치, 461.2; m/z 실측치 462.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (MeOD): 7.95-7.93 (m, 2H), 7.86-7.80 (m, 1H), 7.68-7.12 (m, 4H), 7.02-6.86 (m, 1H), 4.59-4.56 (m, 1H), 4.10-3.86 (m, 3H), 2.38-2.30 (m, 1H), 1.95-1.45 (m, 6H).

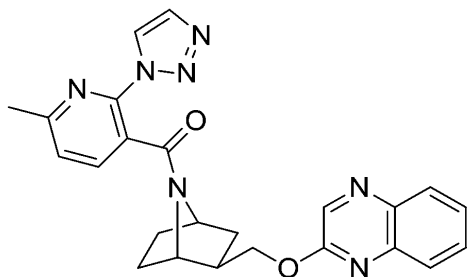
[1011] 실시예 147: (±)-(6-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)(2-((퀴녹살린-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



[1012]

[1013] 2-클로로-4-(트라이플루오로메틸)피리미딘 대신에 2-클로로퀴녹살린을 사용하여, 실시예 131과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{24}H_{23}N_7O_2$ 에 대한 질량 계산치, 441.2; m/z 실측치 442.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (MeOD): 8.47-8.04 (m, 2H), 7.98-7.69 (m, 5H), 7.65-7.56 (m, 1H), 7.45-6.73 (m, 1H), 4.77-4.71 (m, 1H), 4.46-4.10 (m, 2H), 3.91-3.79 (m, 1H), 2.64-2.32 (m, 4H), 2.03-1.38 (m, 6H).

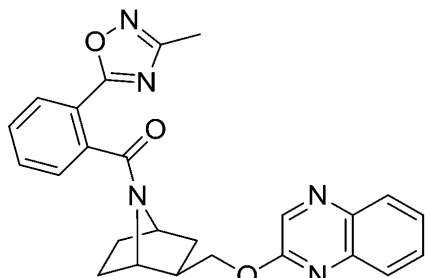
[1014] 실시예 148: (±)-(6-메틸-2-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)피리딘-3-일)(2-((퀴녹살린-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



[1015]

[1016] 6-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)니코틴산 대신에 6-메틸-2-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)니코틴산을 사용하여, 실시예 147과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{24}H_{23}N_7O_2$ 에 대한 질량 계산치, 441.2; m/z 실측치 441.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (MeOD): 8.61-8.59 (m, 1H), 8.46-8.25 (m, 1H), 8.04-7.55 (m, 6H), 7.48-6.74 (m, 1H), 4.78-4.74 (m, 1H), 4.43-4.30 (m, 1H), 4.21-4.18 (m, 1H), 3.92-3.82 (m, 1H), 2.63-2.34 (m, 4H), 2.08-1.89 (m, 1H), 1.88-1.39 (m, 5H).

[1017] 실시예 149: (±)-(2-(3-메틸-1,2,4-옥사다리아졸-5-일)페닐)(2-((퀴녹살린-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.

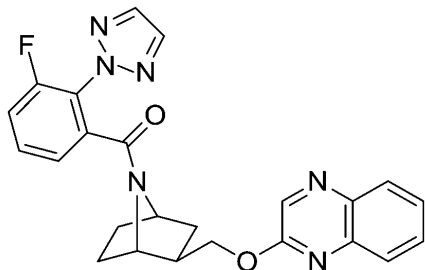


[1018]

[1019] 6-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)니코틴산 대신에 2-(3-메틸-1,2,4-옥사다리아졸-5-일)벤조산을 사용하여, 실시예 147과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{25}H_{23}N_5O_3$ 에 대한 질량 계산치, 441.2; m/z 실측치 442.2 $[M+H]^+$.

^1H NMR (MeOD): 8.48-8.20 (m, 1H), 8.08-7.91 (m, 2H), 7.83-7.12 (m, 6H), 4.86-4.81 (m, 1H), 4.50-4.36 (m, 1H), 4.26-4.18 (m, 1H), 3.80-3.77 (m, 1H), 2.55-2.34 (m, 4H), 2.09-1.97 (m, 1H), 1.91-1.64 (m, 3H), 1.61-1.50 (m, 2H).

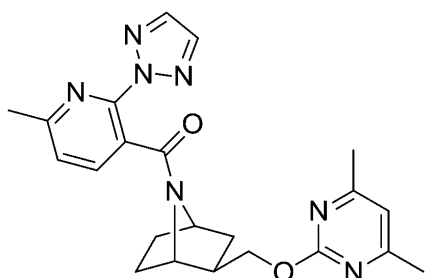
[1020] 실시예 150: (±)-(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-((퀴놀살린-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



[1021]

[1022] 6-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)니코틴산 대신에 3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조산을 사용하여, 실시예 147과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{FN}_6\text{O}_2$ 에 대한 질량 계산치, 444.2; m/z 실측치 445.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (MeOD): 8.47-8.33 (m, 1H), 8.01-7.60 (m, 6H), 7.54-6.92 (m, 3H), 4.65-4.60 (m, 1H), 4.31-4.13 (m, 2H), 3.96-3.95 (m, 1H), 2.52-2.40 (m, 1H), 1.96-1.44 (m, 6H).

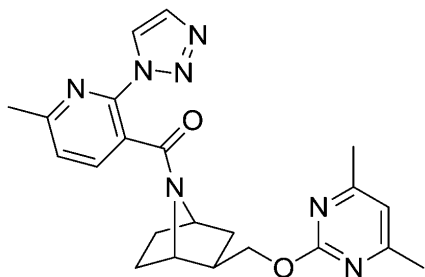
[1023] 실시예 151: (±)-(2-(((4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(6-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)메탄온.



[1024]

[1025] 2-클로로-4-(트리플루오로메틸)피리미딘 대신에 2-클로로-4,6-다이메틸피리미딘을 사용하여, 실시예 131과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_7\text{O}_2$ 에 대한 질량 계산치, 419.2; m/z 실측치 420.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (MeOD): 8.02-7.99 (m, 2H), 7.94-7.46 (m, 1H), 7.48-7.10 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.72-4.71 (m, 1H), 4.38-3.97 (m, 2H), 3.89-3.84 (m, 1H), 2.65-2.17 (m, 10H), 1.98-1.37 (m, 6H).

[1026] 실시예 152: (±)-(2-(((4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(6-메틸-2-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)피리딘-3-일)메탄온.

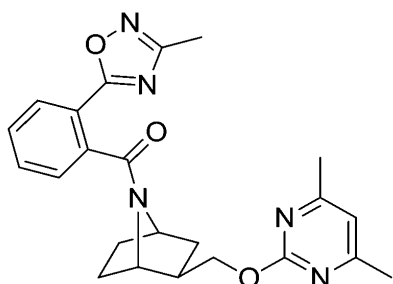


[1027]

[1028] 6-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)니코틴산 대신에 6-메틸-2-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)니코틴산을 사용하여, 실시예 151과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_7\text{O}_2$ 에 대한 질량 계산치, 419.2; m/z 실측치 420.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (MeOD): 8.62-8.61 (m, 1H), 7.98-7.78 (m, 2H), 7.50-7.11 (m, 1H), 6.86 (d, J = 9.7 Hz,

1H), 4.75-4.71 (m, 1H), 4.25-4.23 (m, 1H), 4.16-3.84 (m, 2H), 2.64-2.55 (m, 3H), 2.46-2.25 (m, 7H), 2.06-1.88 (m, 1H), 1.85-1.39 (m, 5H).

[1029] 실시예 153: (±)-(2-(((4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(2-(3-메틸-1,2,4-옥사다리아졸-5-일)페닐)메탄온.

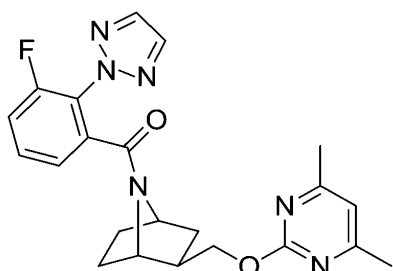


[1030]

[1031] 6-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)니코틴산 대신에 2-(3-메틸-1,2,4-옥사다리아졸-5-일)벤조산을 사용하여, 실시예 151과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{23}H_{25}N_5O_3$ 에 대한 질량 계산치, 419.2; m/z 실측치 420.2 $[M+H]^+$.

^1H NMR (MeOD): 8.10-8.01 (m, 1H), 7.76-7.64 (m, 1H), 7.58-7.51 (m, 1H), 7.42-7.36 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.83-4.80 (m, 1H), 4.42-4.22 (m, 1H), 4.13-4.00 (m, 1H), 3.83-3.76 (m, 1H), 2.49-2.28 (m, 10H), 2.08-1.98 (m, 1H), 1.89-1.65 (m, 3H), 1.58-1.48 (m, 2H).

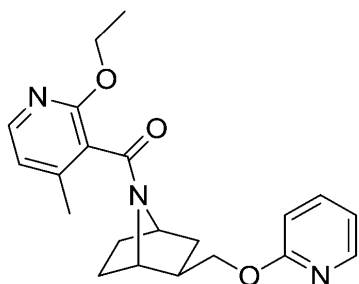
[1032] 실시예 154: (±)-(2-(((4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온.



[1033]

[1034] 6-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)니코틴산 대신에 3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조산을 사용하여, 실시예 151과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{22}H_{23}FN_6O_2$ 에 대한 질량 계산치, 422.2; m/z 실측치 423.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (MeOD): 7.96-7.95 (m, 2H), 7.69-7.22 (m, 3H), 6.87 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.58-4.56 (m, 1H), 4.19-3.89 (m, 3H), 2.42-2.34 (m, 7H), 1.90-1.37 (m, 6H).

[1035] 실시예 155: (±)-(2-에톡시-4-메틸피리딘-3-일)(2-((피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.

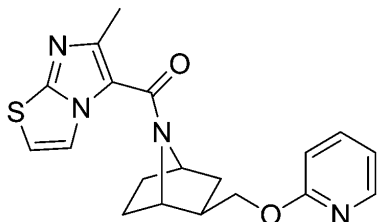


[1036]

[1037] 중간체 B-9 대신에 B-10을, 5-플루오로-2-(피리미딘-2-일)벤조산 대신에 2-에톡시-4-메틸니코틴산을 사용하여, 실시예 1과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{21}H_{25}N_3O_3$ 에 대한 질량 계산치, 367.2; m/z 실측치 368.3 $[M+H]^+$.

^1H NMR (CDCl_3): 8.13 – 8.05 (m, 1H), 7.99 – 7.87 (m, 1H), 7.58 – 7.46 (m, 1H), 6.87 – 6.79 (m, 1H), 6.76 – 6.67 (m, 1H), 6.55 – 6.49 (m, 1H), 4.92 – 4.84 (m, 1H), 4.43 – 3.64 (m, 5H), 2.43 – 1.22 (m, 13 H).

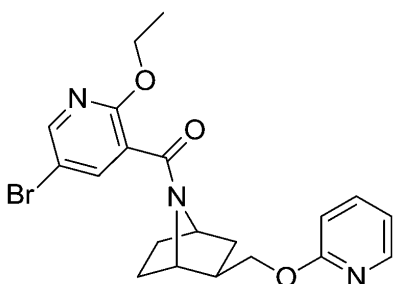
[1038] 실시예 156: (±)-(6-메틸이미다조[2,1-b]티아졸-5-일)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



[1039]

[1040] 중간체 B-9 대신에 B-10을, 5-플루오로-2-(피리미딘-2-일)벤조산 대신에 6-메틸이미다조[2,1-b]티아졸-5-카르복실산을 사용하여, 실시예 1과 유사하게 제조하였다. ^1H NMR (CDCl_3): 8.05 – 7.98 (m, 1H), 7.79 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.54 – 7.47 (m, 1H), 6.84 – 6.78 (m, 1H), 6.76 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.54 – 4.35 (m, 2H), 4.11 – 4.03 (m, 1H), 4.02 – 3.88 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.39 – 2.28 (m, 1H), 2.07 – 1.97 (m, 1H), 1.80 – 1.70 (m, 2H), 1.65 – 1.52 (m, 3H).

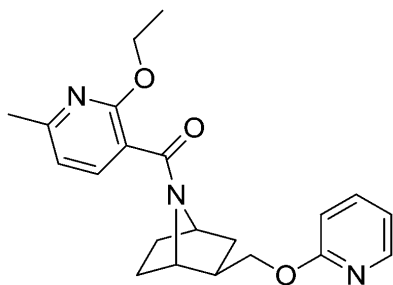
[1041] 실시예 157: (±)-(5-브로모-2-에톡시피리딘-3-일)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



[1042]

[1043] 중간체 B-9 대신에 B-10을, 5-플루오로-2-(피리미딘-2-일)벤조산 대신에 5-브로모-2-에톡시니코틴산을 사용하여, 실시예 1과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{BrN}_3\text{O}_3$ 에 대한 질량 계산치, 431.1; m/z 실험치 432.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (CDCl_3): 8.33 – 8.07 (m, 2H), 7.74 (d, J = 2.5 Hz, 0.5H), 7.61 (d, J = 2.5 Hz, 0.5H), 7.59 – 7.49 (m, 1H), 6.89 – 6.81 (m, 1H), 6.75 (d, J = 8.3 Hz, 0.5H), 6.55 (d, J = 8.4 Hz, 0.5H), 4.86 – 4.80 (m, 1H), 4.48 – 3.78 (m, 5H), 2.43 – 2.33 (m, 0.5H), 2.32 – 2.23 (m, 0.5H), 2.03 – 1.39 (m, 6H), 1.37 – 1.29 (m, 3H).

[1044] 실시예 158: (±)-(2-에톡시-6-메틸피리딘-3-일)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.

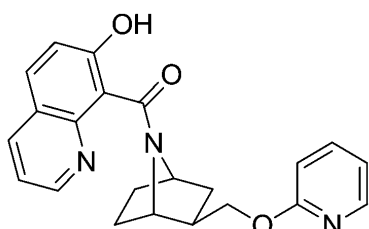


[1045]

[1046] 중간체 B-9 대신에 중간체 B-10을, 5-플루오로-2-(피리미딘-2-일)벤조산 대신에, 2-에톡시-6-메틸니코틴산을 사

용하여, 실시예 1과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{21}H_{25}N_3O_3$ 에 대한 질량 계산치, 367.2; m/z 실측치 368.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): 8.14 - 8.08 (m, 1H), 7.57 - 7.47 (m, 1.5H), 7.38 (d, J = 7.4 Hz, 0.5H), 6.86 - 6.82 (m, 1H), 6.74 (d, J = 8.3 Hz, 0.5H), 6.72 (d, J = 7.4 Hz, 0.5H), 6.51 (d, J = 8.3 Hz, 0.5H), 6.46 (d, J = 7.4 Hz, 0.5H), 4.84 - 4.79 (m, 1H), 4.44 - 4.34 (m, 1.5H), 4.27 - 4.09 (m, 1.5H), 4.06 - 4.01 (m, 0.5H), 3.92 - 3.80 (m, 1.5H), 2.43 (s, 1.5H), 2.38 - 2.32 (m, 2H), 2.26 - 2.20 (m, 0.5H), 2.01 - 1.40 (m, 6H), 1.36 - 1.28 (m, 3H).

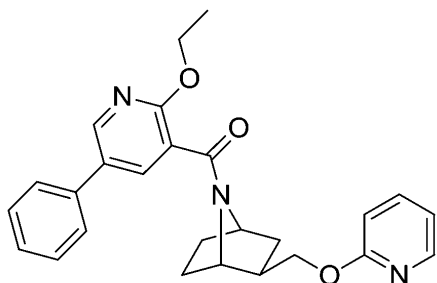
[1047] 실시예 159: (±)-(7-하이드록시퀴놀린-8-일)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



[1048]

[1049] 중간체 B-9 대신에 중간체 B-10을, 5-플루오로-2-(피리미딘-2-일)벤조산 대신에 7-하이드록시퀴놀린-8-카르복실산 (중간체 A-29 단계 B)을 사용하여, 실시예 1과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{22}H_{21}N_3O_3$ 에 대한 질량 계산치, 375.2; m/z 실측치 376.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): 8.88 - 8.66 (m, 1H), 8.19 - 7.93 (m, 2H), 7.80 - 7.41 (m, 2H), 7.26 - 6.25 (m 시리즈, 4H), 5.10 - 4.87 (m, 1H), 4.34 - 3.60 (m, 3H), 2.51 - 1.00 (m 시리즈, 7H).

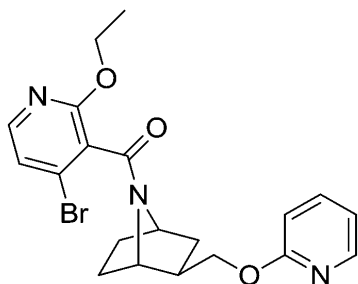
[1050] 실시예 160: (±)-(2-에톡시-5-페닐피리딘-3-일)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



[1051]

[1052] 중간체 B-9 대신에 중간체 B-10을, 5-플루오로-2-(피리미딘-2-일)벤조산 대신에 2-에톡시-5-페닐니코틴산을 사용하여, 실시예 1과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{26}H_{27}N_3O_3$ 에 대한 질량 계산치, 429.2; m/z 실측치 430.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): 8.40 및 8.30 (2d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.15 - 8.12 및 7.98 - 7.94 (2m, 1H), 7.87 및 7.74 (2d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.59 - 7.28 (m, 6H), 6.88 - 6.83 및 6.72 - 6.68 (2m, 1H), 6.76 및 6.47 (2d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.89 - 4.84 (m, 1H), 4.34 - 3.84 (m 시리즈, 5H), 2.43 - 2.34 및 2.32 - 2.23 (m, 1H), 2.06 - 1.45 (m 시리즈, 6H), 1.42 - 1.32 (m, 3H).

[1053] 실시예 161: (±)-(4-브로모-2-에톡시피리딘-3-일)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



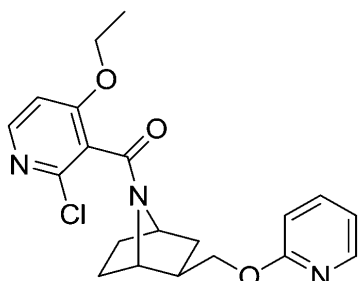
[1054]

[1055]

중간체 B-9 대신에 중간체 B-10을, 5-플루오로-2-(피리미딘-2-일)벤조산 대신에 4-브로모-2-에톡시니코틴산을 사용하여, 실시예 1과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{20}H_{22}BrN_3O_3$ 에 대한 질량 계산치, 431.1; m/z 실험치 432.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): 8.15 - 8.08 (m, 1H), 7.96 - 7.87 (m, 1H), 7.60 - 7.49 (m, 1H), 7.11 - 6.92 (m 시리즈, 1H), 6.88 - 6.82 (m, 1H), 6.78 - 6.52 (m 시리즈, 1H), 4.94 - 4.87 (m, 1H), 4.47 - 3.67 (m 시리즈, 5H), 2.45 - 1.41 (m 시리즈, 7H), 1.38 - 1.27 (m, 3H).

[1056]

실시예 162: (±)-(2-클로로-4-에톡시피리딘-3-일)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄올.



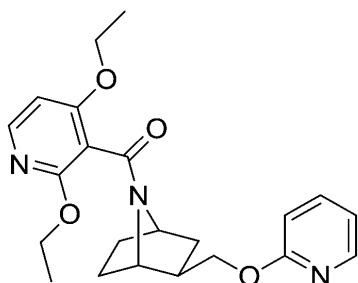
[1057]

[1058]

중간체 B-9 대신에 중간체 B-10을, 5-플루오로-2-(피리미딘-2-일)벤조산 대신에 2-클로로-4-에톡시니코틴산을 사용하여, 실시예 1과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{20}H_{22}ClN_3O_3$ 에 대한 질량 계산치, 387.1; m/z 실험치 388.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): 8.27 - 8.17 (m, 1H), 8.15 - 8.07 (m, 1H), 7.60 - 7.48 (m, 1H), 6.88-6.82 (m, 1H), 6.80 - 6.73 (m, 1H), 6.58 - 6.49 (m, 1H), 4.93 - 4.87 (m, 1H), 4.27 - 4.02 (m, 3H), 3.92 - 3.58 (m 시리즈, 2H), 2.44 - 1.35 (m 시리즈, 10H).

[1059]

실시예 163: (±)-(2,4-다이에톡시피리딘-3-일)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄올.

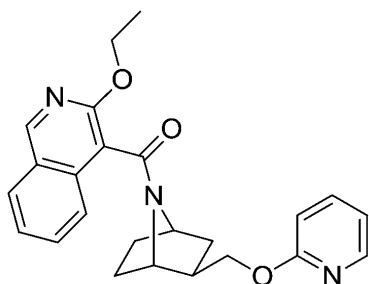


[1060]

[1061]

중간체 B-9 대신에 중간체 B-10을, 5-플루오로-2-(피리미딘-2-일)벤조산 대신에 2,4-다이에톡시니코틴산을 사용하여, 실시예 1과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{22}H_{27}BrN_3O_4$ 에 대한 질량 계산치, 397.2; m/z 실험치 398.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): 8.15 - 8.07 (m, 1H), 8.03 - 7.94 (m, 1H), 7.60 - 7.46 (m, 1H), 6.87 - 6.80 (m, 1H), 6.77 - 6.73 (m, 0.5H), 6.56 - 6.45 (m, 1H), 6.30 - 6.27 (m, 0.5 H) 4.88 - 4.83 (m, 1H), 4.50 - 3.51 (m 시리즈, 7H), 2.40 - 1.15 (m 시리즈, 13H).

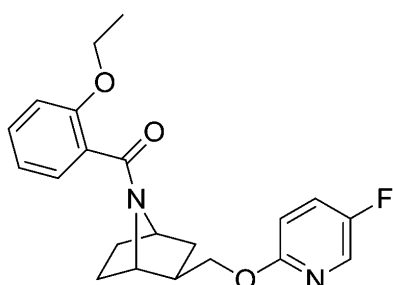
[1062] 실시예 164: (3-에톡시아이소퀴놀린-4-일)((1S,2R,4R)-2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



[1063]

[1064] 5-플루오로-2-(피리미딘-2-일)벤조산 대신에 중간체 A-22를 사용하여, 실시예 1과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{24}H_{25}N_3O_3$ 에 대한 질량 계산치, 403.2; m/z 실측치 404.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8.97 – 8.89 (m, 0.7H), 8.87 – 8.81 (m, 0.3H), 8.22 – 8.07 (m, 0.7H), 7.95 – 7.85 (m, 1H), 7.82 (dq, J = 8.6, 0.9 Hz, 0.2H), 7.78 – 7.69 (m, 0.6H), 7.69 – 7.47 (m, 2H), 7.43 – 7.28 (m, 1.2H), 7.10 (ddd, J = 8.0, 6.8, 1.0 Hz, 0.3H), 6.93 – 6.68 (m, 1.5H), 6.52 – 6.46 (m, 0.2H), 6.16 – 6.09 (m, 0.3H), 5.02 (td, J = 9.5, 4.6 Hz, 1H), 4.65 – 3.99 (m, 3.5H), 3.92 (dd, J = 10.5, 5.6 Hz, 0.25H), 3.74 – 3.58 (m, 1.25H), 2.52 – 2.29 (m, 0.5H), 2.27 – 1.93 (m, 2H), 1.86 – 0.78 (m, 7.5H).

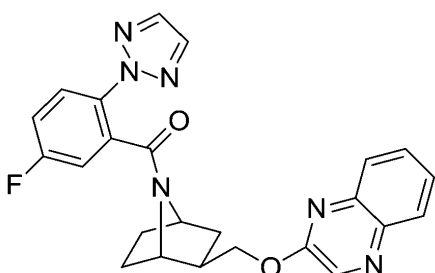
[1065] 실시예 165: (±)-(2-에톡시페닐)(2-((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온



[1066]

[1067] 6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피콜린산 대신에 2-에톡시벤조산을 사용하여, 실시예 7과 유사하게 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.95 (dd, J = 7.3, 3.1 Hz, 1H), 7.37 – 7.18 (m, 2.5H), 7.14 (dd, J = 7.4, 1.7 Hz, 0.5H), 6.95 (td, J = 7.5, 0.9 Hz, 0.5H), 6.90 (dd, J = 8.4, 1.0 Hz, 0.5H), 6.83 – 6.68 (m, 1.5H), 6.47 (dd, J = 9.0, 3.6 Hz, 0.5H), 4.88 – 4.80 (m, 1H), 4.17 – 3.72 (m, 5H), 2.40 – 2.28 (m, 0.5H), 2.26 – 2.14 (m, 0.5H), 2.07 – 1.85 (m, 2H), 1.83 – 1.17 (m, 7H).

[1068] 실시예 166: (±)-(5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-((퀴녹살린-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

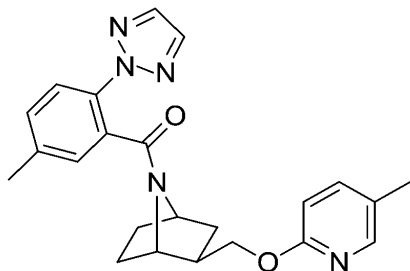


[1069]

[1070] 6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피콜린산 대신에 중간체 A-10을, 2-플루오로피리딘 대신에 2-클로로퀴녹살린을 사용하여, 실시예 2와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{24}H_{21}FN_6O_2$ 에 대한 질량 계산치, 444.2; m/z 실측치

445.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.49 (s, 0.4H), 8.30 (s, 0.4H), 8.04 (ddd, $J = 8.2, 6.9, 1.5$ Hz, 1H), 7.90 – 7.76 (m, 2.5H), 7.75 – 7.66 (m, 1.5H), 7.65 – 7.55 (m, 1.5H), 7.44 (dd, $J = 8.5, 5.8$ Hz, 0.5H), 7.32 (dd, $J = 8.5, 5.8$ Hz, 0.5H), 7.29 – 7.22 (m, 0.2H), 7.21 – 7.10 (m, 1H), 6.49 (s, 0.5H), 4.93 – 4.84 (m, 1H), 4.52 – 4.30 (m, 1H), 4.23 – 4.07 (m, 1H), 3.87 – 3.78 (m, 1H), 2.48 – 2.25 (m, 1.8H), 2.10 – 1.88 (m, 1.2H), 1.83 – 1.31 (m, 4H).

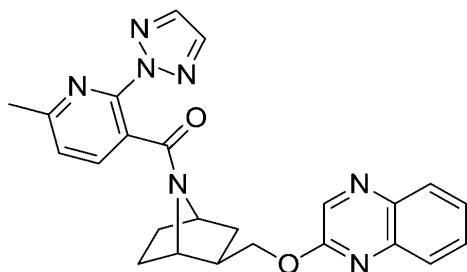
[1071] 실시예 167: (±)-5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐(2-(((5-메틸피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온



[1072]

[1073] 2-클로로-4-트라이플루오로메틸피리미딘 대신에 2-플루오로-5-메틸피리딘을 사용하여, 실시예 13과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{23}H_{25}N_5O_2$ 에 대한 질량 계산치, 403.2; m/z 실측치 404.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.99 – 7.92 (m, 1H), 7.81 – 7.68 (m, 2.5H), 7.42 – 7.29 (m, 1.5H), 7.26 – 7.21 (m, 0.5H), 7.21 – 7.10 (m, 1H), 6.66 (d, $J = 8.4$ Hz, 0.5H), 6.45 (d, $J = 8.4$ Hz, 0.5H), 4.85 – 4.73 (m, 1H), 4.16 – 3.68 (m, 3H), 2.42 (s, 1.3H), 2.34 – 2.14 (m, 3.7H), 2.02 – 1.79 (m, 2.5H), 1.72 – 1.21 (m, 5.5H).

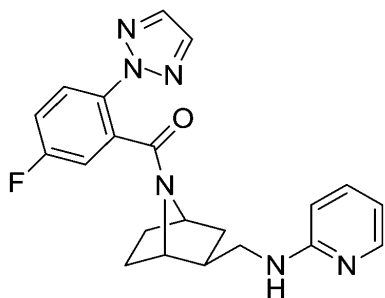
[1074] 실시예 168: (±)-(6-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)(2-((퀴녹살린-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온



[1075]

[1076] 중간체 B-9 대신에 중간체 B-10을, 2-플루오로피리딘 대신에 2-클로로퀴녹살린을, 5-플루오로-2-(피리미딘-2-일)벤조산 대신에 중간체 A-3을 사용하여, 실시예 1과 유사하게 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI) $C_{24}H_{23}N_7O_2$ 에 대한 질량 계산치, 441.2; m/z 실측치 442.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR CD_3OD : 8.47–8.04 (m, 2H), 7.98–7.69 (m, 5H), 7.65–7.56 (m, 1H), 7.45–6.73 (m, 1H), 4.77–4.71 (m, 1H), 4.46–4.10 (m, 2H), 3.91–3.79 (m, 1H), 2.64–2.32 (m, 4H), 2.03–1.38 (m, 6H).

[1077] 실시예 169: (±)-(5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-((피리딘-2-일)아미노)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온



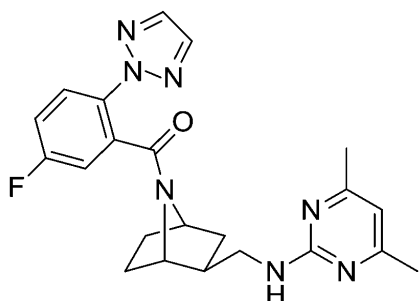
[1078]

[1079]

2-클로로-4,6-다이메틸피리미딘 대신에 2-플루오로피리딘을 사용하여, 실시예 170과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{21}H_{21}FN_6O$ 에 대한 질량 계산치, 392.2; m/z 실측치 393.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (CD_3OD): 8.02-7.83 (m, 4H), 7.47-7.23 (m, 3H), 6.59-6.38 (m, 2H), 4.73-4.55 (m, 1H), 3.87-3.70 (m, 1H), 3.24-2.80 (m, 2H), 2.27-2.03 (m, 1H), 1.97-1.34 (m, 6H).

[1080]

실시예 170: (±)-(2-(((4,6-다이메틸피리미딘-2-일)아미노)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온



[1081]

[1082]

단계 A: (±)-tert-부틸 2-(((메틸설포닐)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-카르복실레이트. 0℃에서 DCM (15 mL) 중의 중간체 B-10 (2.6g, 11.5 mmol) 및 TEA (1.7g, 17.2 mmol)에, MsCl (1.6 g, 13.7 mmol)을 10분간에 걸쳐서 적가하였다. 이러한 병용을 제거하고, 반응물을 실온에서 12시간 동안 교반하여, H_2O 를 첨가하였다. 층을 분리하여, 유기층을 염수로 세정하고, 건조시켰다 (Na_2SO_4). 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중의 15% EtOAc)로 정제하여, 표제 화합물 (3.5 g)을 얻었다.

[1083]

단계 B: (±)-tert-부틸 2-(아지도메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-카르복실레이트. DMF (15 mL) 중의 단계 A의 표제 화합물 (3.4g, 11.1 mmol)에, 아지드화나트륨 (2.1g, 33.4 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 하룻밤 동안 100℃로 가열하여, 실온으로 냉각시키고, H_2O 에 부어, DCM으로 추출하였다. 합한 유기물을 염수로 세정하여, 건조시켰다 (Na_2SO_4). 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중의 10% EtOAc)로 정제하여, 표제 화합물 (2.6 g)을 얻었다.

[1084]

단계 C: (±)-2-(아지도메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄. DCM 중의 단계 B의 표제 화합물에, TFA를 첨가하였다. 실온에서 3시간 후에, 반응 혼합물을 농축시켜, TFA 염으로서의 표제 화합물 (1.7 g)을 얻었다.

[1085]

단계 D: (±)-2-(아지도메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온. 2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조산 대신에 5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조산과, 단계 C의 표제 화합물을 사용하여, 실시예 22와 유사하게 제조하였다.

[1086]

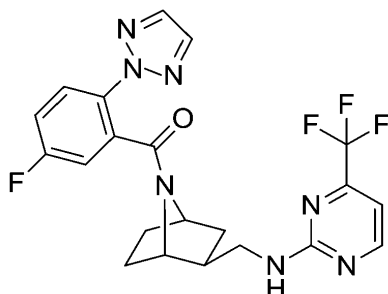
단계 E: 2-(아미노메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온. MeOH 중의 단계 D의 표제 화합물을 4시간 동안 10 wt% Pd/C의 존재 하에 수소 분위기 하에 두었다. 결정을 여과에 의해 제거하였다. 실리카 겔 크로마토그래피 (DCM 중의 7% MeOH)로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다.

[1087]

단계 F: (±)-(2-(((4,6-다이메틸피리미딘-2-일)아미노)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온. NMP (3 mL) 중의 단계 E의 표제 화합물 (30 mg)에, 2-클로로-4,6-다이메틸피리미딘 (16 mg) 및 Cs_2CO_3 (43 mg)를 첨가하였다. 반응물을 2시간 동안 180℃로 가열하였다.

실온으로 냉각시킨 후에, H₂O를 첨가하여, 혼합물 EtOAc로 추출하였다. 분취용 HPLC로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI) C₂₂H₂₄N₇O에 대한 질량 계산치, 421.2; m/z 실측치 422.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD) 7.90-7.73 (m, 3H), 7.34-7.14 (m, 2H), 6.31-6.26 (m, 1H), 4.62-4.41 (m, 1H), 3.74-3.57 (m, 1H), 3.46-3.22 (m, 1H), 3.18-2.93 (m, 1H), 2.40-1.91 (m, 7H), 1.85-1.20 (m, 6H).

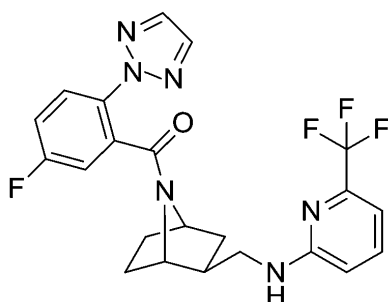
[1088] 실시예 171: (±)-(5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-(((4-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온



[1089]

[1090] 2-클로로-4,6-다이메틸피리미딘 대신에 2-클로로-4-(트라이플루오로메틸)피리미딘을 사용하여, 실시예 170과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) C₂₁H₁₉F₄N₇O에 대한 질량 계산치, 461.2; m/z 실측치 462.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD): 8.51 (s, 1H), 7.99-7.83 (m, 3H), 7.46-7.16 (m, 2H), 6.88 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.74-4.53 (m, 1H), 3.87-3.66 (m, 1H), 3.34 (s, 1H), 3.30-3.02 (m, 1H), 2.33-2.08 (m, 1H), 1.97-1.32 (m, 6H).

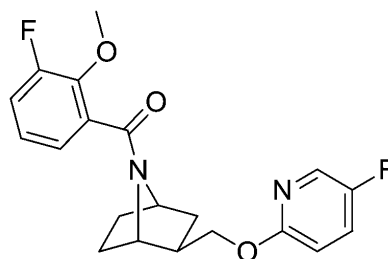
[1091] 실시예 172: (±)-(5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-(((6-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온



[1092]

[1093] 2-클로로-4,6-다이메틸피리미딘 대신에 2-클로로-6-(트라이플루오로메틸)피리딘을 사용하여, 실시예 170과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) C₂₂H₂₀F₄N₆O에 대한 질량 계산치, 460.2; m/z 실측치 461.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD): 8.07-7.84 (m, 3H), 7.60-7.22 (m, 3H), 6.90 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.74-6.58 (m, 1H), 4.77-4.58 (m, 1H), 3.90-3.72 (m, 1H), 3.30-3.05 (m, 2H), 2.37-2.12 (m, 1H), 1.99-1.37 (m, 6H).

[1094] 실시예 173: (±)-(3-플루오로-2-메톡시페닐)(2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

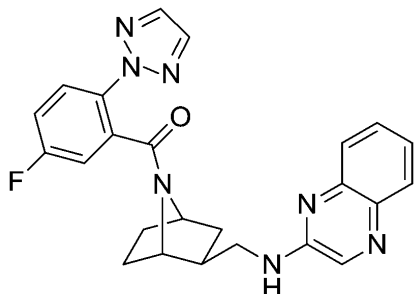


[1095]

[1096] 6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피롤린산 대신에 3-플루오로-2-메톡시벤조산을 사용하여, 실시예 7과 유사

하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{20}H_{20}F_2N_2O_3$ 에 대한 질량 계산치, 374.1; m/z 실측치 375.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (CD3OD): 8.01-7.90 (m, 1H), 7.56-7.38 (m, 1H), 7.28-7.06 (m, 2H), 7.02-6.53 (m, 2H), 4.82-4.66 (m, 1H), 4.50-3.73 (m, 6H), 2.85-2.22 (m, 1H), 2.21-1.10 (m, 6H).

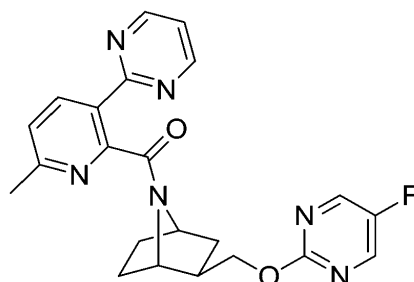
[1097] 실시예 174: (±)-(5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-((퀴녹살린-2-일아미노)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온



[1098]

[1099] 2-클로로-4,6-다이메틸피리미딘 대신에 2-클로로퀴녹살린을 사용하여, 실시예 170과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{24}H_{22}FN_7O$ 에 대한 질량 계산치, 443.2; m/z 실측치 444.2 $[M+H]^+$.

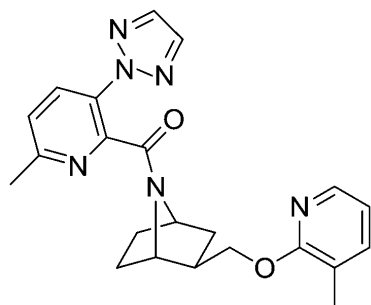
[1100] 실시예 175: (±)-(2-(((5-플루오로피리미딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)메탄온



[1101]

[1102] 3,6'-다이메틸-[2,3'-바이피리딘]-2'-카르복실산 대신에 중간체 A-9을 사용하여, 실시예 98과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{22}H_{21}FN_6O_2$ 에 대한 질량 계산치, 420.2; m/z 실측치 421 $[M+H]^+$.

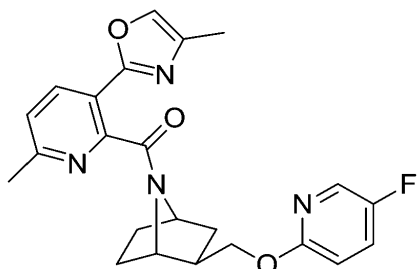
[1103] 실시예 176: (±)-(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)(2-(((3-메틸피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온



[1104]

[1105] 5-플루오로피리딘-2(1H)-온 대신에 3-메틸피리딘-2-올을 사용하여, 실시예 7과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{22}H_{24}N_6O_2$ 에 대한 질량 계산치, 404.2; m/z 실측치 405 $[M+H]^+$

[1106] 실시예 177: (±)-(2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(6-메틸-3-(4-메틸옥사졸-2-일)피리딘-2-일)메탄온

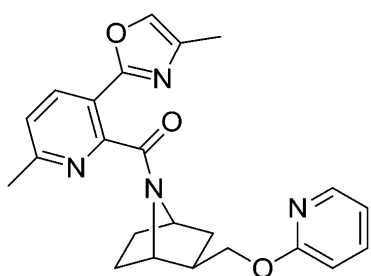


[1107]

[1108] 6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피콜린산 대신에 중간체 A-54를 사용하여, 실시예 7과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{23}H_{23}FN_4O_3$ 에 대한 질량 계산치, 422.2; m/z 실측치 423 $[M+H]^+$.

[1109]

실시예 178: (6-메틸-3-(4-메틸옥사졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,2R,4R)-2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

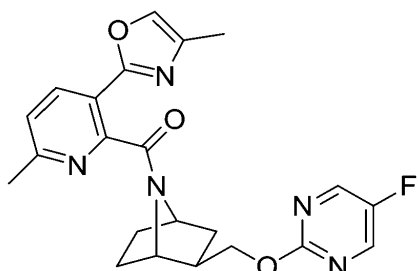


[1110]

[1111] 중간체 A-7 대신에 중간체 A-54를 사용하여, 실시예 1과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{23}H_{24}N_4O_3$ 에 대한 질량 계산치, 404.2; m/z 실측치 405 $[M+H]^+$.

[1112]

실시예 179: ((1S,2R,4R)-2-(((5-플루오로피리미딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(6-메틸-3-(4-메틸옥사졸-2-일)피리딘-2-일)메탄온

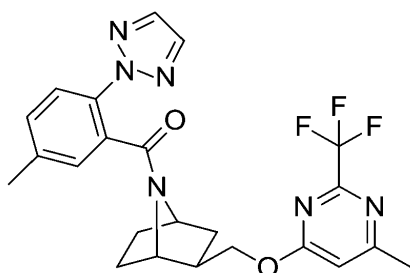


[1113]

[1114] 중간체 3,6'-다이메틸-[2,3'-바이피리딘]-2'-카르복실산 대신에 중간체 A-54를 사용하여, 실시예 98과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{22}H_{22}FN_5O_3$ 에 대한 질량 계산치, 423.2; m/z 실측치 424 $[M+H]^+$

[1115]

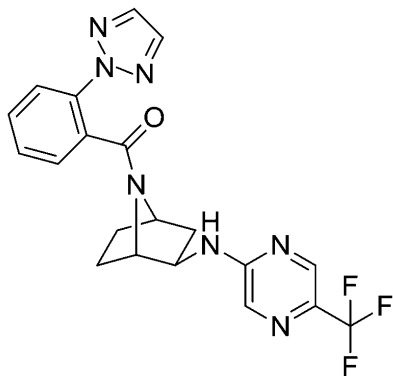
실시예 180: (±)-(5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-(((6-메틸-2-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



[1116]

[1117] 2-클로로-4-(트라이플루오로메틸)피리미딘 대신에 4-클로로-6-메틸-2-(트라이플루오로메틸)피리미딘을 사용하여, 실시예 13과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{23}H_{23}F_3N_6O_2$ 에 대한 질량 계산치, 472.2; m/z 실측치 473.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): 7.88 – 7.72 (m, 3H), 7.38 – 7.12 (m, 2H), 6.74 – 6.70 (s, 0.6H), 6.55 – 6.50 (s, 0.4H), 4.89 – 4.75 (m, 1H), 4.30 – 3.87 (m, 2H), 3.85 – 3.46 (m, 1H), 2.56 – 2.49 (m, 3H), 2.46 – 2.39 (s, 2H), 2.32 – 1.80 (m, 3H), 1.74 – 1.11 (m, 5H).

[1118] 실시예 181: (2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



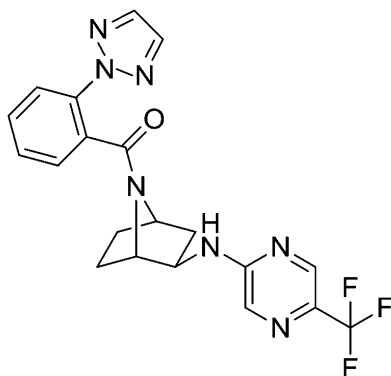
[1119]

[1120] 단계 A: (1S,2R,4R)-tert-부틸 2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-카르복실레이트. DMF (11 mL) 중의 중간체 B-5 (1.6g, 7.3 mmol) 및 K_2CO_3 (1.5g, 10 mmol)에, 2-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피라진 (1.1 mL, 8.8 mmol)을 첨가하였다. 2시간 동안 70°C로 가열한 후에, 혼합물을 실온으로 냉각시켜, EtOAc 및 H_2O 로 희석시켰다. 수층을 EtOAc (3X)로 추출하였다. 합한 유기물을 4% (aq)로 세정하여, 건조시켰다 ($MgSO_4$). 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중의 0 내지 40% EtOAc)로 정제하여, 표제 화합물 (1.8 g, 67%)을 얻었다. MS (ESI) $C_{16}H_{21}F_3N_4O_2$ 에 대한 질량 계산치, 358.2; m/z 실측치 359.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): 8.32 (s, 1H), 7.86 – 7.82 (m, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.38 – 4.15 (m, 2H), 4.10 – 3.96 (m, 1H), 2.14 – 1.98 (m, 1H), 1.93 – 1.67 (m, 2H), 1.61 – 1.36 (m, 12H).

[1121] 단계 B: (1S,2R,4R)-N-(5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-아민. EtOAc (1 mL) 중의 단계 A의 표제 화합물 (200 mg, 0.6 mmol)에, 다이옥산 (3 mL) 중의 4M HCl을 첨가하였다. 2시간 후에, 반응물을 농축시키고, 5% Na_2CO_3 (aq)로 중화시켜, DCM (2X)으로 추출하였다. 합한 유기물을 건조시켜 (Na_2SO_4), 단계 B의 표제 화합물을 얻어, 추가의 정제없이 사용하였다. MS (ESI) $C_{11}H_{13}F_3N_4$ 에 대한 질량 계산치, 258.1; m/z 실측치 259.1 $[M+H]^+$.

[1122] 단계 C: (2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온. DMF (4 mL) 중의 단계 B의 표제 화합물 (140 mg, 0.5 mmol) 및 중간체 A-1 (113 mg, 0.6 mmol)에, DIPEA (230 μ L, 1.4 mmol) 및 HATU (155 mg, 0.6 mmol)를 첨가하였다. 반응 완료 시에, 애질런트 분취용 방법 X를 사용하여 정제를 행하여, 표제 화합물 (172 mg, 74%)을 얻었다. MS (ESI) $C_{20}H_{18}F_3N_7O$ 에 대한 질량 계산치, 429.2; m/z 실측치 430 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): 8.32 (s, 0.3H), 8.17 (s, 0.7H), 7.99 – 7.89 (m, 1.5H), 7.88 – 7.77 (m, 1.5H), 7.62 – 7.30 (m, 4H), 6.24 – 6.15 (m, 0.3H), 4.86 (s, 0.7H), 4.76 (d, J = 5.4 Hz, 0.3H), 4.45 – 4.23 (m, 1H), 4.08 – 3.90 (m, 1H), 2.23 – 1.34 (m, 6H).

[1123] 실시예 182: (±)-((2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



[1124]

[1125]

단계 A: (±)-tert-부틸 2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-카르복실레이트. 중간체 B-5 대신에 중간체 B-6을 사용하여, 실시예 181 단계 A와 유사하게 제조하였다.

[1126]

단계 B: (±)-N-(5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-아민. (1S,2R,4R)-tert-부틸 2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-카르복실레이트 대신에 (±)-tert-부틸 2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-카르복실레이트를 사용하여, 실시예 181 단계 B와 유사하게 제조하였다.

[1127]

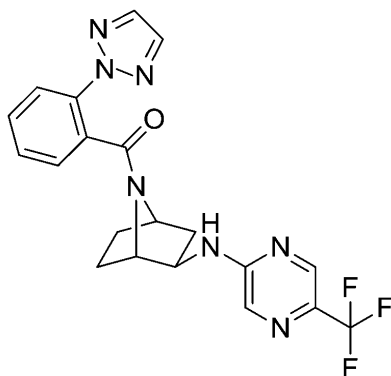
단계 C: (±)-((2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.

[1128]

2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조산 (125 mg, 0.6 mmol) 및 DMF (4 mL)에, (*i*-Pr)₂NEt (0.23 mL, 1.3 mmol) 및 HBTU (155 mg, 0.6 mmol)를 첨가하였다. 10분 후에, 단계 B의 표제 화합물 (146 mg, 0.4 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 하룻밤 동안 교반한 후에, 포화 NaHCO₃ (aq.)를 첨가하여, 혼합물 EtOAc (3X)로 추출하였다. 합한 유기물을 건조시켜 (MgSO₄), 농축시켰다. 분취용 HPLC로 정제하여, 베이지색 고체로서의 표제 화합물 (89 mg, 47%)을 얻었다. MS (ESI) C₂₀H₁₈F₃N₇O에 대한 질량 계산치, 429.2; *m/z* 실측치 430 [M+H]⁺. ¹H NMR (DMSO-D₆): 8.47 (s, 0.3H), 8.24 (s, 0.7H), 8.14 – 8.05 (m, 2.2H), 8.02 (s, 0.7H), 7.85 (d, *J* = 7.2 Hz, 1.3H), 7.72 – 7.55 (m, 1.7H), 7.49 – 7.34 (m, 1.4H), 7.13 (t, *J* = 7.4 Hz, 0.7H), 4.58 (t, *J* = 4.3 Hz, 0.7H), 4.44 (d, *J* = 4.7 Hz, 0.3H), 4.04 – 3.93 (m, 0.3H), 3.82 (t, *J* = 4.1 Hz, 0.3H), 3.79 – 3.70 (m, 0.7H), 3.54 (d, *J* = 4.8 Hz, 0.7H), 2.07 – 1.90 (m, 1H), 1.85 – 1.07 (m, 5H).

[1129]

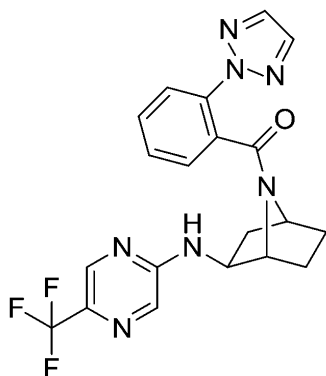
실시예 183a:
(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온



[1130]

[1131]

및 실시예 183 b: (2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1R,2S,4S)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



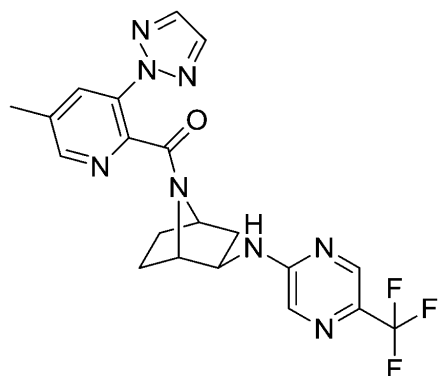
[1132]

[1133] 표제 화합물을 이동상으로서 70% CO₂/30% EtOH를 사용한 실시예 182 (81 mg)의 키랄 SFC (키랄팩 OD-H 5 μM 250 × 20 mm) 분해에 의해 수득하여, 거울상 이성질체 A (37 mg, 첫 번째 용리 거울상 이성질체, 실시예 183a) 및 거울상 이성질체 B (38 mg, 두 번째 용리 거울상 이성질체, 실시예 183b)를 얻었다. 실시예 183a: >98% 단일 거울상 이성질체, 2.45 min 체류 시간; 실시예 183b >98% 단일 거울상 이성질체, 3.33 min 체류 시간.

[1134] 실시예 183a: 거울상 이성질체 A: MS (ESI) C₂₀H₁₈F₃N₇O에 대한 질량 계산치, 429.2; m/z 실측치 430 [M+H]⁺.

[1135] 실시예 183b: 거울상 이성질체 B: MS (ESI) C₂₀H₁₈F₃N₇O에 대한 질량 계산치, 429.2; m/z 실측치 430 [M+H]⁺.

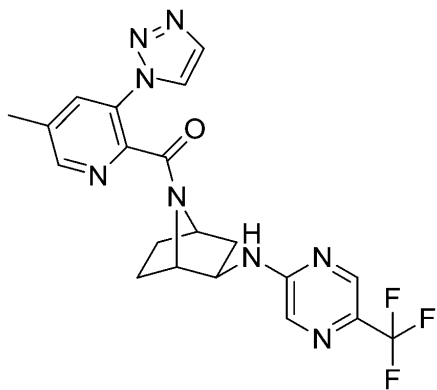
[1136] 실시예 184:
(±)-(5-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)(2-((5-(트리플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄올.



[1137]

[1138] 중간체 A-1 대신에 중간체 A-19을, HBTU 대신에 HATU를 사용하여, 실시예 182와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) C₂₀H₁₉F₃N₈O에 대한 질량 계산치, 444.2; m/z 실측치 445.1 [M+H]⁺.

[1139] 실시예 185:
(±)-(5-메틸-3-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)피리딘-2-일)(2-((5-(트리플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄올.



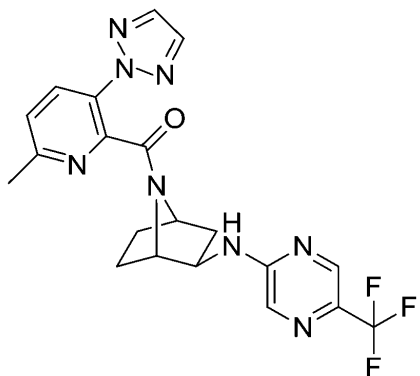
[1140]

[1141]

중간체 A-19 대신에 중간체 A-20을 사용하여, 실시예 184와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{20}H_{19}F_3N_8O$ 에 대한 질량 계산치, 444.2; m/z 실측치 445.1 $[M+H]^+$. HPLC $R_t=1.13$.

[1142]

실시예 186:
(±)-(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)(2-((5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



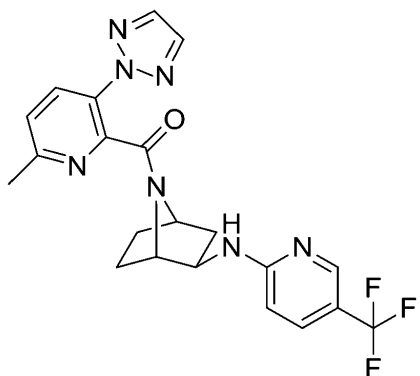
[1143]

[1144]

중간체 A-19 대신에 중간체 A-21을 사용하여, 실시예 184와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{20}H_{19}F_3N_8O$ 에 대한 질량 계산치, 444.2; m/z 실측치 445.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): 8.36 – 8.32 (s, 0.2H), 8.27 – 8.23 (s, 0.8H), 8.22 – 8.18 (d, J = 8.4 Hz, 0.2H), 8.13 – 8.08 (d, J = 8.3 Hz, 0.8H), 7.93 – 7.84 (m, 2H), 7.79 – 7.75 (m, 0.8H), 7.40 – 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 0.2H), 7.36 – 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 0.8H), 7.26 – 7.22 (m, 0.2H), 6.26 – 6.19 (d, J = 8.5 Hz, 0.2H), 4.96 – 4.86 (t, J = 4.8 Hz, 0.8H), 4.83 – 4.75 (d, J = 5.4 Hz, 0.2H), 4.36 – 4.19 (m, 1H), 4.13 – 3.92 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 2.69 – 2.56 (m, 3H), 2.29 – 2.14 (dd, J = 13.1, 7.5 Hz, 1H), 2.14 – 1.87 (m, 2H), 1.81 – 1.78 (m, 1H), 1.63 – 1.56 (m, 2H).

[1145]

실시예 187:
(±)-(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)(2-((5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



[1146]

[1147]

단계 A: (±)-tert-부틸 2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-카르복실레이트. DMSO (10 mL) 중의 중간체 B-6 (150 mg, 0.7 mmol)에, DIPEA (244 μ L, 1.4 mmol) 및 2-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘 (170 μ L, 1.4 mmol)을 첨가하였다. 4시간 동안 100°C로 가열한 후에, 혼합물을 실온으로 냉각시켜, 포화 NaHCO₃ (aq)를 첨가하였다. 혼합물을 DCM (3X)으로 추출하였다. 합한 유기물을 염수로 세정하여, 건조시켰다 (MgSO₄). 실리카 겔 크로마토그래피 (헵탄 중의 0 내지 13% EtOAc)로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI) C₁₇H₂₂F₃N₇O₂에 대한 질량 계산치, 357.2; m/z 실측치 358.0 [M+H]⁺.

[1148]

단계 B: (±)-N-(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-아민 하이드로클로라이드. 1,4-다이옥산 (10 mL) 중의 단계 A의 표제 화합물 (262 mg, 0.7 mmol)에, iPrOH 중의 6N HCl (700 μ L)을 첨가하였다. 반응물을 2시간 동안 70°C로 가열하여, 실온으로 냉각시키고, 농축시켜, 후속 단계에서 추가의 정제없이 사용하였다.

[1149]

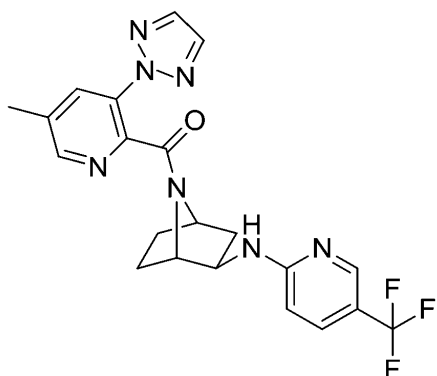
단계 C: (±)-(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)(2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.

[1150]

중간체 A-1 대신에 중간체 A-21을, (±)-N-(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-아민 대신에 단계 B의 표제 화합물을 사용하여, 실시예 182와 유사하게 제조하였다. MP=193.9°C. ¹H NMR (DMSO-D₆): 8.38 (s, 0.3H), 8.24 – 8.16 (m, 1H), 8.15 – 8.11 (m, 2H), 8.05 (d, J = 8.3 Hz, 0.7H), 7.69 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 0.3H), 7.63 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 0.7H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 0.3H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 0.7H), 7.33 (d, J = 5.8 Hz, 0.7H), 7.14 (d, J = 4.5 Hz, 0.3H), 6.75 (d, J = 8.9 Hz, 0.3H), 6.61 (d, J = 8.9 Hz, 0.7H), 4.60 (t, J = 4.5 Hz, 0.7H), 4.51 (d, J = 4.8 Hz, 0.3H), 3.99 – 3.90 (m, 0.6H), 3.89 – 3.77 (m, 1.4H), 2.60 (s, 0.9H), 2.23 (s, 2.1H), 1.99 (dd, J = 12.6, 7.6 Hz, 1H), 1.83 – 1.21 (m, 5H).

[1151]

실시예 188: (±)-(5-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)(2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



[1152]

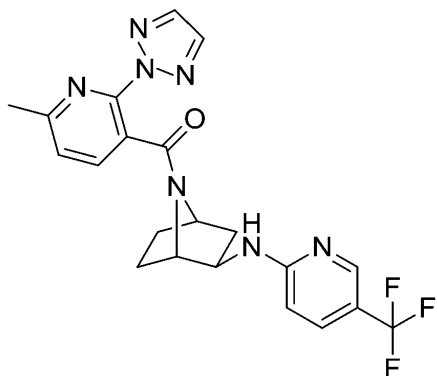
[1153]

중간체 A-21 대신에 중간체 A-19를 사용하여, 실시예 187과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) C₂₁H₂₀F₃N₇O에 대한

질량 계산치, 443.2; m/z 실측치 444.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (CDCl₃): 8.49 – 8.44 (dd, J = 1.9, 0.9 Hz, 0.2H), 8.41 – 8.32 (m, 1H), 8.28 – 8.21 (m, 0.8H), 8.18 – 8.11 (m, 0.2H), 8.06 – 7.98 (m, 0.8H), 7.94 – 7.86 (m, 2H), 7.60 – 7.53 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 0.2H), 7.45 – 7.35 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 0.8H), 6.71 – 6.59 (d, J = 8.7 Hz, 0.8H), 6.45 – 6.37 (d, J = 8.8 Hz, 0.2H), 6.27 – 6.17 (d, J = 8.8 Hz, 0.8H), 5.82 – 5.72 (m, 0.2H), 4.95 – 4.84 (t, J = 4.6 Hz, 0.8H), 4.82 – 4.74 (d, J = 5.2 Hz, 0.2H), 4.36 – 4.18 (m, 1H), 4.08 – 3.97 (m, 1H), 2.51 – 2.47 (s, 0.7H), 2.45 – 2.41 (m, 2.3H), 2.22 – 2.14 (dd, J = 13.0, 7.7 Hz, 0.8H), 2.11 – 1.90 (m, 2.2H), 1.82 – 1.40 (m, 3H).

[1154]

실시예 189:
(±)-(6-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)(2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄올.



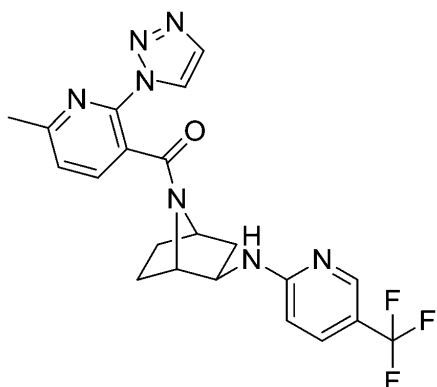
[1155]

[1156]

중간체 A-21 대신에 중간체 A-3을 사용하여, 실시예 187과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) C₂₁H₂₀F₃N₇O에 대한 질량 계산치, 443.2; m/z 실측치 444.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (CDCl₃): 8.40 – 8.33 (s, 0.4H), 8.26 – 8.19 (d, J = 2.0 Hz, 0.6H), 7.98 – 7.88 (m, 2H), 7.78 – 7.71 (d, J = 7.7 Hz, 0.4H), 7.64 – 7.55 (m, 1H), 7.41 – 7.27 (m, 1.6H), 7.20 – 7.08 (m, 0.7H), 6.43 – 6.35 (d, J = 8.8 Hz, 0.3H), 6.13 – 6.01 (d, J = 8.7 Hz, 0.7H), 5.74 – 5.56 (m, 0.3H), 4.90 – 4.81 (m, 0.7H), 4.78 – 4.71 (d, J = 5.3 Hz, 0.3H), 4.38 – 4.14 (m, 1H), 3.99 – 3.85 (m, 1H), 2.78 – 2.55 (m, 3H), 2.24 – 2.10 (dd, J = 13.2, 7.9 Hz, 1H), 2.08 – 1.39 (m, 5H).

[1157]

실시예 190:
(±)-(6-메틸-2-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)피리딘-3-일)(2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄올.



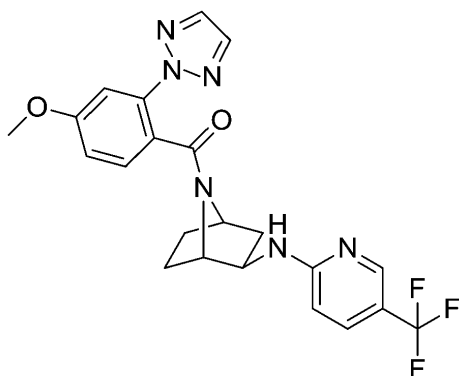
[1158]

[1159]

중간체 A-21 대신에 중간체 A-4를 사용하여, 실시예 187과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) C₂₁H₂₀F₃N₇O에 대한 질량 계산치, 443.2; m/z 실측치 444.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (CDCl₃): 8.50 – 8.46 (m, 0.6H), 8.37 – 8.34 (d, J = 1.2 Hz, 0.4H), 8.34 – 8.31 (s, 0.6H), 8.24 – 8.17 (s, 0.4H), 7.90 – 7.84 (m, 1H), 7.75 – 7.69 (d, J = 7.7 Hz, 0.6H), 7.65 – 7.60 (d, J = 7.8 Hz, 0.4H), 7.55 – 7.47 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 0.7H),

7.36 – 7.27 (m, 1.3H), 7.22 – 7.14 (m, 0.4H), 6.94 – 6.83 (d, J = 8.7 Hz, 0.6H), 6.29 – 6.11 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.91 – 4.74 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.55 – 4.28 (m, 1H), 4.04 – 3.90 (m, 1H), 2.66 – 2.62 (s, 1.9H), 2.59 – 2.55 (s, 1.1H), 2.23 – 2.15 (dd, J = 13.1, 8.1 Hz, 0.5H), 2.06 – 1.79 (m, 2.5H), 1.77 – 1.68 (m, 1H), 1.55 – 1.47 (m, 2H).

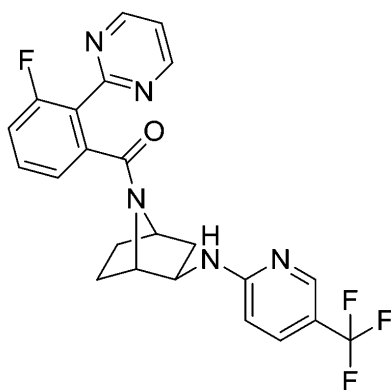
[1160] 실시예 191: (±)-(4-메톡시-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



[1161]

[1162] 중간체 A-21 대신에 중간체 A-5를 사용하여, 실시예 187과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{22}H_{21}F_3N_6O_2$ 에 대한 질량 계산치, 458.2; m/z 실측치 459.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): 8.38 – 8.32 (s, 0.3H), 8.26 – 8.19 (s, 0.7H), 7.93 – 7.87 (s, 1.3H), 7.87 – 7.80 (s, 0.7H), 7.60 – 7.53 (m, 0.4H), 7.49 – 7.43 (d, J = 2.5 Hz, 0.4H), 7.40 – 7.26 (m, 2.7H), 7.00 – 6.93 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 0.4H), 6.90 – 6.80 (d, J = 8.4 Hz, 0.7H), 6.43 – 6.35 (d, J = 8.7 Hz, 0.4H), 6.12 – 6.04 (d, J = 8.8 Hz, 0.7H), 5.77 – 5.67 (m, 0.3H), 4.84 – 4.79 (m, 0.7H), 4.74 – 4.68 (m, 0.3H), 4.36 – 4.15 (m, 1H), 4.02 – 3.95 (m, 1H), 3.94 – 3.87 (s, 1H), 3.87 – 3.81 (s, 2H), 2.20 – 2.11 (dd, J = 13.0, 8.0 Hz, 0.7H), 2.07 – 1.99 (dd, J = 12.9, 7.6 Hz, 0.3H), 1.99 – 1.83 (s, 2H), 1.79 – 1.34 (m, 3H).

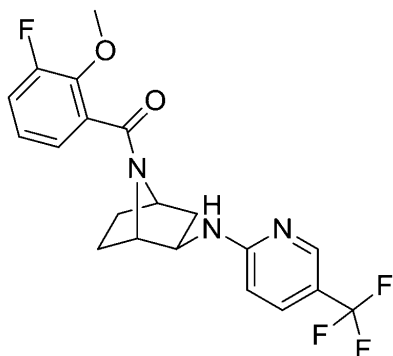
[1163] 실시예 192: (±)-(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)(2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



[1164]

[1165] 중간체 A-21 대신에 중간체 A-6을 사용하여, 실시예 187과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{23}H_{19}F_4N_5O$ 에 대한 질량 계산치, 457.2; m/z 실측치 458.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): 8.91 – 8.76 (m, 2H), 8.36 – 8.18 (m, 1H), 7.68 – 7.52 (m, 1H), 7.40 – 7.27 (m, 3H), 7.24 – 7.14 (m, 2H), 6.29 – 6.15 (m, 1H), 4.78 – 4.66 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 4.44 – 4.30 (m, 1H), 4.16 – 4.02 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 2.19 – 2.11 (dd, J = 12.9, 8.2 Hz, 1H), 2.08 – 1.97 (m, 1H), 1.97 – 1.85 (m, 1H), 1.77 – 1.60 (m, 2H), 1.54 – 1.49 (m, 1H).

[1166] 실시예 193: (±)-((3-플루오로-2-메톡시페닐)(2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



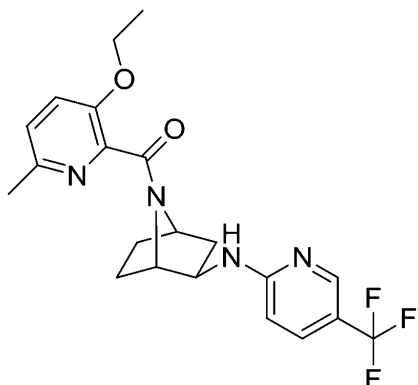
[1167]

[1168]

중간체 A-21 대신에 3-플루오로-2-메톡시벤조산을 사용하여, 실시예 187과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{20}H_{19}F_4N_3O_2$ 에 대한 질량 계산치, 409.1; m/z 실측치 410.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (MeOD): 8.39 (s, 0.3H), 8.18 (s, 0.7H), 7.69 (dd, $J = 8.9, 2.3$ Hz, 0.3H), 7.60 (dd, $J = 8.9, 2.4$ Hz, 0.7H), 7.36 (ddd, $J = 11.7, 7.6, 2.1$ Hz, 0.3H), 7.30 – 7.05 (m, 2.3H), 7.01 (d, $J = 7.6$ Hz, 0.7H), 6.85 – 6.73 (m, 0.7H), 6.68 (d, $J = 8.8$ Hz, 0.3H), 6.59 (d, $J = 8.9$ Hz, 0.7H), 4.66 (br s, 0.7H), 4.54 (d, $J = 4.8$ Hz, 0.3H), 4.00 – 3.90 (m, 0.3H), 3.89 – 3.77 (m, 3.7H), 3.75 (t, $J = 4.3$ Hz, 0.3H), 3.64 (br s, 0.7H), 2.08 – 1.91 (m, 1H), 1.80 – 1.37 (m, 5H).

[1169]

실시예 194: (±)-(3-에톡시-6-메틸피리딘-2-일)(2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



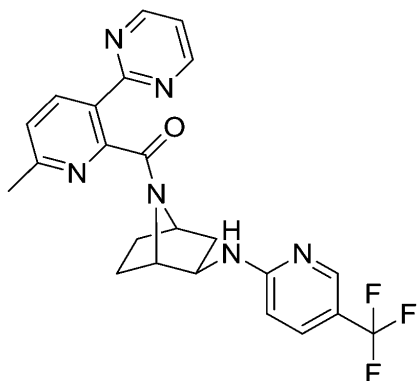
[1170]

[1171]

중간체 A-21 대신에 중간체 A-8을 사용하여, 실시예 187과 유사하게 제조하였다. MP=147°C. ^1H NMR (DMSO- D_6): 8.38 (s, 0.3H), 8.16 (s, 0.7H), 7.68 (dd, $J = 8.9, 2.3$ Hz, 0.3H), 7.59 (dd, $J = 8.9, 2.4$ Hz, 0.7H), 7.46 (d, $J = 8.6$ Hz, 0.3H), 7.36 – 7.18 (m, 2H), 7.05 (d, $J = 8.6$ Hz, 0.7H), 6.71 (d, $J = 8.9$ Hz, 0.3H), 6.57 (d, $J = 8.9$ Hz, 0.7H), 4.65 (br s, 0.7H), 4.55 (d, $J = 2.8$ Hz, 0.3H), 4.13 – 3.84 (m, 2.3H), 3.83 – 3.72 (m, 0.7H), 3.67 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 2.41 (s, 0.9H), 2.16 (s, 2.1H), 2.04 – 1.91 (m, 1H), 1.80 – 1.37 (m, 5H), 1.31 – 1.19 (m, 3H).

[1172]

실시예 195: (±)-(6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)(2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



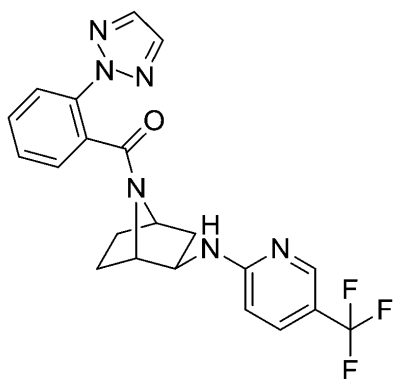
[1173]

[1174]

중간체 A-21 대신에 중간체 A-9을 사용하여, 실시예 187과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{23}H_{21}F_3N_6O$ 에 대한 질량 계산치, 454.2; m/z 실험치 455 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO- D_6): 8.95 – 8.81 (m, 2H), 8.37 (s, 0.3H), 8.32 (d, J = 8.0 Hz, 0.3H), 8.25 – 8.13 (m, 1.4H), 7.68 (dd, J = 8.8, 2.1 Hz, 0.3H), 7.60 (dd, J = 8.9, 2.2 Hz, 0.7H), 7.52 – 7.39 (m, 2H), 7.30 (d, J = 8.1 Hz, 0.7H), 7.25 (d, J = 3.7 Hz, 0.3H), 6.75 (d, J = 8.8 Hz, 0.3H), 6.54 (d, J = 8.9 Hz, 0.7H), 4.61 (t, J = 4.2 Hz, 0.7H), 4.51 (d, J = 4.2 Hz, 0.3H), 4.01 – 3.82 (m, 2H), 2.58 (s, 0.9H), 2.24 (s, 2.1H), 2.07 – 1.95 (m, 1H), 1.86 – 1.32 (m, 5H).

[1175]

실시예 196: (±)-(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



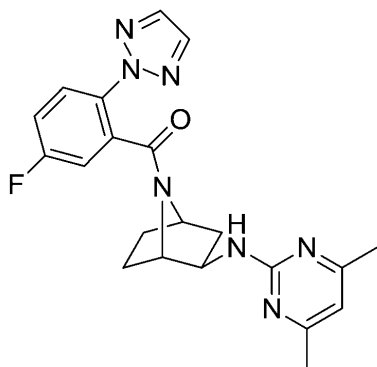
[1176]

[1177]

중간체 A-21 대신에 중간체 A-1을 사용하여, 실시예 187과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{21}H_{19}F_3N_6O$ 에 대한 질량 계산치, 428.2; m/z 실험치 409.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (MeOD): 8.38 (s, 0.3H), 8.16 (s, 0.7H), 8.08 (s, 2H), 7.85 (d, J = 7.2 Hz, 0.3H), 7.74 – 7.53 (m, 3H), 7.46 – 7.35 (m, 1.3H), 7.31 (d, J = 6.1 Hz, 0.7H), 7.14 (t, J = 7.5 Hz, 0.7H), 6.68 (d, J = 8.9 Hz, 0.3H), 6.62 (d, J = 8.9 Hz, 0.7H), 4.57 (t, J = 4.5 Hz, 0.7H), 4.41 (d, J = 4.8 Hz, 0.3H), 4.04 – 3.95 (m, 0.3H), 3.88 – 3.76 (m, 1H), 3.55 (br s, 0.7H), 1.97 (dd, J = 12.7, 8.0 Hz, 1H), 1.79 – 1.23 (m, 5H).

[1178]

실시예 197: (±)-(2-((4,6-다이메틸피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온.



[1179]

[1180]

단계 A: (±)-tert-부틸 2-((4,6-다이메틸피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-카르복실레이트. 마이크로파 바이알에, 중간체 B-6 (210 mg, 1 mmol), 2-클로로-4,6-다이메틸피리미딘 (212 mg, 1.5 mmol), 나트륨 tert-부톡사이드 (142 mg, 1.5 mmol), Pd(dba)₂ (28 mg, 5 mol%), Ctc-Q-Phos (44 mg, 10 mol)를 칭량하였다. 바이알을 캡핑하여, 배기하고, N₂ (2X)로 다시 채웠다. 그 다음에 PhCH₃ (1 mL)를 첨가하여, 반응물을 4시간 동안 125℃로 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시켜, 그대로 실리카 겔 크로마토그래피 (1 내지 7% 2M NH₃/DCM 중의 MeOH)로 정제하여, P1 (125 mg, 40%)을 얻었다. MS (ESI) C₁₇H₂₆N₄O₂에 대한 질량 계산치, 318.2; m/z 실측치 319.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (CDCl₃): 6.31 (s, 1H), 5.18 – 4.94 (m, 1H), 4.35 – 4.13 (m, 2H), 4.08 (td, J = 7.9, 3.2 Hz, 1H), 2.27 (s, 6H), 1.97 (dd, J = 12.9, 7.8 Hz, 1H), 1.82 – 1.62 (m, 2H), 1.62 – 1.30 (m, 12H).

[1181]

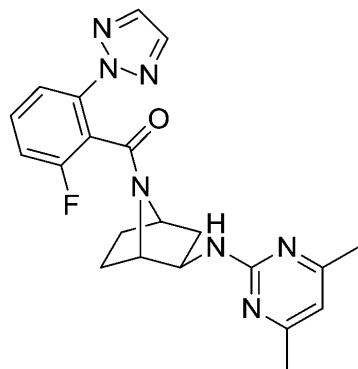
단계 B: (±)-N-(4,6-다이메틸피리미딘-2-일)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-아민. DCM (3 mL) 중의 단계 A의 표제 화합물 (125 mg, 0.4 mmol)에, TFA (3 mL)를 첨가하였다. 출발 물질을 소모한 후에, 반응물을 농축시키고, 5% Na₂CO₃로 중화시켜, DCM으로 추출하였다. 합한 유기물을 건조시켜 (Na₂SO₄), 표제 화합물을 얻어, 추가의 정제없이 후속 반응에서 사용하였다. MS (ESI) C₁₂H₁₈N₄에 대한 질량 계산치, 218.2; m/z 실측치 219.2 [M+H]⁺.

[1182]

단계 C: (±)-(2-((4,6-다이메틸피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온. 중간체 A-1 대신에 중간체 A-10을, (1S,2R,4R)-N-(5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-아민 대신에 단계 B의 표제 화합물을 사용하여, 실시예 181과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) C₂₁H₂₂FN₇O에 대한 질량 계산치, 407.2; m/z 실측치 408.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (CDCl₃): 8.23 – 7.67 (m, 2.5H), 7.54 – 6.93 (m, 2.5H), 6.40 – 6.19 (m, 1H), 4.89 – 4.65 (m, 1H), 4.41 – 3.66 (m, 2H), 2.39 – 1.34 (m, 12H).

[1183]

실시예 198: (±)-(2-((4,6-다이메틸피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온.



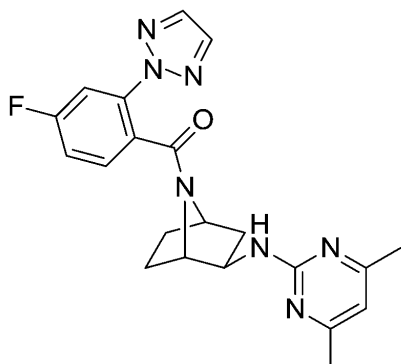
[1184]

[1185]

중간체 A-10 대신에 중간체 A-11을 사용하여, 실시예 197과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) C₂₁H₂₂FN₇O에 대한

질량 계산치, 407.2; m/z 실측치 408.2 $[M+H]^+$.

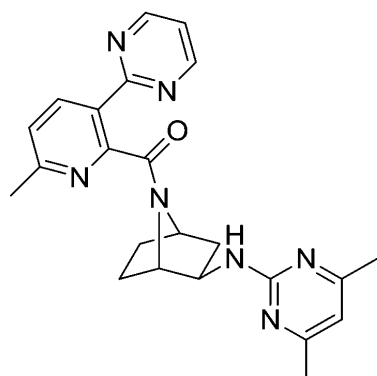
- [1186] 실시예 199: (±)-(2-((4,6-다이메틸피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(4-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온.



[1187]

- [1188] 중간체 A-10 대신에 중간체 A-12를 사용하여, 실시예 197과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{21}H_{22}FN_7O$ 에 대한 질량 계산치, 407.2; m/z 실측치 408.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (MeOD): 8.23 – 7.33 (m, 4H), 7.22 – 6.75 (m, 1H), 6.42 – 6.21 (m, 1H), 4.91 – 4.73 (m, 1H), 4.44 – 4.01 (m, 1H), 3.97 – 3.71 (m, 1H), 2.41 – 1.30 (m, 12H).

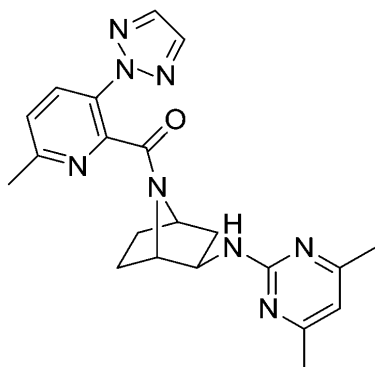
- [1189] 실시예 200: (±)-(2-((4,6-다이메틸피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)메탄온.



[1190]

- [1191] 2-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘 대신에 2-클로로-4,6-다이메틸피리미딘을, 중간체 A-21 대신에 중간체 A-9를 사용하여, 실시예 187과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{23}H_{25}N_7O$ 에 대한 질량 계산치, 415.2; m/z 실측치 416 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO- D_6): 9.05 (d, J = 4.9 Hz, 0.6H), 8.90 (d, J = 4.9 Hz, 1.4H), 8.37 (d, J = 8.1 Hz, 0.3H), 8.28 (d, J = 8.0 Hz, 0.7H), 7.57 – 7.45 (m, 1.3H), 7.41 (d, J = 8.1 Hz, 0.7H), 7.09 (d, J = 7.8 Hz, 0.7H), 6.46 (s, 0.3H), 6.43 – 6.29 (m, 1H), 4.62 (br s, 0.7H), 4.51 (d, J = 4.4 Hz, 0.3H), 4.15 – 3.97 (m, 1H), 3.97 – 3.92 (m, 0.3H), 3.89 (d, J = 3.7 Hz, 0.7H), 2.59 (s, 0.9H), 2.50 (s, 2.1H), 2.26 (s, 1.8H), 2.14 (s, 4.2H), 2.05 (dd, J = 12.5, 7.6 Hz, 1H), 1.99 – 1.37 (m, 5H).

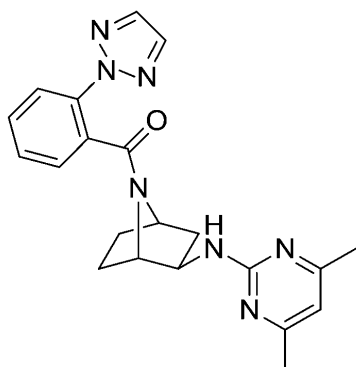
- [1192] 실시예 201: (±)-(2-((4,6-다이메틸피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)메탄온.



[1193]

[1194] 중간체 A-9 대신에 중간체 A-21을 사용하여, 실시예 200과 유사하게 제조하였다. MP=171.9℃. ^1H NMR (DMSO- D_6): 8.28 – 8.17 (m, 1.2H), 8.17 – 8.09 (m, 1.8H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 0.4H), 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 0.6H), 6.89 (d, J = 7.0 Hz, 0.6H), 6.46 (s, 0.4H), 6.42 (d, J = 7.5 Hz, 0.4H), 6.35 (s, 0.6H), 4.59 (t, J = 4.2 Hz, 0.6H), 4.50 (d, J = 4.9 Hz, 0.4H), 4.08 (td, J = 7.8, 3.0 Hz, 0.4H), 4.00 – 3.86 (m, 1.6H), 2.60 (s, 1.2H), 2.45 (s, 1.8H), 2.26 (s, 2.4H), 2.15 (s, 3.6H), 1.97 (ddd, J = 16.3, 12.6, 7.9 Hz, 1H), 1.83 – 1.35 (m, 5H).

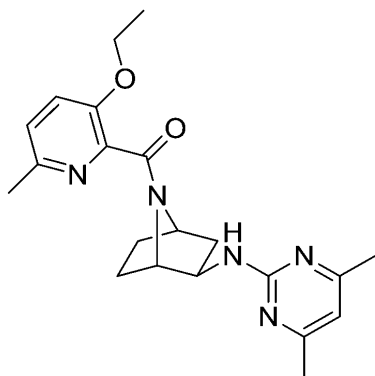
[1195] 실시예 202: (±)-(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-((4,6-다이메틸피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



[1196]

[1197] 중간체 A-9 대신에 중간체 A-1을 사용하여, 실시예 200과 유사하게 제조하였다. MP=154.2℃. ^1H NMR (DMSO- D_6): 8.12 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.85 (d, J = 7.7 Hz, 0.5H), 7.77 (d, J = 6.8 Hz, 0.5H), 7.72 – 7.61 (m, 1H), 7.58 (dd, J = 10.7, 4.2 Hz, 0.5H), 7.49 – 7.39 (m, 1H), 7.15 (t, J = 7.5 Hz, 0.5H), 6.99 (d, J = 6.1 Hz, 0.5H), 6.87 (br s, 0.5H), 6.43 (s, 0.5H), 6.33 (s, 0.5H), 4.51 (t, J = 4.1 Hz, 0.5H), 4.37 (d, J = 3.9 Hz, 0.5H), 4.12 – 3.97 (m, 0.5H), 3.88 – 3.72 (m, 1H), 3.68 (d, J = 4.4 Hz, 0.5H), 2.24 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.97 – 1.21 (m, 6H).

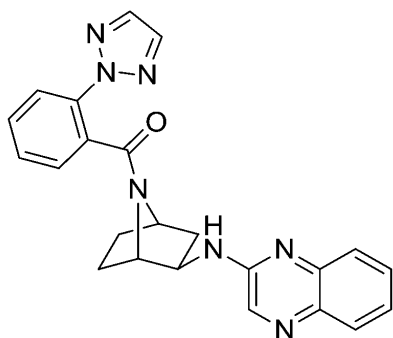
[1198] 실시예 203: (±)-(2-((4,6-다이메틸피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-에톡시-6-메틸피리딘-2-일)메탄온.



[1199]

[1200] 중간체 A-9 대신에 중간체 A-8을 사용하여, 실시예 200과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{21}H_{27}N_5O_2$ 에 대한 질량 계산치, 381.2; m/z 실측치 382.5 $[M+H]^+$. $MP=137.8^\circ C$. ^1H NMR (DMSO- D_6): 7.20 – 7.01 (m, 2H), 6.45 (d, $J = 8.5$ Hz, 0.7H), 6.31 (s, 0.3H), 6.24 (s, 0.7H), 5.31 (d, $J = 8.6$ Hz, 0.3H), 4.91 (t, $J = 4.5$ Hz, 0.7H), 4.80 (d, $J = 5.1$ Hz, 0.3H), 4.32 – 4.14 (m, 1.7H), 4.14 – 3.98 (m, 1.3H), 3.80 (t, $J = 4.7$ Hz, 0.3H), 3.75 (d, $J = 4.6$ Hz, 0.7H), 2.53 (s, 2.1H), 2.49 (s, 0.9H), 2.26 (s, 1.8H), 2.22 (s, 4.2H), 2.20 – 2.08 (m, 1H), 2.05 – 1.49 (m, 5H), 1.48 – 1.40 (m, 3H).

[1201] 실시예 204: (±)-(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-(퀴녹살린-2-일아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



[1202]

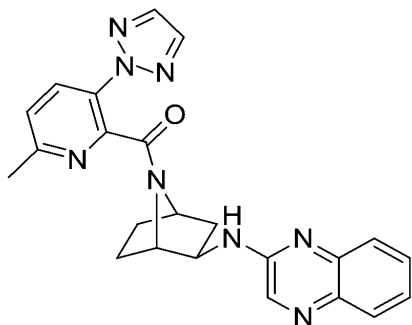
[1203] 단계 A: (±)-tert-부틸 2-(퀴녹살린-2-일아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-카르복실레이트. 건조 DMA (7 mL) 중의 중간체 B-6 (500 mg, 2.4 mmol)에, K_2CO_3 (650 mg, 4.7 mmol) 및 2-클로로퀴녹살린 (580 mg, 3.5 mmol)을 첨가하였다. 48시간 동안 $80^\circ C$ 로 가열한 후에, 혼합물을 실온으로 냉각시켜, 포화 $NaHCO_3$ (aq)를 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc (3X)로 추출하였다. 합한 유기물을 염수로 세정하여, 건조시켰다 ($MgSO_4$). 실리카 겔 크로마토그래피 (헵탄 중의 0 내지 25% EtOAc)로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI) $C_{19}H_{24}N_4O_2$ 에 대한 질량 계산치, 340.2; m/z 실측치 341.0 $[M+H]^+$.

[1204] 단계 B: N-((±)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)퀴녹살린-2-아민 하이드로클로라이드. 1,4-다이옥산 (10 mL) 중의 단계 A의 표제 화합물 (343 mg, 1 mmol)에, iPrOH 중의 6N HCl (1 mL)을 첨가하였다. 반응물을 2시간 동안 $70^\circ C$ 로 가열하여, 실온으로 냉각시키고, 농축시켜, 후속 단계에서 추가의 정제없이 사용하였다.

[1205] 단계 C: (±)-(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-(퀴녹살린-2-일아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온. 중간체 A-21 대신에 중간체 A-1을, (±)-N-(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-아민 하이드로클로라이드 대신에 단계 B의 표제 화합물을 사용하여, 실시예 187과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{23}H_{21}N_7O$ 에 대한 질량 계산치, 411.2; m/z 실측치 412 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO- D_6): 8.38 (s, 0.3H), 8.31 (s, 0.7H), 8.08 (s, 2H), 7.88 – 7.73 (m, 1.3H), 7.72 – 7.20 (m, 7H), 7.14 – 7.04 (m, 0.7H), 4.60 (t, $J = 4.4$ Hz, 0.7H), 4.54 (d, $J = 4.7$ Hz, 0.3H), 4.15 – 4.03 (m, 0.3H), 3.97 – 3.87 (m, 0.7H), 3.82 (t, $J = 3.9$ Hz, 0.3H), 3.65 (d, $J = 3.2$ Hz, 0.7H), 2.12 – 1.96 (m, 1H), 1.84 –

1.28 (m, 5H).

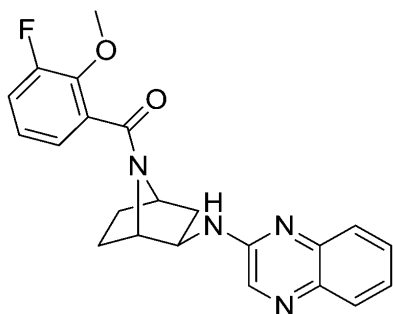
[1206] 실시예 205: (±)-(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)(2-(퀴녹살린-2-일아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



[1207]

[1208] 중간체 A-1 대신에 중간체 A-21을 사용하여, 실시예 204와 유사하게 제조하였다. MP=260.8℃. ¹H NMR (DMSO-D₆): 8.44 (s, 0.3H), 8.32 (s, 0.7H), 8.19 (d, *J* = 8.4 Hz, 0.3H), 8.13 (s, 2H), 7.96 (d, *J* = 8.3 Hz, 0.7H), 7.83 – 7.72 (m, 1H), 7.68 – 7.27 (m, 4.3H), 7.19 (d, *J* = 8.4 Hz, 0.7H), 4.64 (br s, 1H), 4.06 – 3.86 (m, 2H), 2.61 (s, 0.9H), 2.09 (s, 2.1H), 2.06 – 1.99 (m, 1H), 1.88 – 1.62 (m, 2H), 1.62 – 1.38 (m, 3H).

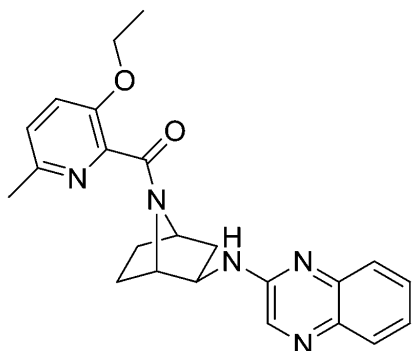
[1209] 실시예 206: (±)-(3-플루오로-2-메톡시페닐)(2-(퀴녹살린-2-일아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



[1210]

[1211] 중간체 A-1 대신에 3-플루오로-2-메톡시벤조산을 사용하여, 실시예 204와 유사하게 제조하였다. MP=179.2℃. ¹H NMR (DMSO-D₆): 8.38 (s, 0.3H), 8.27 (s, 0.7H), 7.80 (d, *J* = 8.0 Hz, 0.3H), 7.73 (d, *J* = 8.0 Hz, 0.7H), 7.65 – 7.52 (m, 1.4H), 7.52 – 7.28 (m, 2.7H), 7.28 – 7.15 (m, 0.7H), 7.09 (d, *J* = 7.6 Hz, 0.7H), 6.96 (ddd, *J* = 11.7, 8.2, 1.4 Hz, 0.7H), 6.75 (td, *J* = 7.9, 4.8 Hz, 0.7H), 4.75 – 4.63 (m, 1H), 4.11 – 4.01 (m, 0.4H), 3.99 – 3.90 (m, 0.7H), 3.86 (br s, 0.9H), 3.83 – 3.73 (m, 2.1H), 2.06 (dt, *J* = 16.7, 8.4 Hz, 1H), 1.87 – 1.45 (m, 6H).

[1212] 실시예 207: (±)-(3-에톡시-6-메틸피리딘-2-일)(2-(퀴녹살린-2-일아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



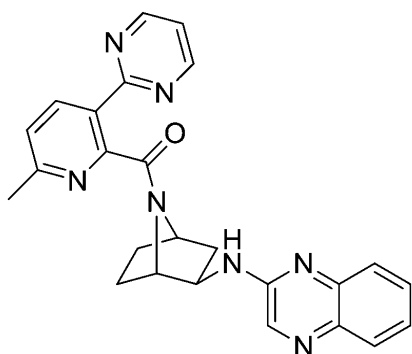
[1213]

[1214]

중간체 A-1 대신에 중간체 A-8을 사용하여, 실시예 204와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{23}H_{25}N_5O_2$ 에 대한 질량 계산치, 403.2; m/z 실측치 404 $[M+H]^+$. MP=184.9 °C. ^1H NMR (DMSO- D_6): 8.41 (s, 0.3H), 8.26 (s, 0.7H), 7.79 (d, J = 8.1 Hz, 0.3H), 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 0.7H), 7.64 – 7.53 (m, 1.7H), 7.50 – 7.22 (m, 2.9H), 7.18 (d, J = 8.6 Hz, 0.7H), 6.86 (d, J = 8.6 Hz, 0.7H), 4.68 (br s, 1H), 4.12 – 3.83 (m, 3H), 3.79 (d, J = 4.1 Hz, 0.7H), 3.71 (br s, 0.3H), 2.41 (s, 0.9H), 2.11 – 1.96 (m, 3.1H), 1.89 – 1.42 (m, 5H), 1.25 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

[1215]

실시예 208: (±)-(6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)(2-(퀴녹살린-2-일아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



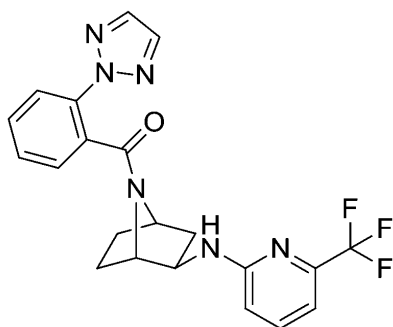
[1216]

[1217]

중간체 A-1 대신에 중간체 A-9를 사용하여, 실시예 204와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{25}H_{23}N_7O$ 에 대한 질량 계산치, 437.2; m/z 실측치 438 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO- D_6): 8.93 – 8.82 (m, 2H), 8.46 (s, 0.3H), 8.33 (d, J = 8.1 Hz, 0.3H), 8.27 (s, 0.7H), 8.14 (d, J = 8.0 Hz, 0.7H), 7.81 – 7.26 (m, 6.3H), 7.17 (d, J = 8.1 Hz, 0.7H), 4.66 (br s, 1H), 4.06 – 3.94 (m, 2H), 2.60 (s, 0.9H), 2.13 – 2.01 (m, 3.1H), 1.92 – 1.36 (m, 5H).

[1218]

실시예 209: (±)-(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-((6-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



[1219]

[1220]

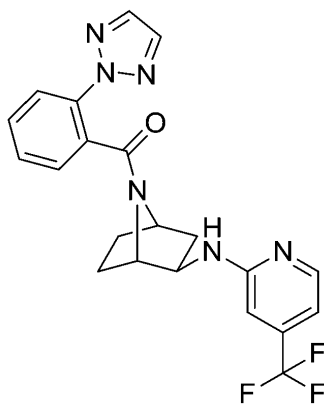
단계 A: (±)-tert-부틸-2-((6-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-카

르복실레이트. 실온에서 N_2 를 용액을 통해 버블링하면서 THF (3 mL) 중의 2-클로로-6-(트라이플루오로메틸)피리딘 (113 mg, 0.6 mmol)에, 나트륨 *tert*-부톡사이드 (120 mg, 1.2 mmol), Xanphos (26 mg, 7 mol%) 및 $Pd_2(dba)_3$ (23 mg, 4 mol%)를 첨가하였다. 10분 후에, 중간체 B-6 (132 mg, 0.6 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 90°C로 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후에, 포화 $NaHCO_3$ (aq)를 첨가하여, 혼합물 EtOAc (2X)로 추출하였다. 합한 유기물을 건조시켰다 ($MgSO_4$). 실리카 겔 크로마토그래피 (헵탄 중의 0 내지 7% EtOAc)로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI) $C_{17}H_{22}F_3N_3O_2$ 에 대한 질량 계산치, 357.2; m/z 실측치 358.4 $[M+H]^+$.

[1221] 단계 B: (±)-N-(6-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-아민 하이드로클로라이드. (±)-*tert*-부틸 2-(퀴녹살린-2-일아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-카르복실레이트 대신에 단계 A의 표제 화합물을 사용하여, 실시예 204와 유사하게 제조하였다.

[1222] 단계 C: (±)-*tert*-부틸-2-((6-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-카르복실레이트. N-((±)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)퀴녹살린-2-아민 하이드로클로라이드 대신에 단계 B의 표제 화합물을 사용하여, 실시예 204와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{21}H_{19}F_3N_6O$ 에 대한 질량 계산치, 428.2; m/z 실측치 429. $[M+H]^+$. MP=96.8°C. ^1H NMR ($DMSO-D_6$): 8.07 (s, 2H), 7.85 (d, $J = 7.9$ Hz, 0.3H), 7.74 – 7.51 (m, 2.7H), 7.46 – 7.36 (m, 1.3H), 7.17 – 6.94 (m, 2H), 6.86 (d, $J = 7.2$ Hz, 0.7H), 6.82 (d, $J = 8.6$ Hz, 0.3H), 6.74 (d, $J = 8.4$ Hz, 0.7H), 4.55 (t, $J = 4.5$ Hz, 0.7H), 4.41 (d, $J = 4.6$ Hz, 0.3H), 3.94 – 3.84 (m, 0.3H), 3.84 – 3.71 (m, 1H), 3.61 (d, $J = 4.6$ Hz, 0.7H), 1.96 (dd, $J = 12.6, 8.0$ Hz, 1H), 1.80 – 1.21 (m, 5H).

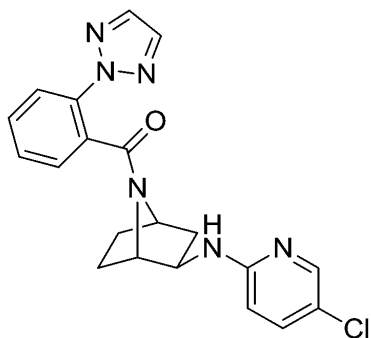
[1223] 실시예 210: (±)-((2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-((4-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



[1224]

[1225] 2-클로로-6-(트라이플루오로메틸)피리딘 대신에 2-클로로-4-(트라이플루오로메틸)피리딘을 사용하여, 실시예 209와 유사하게 제조하였다. MP=153.5°C. MS (ESI) $C_{21}H_{19}F_3N_6O$ 에 대한 질량 계산치, 428.2; m/z 실측치 429 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($DMSO-D_6$): 8.27 (d, $J = 5.3$ Hz, 0.3H), 8.12 – 7.99 (m, 2.7H), 7.85 (d, $J = 7.9$ Hz, 0.3H), 7.72 – 7.54 (m, 1.6H), 7.50 – 7.33 (m, 1.4H), 7.13 – 6.92 (m, 2H), 6.82 (d, $J = 12.6$ Hz, 0.3H), 6.78 (s, 0.7H), 6.67 (d, $J = 5.3$ Hz, 0.7H), 4.56 (t, $J = 4.5$ Hz, 0.7H), 4.41 (d, $J = 4.6$ Hz, 0.3H), 4.04 – 3.93 (m, 0.3H), 3.86 – 3.72 (m, 1H), 3.52 (br s, 0.7H), 1.96 (dd, $J = 12.6, 8.0$ Hz, 1H), 1.78 – 1.17 (m, 5H).

[1226] 실시예 211: (±)-((2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



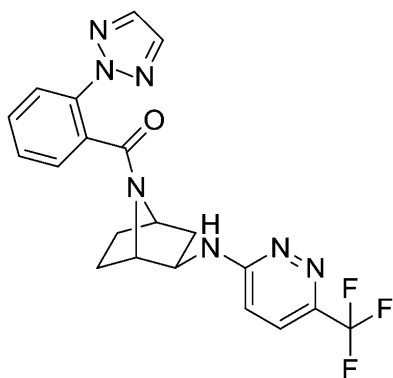
[1227]

[1228]

2-클로로-6-(트라이플루오로메틸)피리딘 대신에 5-클로로-2-요오도피리딘을 사용하여, 실시예 209와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{20}H_{19}ClN_6O$ 에 대한 질량 계산치, 394.1; m/z 실험치 395 $[M+H]^+$. MP=157.0°C. ^1H NMR (DMSO- D_6): 8.14 – 7.99 (m, 2.3H), 7.87 – 7.79 (m, 1H), 7.71 – 7.52 (m, 1.7H), 7.52 – 7.36 (m, 2.6H), 7.23 – 7.11 (m, 0.7H), 6.80 (d, J = 6.4 Hz, 0.7H), 6.58 (d, J = 9.0 Hz, 0.3H), 6.52 (d, J = 8.9 Hz, 0.7H), 4.53 (t, J = 4.6 Hz, 0.7H), 4.37 (d, J = 4.6 Hz, 0.3H), 3.92 – 3.82 (m, 0.3H), 3.81 – 3.68 (m, 1H), 3.52 (d, J = 4.3 Hz, 0.7H), 1.94 (dd, J = 12.5, 8.1 Hz, 1H), 1.73 – 1.22 (m, 5H).

[1229]

실시예 212: (±)-(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-((6-(트라이플루오로메틸)피리다진-3-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



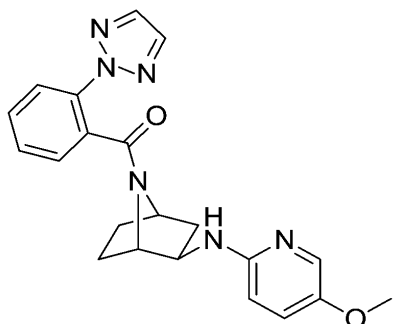
[1230]

[1231]

2-클로로-6-(트라이플루오로메틸)피리딘 대신에 3-클로로-6-(트라이플루오로메틸)피리다진을 사용하여, 실시예 209와 유사하게 제조하였다. MP=134.0°C. MS (ESI) $C_{20}H_{18}F_3N_7O$ 에 대한 질량 계산치, 429.2; m/z 실험치 430 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO- D_6): 8.08 (s, 1.4H), 8.07 (s, 0.6H), 7.85 (d, J = 7.8 Hz, 0.3H), 7.77 – 7.46 (m, 3.6H), 7.44 – 7.31 (m, 1.4H), 7.20 – 7.09 (m, 0.7H), 7.06 (d, J = 9.4 Hz, 0.3H), 6.98 (d, J = 9.3 Hz, 0.7H), 4.59 (t, J = 4.4 Hz, 0.7H), 4.48 (d, J = 4.7 Hz, 0.3H), 3.97 – 3.87 (m, 0.7H), 3.81 (t, J = 4.0 Hz, 0.3H), 3.58 – 3.56 (m, 1H), 2.01 (dd, J = 12.9, 8.0 Hz, 1H), 1.82 – 1.18 (m, 5H).

[1232]

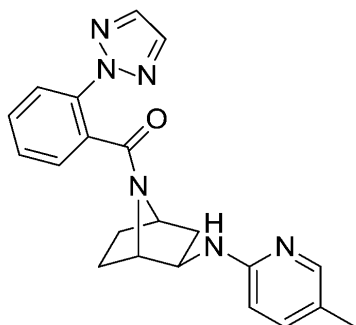
실시예 213: (±)-(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-((5-메톡시피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



[1233]

[1234] 2-클로로-6-(트라이플루오로메틸)피리딘 대신에 2-클로로-5-메톡시피리딘을 사용하여, 실시예 209와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{21}H_{22}N_6O_2$ 에 대한 질량 계산치, 390.2; m/z 실측치 391 $[M+H]^+$. MP=174.0°C. ^1H NMR (DMSO- D_6): 8.31 (s, 0.3H), 8.13 – 8.02 (m, 2H), 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 0.3H), 7.79 (d, J = 3.0 Hz, 0.3H), 7.71 – 7.61 (m, 1.3H), 7.60 – 7.53 (m, 1H), 7.50 – 7.37 (m, 1.4H), 7.22 – 7.04 (m, 1.7H), 6.52 (d, J = 9.0 Hz, 0.3H), 6.46 (d, J = 9.0 Hz, 0.7H), 6.21 (d, J = 6.9 Hz, 0.7H), 4.52 (t, J = 4.5 Hz, 0.7H), 4.37 (d, J = 4.5 Hz, 0.2H), 3.90 – 3.79 (m, 0.3H), 3.79 – 3.68 (m, 1.9H), 3.64 (s, 2.1H), 3.57 (d, J = 4.0 Hz, 0.7H), 1.98 – 1.84 (m, 1H), 1.76 – 1.21 (m, 5H).

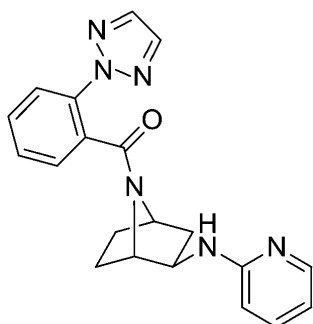
[1235] 실시예 214: (±)-(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-((5-메틸피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



[1236]

[1237] 2-클로로-6-(트라이플루오로메틸)피리딘 대신에 2-클로로-5-메틸피리딘을 사용하여, 실시예 209와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{21}H_{22}N_6O$ 에 대한 질량 계산치, 374.2; m/z 실측치 375.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO- D_6): 8.32 (s, 0.7H), 8.09 (s, 0.6H), 8.07 (s, 1.4H), 7.89 – 7.80 (m, 0.6H), 7.72 – 7.53 (m, 2.1H), 7.52 – 7.37 (m, 1.3H), 7.27 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 0.3H), 7.23 – 7.11 (m, 1.3H), 6.47 (d, J = 8.5 Hz, 0.3H), 6.41 (d, J = 8.2 Hz, 0.7H), 6.35 (d, J = 6.9 Hz, 0.7H), 4.53 (t, J = 4.5 Hz, 0.7H), 4.37 (d, J = 4.4 Hz, 0.3H), 3.95 – 3.84 (m, 0.3H), 3.84 – 3.70 (m, 1H), 3.56 (d, J = 4.3 Hz, 0.7H), 2.12 (s, 0.9H), 2.04 (s, 2.1H), 1.99 – 1.86 (m, 1H), 1.78 – 1.24 (m, 5H).

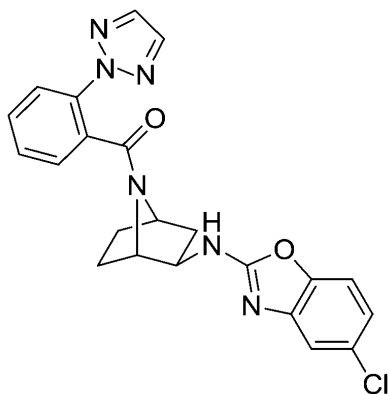
[1238] 실시예 215: (±)-(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-(피리딘-2-일아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



[1239]

[1240] 2-클로로-6-(트라이플루오로메틸)피리딘 대신에 2-요오도피리딘을 사용하여, 실시예 209와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{20}H_{20}N_6O$ 에 대한 질량 계산치, 360.2; m/z 실측치 361 $[M+H]^+$. MP=167.9°C. ^1H NMR (DMSO- D_6): 8.12 – 8.00 (m, 2.3H), 7.88 – 7.79 (m, 1H), 7.73 – 7.53 (m, 1.5H), 7.50 – 7.28 (m, 2.5H), 7.13 (t, J = 7.4 Hz, 0.7H), 6.63 – 6.37 (m, 3H), 4.54 (t, J = 4.5 Hz, 0.7H), 4.39 (d, J = 4.4 Hz, 0.3H), 3.92 (td, J = 7.5, 3.2 Hz, 0.3H), 3.86 – 3.73 (m, 1H), 3.58 (d, J = 4.3 Hz, 0.7H), 2.02 – 1.86 (m, 1H), 1.78 – 1.23 (m, 5H).

[1241] 실시예 216: (±)-(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-((5-클로로벤조[d]옥사졸-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



[1242]

[1243]

단계 A: (±)-tert-부틸 2-((5-클로로벤조[d]옥사졸-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-카르복실레이트. 1,4-다이옥산 (3 mL) 중의 중간체 B-6 (116 mg, 0.6 mmol)에, DIPEA (190 μ L, 1.1 mmol) 및 5-클로로-2-(메틸설피닐)벤조[d]옥사졸 (235 mg, 1.1 mmol)을 첨가하였다. 4시간 동안 80℃로 가열한 후에, 혼합물을 실온으로 냉각시켜, 포화 NaHCO₃ (aq)를 첨가하였다. 수층을 EtOAc (3X)로 추출하였다. 합한 유기물을 건조시켰다 (MgSO₄). 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중의 0 내지 10% EtOAc)로 정제하여, 표제 화합물 (130 mg, 66%)을 얻었다. MS (ESI) C₁₈H₂₂ClN₃O₃에 대한 질량 계산치, 363.1; m/z 실측치 364.0 [M+H]⁺.

[1244]

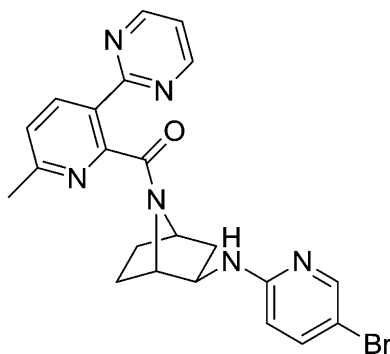
단계 B: N-((±)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)-5-클로로벤조[d]옥사졸-2-아민 하이드로클로라이드. (±)-tert-부틸-2-((6-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-카르복실레이트 대신에 단계 A의 표제 화합물을 사용하여, 실시예 209와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) C₁₃H₁₄ClN₃O에 대한 질량 계산치, 263.1; m/z 실측치 264.0 [M+H]⁺.

[1245]

단계 C: (±)-(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-((5-클로로벤조[d]옥사졸-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온. (±)-N-(6-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-아민 하이드로클로라이드 대신에 단계 B의 표제 화합물을 사용하여, 실시예 209와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) C₂₂H₁₉ClN₆O₂에 대한 질량 계산치, 434.1; m/z 실측치 435 [M+H]⁺. ¹H NMR (DMSO-D₆): 8.20 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.13 – 8.05 (m, 2H), 7.85 (d, J = 7.4 Hz, 0.3H), 7.76 (d, J = 7.3 Hz, 0.3H), 7.72 – 7.55 (m, 1.3H), 7.53 – 7.44 (m, 0.7H), 7.44 – 7.29 (m, 2H), 7.24 (d, J = 2.1 Hz, 0.7H), 7.16 – 7.08 (m, 0.7H), 7.08 – 6.98 (m, 1H), 4.66 – 4.47 (m, 1H), 3.97 – 3.86 (m, 0.3H), 3.82 (t, J = 3.9 Hz, 0.3H), 3.79 – 3.66 (m, 1.4H), 2.07 – 1.92 (m, 1H), 1.88 – 1.22 (m, 5H).

[1246]

실시예 217: (±)-(2-((5-브로모피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)메탄온.



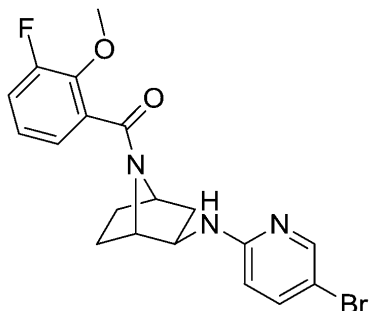
[1247]

[1248]

2-클로로-6-(트라이플루오로메틸)피리딘 대신에 5-브로모-2-요오도피리딘을, 중간체 A-1 대신에 중간체 A-9를 사용하여, 실시예 209와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) C₂₂H₂₁BrN₆O에 대한 질량 계산치, 464.1; m/z 실측치 466 [M+H]⁺. MP=221.8℃. ¹H NMR (DMSO-D₆): 8.96 – 8.78 (m, 2H), 8.32 (d, J = 8.0 Hz, 0.3H), 8.19 (d,

$J = 8.0$ Hz, 0.7H), 8.10 (d, $J = 2.4$ Hz, 0.3H), 7.93 (d, $J = 2.4$ Hz, 0.7H), 7.56 (dd, $J = 8.9$, 2.5 Hz, 0.3H), 7.51 – 7.39 (m, 2H), 7.33 (d, $J = 8.1$ Hz, 0.7H), 6.93 (d, $J = 7.1$ Hz, 0.7H), 6.66 (d, $J = 5.6$ Hz, 0.3H), 6.61 (d, $J = 9.0$ Hz, 0.3H), 6.36 (d, $J = 8.9$ Hz, 0.7H), 4.59 (t, $J = 4.1$ Hz, 0.7H), 4.47 (d, $J = 4.3$ Hz, 0.3H), 3.96 – 3.75 (m, 2H), 2.58 (s, 0.9H), 2.31 (s, 2.1H), 2.07 – 1.91 (m, 1H), 1.88 – 1.30 (m, 5H).

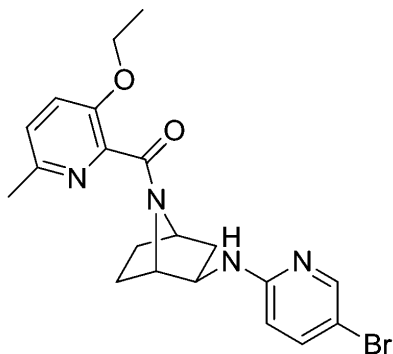
[1249] 실시예 218: (±)-(2-((5-브로모피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-플루오로-2-메톡시페닐)메탄온.



[1250]

[1251] 중간체 A-9 대신에 3-플루오로-2-메톡시벤조산을 사용하여, 실시예 217과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{19}H_{19}BrFN_3O_2$ 에 대한 질량 계산치, 419.1; m/z 실측치 420.1 $[M+H]^+$. MP=175.2°C. ^1H NMR (DMSO- D_6): 8.10 (d, $J = 2.4$ Hz, 0.3H), 7.90 (d, $J = 2.4$ Hz, 0.7H), 7.56 (dd, $J = 8.9$, 2.5 Hz, 0.3H), 7.47 (dd, $J = 8.9$, 2.5 Hz, 0.7H), 7.34 (ddd, $J = 11.7$, 7.5, 2.3 Hz, 0.3H), 7.24 – 7.08 (m, 1.3H), 7.02 (d, $J = 7.6$ Hz, 0.7H), 6.87 – 6.66 (m, 1.7H), 6.54 (d, $J = 8.9$ Hz, 0.3H), 6.46 (d, $J = 8.9$ Hz, 0.7H), 4.63 (br s, 0.7H), 4.50 (d, $J = 4.8$ Hz, 0.3H), 3.88 – 3.68 (m, 4.3H), 3.58 (d, $J = 2.9$ Hz, 0.7H), 2.05 – 1.87 (m, 1H), 1.78 – 1.20 (m, 5H).

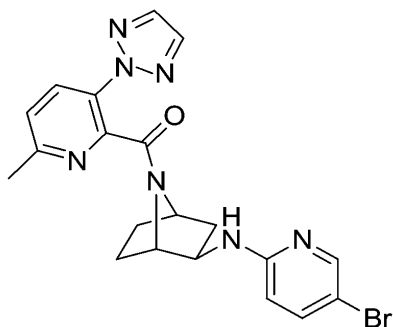
[1252] 실시예 219: (±)-(2-((5-브로모피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-에톡시-6-메틸피리딘-2-일)메탄온.



[1253]

[1254] 중간체 A-9 대신에 중간체 A-8을 사용하여, 실시예 217과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{20}H_{23}BrN_4O_2$ 에 대한 질량 계산치, 430.1; m/z 실측치 431.1 $[M+H]^+$. MP=134.5°C. ^1H NMR (DMSO- D_6): 8.10 (d, $J = 2.4$ Hz, 0.3H), 7.88 (d, $J = 2.4$ Hz, 0.7H), 7.55 (dd, $J = 8.9$, 2.5 Hz, 0.3H), 7.50 – 7.41 (m, 1H), 7.30 (d, $J = 8.6$ Hz, 0.7H), 7.24 (d, $J = 8.6$ Hz, 0.3H), 7.08 (d, $J = 8.6$ Hz, 0.7H), 6.76 (d, $J = 5.7$ Hz, 0.7H), 6.63 (d, $J = 5.3$ Hz, 0.3H), 6.57 (d, $J = 8.9$ Hz, 0.3H), 6.43 (d, $J = 8.9$ Hz, 0.7H), 4.62 (br s, 0.7H), 4.51 (d, $J = 2.8$ Hz, 0.3H), 4.13 – 3.88 (m, 2H), 3.83 – 3.73 (m, 0.3H), 3.72 – 3.61 (m, 1H), 3.59 (d, $J = 3.5$ Hz, 0.7H), 2.39 (s, 0.9H), 2.21 (s, 2.1H), 2.02 – 1.85 (m, 1H), 1.75 – 1.33 (m, 5H), 1.25 (td, $J = 6.9$, 3.6 Hz, 3H).

[1255] 실시예 220: (±)-(2-((5-브로모피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)메탄온.



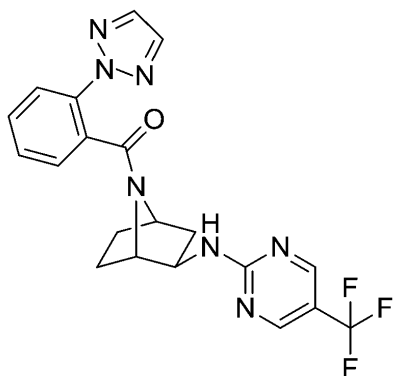
[1256]

[1257]

중간체 A-9 대신에 중간체 A-21을 사용하여, 실시예 217과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{20}H_{20}BrN_7O$ 에 대한 질량 계산치, 453.1; m/z 실험치 454.1 $[M+H]^+$. MP=214.9°C. ^1H NMR (DMSO- D_6): 8.18 (d, J = 8.4 Hz, 0.3H), 8.14 – 8.09 (m, 2.3H), 8.05 (d, J = 8.4 Hz, 0.7H), 7.93 (d, J = 2.4 Hz, 0.7H), 7.62 – 7.53 (m, 0.6H), 7.50 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 0.7H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 0.7H), 6.76 (d, J = 6.3 Hz, 0.7H), 6.61 (d, J = 8.9 Hz, 0.3H), 6.52 (d, J = 5.7 Hz, 0.3H), 6.45 (d, J = 8.9 Hz, 0.7H), 4.58 (t, J = 4.5 Hz, 0.7H), 4.47 (d, J = 4.8 Hz, 0.3H), 3.91 (t, J = 4.3 Hz, 0.3H), 3.88 – 3.68 (m, 1.7H), 2.60 (s, 0.9H), 2.31 (s, 2.1H), 2.03 – 1.90 (m, 1H), 1.81 – 1.29 (m, 5H).

[1258]

실시예 221: (±)-(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



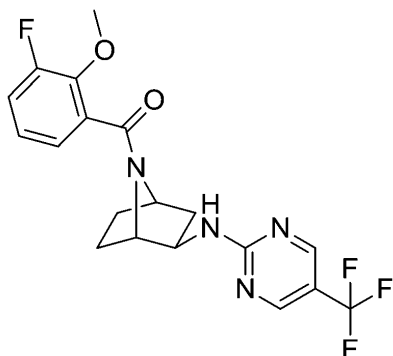
[1259]

[1260]

5-브로모-2-요오도피리딘 대신에 2-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘을, 중간체 A-21 대신에 중간체 A-1을 사용하여, 실시예 220과 유사하게 제조하였다. MP=167.1°C. ^1H NMR (DMSO- D_6): 8.75 (s, 0.4H), 8.70 (s, 0.4H), 8.66 (s, 0.6H), 8.53 (s, 0.6H), 8.12 – 8.03 (m, 2.6H), 7.86 (d, J = 7.3 Hz, 0.4H), 7.80 (d, J = 7.2 Hz, 0.4H), 7.72 – 7.54 (m, 1.6H), 7.48 – 7.34 (m, 1.4H), 7.16 (t, J = 7.4 Hz, 0.6H), 4.56 (br s, 0.6H), 4.41 (d, J = 4.3 Hz, 0.4H), 4.08 (dd, J = 11.1, 6.8 Hz, 0.4H), 3.90 – 3.75 (m, 1H), 3.61 (d, J = 4.3 Hz, 0.6H), 2.01 – 1.27 (m, 6H).

[1261]

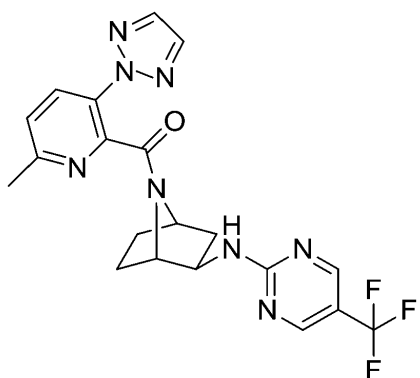
실시예 222: (±)-(3-플루오로-2-메톡시페닐)(2-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



[1262]

[1263] 중간체 A-1 대신에 3-플루오로-2-메톡시벤조산을 사용하여, 실시예 221과 유사하게 제조하였다. ^1H NMR (DMSO- D_6): 8.72 (br d, $J = 22.6$ Hz, 0.8H), 8.58 (br d, $J = 24.1$ Hz, 1.2H), 8.12 (br d, $J = 5.6$ Hz, 0.4H), 7.99 (br d, $J = 5.0$ Hz, 0.6H), 7.45 – 7.23 (m, 0.8H), 7.26 – 7.06 (m, 1.2H), 6.97 (d, $J = 7.5$ Hz, 0.6H), 6.90 – 6.72 (m, 0.6H), 4.65 (br s, 0.6H), 4.53 (d, $J = 4.8$ Hz, 0.4H), 3.97 (dd, $J = 11.4$, 6.0 Hz, 0.4H), 3.84 (s, 1.2H), 3.93 – 3.71 (m, 1H), 3.78 (s, 1.8H), 3.69 (br d, $J = 2.9$ Hz, 0.6H), 2.06 – 1.35 (m, 6H)

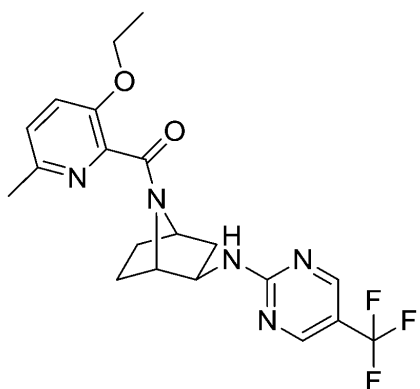
[1264] 실시예 223: (±)-(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)(2-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



[1265]

[1266] 중간체 A-1 대신에 중간체 A-21을 사용하여, 실시예 221과 유사하게 제조하였다. ^1H NMR (DMSO- D_6): 8.74 (br d, $J = 12.1$ Hz, 0.4H), 8.63 (br d, $J = 13.2$ Hz, 1.2H), 8.26 – 8.01 (m, 3.4H), 7.61 (dd, $J = 21.8$, 7.4 Hz, 0.4H), 7.43 (d, $J = 8.4$ Hz, 0.6H), 4.61 (br s, 0.6H), 4.55 (d, $J = 5.0$ Hz, 0.4H), 4.11 – 4.01 (m, 0.4H), 4.02 – 3.93 (m, 1H), 3.88 (dd, $J = 10.1$, 6.1 Hz, 0.6H), 3.22 – 3.06 (m, 1H), 2.60 (s, 1H), 2.30 (s, 2H), 2.06 – 1.34 (m, 6H).

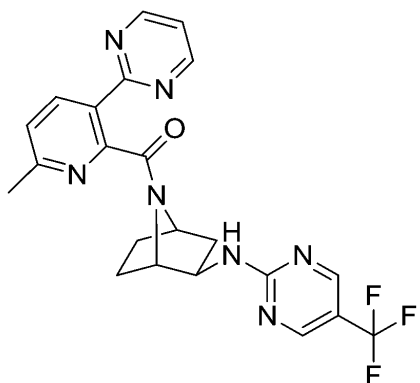
[1267] 실시예 224: (±)-(3-에톡시-6-메틸피리딘-2-일)(2-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



[1268]

[1269] 중간체 A-1 대신에 중간체 A-8을 사용하여, 실시예 221과 유사하게 제조하였다. ^1H NMR ($\text{DMSO}-\text{D}_6$): 8.79 (br d, $J = 22.9$ Hz, 0.6H), 8.65 (br d, $J = 17.4$ Hz, 1.4H), 8.21 (d, $J = 5.3$ Hz, 0.7H), 7.92 (d, $J = 5.2$ Hz, 0.3H), 7.52 (d, $J = 8.6$ Hz, 0.3H), 7.42 (d, $J = 8.6$ Hz, 0.7H), 7.32 (d, $J = 8.6$ Hz, 0.3H), 7.18 (d, $J = 8.6$ Hz, 0.7H), 4.71 (br s, 0.7H), 4.64 (br d, $J = 4.7$ Hz, 0.3H), 4.23 – 3.93 (m, 2.5H), 3.93 – 3.78 (m, 1.4H), 3.78 – 3.55 (m, 1.7H), 3.31 – 3.07 (m, 1.4H), 2.47 (s, 1H), 2.31 (s, 2H), 2.06 – 1.40 (m, 6H).

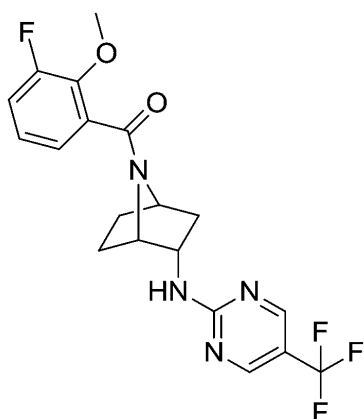
[1270] 실시예 225: (±)-(6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)(2-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



[1271]

[1272] 중간체 A-1 대신에 중간체 A-9을 사용하여, 실시예 221과 유사하게 제조하였다. $\text{MP}=203^\circ\text{C}$. MS (ESI) $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_7\text{O}$ 에 대한 질량 계산치, 455.2; m/z 실측치 427.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR ($\text{DMSO}-\text{D}_6$): 8.94 (d, $J = 4.9$ Hz, 0.4H), 8.89 (d, $J = 4.9$ Hz, 1.6H), 8.77 (s, 0.2H), 8.71 (s, 0.2H), 8.61 (s, 1.4H), 8.36 (d, $J = 8.1$ Hz, 0.2H), 8.24 (d, $J = 7.9$ Hz, 1.8H), 7.72 (d, $J = 6.0$ Hz, 0.2H), 7.54 – 7.44 (m, 1.2H), 7.38 (d, $J = 8.1$ Hz, 0.8H), 4.64 (br s, 0.8H), 4.58 (d, $J = 4.6$ Hz, 0.2H), 4.06 – 3.90 (m, 2H), 2.60 (s, 0.6H), 2.35 (s, 2.4H), 2.11 – 1.73 (m, 4H), 1.62 – 1.35 (m, 2H).

[1273] 실시예 226: (±)-(3-플루오로-2-메톡시페닐)(2-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.

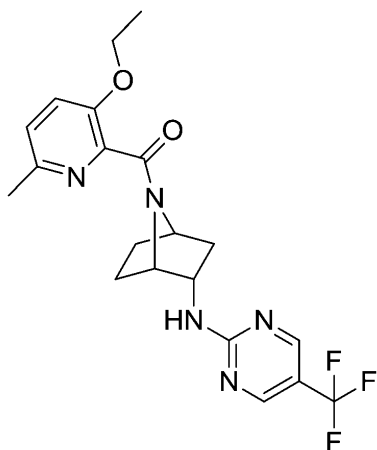


[1274]

[1275] 중간체 B-6 대신에 중간체 B-7을 사용하여, 실시예 222와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}_2$ 에 대한 질량 계산치, 410.2; m/z 실측치 411.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR ($\text{DMSO}-\text{D}_6$): 8.75 (s, 0.5H), 8.68 (s, 0.5H), 8.61 (s, 0.5H), 8.57 (s, 0.5H), 8.52 (d, $J = 6.3$ Hz, 0.5H), 8.44 (d, $J = 6.3$ Hz, 0.5H), 7.44 – 7.29 (m, 1H), 7.23 – 7.08 (m, 2H), 4.82 (t, $J = 3.9$ Hz, 0.5H), 4.58 (t, $J = 4.5$ Hz, 0.5H), 4.34 – 4.12 (m, 1H), 3.94 – 3.81 (m, 3.5H), 3.68 (t, $J = 4.2$ Hz, 0.5H), 2.31 – 2.11 (m, 1H), 1.93 – 1.40 (m, 5H).

[1276] 실시예 227: (±)-(3-에톡시-6-메틸피리딘-2-일)(2-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.

사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



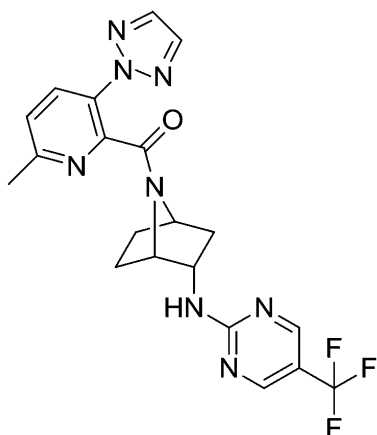
[1277]

[1278]

중간체 B-6 대신에 중간체 B-7을 사용하여, 실시예 224와 유사하게 제조하였다. MP=79.7℃. MS (ESI) $C_{20}H_{22}F_3N_5O_2$ 에 대한 질량 계산치, 421.2; m/z 실측치 422.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO- D_6): 8.76 (s, 0.5H), 8.68 (s, 0.5H), 8.61 (s, 0.5H), 8.56 (s, 0.5H), 8.52 (d, $J = 6.4$ Hz, 0.5H), 8.44 (d, $J = 6.6$ Hz, 0.5H), 7.48 (d, $J = 3.2$ Hz, 0.5H), 7.45 (d, $J = 3.2$ Hz, 0.5H), 7.28 (d, $J = 3.3$ Hz, 0.5H), 7.25 (d, $J = 3.3$ Hz, 0.5H), 4.83 (t, $J = 4.2$ Hz, 0.5H), 4.59 (t, $J = 4.3$ Hz, 0.5H), 4.40 – 4.29 (m, 0.5H), 4.28 – 4.19 (m, 0.5H), 4.16 – 4.01 (m, 2H), 3.79 (t, $J = 4.4$ Hz, 0.5H), 3.61 (t, $J = 4.6$ Hz, 0.5H), 2.41 (s, 1.5H), 2.40 (s, 1.5H), 2.30 – 2.09 (m, 1H), 1.93 – 1.41 (m, 5H), 1.34 – 1.23 (m, 3H).

[1279]

실시예 228: (±)-(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)(2-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



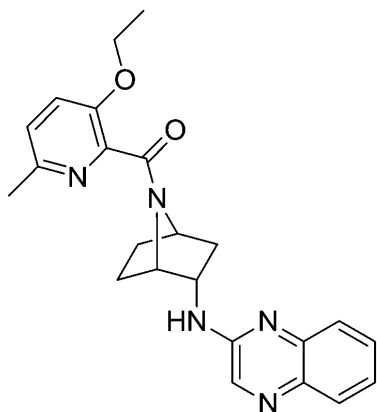
[1280]

[1281]

중간체 B-6 대신에 중간체 B-7을 사용하여, 실시예 223과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{20}H_{19}F_3N_8O$ 에 대한 질량 계산치, 444.2; m/z 실측치 445.4 $[M+H]^+$. MP=89.1℃. ^1H NMR (DMSO- D_6): 8.77 (s, 0.6H), 8.68 (s, 0.6H), 8.61 (s, 0.4H), 8.55 (s, 0.4H), 8.51 (d, $J = 6.3$ Hz, 0.6H), 8.44 (d, $J = 6.3$ Hz, 0.4H), 8.24 – 8.16 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.63 – 7.52 (m, 1H), 4.81 (t, $J = 4.2$ Hz, 0.6H), 4.55 (t, $J = 4.2$ Hz, 0.4H), 4.40 – 4.21 (m, 1H), 4.06 (t, $J = 4.4$ Hz, 0.4H), 3.79 (t, $J = 4.4$ Hz, 0.6H), 2.61 (s, 1.2H), 2.58 (s, 1.8H), 2.34 – 2.20 (m, 0.6H), 2.19 – 2.03 (m, 0.6H), 1.94 – 1.50 (m, 4.2H), 1.44 (dd, $J = 12.3, 4.6$ Hz, 0.6H).

[1282]

실시예 229: (±)-(3-에톡시-6-메틸피리딘-2-일)(2-(퀴놀살린-2-일아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



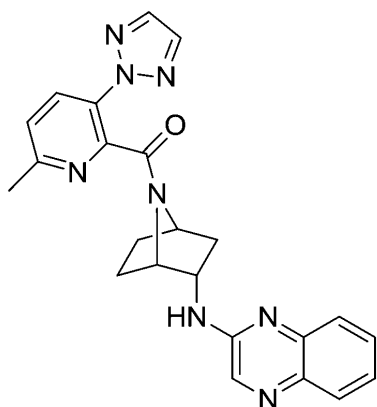
[1283]

[1284]

중간체 B-6 대신에 중간체 B-7을 사용하여, 실시예 207과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{23}H_{25}N_5O_2$ 에 대한 질량 계산치, 403.2; m/z 실험치 404.5 $[M+H]^+$. MP=115.1°C. ^1H NMR (DMSO- D_6): 8.37 (s, 0.5H), 8.30 (s, 0.5H), 7.97 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 7.4 Hz, 0.5H), 7.75 (d, J = 7.1 Hz, 0.5H), 7.69 – 7.44 (m, 2.5H), 7.43 – 7.23 (m, 2.5H), 4.99 (t, J = 4.4 Hz, 0.5H), 4.63 (t, J = 4.6 Hz, 0.5H), 4.48 – 4.27 (m, 1H), 4.26 – 4.13 (m, 2H), 3.96 (t, J = 4.4 Hz, 0.5H), 3.64 (t, J = 4.6 Hz, 0.5H), 2.44 (s, 1.5H), 2.41 (s, 1.5H), 2.39 – 2.26 (m, 1H), 1.98 – 1.37 (m, 5H), 1.36 – 1.28 (m, 3H).

[1285]

실시예 230: (±)-(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)(2-(퀴녹살린-2-일아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄올.



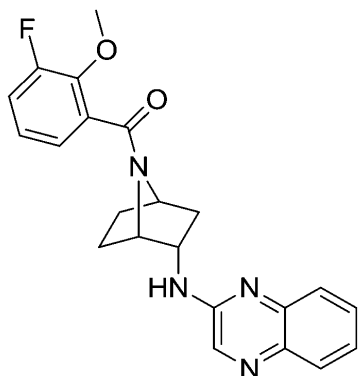
[1286]

[1287]

중간체 B-6 대신에 중간체 B-7을 사용하여, 실시예 205와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{23}H_{22}N_8O$ 에 대한 질량 계산치, 426.2; m/z 실험치 427.5 $[M+H]^+$. MP=152.3°C. ^1H NMR (DMSO- D_6): 8.37 (s, 0.5H), 8.28 – 8.20 (m, 2H), 8.16 – 8.13 (m, 2H), 7.95 (dd, J = 5.6, 3.6 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.1 Hz, 0.5H), 7.74 (d, J = 8.1 Hz, 0.5H), 7.70 – 7.48 (m, 2.5H), 7.41 – 7.23 (m, 1.5H), 4.98 (t, J = 4.2 Hz, 0.5H), 4.60 (t, J = 4.6 Hz, 0.5H), 4.36 – 4.24 (m, 1H), 4.19 (t, J = 4.5 Hz, 0.5H), 3.81 (t, J = 4.6 Hz, 0.5H), 2.67 (s, 1.5H), 2.60 (s, 1.5H), 2.43 – 2.17 (m, 1H), 1.97 – 1.25 (m, 5H).

[1288]

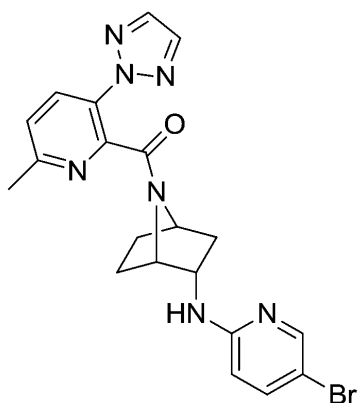
실시예 231: (±)-(3-플루오로-2-메톡시페닐)(2-(퀴녹살린-2-일아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄올.



[1289]

[1290] 중간체 B-6 대신에 중간체 B-7을 사용하여, 실시예 206과 유사하게 제조하였다. ^1H NMR (DMSO- D_6): 8.36 (s, 0.5H), 8.29 (s, 0.5H), 8.08 – 7.95 (m, 1H), 7.85 – 7.69 (m, 1H), 7.69 – 7.49 (m, 1.5H), 7.49 – 7.27 (m, 2H), 7.27 – 7.12 (m, 2.5H), 5.00 (t, J = 4.2 Hz, 0.5H), 4.62 (t, J = 4.2 Hz, 0.5H), 4.43 – 4.17 (m, 1H), 4.11 (t, J = 4.3 Hz, 0.5H), 3.95 (s, 1.5H), 3.88 (s, 1.5H), 3.72 (t, J = 4.5 Hz, 0.5H), 2.45 – 2.25 (m, 1H), 1.99 – 1.46 (m, 4H), 1.46 – 1.28 (m, 1H).

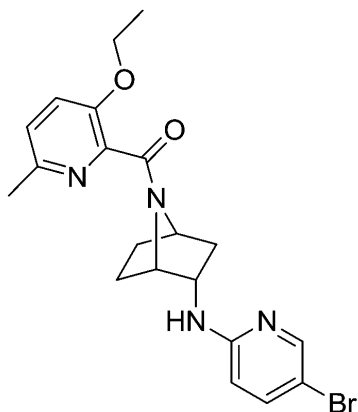
[1291] 실시예 232: (±)-(2-((5-브로모피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)메탄올.



[1292]

[1293] 중간체 B-6 대신에 중간체 B-7을 사용하여, 실시예 220과 유사하게 제조하였다. MP=196.0°C. ^1H NMR (DMSO- D_6): 8.25 – 8.16 (m, 1H), 8.16 – 8.10 (m, 2.6H), 7.90 (d, J = 2.4 Hz, 0.4H), 7.63 – 7.53 (m, 1.6H), 7.50 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 0.4H), 7.19 (d, J = 6.0 Hz, 0.6H), 7.12 (d, J = 6.1 Hz, 0.4H), 6.54 (d, J = 8.9 Hz, 0.6H), 6.44 (d, J = 8.9 Hz, 0.4H), 4.81 (t, J = 4.2 Hz, 0.6H), 4.54 (t, J = 4.2 Hz, 0.4H), 4.23 – 4.07 (m, 1H), 4.04 (t, J = 4.5 Hz, 0.4H), 3.75 (t, J = 4.5 Hz, 0.6H), 2.61 (s, 1.2H), 2.58 (s, 1.8H), 2.36 – 2.05 (m, 1H), 1.92 – 1.41 (m, 4H), 1.30 (dd, J = 12.4, 4.4 Hz, 0.4H), 1.18 (dd, J = 12.2, 4.6 Hz, 0.6H).

[1294] 실시예 233: (±)-(2-((5-브로모피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-에톡시-6-메틸피리딘-2-일)메탄올.



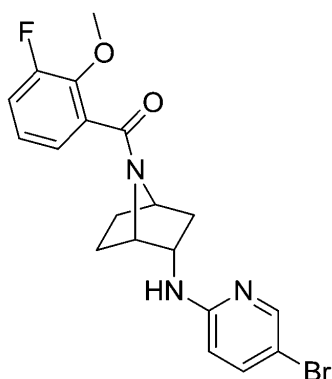
[1295]

[1296]

중간체 B-6 대신에 중간체 B-7을 사용하여, 실시예 219와 유사하게 제조하였다. MP=176.1℃. ^1H NMR (DMSO- D_6): 8.11 (d, J = 2.4 Hz, 0.5H), 7.91 (d, J = 2.4 Hz, 0.5H), 7.61 – 7.43 (m, 2H), 7.33 – 7.20 (m, 1.5H), 7.15 (d, J = 6.1 Hz, 0.5H), 6.55 (d, J = 8.9 Hz, 0.5H), 6.46 (d, J = 8.9 Hz, 0.5H), 4.83 (t, J = 4.3 Hz, 0.5H), 4.57 (t, J = 4.6 Hz, 0.5H), 4.20 (d, J = 5.5 Hz, 0.5H), 4.09 (dq, J = 10.2, 6.9 Hz, 2.5H), 3.79 (t, J = 4.3 Hz, 0.5H), 3.58 (t, J = 4.6 Hz, 0.5H), 2.41 (s, 1.5H), 2.40 (s, 1.5H), 2.32 – 2.14 (m, 1H), 1.93 – 1.45 (m, 4H), 1.36 – 1.17 (m, 4H).

[1297]

실시예 234: (±)-(2-((5-브로모피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-플루오로-2-메톡시페닐)메탄온.



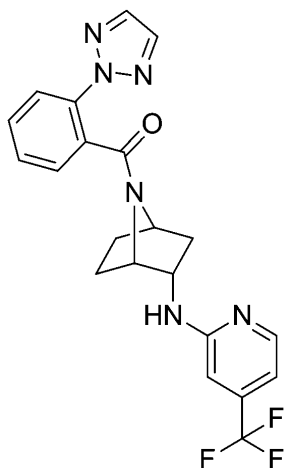
[1298]

[1299]

중간체 B-6 대신에 중간체 B-7을 사용하여, 실시예 217과 유사하게 제조하였다. MP=144.5℃. ^1H NMR (DMSO- D_6): 8.11 (d, J = 2.4 Hz, 0.6H), 7.91 (d, J = 2.4 Hz, 0.4H), 7.56 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 0.6H), 7.50 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 0.4H), 7.43 – 7.30 (m, 1H), 7.27 – 7.05 (m, 3H), 6.54 (d, J = 8.9 Hz, 0.6H), 6.46 (d, J = 8.9 Hz, 0.4H), 4.83 (t, J = 4.3 Hz, 0.6H), 4.57 (t, J = 4.7 Hz, 0.4H), 4.21 – 3.99 (m, 1H), 3.95 – 3.81 (m, 3.4H), 3.66 (t, J = 4.7 Hz, 0.6H), 2.36 – 2.14 (m, 1H), 1.94 – 1.43 (m, 4H), 1.36 – 1.14 (m, 1H).

[1300]

실시예 235: (±)-((2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-((4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.

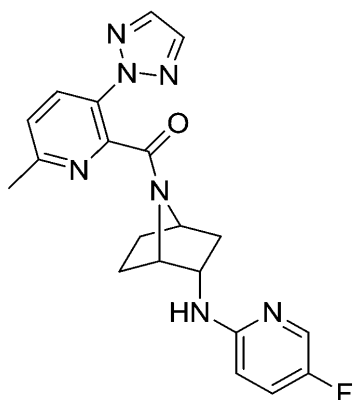


[1301]

[1302] 중간체 B-6 대신에 중간체 B-7을 사용하여, 실시예 210과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{21}H_{19}F_3N_6O$ 에 대한 질량 계산치, 428.2; m/z 실측치 429 $[M+H]^+$. MP=274.2°C. ^1H NMR (DMSO- D_6): 8.27 (d, J = 5.2 Hz, 0.5H), 8.13 – 8.01 (m, 2.5H), 7.89 – 7.80 (m, 1H), 7.73 – 7.61 (m, 1H), 7.61 – 7.51 (m, 2H), 7.44 (d, J = 6.1 Hz, 0.5H), 7.38 (d, J = 5.9 Hz, 0.5H), 6.83 – 6.75 (m, 1H), 6.73 – 6.63 (m, 1H), 4.78 (t, J = 3.9 Hz, 0.5H), 4.50 (t, J = 4.6 Hz, 0.5H), 4.27 – 4.04 (m, 1H), 3.96 (t, J = 4.1 Hz, 0.5H), 3.64 (t, J = 4.1 Hz, 0.5H), 2.40 – 2.21 (m, 0.5H), 2.17 – 1.99 (m, 0.5H), 1.88 – 1.32 (m, 4H), 1.27 (dd, J = 12.3, 4.3 Hz, 0.5H), 1.12 (dd, J = 12.2, 4.5 Hz, 0.5H).

[1303]

실시예 236: (±)-(2-((5-플루오로피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)메탄온.

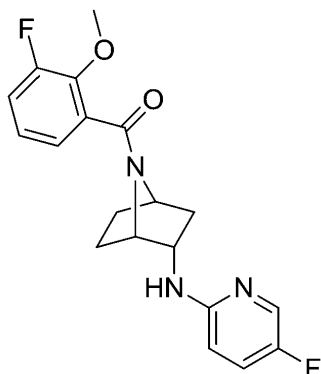


[1304]

[1305] 2-클로로-6-(트라이플루오로메틸)피리딘 대신에 5-플루오로-2-요오도피리딘을, 중간체 A-1 대신에 A-21을 사용하여, 실시예 209와 유사하게 제조하였다. MP=100.1°C. MS (ESI) $C_{20}H_{20}FN_7O$ 에 대한 질량 계산치, 393.2; m/z 실측치 394.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO- D_6): 8.24 – 8.15 (m, 1H), 8.12 (s, 1.2H), 8.11 (s, 0.8H), 8.00 (d, J = 2.9 Hz, 0.6H), 7.80 (d, J = 2.8 Hz, 0.4H), 7.63 – 7.51 (m, 1H), 7.43 – 7.26 (m, 1H), 6.94 (d, J = 5.9 Hz, 0.6H), 6.87 (d, J = 6.0 Hz, 0.4H), 6.55 (dd, J = 9.1, 3.6 Hz, 0.6H), 6.45 (dd, J = 9.1, 3.7 Hz, 0.4H), 4.81 (t, J = 4.2 Hz, 0.6H), 4.52 (t, J = 4.6 Hz, 0.4H), 4.19 – 3.99 (m, 1.4H), 3.73 (t, J = 4.6 Hz, 0.6H), 2.60 (s, 1.2H), 2.58 (s, 1.8H), 2.35 – 2.20 (m, 0.6H), 2.19 – 2.05 (m, 0.4H), 1.96 – 1.38 (m, 4H), 1.27 (dd, J = 12.5, 4.2 Hz, 0.6H), 1.15 (dd, J = 12.2, 4.8 Hz, 0.4H).

[1306]

실시예 237: (±)-(3-플루오로-2-메톡시페닐)(2-((5-플루오로피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



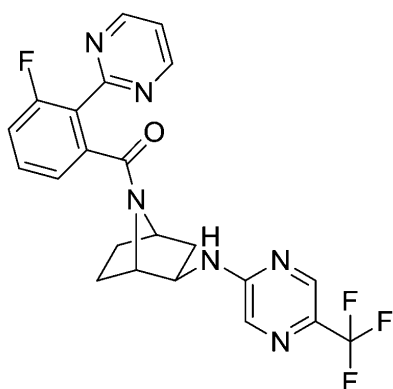
[1307]

[1308]

2-클로로-6-(트라이플루오로메틸)피리딘 대신에 5-플루오로-2-요오도피리딘을, 중간체 A-1 대신에 3-플루오로-2-메톡시벤조산을 사용하여, 실시예 209와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{19}H_{19}F_2N_3O_2$ 에 대한 질량 계산치, 359.1; m/z 실측치 360.2 $[M+H]^+$. MP=134.7°C. ^1H NMR (DMSO- D_6): 8.00 (d, J = 2.9 Hz, 0.5H), 7.80 (d, J = 2.9 Hz, 0.5H), 7.45 – 7.26 (m, 2H), 7.24 – 7.06 (m, 2H), 6.96 (d, J = 6.0 Hz, 0.5H), 6.89 (d, J = 5.8 Hz, 0.5H), 6.56 (dd, J = 9.1, 3.6 Hz, 0.5H), 6.48 (dd, J = 9.2, 3.6 Hz, 0.5H), 4.83 (t, J = 4.3 Hz, 0.5H), 4.56 (t, J = 4.7 Hz, 0.5H), 4.18 – 3.98 (m, 1H), 3.95 – 3.81 (m, 3.5H), 3.64 (t, J = 4.6 Hz, 0.5H), 2.35 – 2.14 (m, 1H), 1.96 – 1.43 (m, 4H), 1.30 – 1.13 (m, 1H).

[1309]

실시예 238: (3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



[1310]

[1311]

단계 A: (1S,2R,4R)-N-(5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-아민 하이드로클로라이드. DCM (3 mL) 중의 실시예 181 단계 A의 중간체 (100 mg, 0.3 mmol)에, 다이옥산 (0.8 mL) 중의 4M HCl을 첨가하였다. 반응물을 하룻밤 동안 진행시킨 다음에, 농축시키고, 5% Na_2CO_3 (aq)로 중화시켜, DCM (2 X)으로 추출하였다. 합한 유기물을 건조시켜 (Na_2SO_4), 단계 A의 표제 화합물을 얻어, 추가의 정제없이 사용하였다.

[1312]

단계 B: (3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온. DCM (56 mL) 중의 단계 A의 표제 화합물 (1.44 g, 5.6 mmol)에, DIPEA (1.25 mL, 7.3 mmol) 및 중간체 A-2 (1.43 g, 6.1 mmol)를 첨가하였다. 그 다음에 T3P (DMF 중의 50% 용액, 10 mL, 17 mmol)를 적가하여, 반응물을 16시간 동안 45°C로 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후에, DCM을 첨가하여, 혼합물을 H_2O , 이어서 포화 $NaHCO_3$ (aq)로 세정하였다. 합한 수층을 DCM으로 추출하였다. 합한 유기층을 건조시켰다 (Na_2SO_4). 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중의 10 내지 100% EtOAc)로 정제하여, 표제 화합물 (2 g, 78%)을 얻었다. MS (ESI) $C_{22}H_{18}F_4N_6O$ 에 대한 질량 계산치, 458.2; m/z 실측치 459.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$) 8.91 – 8.73 (m, 2H), 8.35 – 8.22 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.44 – 7.13 (m, 4H), 4.79 – 4.68 (m, 1H), 4.46 – 4.35 (m, 1H), 4.12 – 4.03 (m, 1H), 2.22 – 2.00 (m, 2H), 1.99 – 1.84

(m, 1H), 1.79 – 1.45 (m, 3H).

[1313] 실시예 238도 다음과 같이 제조하였다:

[1314] 단계 A: 3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)벤조니트릴. 열전대 프로브, 기계식 교반기, 냉각기 및 질소 인렛을 갖춘 12-L 4구 둥근 바닥 플라스크에, 3-플루오로벤조니트릴 (140 g, 123.6 mmol), 2-아이소프로폭시-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란 (353.7 mL, 1.699 mol) 및 THF (2.35 L)를 주입하였다. 혼합물을 -78°C 로 냉각시켜, $< -71^{\circ}\text{C}$ 의 온도를 유지하면서 45분간에 걸쳐서 리튬 다이아이소프로필아미드 (623 mL, 1.246 mol, 2 M)를 첨가하였다. 혼합물을 -76°C 에서 1시간 동안 교반한 다음에, 중탄산나트륨_(aq) (1500 mL 물 중의 172 g)으로 킨칭하였다. 이러한 혼합물을 가온시켜, 황백색 슬러리를 생성하였다. 슬러리를 2-브로모피리미딘 (171.8 g, 1.059 mol)으로 처리한 다음에, 버블링 질소로 탈가스하였다. 그 다음에 다이클로로[1,1'-비스(다이-*t*-부틸포스포노)페로센]팔라듐(II) (17 g, 25.8 mmol)을 첨가하여, 혼합물을 1시간 동안 66°C 로 가열하였다. 혼합물을 냉각시켜, 아세트산에틸 (5.6 L) 첨가하였다. 고체를 여과에 의해 제거하여, 아세트산에틸 (2 x 300 mL)로 세정하였다. 층을 나눠, 수층을 아세트산에틸 (2 L)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 (2 x 1.2 L)로 세정한 다음에, 농축시켰다. 에탄올 (600 mL)을 첨가하여, 혼합물을 추가로 농축시켜, 암갈색 액체 (382.0 g, 96% 질량 회수, 75.5% 원하는 위치 이성질체, 19.1% 위치 이성질체 (3-플루오로-4-(피리미딘-2-일)벤조니트릴)를 얻었다. 이러한 액체를 균일하게 될 때까지 66°C 로 에탄올 (600 mL)에서 가온시킨 다음에, 20°C 로 서서히 냉각시켰다. 얻어진 고체를 여과에 의해 분리하여, 냉각 1/1 헥산/에탄올 (2 x 100 mL)로 세정하였다. 공기 흡입 하에 3시간 동안 건조시킨 후에, 표제 화합물을 황백색 고체 (118 g, 30%, 99.2% 원하는 위치 이성질체)로서 얻었다. 모액은 ~20%의 추가의 원하는 생성물을 함유하였으며, 크로마토그래피 및 결정화에 의해 회수될 수 있을 것이다.

[1315] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.97 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 7.69 – 7.61 (m, 1H), 7.61 – 7.52 (m, 1H), 7.51 – 7.43 (m, 1H), 7.41 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H).

[1316] 단계 B: 3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)벤조산. 열전대, 기계식 교반기, 냉각기 및 질소 인렛을 갖춘 5-L, 4구 둥근 바닥 플라스크에, THF (500 mL) 및 메탄올 (500 mL) 중의 단계 A의 표제 화합물 (100 g, 502.0 mmol)을 주입하였다. 혼합물을 20°C 에서 5분간 교반한 다음에, 수산화나트륨_(aq) (1.0 L, 3 N)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 24시간 동안 60°C 로 가온시켰다. 혼합물을 500 mL로 농축시켜, 얻어진 걸쭉한 수층을 물 (500 mL)로 희석한 다음에, 5-L 4구 둥근 바닥 플라스크에 옮겼다. 플라스크를 4°C 로 냉각시켜, pH를 진한 염화수소_(aq) (260 mL, 37%)에 의해 14.0에서 2 내지 3으로 조절하였다. 얻어진 황백색 슬러리를 0°C 에서 20분간 교반한 다음에, 고체를 여과에 의해 수집하여, 물 (4 x 200 mL)로 세정하고, 공기 흡입 하에 20시간 동안 건조시킨 다음에, 20시간 동안 60°C 의 진공 오븐에 두어, 황백색 고체 (106 g, 97%)로서의 표제 화합물을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.01 (s, 1H), 8.89 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H), 7.75 (dd, $J = 7.7, 1.2$ Hz, 1H), 7.69 – 7.54 (m, 2H), 7.52 (t, 1H). HPLC 체류 시간: 1.765 min.

[1317] 단계 C: (1S,2R,4R)-tert-부틸 2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-카르복실레이트. tert-부틸 2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-카르복실레이트 (578 g)의 라세미 혼합물을 런 타임이 15분인 126회의 주입에 걸쳐서 90:10 헵탄:에탄올의 이동상을 사용한 키랄셀 OD 컬럼 (1000A, 20 μm (다이셀 (Daicel)), 110 mm 직경, 42 cm 길이) 상에서 분리하였다. 피크 셰이빙 (peak shaving)을 1회의 리사이클링과 관련하여 사용하였다. 표제 화합물을 농축 시에 결정화 후에 여과에 의해 분리하였다 (249.8 g, 86% 이론치). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40 – 7.28 (m, 5H), 5.20 – 5.00 (m, 3H), 4.23 (s, 1H), 4.12 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 3.78 (td, $J = 8.0, 2.9$ Hz, 1H), 1.93 (dd, $J = 13.1, 8.1$ Hz, 1H), 1.83 – 1.62 (m, 2H), 1.54 – 1.29 (m, 3H), 1.43 (s, 9H). HPLC 체류 시간: 3.461 min.

[1318] 단계 D: (1S,2R,4R)-tert-부틸 2-아미노-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-카르복실레이트. 2.25 L 파르 (Parr) 용기에, (1S,2R,4R)-tert-부틸 2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-카르복실레이트 (91.2 g, 261.4 mmol) 및 5% Pd/C (존슨 매티 (Johnson Matthey) A102038-5, (9.6 g, 2.26 mmol)를 첨가하였다. 에탄올 (912 mL)을 첨가하여, 용기를 수소 가스 압력 (60 psi) 하에 약 2.5시간 동안 교반하였다. 그 기간 도중에, 플라스크를 배기하여, 수소 가스 (60 psi)로 재충전하였다. 그 다음에, 혼합물을 여과하여, 잔류 불균일 촉매를 제거하였다. 필터 케이크를 에탄올 (90 mL)로 세정한 후에, 여과액을 감압 하에 농축키고,

다시 아세토니트릴로부터 농축시켜, 담황색 오일 (57 g, 정량적 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.2 (bs, 1H), 3.88 (bs, 1H), 2.96 (dd, J = 7.6, 3.1 Hz, 1H), 1.81 (dd, J = 12.9, 7.8 Hz, 1H), 1.77 – 1.54 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.39 – 1.20 (m, 3H).

[1319]

단계 E: (1S,2R,4R)-tert-부틸 2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-카르복실레이트. 기계식 교반 기구, 온도 프로브, 환류 냉각기, 가열 맨틀 및 질소 인렛을 갖춘 3 L 둥근 바닥 플라스크에, 아세토니트릴 (360 mL) 중의 (1S,2R,4R)-tert-부틸 2-아미노-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-카르복실레이트 (56.92 g, 264.4 mmol)를 첨가하였다. 트라이에틸아민 (55.1 mL, 396.6 mmol) 및 2-클로로-5-트라이플루오로메틸피라진 (57.91 g, 317.2 mmol)을 재빠르게 연속적으로 첨가한 다음에, 혼합물을 16.5시간 동안 가열 환류하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켜, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물 (189.57 g)을 염화암모늄 (aq) (500 mL, 13 wt%) 및 아세트산에틸 (500 mL)에 용해시켰다. 층을 혼합하고, 분리하여, 유기물을 탄산나트륨 (aq) (500 mL, $\frac{1}{2}$ 포화)으로 세정하였다. 그 다음에, 유기층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하여, 94.73 g의 최종 질량으로 농축시켰다. 이러한 오렌지색 고체를 98°C에서 헵탄 (500 mL)에 용해시켰다. 균일 용액을 실온으로 서서히 냉각시켜, 여과하고, 헵탄 100 mL로 세정하여, 백색 고체 (79.62 g, 84%)로서의 표제 화합물을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.31 (s, 1H), 7.86 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.45 (bs, 1H), 4.44 – 4.25 (m, 1H), 4.20 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.05 (td, J = 7.6, 3.0 Hz, 1H), 2.06 (dd, J = 13.1, 7.6 Hz, 1H), 1.92 – 1.70 (m, 2H), 1.61 – 1.38 (m, 3H), 1.44 (s, 9H). HPLC 체류 시간: 3.424 min.

[1320]

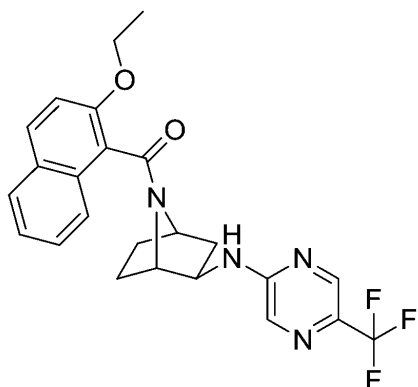
단계 F: (1S,2R,4R)-N-(5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-아민. 2-L 둥근 바닥 플라스크에서, (1S,2R,4R)-tert-부틸 2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-카르복실레이트 (79.52 g, 221.9 mmol)를 IPA (584 mL)에 용해시켰다. 염화수소 (121.0 mL, 665.7 mmol, IPA 중의 5.5 M)를 첨가하여, 반응물을 14시간 동안 60°C로 가온시켰다. 실온으로 냉각시킨 후에, 혼합물을 아세트산아이스프로필 (1 L) 및 탄산나트륨 (aq) (1 kg, 8.1 wt%)에 부었다. 층을 혼합하여, 분리하였다. 수상을 아세트산아이스프로필 (500 mL)로 세정하고, 합한 유기물을 염수 (700 mL)로 세정하여, MgSO_4 로 건조시키고, 여과하여, 농축시켜, 분홍색을 띤 백색 고체 (57.11 g, 99%)로서의 표제 화합물을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.31 (s, 1H), 7.84 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.51 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.95 (td, J = 7.8, 3.0 Hz, 1H), 3.76 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 3.60 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 1.95 (m, J = 12.9, 7.8 Hz, 1H), 1.69 – 1.39 (m, 5H). HPLC 체류 시간: 1.938 min.

[1321]

단계 G: (3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온. 3 L 3구 둥근 바닥 플라스크에, 기계식 교반기 및 온도계를 장착하여, 단계 F의 아민 (51.61 g, 200 mmol), 단계 B의 산 (56.69 g, 260 mmol) 및 2-MeTHF (1 L)를 주입하였다. 혼합물을 거의 모든 고체가 용해될 때까지 실온에서 수분간 교반하였다. 다이아이스프로필에틸아민 (45.2 mL, 260 mmol), 이어서 바로 T3P (EtOAc 중의 50% 용액 178 mL, 300 mmol)를 첨가하였다. 27°C의 약한 발열이 관찰되었다. 반응물을 40°C로 가온시켜, 9시간 동안 교반하였다. 암갈색 반응 혼합물을 얻었다. HPLC 및 MS 분석에 따르면, 아민의 완전 전환을 나타내었다. 반응물을 1:1 포화 NH_4Cl /물 (1 L)을 첨가하여 켄칭하여, 실온으로 냉각시켰다. 층을 분리하여, 수층을 2-MeTHF (200 mL)로 1회 추출하였다. 합한 유기층을 3:1 포화 Na_2CO_3 /물 (1 L)로 세정하였다. 유기층을 염수 (1 L)로 세정하면, 에멀전이 형성되어, 투명하게 될 때까지 수시간이 걸렸다. 층을 분리하여, 유기층을 건조시켜 (MgSO_4), 점성 갈색 오일로 농축되었다. 이러한 물질을 생성물 정제를 위해 2개의 이전의 소규모의 반응물의 물질과 배합하였다. 수율 계산은 3개의 반응물에 대한 제한 아민의 합한 총량, 221.3 mmol에 기초를 두고 있다. 합한 조생성물을 먼저 플래시 크로마토그래피로 분석하였다 (1.5 kg 실리카 겔 카트리지, 50% EtOAc/hex 내지 100% EtOAc의 초기 선형 구배 용리, 이어서 20% THF/EtOAc 및 40% THF/EtOAc로 용리, 400 mL/min, CH_2Cl_2 용액으로서 로딩된 물질). 강한 자주색 밴드 및 여러 개의 작은 스폿이 생성물의 초기 분획과 공용출되었다. 후반의 덜 착색된 생성물 함유 분획의 4분의 3인 부분을 합해, 걸쭉한 레드-오렌지색 시럽 (83 g)으로 농축시켰다. 이러한 물질을 46°C에서 30분간 아세토니트릴 (1.1 L) 중의 활성탄 (17 g)으로 처리하였다. 활성탄을 셀라이트 패드를 통해 진공 여과에 의해 제거하고, 필터 케이크를 따뜻한 아세토니트릴 (500 mL)로 세정하여, 담황색 용액을 얻었다. 용매를 진공 중에서 제거하여, 황백색 폼 (~70 g)으로서의 불순한 조생성물을 얻었다. 상기 물질을 결정화하기 위해, 폼을 기계적 교반과 함

게 고온 EtOAc (175 mL, 77°C)에 용해시켰다. 헵탄을 76 내지 80°C에서 조금씩 첨가하였다. 헵탄을 300 mL 첨가하였을 때에, 고체가 서서히 침전되는 것을 관찰하였다. 총 체적 650 mL가 첨가될 때까지, 헵탄 첨가를 계속하였다. 혼합물을 5시간에 걸쳐서 실온으로 냉각시켰다. 생성물을 진공 여과에 의해 수집하고, 과잉량의 헵탄으로 세정하여, 공기 건조시켰다. 생성물은 조밀한 황백색 입상 결정 (형태 1)이었다. HPLC 분석에 따르면, 소량의 불순물 (0.7% 피크 면적, 2.23 min, 220 nm)을 나타내는 것으로 보였으며; 따라서, 두 번째의 결정화를 동일한 조건 하에서 행하였다. 이러한 결정화 시에, 생성물은 숨털같은 백색 침상 (형태 2)으로 재빠르게 결정화하여, 혼합물을 "동결"시켜 교반 조절을 저지하는 것으로 관찰되었다. 추가의 헵탄을 첨가하고, 스페큘러를 사용하여, 혼합물을 기계적으로 분해하고 결정성 생성물의 현탁액의 교반을 회복시켰다. 마이너 피크의 연속 관찰로 인해, 생성물은 두 번째의 결정화에서 관찰된 것과 유사한 결정화 거동과 함께 2회 이상 결정화되었다. 초기에 형태 2의 결정을 용해시키는데 더 많은 양의 EtOAc를 필요로 한다는 것에 주목하였다. 최종 생성물을 하룻밤 동안 60°C, 이어서 하룻밤 동안 80°C의 진공 오븐 (~10 torr)에서 건조시켜, 결정 형태 2 (작은 숨털같은 백색 침상)를 얻었다. 수율 = 54.46 g (54%). ¹H NMR에 의해, EtOAc 함량은 900 ppm이고, 헵탄 함량은 660 ppm이었다. 잔류 생성물 함유 크로마토그래피 분석을 농축시켜, 두 번째로 크로마토그래피로 분석하였다. 혼합된 분획을 세 번째로 크로마토그래피로 분석하였다. 생성물 분획을 농축시켜, 연한 오렌지색 품 (28.6 g)을 얻었다. 품을 따뜻한 아세토니트릴 (46°C) 중의 활성탄 (5.6 g)으로 탈색하였다. 활성탄을 셀라이트 패드를 통해 진공 여과에 의해 제거하였다. 필터 케이크를 이전과 같이, 따뜻한 아세토니트릴로 세정하여, 여과액을 농축시켜, EtOAc/헵탄으로 결정화하였다. 이러한 배치를 사용하여, 결정 형태 2를 초기 결정화 시에 생성시켰다. 생성물을 진공 여과에 의해 수집하고, 과잉량의 헵탄으로 세정하여, 하룻밤 동안 50°C의 진공 오븐 (~10 torr)에서 건조시켰다. 수율 = 23.69 g (23%). ¹H NMR에 의해, EtOAc 함량은 3500 ppm이고, 헵탄 함량은 600 ppm이었다. 2개의 배치의 합한 총 수율 = 78.15 g (77%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 주 회전 이성질체 (90%) δ 8.87 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 8.35 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.42 – 7.34 (m, 2H), 7.24 – 7.18 (m, 2H), 4.72 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.37 (td, *J* = 8.8, 3.7 Hz, 1H), 4.07 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 2.15 (dd, *J* = 12.8, 8.1 Hz, 1H), 2.09 – 1.98 (m, 1H), 1.97 – 1.84 (m, 1H), 1.76 – 1.58 (m, 1H), 1.56 – 1.44 (m, 2H). 부 회전 이성질체 (10%) 다만, 고유 피크 δ 8.76 (d, *J* = 4.88 Hz, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.50 – 7.44 (m, 1H), 7.33 – 7.27 (m, 2H), 6.21 (m, 1H), 4.59 (bd, *J* = 4.1 Hz, 1H), 4.20 – 4.13 (m, 2H).

[1322] 실시예 239: (2-에톡시나프탈렌-1-일)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄올.

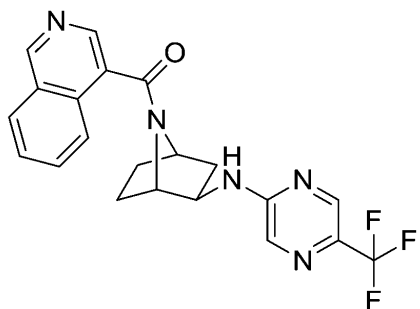


[1323]

[1324] 중간체 A-1 대신에 2-에톡시-1-나프토산을 사용하여, 실시예 181과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) C₂₄H₂₃F₃N₄O₂에 대한 질량 계산치, 456.2; m/z 실측치 457.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (CDCl₃): 8.39 – 8.31 (m, 0.3H), 8.18 (s, 0.5H), 8.08 – 7.98 (m, 0.3H), 7.96 – 7.67 (m, 3.6H), 7.57 – 7.32 (m, 2H), 7.31 – 7.16 (m, 1.3H), 7.10 – 7.04 (m, 0.2H), 6.34 (d, *J* = 9.1 Hz, 0.5H), 5.90 – 5.75 (m, 0.3H), 5.17 – 4.95 (m, 1H), 4.70 (d, *J* = 7.1 Hz, 0.2H), 4.49 – 4.07 (m, 2.7H), 3.90 (td, *J* = 7.4, 2.9 Hz, 0.2H), 3.77 – 3.65 (m, 0.3H), 3.62 – 3.56 (m, 0.2H), 3.39 (d, *J* = 5.1 Hz, 0.4H), 2.30 – 1.94 (m, 2H), 1.81 – 1.47 (m, 5H), 1.47 – 1.33 (m, 2H).

[1325] 실시예 240: 아이소퀴놀린-4-일((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클

로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



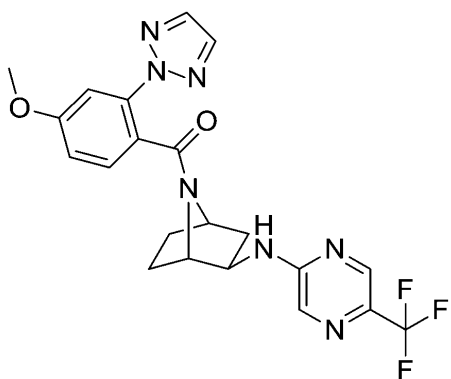
[1326]

[1327]

중간체 A-1 대신에 아이소퀴놀린-4-카르복실산을 사용하여, 실시예 181과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{21}H_{18}F_3N_5O$ 에 대한 질량 계산치, 413.2; m/z 실측치 414.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): 9.31 (s, 0.5H), 9.13 (s, 0.5H), 8.68 – 8.49 (m, 1H), 8.40 – 7.53 (m, 5.5H), 7.42 (s, 0.5H), 6.20 (s, 0.5H), 4.99 (s, 1.5H), 4.21 (s, 0.5H), 4.06 – 3.77 (m, 1.5H), 2.27 – 1.43 (m, 6H).

[1328]

실시예 241: (4-메톡시-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



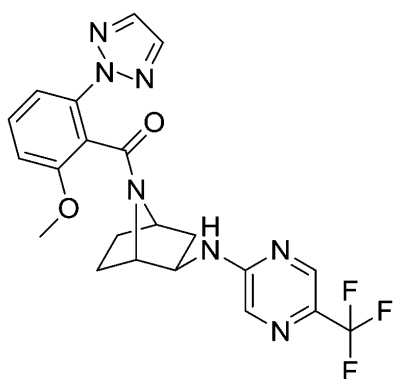
[1329]

[1330]

중간체 A-1 대신에 중간체 A-5를 사용하여, 실시예 181과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{21}H_{20}F_3N_7O_2$ 에 대한 질량 계산치, 459.2; m/z 실측치 460.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): 8.31 (s, 0.3H), 8.18 (s, 0.7H), 7.91 (s, 1.5H), 7.87 – 7.77 (m, 1H), 7.54 (s, 0.8H), 7.48 – 7.39 (m, 0.7H), 7.35 – 7.28 (m, 1.7H), 6.97 (dd, $J = 8.5, 2.5$ Hz, 0.3H), 6.87 (d, $J = 8.3$ Hz, 0.7H), 6.29 (s, 0.3H), 4.85 – 4.79 (m, 0.7H), 4.75 – 4.70 (m, 0.3H), 4.40 – 4.22 (m, 1H), 4.09 – 4.03 (m, 0.3H), 3.99 (s, 0.7H), 3.94 – 3.83 (m, 3H), 2.19 – 1.41 (m, 6H).

[1331]

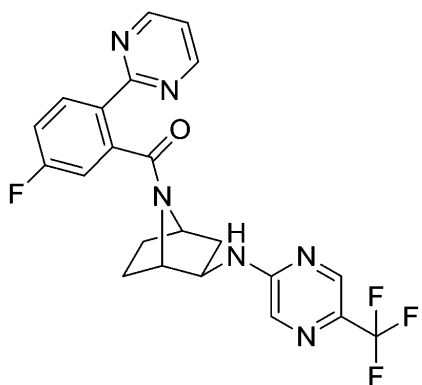
실시예 242: (2-메톡시-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



[1332]

[1333] 중간체 A-1 대신에 중간체 A-13을 사용하여, 실시예 181과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{21}H_{20}F_3N_7O_2$ 에 대한 질량 계산치, 459.2; m/z 실험치 460.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): 8.37 – 8.30 (m, 0.3H), 8.25 – 8.17 (m, 0.7H), 7.97 – 7.85 (m, 1.5H), 7.84 – 7.74 (m, 0.8H), 7.65 – 7.56 (m, 0.4H), 7.55 – 7.37 (m, 2.7H), 7.05 – 6.94 (m, 1H), 6.17 – 5.98 (m, 0.2H), 5.90 – 5.66 (m, 0.4H), 5.02 – 4.86 (m, 0.7H), 4.86 – 4.71 (m, 0.3H), 4.45 – 4.18 (m, 0.8H), 4.05 (s, 0.7H), 3.97 – 3.75 (m, 3.3H), 3.62 – 3.57 (m, 0.2H), 2.25 – 1.29 (m, 6H).

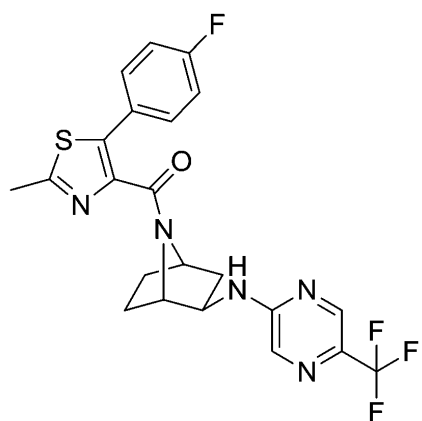
[1334] 실시예 243: (5-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



[1335]

[1336] 중간체 A-1 대신에 중간체 A-7을 사용하여, 실시예 181과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{22}H_{18}F_4N_6O$ 에 대한 질량 계산치, 458.2; m/z 실험치 459.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): 8.88 – 8.79 (m, 1.7H), 8.77 – 8.69 (m, 0.3H), 8.36 – 8.14 (m, 1.8H), 8.01 (dd, $J = 8.6, 5.4$ Hz, 1H), 7.81 (s, 0.2H), 7.42 – 7.30 – 7.02 (m, 3.8H), 6.26 (d, $J = 7.8$ Hz, 0.2H), 4.90 – 4.81 (m, 0.8H), 4.74 (d, $J = 5.2$ Hz, 0.2H), 4.42 (s, 0.8H), 4.27 (s, 0.2H), 4.12 – 3.96 (m, 1H), 2.29 – 1.39 (m, 6H).

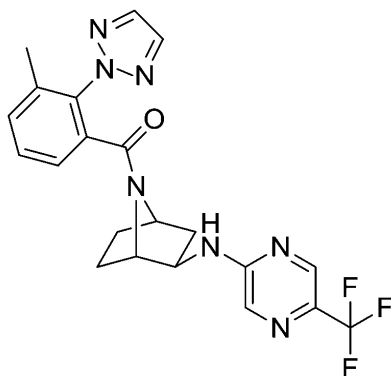
[1337] 실시예 244: (5-(4-플루오로페닐)-2-메틸티아졸-4-일)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



[1338]

[1339] 중간체 A-1 대신에 5-(4-플루오로페닐)-2-메틸티아졸-4-카르복실산을 사용하여, 실시예 181과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{22}H_{19}F_4N_5OS$ 에 대한 질량 계산치, 477.2; m/z 실험치 478.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): 8.32 – 8.20 (m, 1H), 7.95 – 7.84 (m, 1H), 7.56 – 7.40 (m, 2H), 7.15 – 7.04 (m, 2H), 6.97 – 6.77 (m, 0.8H), 6.01 – 5.88 (m, 0.2H), 4.85 (t, $J = 4.5$ Hz, 1H), 4.21 – 3.90 (m, 2H), 2.80 – 2.56 (m, 3H), 2.19 – 1.95 (m, 1.7H), 1.93 – 1.31 (m, 4.3H).

[1340] 실시예 245: (3-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



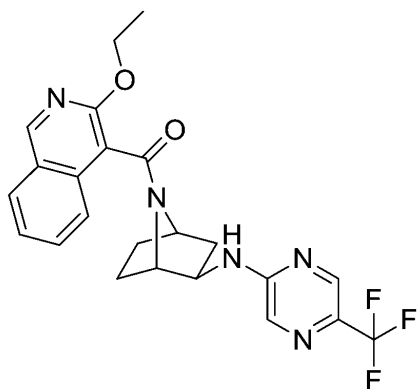
[1341]

[1342]

중간체 A-1 대신에 중간체 A-24를 사용하여, 실시예 181과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{21}H_{20}F_3N_7O$ 에 대한 질량 계산치, 443.2; m/z 실험치 444.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): 8.29 – 8.23 (m, 0.2H), 8.21 – 8.15 (m, 0.8H), 7.95 – 7.88 (m, 1.6H), 7.84 – 7.74 (m, 1.3H), 7.62 – 7.39 (m, 1.2H), 7.37 – 7.19 (m, 2.7H), 5.81 (s, 0.2H), 4.79 – 4.65 (m, 0.8H), 4.61 – 4.51 (m, 0.2H), 4.38 – 3.90 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.14 – 1.42 (m, 6H).

[1343]

실시예 246: (3-에톡시아이소퀴놀린-4-일)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



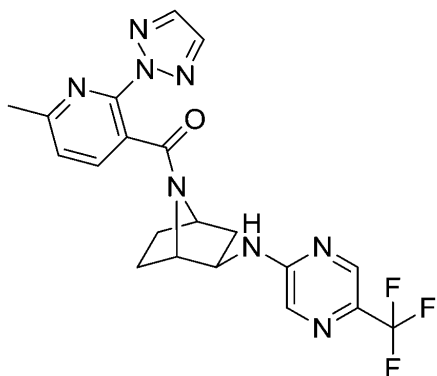
[1344]

[1345]

중간체 A-1 대신에 중간체 A-22를 사용하여, 실시예 181과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{23}H_{22}F_3N_5O_2$ 에 대한 질량 계산치, 457.2; m/z 실험치 458.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): 9.01 – 8.92 (m, 0.8H), 8.82 (s, 0.2H), 8.35 (s, 0.5H), 8.22 (s, 0.3H), 8.05 (s, 0.1H), 8.00 – 7.85 (m, 1.6H), 7.84 – 7.71 (m, 1H), 7.71 – 7.54 (m, 1.2H), 7.50 – 7.39 (m, 0.8H), 7.39 – 7.31 (m, 0.4H), 7.18 (s, 0.3H), 6.11 (s, 0.1H), 5.95 (d, $J = 8.8$ Hz, 0.3H), 5.83 (d, $J = 8.0$ Hz, 0.4H), 5.15 – 5.06 (m, 0.3H), 5.06 – 4.94 (m, 0.7H), 4.92 – 4.72 (m, 0.5H), 4.68 – 4.41 (m, 1.5H), 4.40 – 4.30 (m, 0.3H), 4.24 – 4.07 (m, 0.4H), 3.89 – 3.81 (m, 0.2H), 3.81 – 3.67 (m, 0.7H), 3.51 (d, $J = 5.1$ Hz, 0.3H), 2.30 – 1.95 (m, 2.5H), 1.91 – 1.21 (m, 6.5H).

[1346]

실시예 247: (6-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



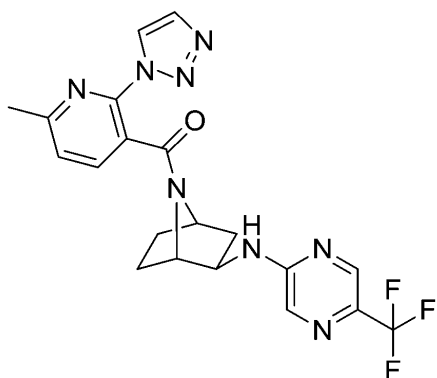
[1347]

[1348]

중간체 A-1 대신에 중간체 A-3을 사용하여, 실시예 181과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{20}H_{19}F_3N_8O$ 에 대한 질량 계산치, 444.2; m/z 실측치 445.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): 8.32 (s, 0.4H), 8.18 (s, 0.6H), 7.96 (s, 1.3H), 7.88 (d, $J = 4.6$ Hz, 1.1H), 7.79 (d, $J = 7.7$ Hz, 0.5H), 7.73 – 7.52 (m, 1.5H), 7.35 – 7.27 (m, 0.5H), 7.18 (s, 0.7H), 6.28 (s, 0.4H), 4.89 – 4.70 (m, 1H), 4.42 – 4.19 (m, 1H), 4.03 – 3.81 (m, 1H), 2.76 – 2.56 (m, 3H), 2.26 – 1.40 (m, 6H).

[1349]

실시예 248: (6-메틸-2-(1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)피리딘-3-일)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄올.



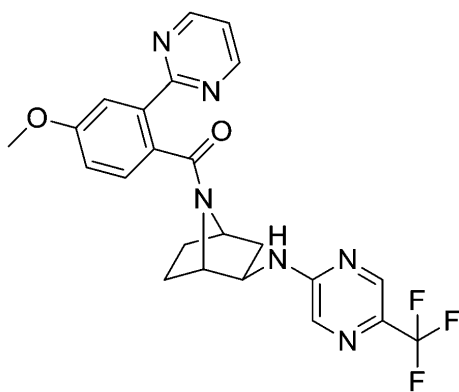
[1350]

[1351]

중간체 A-1 대신에 중간체 A-4를 사용하여, 실시예 181과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{20}H_{19}F_3N_8O$ 에 대한 질량 계산치, 444.2; m/z 실측치 445.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): 8.51 – 8.35 (m, 1.6H), 8.29 (s, 0.7H), 8.17 (s, 0.3H), 7.92 – 7.80 (m, 1H), 7.76 – 7.60 (m, 1.3H), 7.35 – 7.18 (m, 1.4H), 6.81 – 6.61 (m, 0.7H), 4.95 – 4.85 (m, 0.3H), 4.84 – 4.75 (m, 0.7H), 4.49 – 4.32 (m, 1H), 4.07 (t, $J = 4.4$ Hz, 0.7H), 3.93 (s, 0.3H), 2.70 – 2.54 (m, 3H), 2.22 (dd, $J = 13.1, 8.0$ Hz, 0.4H), 2.14 – 1.46 (m, 5.6H).

[1352]

실시예 249: (4-메톡시-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄올.



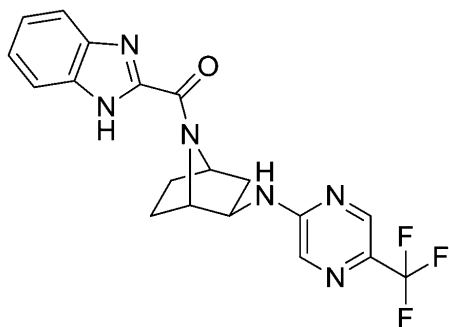
[1353]

[1354]

중간체 A-1 대신에 중간체 A-15를 사용하여, 실시예 181과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{23}H_{21}F_3N_6O_2$ 에 대한 질량 계산치, 470.2; m/z 실험치 471.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): 8.89 – 8.69 (m, 2H), 8.38 – 8.12 (m, 2H), 7.81 – 7.74 (m, 0.1H), 7.70 – 7.62 (m, 0.1H), 7.49 – 7.28 (m, 3.8H), 6.91 (dd, $J = 8.4, 2.6$ Hz, 0.9H), 6.48 – 6.39 (m, 0.1H), 4.85 – 4.77 (m, 0.9H), 4.73 – 4.67 (m, 0.1H), 4.48 – 4.34 (m, 0.9H), 4.24 (s, 0.1H), 4.09 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 3.94 – 3.79 (m, 3H), 2.18 (dd, $J = 13.0, 8.1$ Hz, 1H), 2.13 – 1.37 (m, 5H).

[1355]

실시예 250: (1H-벤조[d]이미다졸-2-일)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



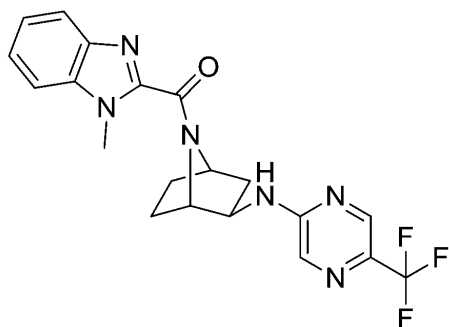
[1356]

[1357]

중간체 A-1 대신에 1H-벤조[d]이미다졸-2-카르복실산을 사용하여, 실시예 181과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{19}H_{17}F_3N_6O$ 에 대한 질량 계산치, 402.1; m/z 실험치 403.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): 8.35 – 7.61 (m, 3.5H), 7.40 – 7.13 (m, 3.5H), 6.26 – 5.75 (m, 1H), 5.06 – 4.63 (m, 1.5H), 4.27 – 3.95 (m, 1.5H), 2.86 – 2.47 (m, 1H), 2.33 – 1.45 (m, 5H).

[1358]

실시예 251: (1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



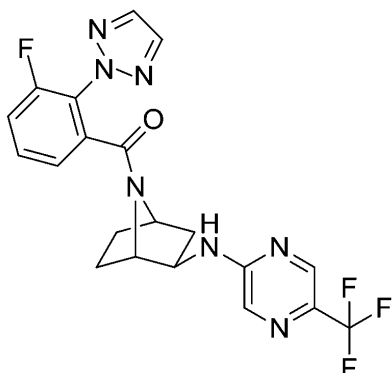
[1359]

[1360]

중간체 A-1 대신에 1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-카르복실산을 사용하여, 실시예 181과 유사하게 제조하였다.

MS (ESI) $C_{20}H_{19}F_3N_6O$ 에 대한 질량 계산치, 416.2; m/z 실측치 417.2 $[M+H]^+$.

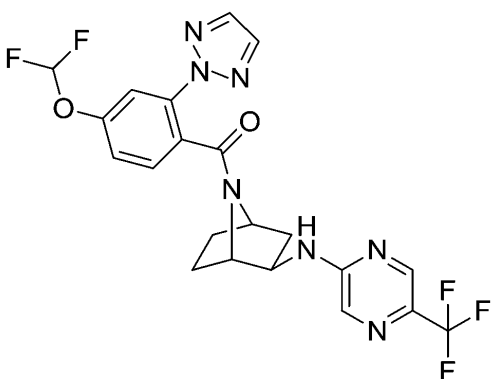
[1361] 실시예 252: (3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



[1362]

[1363] 중간체 A-1 대신에 중간체 A-16을 사용하여, 실시예 181과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{20}H_{17}F_4N_7O$ 에 대한 질량 계산치, 447.1; m/z 실측치 448.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): 8.30 (s, 0.3H), 8.19 (s, 0.7H), 7.96 – 7.75 (m, 2.8H), 7.58 – 7.49 (m, 0.3H), 7.45 – 7.11 (m, 3.7H), 5.83 (s, 0.2H), 4.80 – 4.58 (m, 1H), 4.38 – 4.25 (m, 0.8H), 4.24 – 4.13 (m, 0.2H), 4.13 – 4.04 (m, 0.2H), 3.97 (d, $J = 4.9$ Hz, 0.8H), 2.22 – 2.07 (m, 1H), 2.07 – 1.40 (m, 5H).

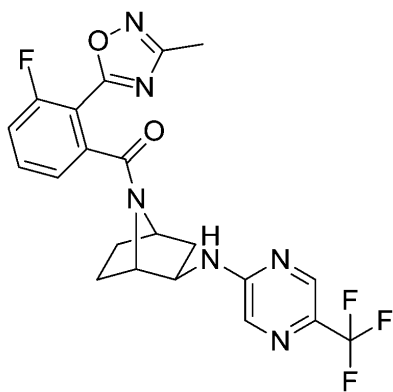
[1364] 실시예 253: (4-(다이플루오로메톡시)-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



[1365]

[1366] 중간체 A-1 대신에 중간체 A-23을 사용하여, 실시예 181과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{21}H_{18}F_5N_7O_2$ 에 대한 질량 계산치, 495.1; m/z 실측치 496.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): 8.32 (s, 0.3H), 8.19 (s, 0.7H), 7.98 – 7.81 (m, 2.4H), 7.77 (d, $J = 2.3$ Hz, 0.4H), 7.61 (d, $J = 2.4$ Hz, 0.7H), 7.58 – 7.45 (m, 1H), 7.39 (d, $J = 8.4$ Hz, 0.7H), 7.21 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 0.5H), 7.18 – 7.00 (m, 0.9H), 6.59 (td, $J = 72.6, 31.4$ Hz, 1H), 6.33 – 6.16 (m, 0.4H), 4.92 – 4.70 (m, 1H), 4.43 – 4.19 (m, 1H), 4.09 – 3.83 (m, 1H), 2.30 – 1.44 (m, 6H).

[1367] 실시예 254: (3-플루오로-2-(3-메틸-1,2,4-옥사다리아졸-5-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



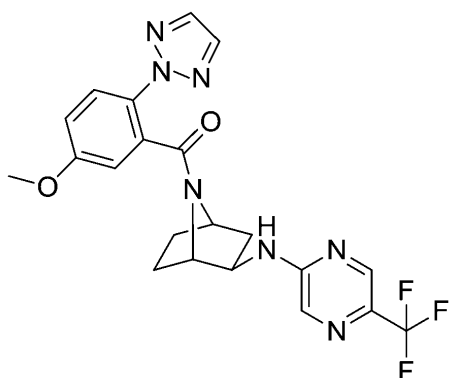
[1368]

[1369]

중간체 A-1 대신에 중간체 A-17을 사용하여, 실시예 181과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{21}H_{18}F_4N_6O_2$ 에 대한 질량 계산치, 462.1; m/z 실험치 463.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): 8.31 (s, 0.3H), 8.18 (s, 0.7H), 8.09 (s, 0.3H), 7.75 – 7.68 (m, 0.7H), 7.63 (td, $J = 8.0, 5.0$ Hz, 0.3H), 7.49 (td, $J = 7.9, 5.1$ Hz, 0.7H), 7.44 – 7.13 (m, 2.6H), 5.79 (d, $J = 8.0$ Hz, 0.4H), 4.88 – 4.67 (m, 1H), 4.40 – 4.22 (m, 1H), 4.10 – 3.88 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.28 – 1.54 (m, 6H).

[1370]

실시예 255: (5-메톡시-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



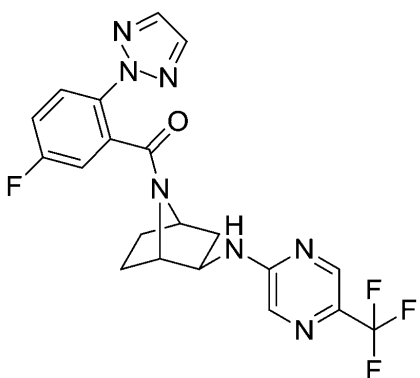
[1371]

[1372]

중간체 A-1 대신에 중간체 A-18을 사용하여, 실시예 181과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{21}H_{20}F_3N_7O_2$ 에 대한 질량 계산치, 459.2; m/z 실험치 460.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): 8.32 (s, 0.3H), 8.19 (s, 0.7H), 7.96 – 7.76 (m, 2.5H), 7.74 – 7.63 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.07 (dd, $J = 8.9, 2.9$ Hz, 0.4H), 7.03 – 6.92 (m, 1H), 6.87 (d, $J = 2.9$ Hz, 0.8H), 6.17 – 6.05 (m, 0.3H), 4.89 – 4.70 (m, 1H), 4.43 – 4.19 (m, 1H), 4.10 – 3.94 (m, 1H), 3.92 – 3.75 (m, 3H), 2.25 – 1.43 (m, 6H).

[1373]

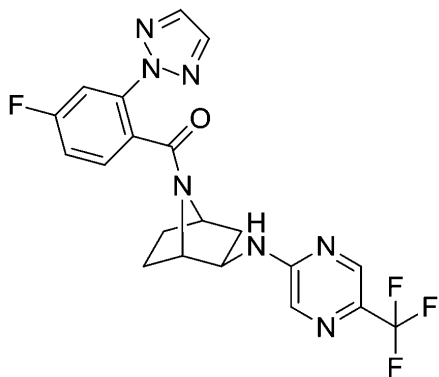
실시예 256: (5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



[1374]

[1375] 중간체 A-1 대신에 중간체 A-10을 사용하여, 실시예 181과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{20}H_{17}F_4N_7O$ 에 대한 질량 계산치, 447.2; m/z 실측치 448.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): 8.32 (s, 0.3H), 8.20 (s, 0.7H), 8.02 – 7.87 (m, 1.5H), 7.88 – 7.71 (m, 1.5H), 7.54 (s, 0.7H), 7.38 – 7.00 (m, 3H), 6.32 – 6.08 (m, 0.3H), 4.92 – 4.68 (m, 1H), 4.46 – 4.20 (m, 1H), 4.12 – 3.88 (m, 1H), 2.28 – 1.39 (m, 6H).

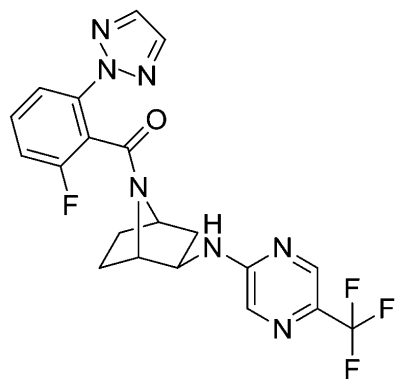
[1376] 실시예 257: (4-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



[1377]

[1378] 중간체 A-1 대신에 중간체 A-12를 사용하여, 실시예 181과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{20}H_{17}F_4N_7O$ 에 대한 질량 계산치, 447.2; m/z 실측치 448.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): 8.33 (s, 0.3H), 8.20 (s, 0.7H), 8.01 – 7.79 (m, 2.4H), 7.73 (dd, $J = 9.4, 2.6$ Hz, 0.4H), 7.63 – 7.44 (m, 1.7H), 7.38 (dd, $J = 8.5, 5.7$ Hz, 0.7H), 7.21 – 6.94 (m, 1.4H), 6.20 (d, $J = 8.5$ Hz, 0.4H), 4.91 – 4.73 (m, 1H), 4.46 – 4.17 (m, 1H), 4.09 – 3.85 (m, 1H), 2.25 – 1.44 (m, 6H).

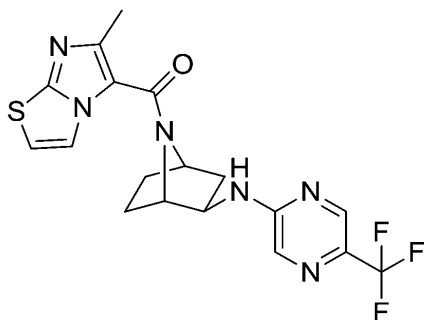
[1379] 실시예 258: (2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



[1380]

[1381] 중간체 A-1 대신에 중간체 A-11을 사용하여, 실시예 181과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{20}H_{17}F_4N_7O$ 에 대한 질량 계산치, 447.2; m/z 실측치 448.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): 8.41 – 8.29 (m, 0.3H), 8.20 (s, 0.7H), 8.01 – 7.60 (m, 3H), 7.60 – 7.11 (m, 3.2H), 7.03 – 6.89 (m, 0.2H), 6.20 – 6.06 (m, 0.2H), 5.45 – 5.34 (m, 0.2H), 5.16 – 5.04 (m, 0.2H), 4.99 – 4.75 (m, 1H), 4.49 – 4.16 (m, 1H), 4.13 – 4.00 (m, 0.3H), 3.88 (d, $J = 5.2$ Hz, 0.5H), 3.69 (d, $J = 5.1$ Hz, 0.2H), 2.33 – 1.36 (m, 6H).

[1382] 실시예 259: (6-메틸이미다조[2,1-b]티아졸-5-일)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



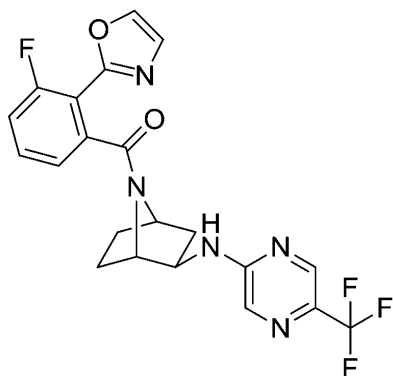
[1383]

[1384]

중간체 A-1 대신에 6-메틸이미다조[2,1-b]티아졸-5-카르복실산을 사용하여, 실시예 181과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{18}H_{17}F_3N_6OS$ 에 대한 질량 계산치, 422.2; m/z 실측치 423.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): 8.26 (s, 1H), 7.91 – 7.75 (m, 2H), 6.96 – 6.80 (m, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.58 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.42 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.21 – 4.05 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.25 (dd, J = 13.2, 7.5 Hz, 1H), 2.10 – 1.88 (m, 2H), 1.73 – 1.54 (m, 3H).

[1385]

실시예 260: (3-플루오로-2-(옥사졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



[1386]

[1387]

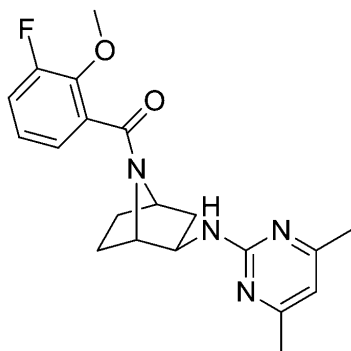
단계 A: (3-플루오로-2-요오도페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온. 중간체 A-2 대신에 3-플루오로-2-요오도벤조산을 사용하여, 실시예 238과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{18}H_{15}F_4IN_4O$ 에 대한 질량 계산치, 506.0; m/z 실측치 507.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): 8.27 – 8.14 (m, 1H), 8.10 – 7.81 (m, 1H), 7.48 – 7.32 (m, 0.5H), 7.23 – 6.83 (m, 2.5H), 6.66 – 5.98 (m, 1H), 4.94 – 4.69 (m, 1H), 4.31 – 4.14 (m, 0.5H), 4.08 – 3.90 (m, 0.5H), 3.90 – 3.75 (m, 0.5H), 3.72 – 3.44 (m, 0.5H), 2.27 – 1.41 (m, 6H).

[1388]

단계 B: (3-플루오로-2-(옥사졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온. 단계 A의 표제 화합물 (35 mg) 및 2-(트라이부틸스탄닐)옥사졸 (17 μ L)을 DME (1 mL)에 용해시켰다. CuI (1 mg) 및 $Pd(PPh_3)_4$ (4 mg)를 첨가할 때에, 용액을 N_2 로 탈가스하였다. 반응물을 3시간 동안 120°C로 가열하였다. CuI 및 $Pd(PPh_3)_4$ 를 첨가하고, 반응물을 N_2 로 퍼징하였다. 가열을 하룻밤 동안 연속하였다. 반응물을 실온으로 냉각시켜, 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 분취용 HPLC로 정제하여, 표제 화합물 (12 mg, 39%)을 얻었다. MS (ESI) $C_{21}H_{17}F_4N_5O_2$ 에 대한 질량 계산치, 447.1; m/z 실측치 448.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): 8.34 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.98 – 7.78 (m, 1H), 7.69 (s, 0.8H), 7.60 – 7.06 (m, 4H), 6.80 – 6.61 (m, 0.2H), 4.92 – 4.66 (m, 1H), 4.46 – 4.23 (m, 1H), 4.06 – 3.80 (m, 1H), 2.36 – 1.51 (m, 6H).

[1389]

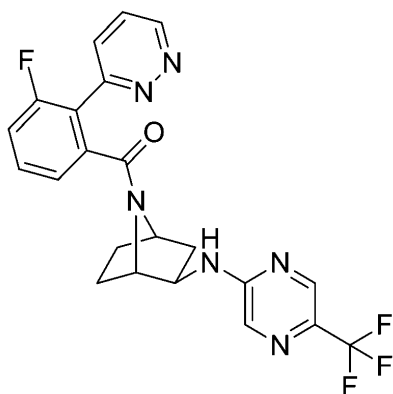
실시예 261: (2-((4,6-다이메틸피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-플루오로-2-메톡시페닐)메탄온.



[1390]

[1391]

실시예 262: (3-플루오로-2-(피리다진-3-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



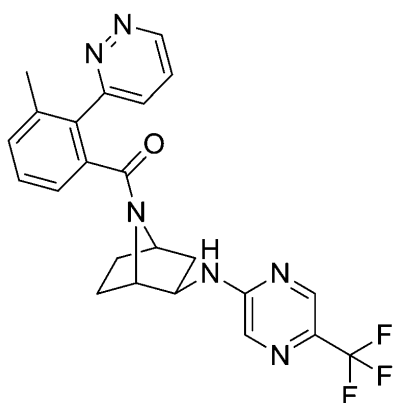
[1392]

[1393]

2-(트라이부틸스탄닐)옥사졸 대신에 3-(트라이부틸스탄닐)피리다진을 사용하여, 실시예 260과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{22}H_{18}F_4N_6O$ 에 대한 질량 계산치, 458.1; m/z 실험치 459.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) 9.25 – 9.14 (m, 1H), 8.50 (s, 0.5H), 8.28 (s, 0.8H), 8.17 (s, 0.5H), 7.97 – 7.80 (m, 1.5H), 7.72 – 7.59 (m, 1H), 7.55 – 7.41 (m, 1H), 7.34 – 7.18 (m, 2.2H), 6.96 (d, $J = 8.1$ Hz, 0.5H), 4.79 – 4.72 (m, 0.55H), 4.71 – 4.64 (m, 0.45H), 4.53 – 4.43 (m, 0.6H), 4.38 – 4.28 (m, 0.45H), 4.18 (s, 0.4H), 4.13 – 4.05 (m, 0.55H), 2.30 – 1.47 (m, 6H).

[1394]

실시예 263: (3-메틸-2-(피리다진-3-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



[1395]

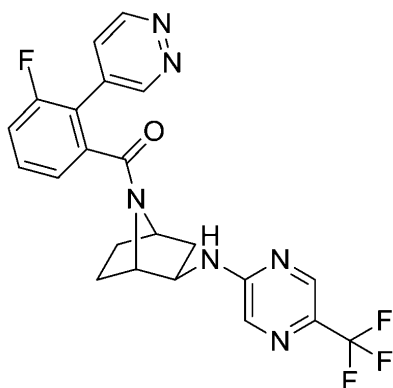
[1396]

단계 A: (2-요오도-3-메틸페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온. 중간체 A-2 대신에 2-요오도-3-메틸벤조산을 사용하여, 실시예 238과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{19}H_{18}F_3IN_4O$ 에 대한 질량 계산치, 502.0; m/z 실험치 503.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) 8.26 – 8.03 (m, 1.4H), 7.88 – 6.60 (m, 4.6H), 4.93 – 4.58 (m, 1H), 4.32 – 4.15 (m,

0.4H), 3.92 (s, 0.4H), 3.86 – 3.76 (m, 0.6H), 3.57 (s, 0.6H), 2.51 (s, 1.4H), 2.40 (s, 1.6H), 2.21 – 0.66 (m, 6H).

[1397] 단계 B: (3-메틸-2-(피리다진-3-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온. 2-(트라이부틸스탄닐)옥사졸 대신에 3-(트라이부틸스탄닐)피리다진을 사용하여, 실시예 260 단계 B와 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{23}H_{21}F_3N_6O$ 에 대한 질량 계산치, 454.2; m/z 실측치 455.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) 9.22 (dd, $J = 4.9, 1.7$ Hz, 0.25H), 9.19 (dd, $J = 4.8, 1.8$ Hz, 0.75H), 8.57 (s, 0.75H), 8.27 (s, 0.25H), 8.21 (s, 0.25H), 8.16 (s, 0.75H), 7.97 (s, 0.75H), 7.72 – 7.56 (m, 2H), 7.44 – 7.27 (m, 2.25H), 7.25 – 7.19 (m, 0.75H), 6.40 (d, $J = 8.0$ Hz, 0.25H), 4.68 – 4.62 (m, 0.75H), 4.59 – 4.54 (m, 0.25H), 4.39 (ddd, $J = 9.3, 8.1, 3.9$ Hz, 0.75H), 4.28 – 4.15 (m, 0.5H), 4.08 – 4.03 (m, 0.75H), 2.32 (s, 0.75H), 2.21 (s, 2.25H), 2.18 – 1.42 (m, 6H).

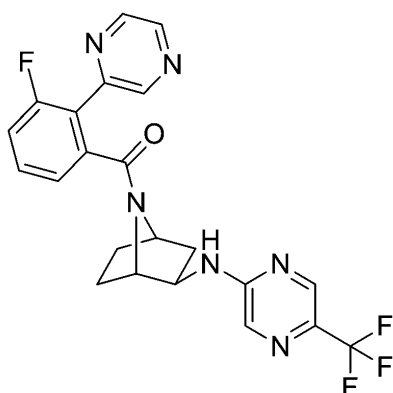
[1398] 실시예 264: (3-플루오로-2-(피리다진-4-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



[1399]

[1400] 2-(트라이부틸스탄닐)옥사졸 대신에 4-(트라이부틸스탄닐)피리다진을 사용하여, 실시예 260과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{22}H_{18}F_4N_6O$ 에 대한 질량 계산치, 458.1; m/z 실측치 459.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) 9.38 – 9.20 (m, 2H), 8.28 (s, 0.6H), 8.19 (s, 0.4H), 8.00 (s, 0.6H), 7.94 (s, 0.4H), 7.71 – 7.63 (m, 0.6H), 7.62 – 7.50 (m, 1H), 7.40 – 7.29 (m, 1H), 7.24 – 7.08 (m, 1.4H), 5.24 (s, 0.4H), 4.80 (s, 0.6H), 4.67 (s, 0.4H), 4.61 (d, $J = 5.3$ Hz, 0.6H), 4.02 – 3.92 (m, 0.6H), 3.85 – 3.75 (m, 0.4H), 3.70 – 3.59 (m, 1H), 1.90 – 2.07 (m, 1H), 1.84 – 0.79 (m, 5H).

[1401] 실시예 265: (3-플루오로-2-(피라진-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

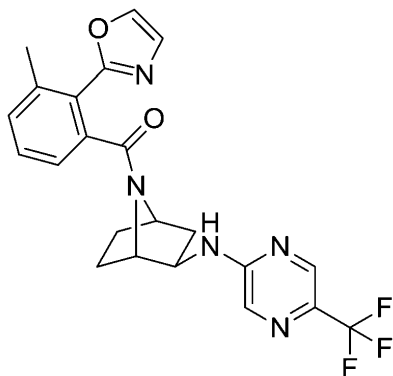


[1402]

[1403] 2-(트라이부틸스탄닐)옥사졸 대신에 2-(트라이부틸스탄닐)피라진을 사용하여, 실시예 260과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{22}H_{18}F_4N_6O$ 에 대한 질량 계산치, 458.1; m/z 실측치 459.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) 8.99 – 8.94 (m, 1H), 8.69 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 8.58 – 8.51 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.03 (s, 1H),

7.57 (s, 1H), 7.44 – 7.37 (m, 1H), 7.25 – 7.20 (m, 2H), 4.80 – 4.74 (m, 1H), 4.40 (td, $J = 8.6, 3.6$ Hz, 1H), 4.05 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 2.24 – 2.16 (m, 1H), 1.78 – 1.67 (m, 2H), 1.62 – 1.51 (m, 2H), 1.41 – 1.29 (m, 1H).

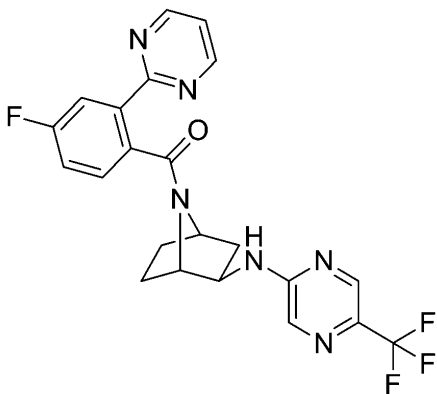
[1404] 실시예 266: (3-메틸-2-(옥사졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온



[1405]

[1406] 3-(트라이부틸스탄닐)피리다진 대신에 2-(트라이부틸스탄닐)옥사졸을 사용하여, 실시예 263과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{22}H_{20}F_3N_5O_2$ 에 대한 질량 계산치, 443.2; m/z 실측치 444.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) 8.57 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.88 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.33 – 7.23 (m, 3H), 7.20 – 7.14 (m, 1H), 4.82 – 4.75 (m, 1H), 4.29 (td, $J = 8.5, 3.7$ Hz, 1H), 3.94 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.16 – 1.45 (m, 6H).

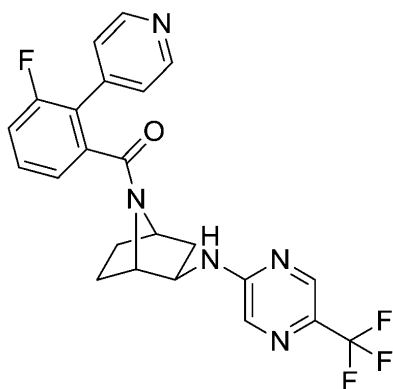
[1407] 실시예 267: (4-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온



[1408]

[1409] 중간체 A-2 대신에 중간체 A-25를 사용하여, 실시예 238과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{22}H_{18}F_4N_6O$ 에 대한 질량 계산치, 458.1; m/z 실측치 459.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) 8.89 – 8.81 (m, 1.7H), 8.80 – 8.73 (m, 0.3H), 8.33 – 7.87 (m, 2H), 7.80 (s, 0.2H), 7.74 – 7.66 (m, 0.8H), 7.56 – 7.31 (m, 2.8H), 7.21 – 7.14 (m, 0.2H), 7.14 – 7.06 (m, 0.8H), 6.58 (s, 0.2H), 4.88 – 4.78 (m, 0.8H), 4.72 (d, $J = 5.2$ Hz, 0.2H), 4.40 (s, 0.8H), 4.26 (s, 0.2H), 4.10 – 3.97 (m, 1H), 2.27 – 1.39 (m, 6H).

[1410] 실시예 268: (3-플루오로-2-(피리딘-4-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온



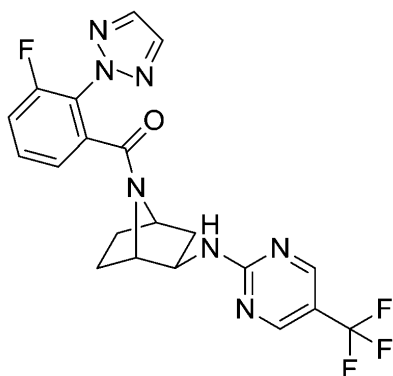
[1411]

[1412]

2-(트리부틸스탄닐)옥사졸 대신에 4-(트리부틸스탄닐)피리딘을 사용하여, 실시예 260과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{23}H_{19}F_4N_3O$ 에 대한 질량 계산치, 457.2; m/z 실측치 458.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) 8.78 – 8.61 (m, 2H), 8.28 (s, 0.6H), 8.15 (s, 0.4H), 7.87 (s, 1H), 7.72 – 7.28 (m, 4.2H), 7.23 – 7.02 (m, 1.4H), 5.49 (s, 0.4H), 4.67 – 4.60 (m, 0.4H), 4.56 (d, $J = 5.3$ Hz, 0.6H), 3.99 – 3.89 (m, 0.6H), 3.82 – 3.72 (m, 0.4H), 3.65 – 3.58 (m, 0.6H), 3.56 (d, $J = 5.4$ Hz, 0.4H), 2.00 – 0.80 (m, 6H).

[1413]

실시예 269: (3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온



[1414]

[1415]

단계 A: (1S,2R,4R)-tert-부틸 2-((5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-카르복실레이트. DMF (1.7 mL) 중의 중간체 B-5 (250 mg, 1.2 mmol) 및 K_2CO_3 (244 mg, 1.8 mmol)에, 2-클로로-5-(트리플루오로메틸)피리미딘 (258 mg, 1.4 mmol)을 첨가하였다. 17시간 동안 70°C로 가열한 후에, 혼합물을 실온으로 냉각시켜, EtOAc 및 H_2O 로 희석시켰다. 수층을 EtOAc (3X)로 추출하였다. 합한 유기물을 4% $MgSO_4$ (aq)로 세정하여, 건조시켰다 ($MgSO_4$). 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중의 0 내지 30% EtOAc)로 정제하여, 표제 화합물 (356 mg, 84%)을 얻었다. MS (ESI) $C_{16}H_{21}F_3N_4O_2$ 에 대한 질량 계산치, 358.2; m/z 실측치 359.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) 8.58 – 8.37 (m, 2H), 5.70 (s, 1H), 4.30 (s, 1H), 1.78 – 1.68 (m, 1H), 4.25 – 4.17 (m, 1H), 1.89 – 1.79 (m, 1H), 4.12 – 4.03 (m, 1H), 2.03 (dd, $J = 13.1, 7.8$ Hz, 1H), 1.63 – 1.37 (m, 12H).

[1416]

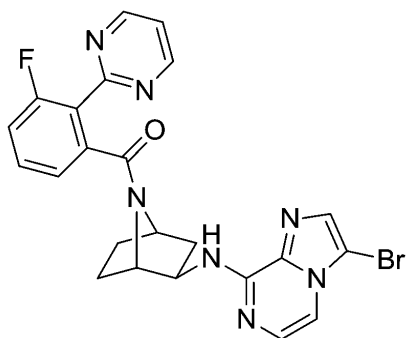
단계 B: (1S,2R,4R)-N-(5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-아민. DCM (9.7 mL) 중의 단계 A의 표제 화합물 (355 mg, 1 mmol)에, 다이옥산 (1.2 mL) 중의 4M HCl을 첨가하였다. 반응물을 하룻밤 동안 진행시킨 다음에, 농축시키고, 5% Na_2CO_3 (aq)로 중화시켜, DCM (2X)으로 추출하였다. 합한 유기물을 건조시켜 (Na_2SO_4), 단계 B의 표제 화합물을 얻어, 추가의 정제없이 사용하였다.

[1417]

단계 C: (3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온. DCM (1 mL) 중의 단계 B의 표제 화합물 (25 mg,

0.1 mmol)에, DIPEA (22 μ L, 0.13 mmol) 및 중간체 A-16 (22 mg, 0.1 mmol)을 첨가하였다. 그 다음에 T3P (DMF 중의 50% 용액, 0.17 mL, 0.29 mmol)를 적가하여, 반응물을 12시간 동안 45℃로 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후에, DCM을 첨가하여, 혼합물을 H₂O, 이어서 포화 NaHCO₃ (aq)로 세정하였다. 합한 수층을 DCM으로 추출하였다. 합한 유기층을 건조시켰다 (Na₂SO₄). 애질런트 분취용 방법 X를 사용하여 정제를 행하여, 표제 화합물 (35 mg, 80%)을 얻었다. MS (ESI): C₂₀H₁₇F₄N₇O에 대한 질량 계산치, 447.1; m/z 실측치 448.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) 8.50 (s, 0.9H), 8.41 (s, 1.1H), 8.09 (s, 0.9H), 7.95 (s, 1.1H), 7.56 – 7.47 (m, 0.5H), 7.44 – 7.32 (m, 1H), 7.33 – 7.23 (m, 1.5H), 7.20 – 7.14 (m, 0.5H), 6.18 (d, J = 8.6 Hz, 0.5H), 4.83 – 4.74 (m, 0.5H), 4.67 (d, J = 5.2 Hz, 0.5H), 4.34 – 4.19 (m, 1H), 4.11 – 4.04 (m, 0.5H), 3.99 (d, J = 4.8 Hz, 0.5H), 2.21 – 1.44 (m, 6H).

[1418] 실시예 270: ((1S,2R,4R)-2-((3-브로모이미다조[1,2-a]피라진-8-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온



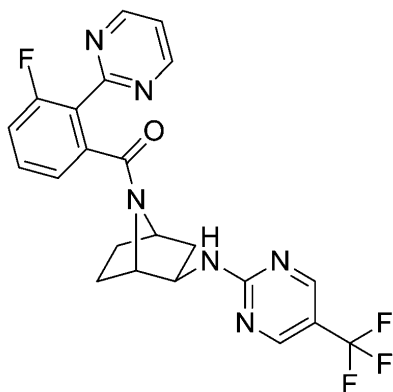
[1419]

[1420] 단계 A: (1S,2R,4R)-tert-부틸 2-((3-브로모이미다조[1,2-a]피라진-8-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-카르복실레이트. 2-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘 대신에 3-브로모-8-클로로이미다조[1,2-a]피라진을 사용하여, 실시예 269 단계 A와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): C₁₇H₂₂BrN₅O₂에 대한 질량 계산치, 407.1; m/z 실측치 408.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) 7.45 (s, 1H), 7.43 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.37 – 4.27 (m, 2H), 4.27 – 4.21 (m, 1H), 2.08 (dd, J = 13.0, 7.8 Hz, 1H), 1.90 – 1.33 (m, 14H).

[1421] 단계 B: N-((1S,2R,4R)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)-3-브로모이미다조[1,2-a]피라진-8-아민. 단계 A의 표제 화합물을 사용하여, 실시예 269 단계 B와 유사하게 제조하였다.

[1422] 단계 C: ((1S,2R,4R)-2-((3-브로모이미다조[1,2-a]피라진-8-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온. 중간체 A-16 대신에 중간체 A-2를 사용하여, 실시예 269 단계 C와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): C₂₃H₁₉BrFN₇O에 대한 질량 계산치, 507.1; m/z 실측치 508.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) 8.92 (d, J = 4.9 Hz, 0.7H), 8.88 (d, J = 4.9 Hz, 1.3H), 7.53 – 7.03 (m, 7.6H), 5.82 (d, J = 7.6 Hz, 0.4H), 4.81 – 4.75 (m, 0.6H), 4.71 (d, J = 5.1 Hz, 0.4H), 4.47 – 4.37 (m, 0.6H), 4.31 – 4.22 (m, 0.4H), 4.13 – 4.07 (m, 0.6H), 4.06 – 3.99 (m, 0.4H), 2.26 – 1.36 (m, 6H).

[1423] 실시예 271: (3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온



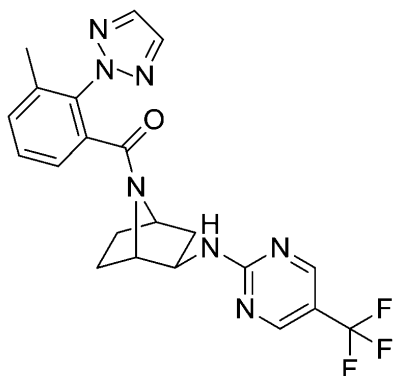
[1424]

[1425]

중간체 A-16 대신에 중간체 A-2를 사용하여, 실시예 269와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{22}H_{18}F_4N_6O$ 에 대한 질량 계산치, 458.1; m/z 실측치 459.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) 8.90 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H), 8.49 (s, 1H), 8.44 – 8.31 (m, 2H), 7.43 – 7.32 (m, 2H), 7.26 – 7.14 (m, 2H), 4.80 – 4.75 (m, 1H), 4.45 – 4.37 (m, 1H), 4.09 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 2.22 (dd, $J = 12.9, 8.0$ Hz, 1H), 2.11 – 1.51 (m, 5H).

[1426]

실시예 272: (3-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온



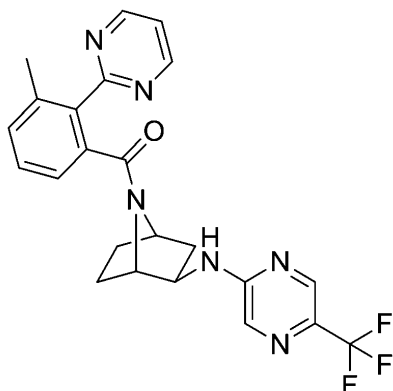
[1427]

[1428]

중간체 A-16 대신에 중간체 A-24를 사용하여, 실시예 269와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{21}H_{20}F_3N_7O$ 에 대한 질량 계산치, 443.2; m/z 실측치 444.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) 8.49 (s, 0.8H), 8.41 (s, 1.2H), 8.02 (s, 0.8H), 7.91 (s, 1.2H), 7.47 – 7.39 (m, 1H), 7.38 – 7.28 (m, 2H), 7.23 – 7.16 (m, 0.6H), 5.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 0.4H), 4.77 – 4.68 (m, 0.6H), 4.60 (d, $J = 5.1$ Hz, 0.4H), 4.29 – 4.17 (m, 1H), 4.11 – 4.03 (m, 0.4H), 3.99 (d, $J = 5.0$ Hz, 0.6H), 2.27 (s, 1.3H), 2.24 (s, 1.7H), 2.18 – 1.41 (m, 6H).

[1429]

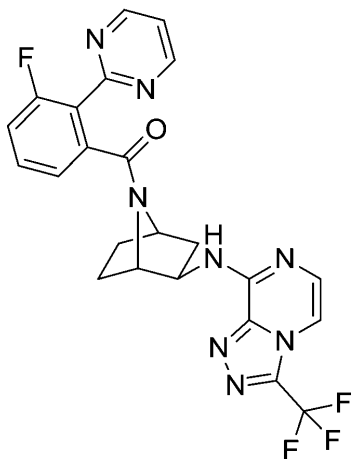
실시예 273: (3-메틸-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온



[1430]

[1431] 중간체 A-2 대신에 중간체 A-26을 사용하여, 실시예 238과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{23}H_{21}F_3N_6O$ 에 대한 질량 계산치, 454.2; m/z 실측치 455.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) 8.85 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H), 8.50 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.66 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.37 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.31 – 7.18 (m, 3H), 4.73 – 4.67 (m, 1H), 4.35 (td, $J = 8.7, 3.7$ Hz, 1H), 4.14 – 4.09 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.19 – 1.45 (m, 6H).

[1432] 실시예 274: (3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((3-(트라이플루오로메틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-8-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온



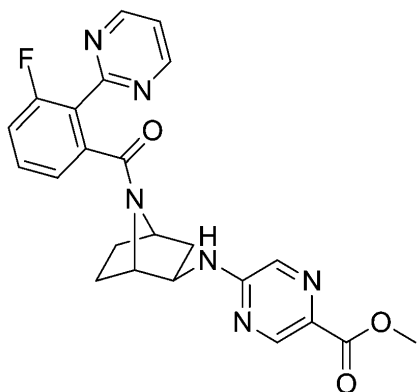
[1433]

[1434] 단계 A: (1S,2R,4R)-tert-부틸 2-((3-(트라이플루오로메틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-8-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-카르복실레이트. 2-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘 대신에 8-클로로-3-(트라이플루오로메틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진을 사용하여, 실시예 269 단계 A와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{17}H_{21}F_3N_6O_2$ 에 대한 질량 계산치, 398.2; m/z 실측치 399.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) 7.51 – 7.48 (m, 1H), 7.48 – 7.45 (m, 1H), 6.58 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.41 – 4.25 (m, 3H), 1.94 – 1.83 (m, 1H), 2.12 (dd, $J = 13.1, 7.8$ Hz, 1H), 1.83 – 1.70 (m, 2H), 1.59 – 1.52 (m, 1H), 1.50 – 1.41 (m, 10H).

[1435] 단계 B: N-((1S,2R,4R)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)-3-(트라이플루오로메틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-8-아민. 단계 A의 표제 화합물을 사용하여, 실시예 269 단계 B와 유사하게 제조하였다.

[1436] 단계 C: (3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((3-(트라이플루오로메틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-8-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온. 중간체 A-16 대신에 중간체 A-2를 사용하여, 실시예 269 단계 C와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{23}H_{18}F_4N_8O$ 에 대한 질량 계산치, 498.2; m/z 실측치 499.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) 8.99 (d, $J = 4.9$ Hz, 0.6H), 8.95 (d, $J = 5.0$ Hz, 1.4H), 8.72 (s, 0.7H), 7.55 – 7.28 (m, 4.6H), 7.21 – 7.10 (m, 1.4H), 6.18 (d, $J = 7.5$ Hz, 0.3H), 4.88 – 4.80 (m, 0.7H), 4.75 (d, $J = 5.1$ Hz, 0.3H), 4.67 (s, 0.7H), 4.33 (s, 0.3H), 4.16 – 4.06 (m, 1H), 2.27 (dd, $J = 12.7, 8.2$ Hz, 0.7H), 2.11 (dd, $J = 13.0, 8.1$ Hz, 0.3H), 2.04 – 1.41 (m, 5H).

[1437] 실시예 275: 메틸 5-(((1S,2R,4R)-7-(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)벤조일)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)아미노)피라진-2-카르복실레이트



[1438]

[1439]

단계 A: (1S,2R,4R)-tert-부틸 2-((5-(meth옥시카르보닐)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-카르복실레이트. 2-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘 대신에 메틸 5-클로로피라진-2-카르복실레이트를 사용하여, 실시예 269 단계 A와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{17}H_{24}N_4O_4$ 에 대한 질량 계산치, 348.2; m/z 실측치 349.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) 8.77 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 5.55 (s, 1H), 4.34 – 4.27 (m, 1H), 4.25 – 4.18 (m, 1H), 4.12 – 4.06 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.12 – 2.05 (m, 1H), 1.92 – 1.72 (m, 2H), 1.63 – 1.38 (m, 12H).

[1440]

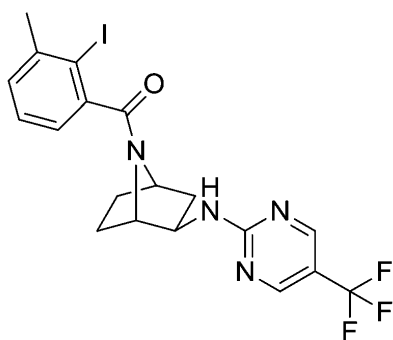
단계 B: 메틸 5-((1S,2R,4R)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일아미노)피라진-2-카르복실레이트. 단계 A의 표제 화합물을 사용하여, 실시예 269 단계 B와 유사하게 제조하였다.

[1441]

단계 C: 메틸 5-(((1S,2R,4R)-7-(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)벤조일)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)아미노)피라진-2-카르복실레이트. 중간체 A-16 대신에 중간체 A-2를 사용하여, 실시예 269 단계 C와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{23}H_{21}FN_6O_3$ 에 대한 질량 계산치, 448.2; m/z 실측치 449.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) 8.87 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 8.65 (s, 1H), 8.37 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.42 – 7.34 (m, 2H), 7.24 – 7.17 (m, 2H), 4.77 – 4.70 (m, 1H), 4.48 – 4.39 (m, 1H), 4.07 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.18 (dd, $J = 13.0, 8.1$ Hz, 1H), 2.11 – 2.00 (m, 1H), 1.97 – 1.62 (m, 3H), 1.58 – 1.48 (m, 1H).

[1442]

실시예 276: (2-요오도-3-메틸페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온



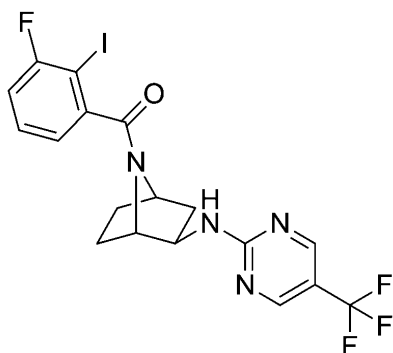
[1443]

[1444]

중간체 A-16 대신에 2-요오도-3-메틸벤조산을 사용하여, 실시예 269와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{19}H_{18}F_3IN_4O$ 에 대한 질량 계산치, 502.0; m/z 실측치 503.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) 8.59 – 8.30 (m, 2H), 7.32 – 7.22 (m, 1.4H), 7.19 – 6.96 (m, 1H), 6.93 – 6.83 (m, 0.6H), 6.02 (s, 0.5H), 5.54 (s, 0.5H), 5.01 – 4.91 (m, 0.5H), 4.84 (d, $J = 5.1$ Hz, 0.5H), 4.28 (s, 0.5H), 4.02 (s, 0.5H), 3.84 – 3.66 (m, 1H), 2.50 (s, 1.5H), 2.43 (s, 1.5H), 2.24 – 1.39 (m, 6H).

[1445]

실시예 277: (3-플루오로-2-요오도페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온



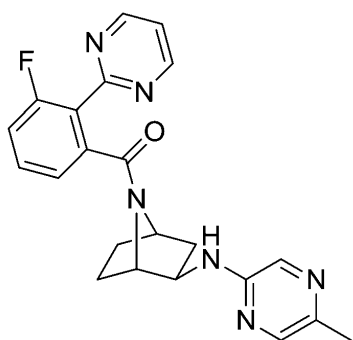
[1446]

[1447]

중간체 A-16 대신에 3-플루오로-2-요오도벤조산을 사용하여, 실시예 269와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{18}H_{15}F_4IN_4O$ 에 대한 질량 계산치, 506.0; m/z 실측치 507.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) 8.57 – 8.33 (m, 2H), 7.42 – 7.32 (m, 0.5H), 7.16 – 7.02 (m, 1.5H), 6.99 – 6.88 (m, 1H), 5.99 (d, J = 7.6 Hz, 0.5H), 5.55 (s, 0.5H), 5.00 – 4.91 (m, 0.5H), 4.85 (d, J = 5.3 Hz, 0.5H), 4.32 – 4.24 (m, 0.5H), 4.05 – 3.97 (m, 0.5H), 3.81 – 3.71 (m, 1H), 2.22 – 1.93 (m, 2H), 1.91 – 1.43 (m, 4H).

[1448]

실시예 278: (3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-메틸피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온



[1449]

[1450]

단계 A: (1S,2R,4R)-tert-부틸 2-((5-메틸피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-카르복실레이트. 2-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘 대신에 2-클로로-5-메틸피라진을 사용하여, 실시예 279 단계 A와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{16}H_{24}N_4O_2$ 에 대한 질량 계산치, 304.2; m/z 실측치 305.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) 7.86 (s, 1H), 7.78 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.19 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 3.95 – 3.85 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.11 – 1.96 (m, 1H), 1.89 – 1.66 (m, 2H), 1.58 – 1.33 (m, 12H).

[1451]

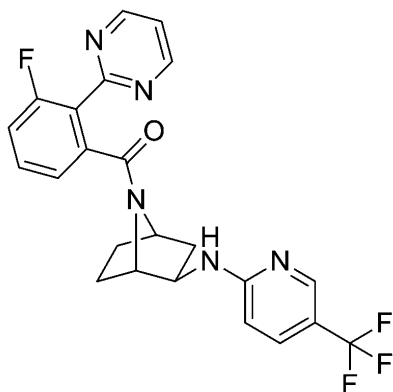
단계 B: (1S,2R,4R)-N-(5-메틸피라진-2-일)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-아민. 단계 A의 표제 화합물을 사용하여, 실시예 279 단계 B와 유사하게 제조하였다.

[1452]

단계 C: (3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-메틸피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온. 실시예 279 단계 C와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{22}H_{21}FN_6O$ 에 대한 질량 계산치, 404.2; m/z 실측치 405.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) 8.87 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.41 – 7.30 (m, 3H), 7.23 – 7.12 (m, 2H), 4.76 – 4.68 (m, 1H), 4.30 – 4.17 (m, 1H), 4.08 – 4.01 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.15 (dd, J = 12.9, 8.1 Hz, 1H), 2.07 – 1.95 (m, 1H), 1.95 – 1.84 (m, 1H), 1.74 – 1.46 (m, 3H).

[1453]

실시예 279: (3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온



[1454]

[1455]

단계 A: (1S,2R,4R)-tert-부틸 2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-카르복실레이트. 마이크로파 바이알에서, 톨루엔 (8.3 mL)을 10분간 N₂로 탈가스한 다음에, Pd(OAc)₂ (22 mg, 0.03 mmol) 및 라세미체 BINAP (21 mg, 0.03 mmol)를 첨가하여, 용액을 5분간 N₂로 탈가스하였다. 그 다음에 중간체 B-5, 2-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘 (150 mg, 0.83 mmol) 및 나트륨 tert-부톡사이드 (115 mg, 1.16 mmol)를 첨가하여, 반응 혼합물을 70℃에서 교반하였다. 15시간 후에, 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하여, 용매를 증발시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중의 0 내지 40% EtOAc)로 정제하여, 단계 A의 표제 화합물 (192 mg, 65%)을 얻었다. MS (ESI): C₁₇H₂₂F₃N₃O₂에 대한 질량 계산치, 357.2; m/z 실측치 358.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) 8.33 (s, 1H), 7.61 – 7.49 (m, 1H), 6.35 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.06 (s, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.20 (s, 1H), 4.03 – 3.91 (m, 1H), 2.04 (dd, J = 13.0, 7.6 Hz, 1H), 1.89 – 1.79 (m, 1H), 1.79 – 1.71 (m, 1H), 1.59 – 1.37 (m, 12H).

[1456]

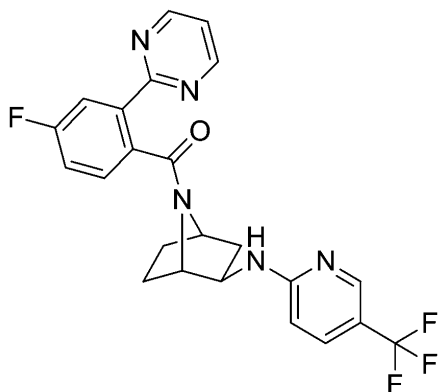
단계 B: (1S,2R,4R)-N-(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-아민. DCM (8.7 mL) 중의 단계 A의 표제 화합물 (319 mg, 0.89 mmol)에, 다이옥산 (1.1 mL) 중의 4M HCl을 첨가하였다. 반응물을 하룻밤 동안 진행시킨 다음에, 농축시키고, 5% Na₂CO₃ (aq)로 중화시켜, DCM (2X)으로 추출하였다. 합한 유기물을 건조시켜 (Na₂SO₄), 단계 B의 표제 화합물을 얻어, 추가의 정제없이 사용하였다.

[1457]

단계 C: (3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄올. DCM (3.9 mL) 중의 단계 B의 표제 화합물 (100 mg, 0.39 mmol)에, DIPEA (87 μL, 0.51 mmol) 및 중간체 A-2 (100 mg, 0.43 mmol)을 첨가하였다. 그 다음에 T3P (DMF 중의 50% 용액, 0.7 mL, 1.16 mmol)를 적가하여, 반응물을 12시간 동안 45℃로 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후에, DCM을 첨가하여, 혼합물을 H₂O, 이어서 포화 NaHCO₃ (aq)로 세정하였다. 합한 수층을 DCM으로 추출하였다. 합한 유기층을 건조시켰다 (Na₂SO₄). 애질런트 분취용 방법 X를 사용하여 정제를 행하여, 표제 화합물 (61 mg, 34%)을 얻었다. MS (ESI): C₂₃H₁₉F₄N₅O에 대한 질량 계산치, 457.2; m/z 실측치 458.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) 8.88 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.22 (s, 1H), 7.67 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.43 – 7.28 (m, 3H), 7.24 – 7.12 (m, 2H), 6.19 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.76 – 4.68 (m, 1H), 4.43 – 4.32 (m, 1H), 4.08 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 2.16 (dd, J = 12.9, 8.1 Hz, 1H), 2.08 – 1.83 (m, 2H), 1.77 – 1.38 (m, 3H).

[1458]

실시예 280: (4-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄올



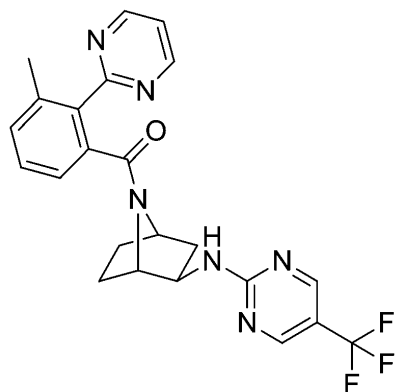
[1459]

[1460]

중간체 A-2 대신에 중간체 A-25를 사용하여, 실시예 279와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{23}H_{19}F_4N_5O$ 에 대한 질량 계산치, 457.2; m/z 실험치 458.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) 8.89 – 8.76 (m, 2H), 8.36 (s, 0.2H), 8.26 – 8.19 (m, 0.8H), 8.05 – 7.91 (m, 0.4H), 7.70 (dd, $J = 9.3, 2.7$ Hz, 0.6H), 7.60 – 7.53 (m, 0.3H), 7.48 – 7.40 (m, 0.3H), 7.40 – 7.28 (m, 2.6H), 7.25 – 6.99 (m, 1.6H), 6.36 (d, $J = 8.7$ Hz, 0.2H), 5.96 (d, $J = 8.8$ Hz, 0.8H), 5.70 (s, 0.2H), 4.87 – 4.80 (m, 0.8H), 4.73 (d, $J = 5.3$ Hz, 0.2H), 4.38 (s, 0.8H), 4.17 (s, 0.2H), 4.06 – 4.00 (m, 0.8H), 4.00 – 3.94 (m, 0.2H), 2.21 (dd, $J = 12.9, 8.0$ Hz, 0.8H), 2.12 – 1.35 (m, 5.2H).

[1461]

실시예 281: (3-메틸-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄올



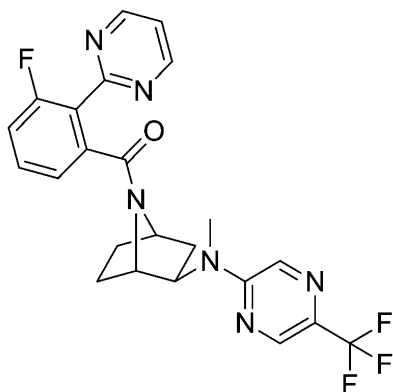
[1462]

[1463]

중간체 A-16 대신에 중간체 A-26을 사용하여, 실시예 269와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{23}H_{21}F_3N_6O$ 에 대한 질량 계산치, 454.2; m/z 실험치 455.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) 8.89 – 8.85 (m, 2H), 8.70 (s, 1H), 8.44 – 8.32 (m, 2H), 7.34 – 7.23 (m, 3H), 7.21 – 7.15 (m, 1H), 4.77 – 4.68 (m, 1H), 4.43 – 4.33 (m, 1H), 4.11 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.19 (dd, $J = 12.8, 7.9$ Hz, 1H), 2.09 – 1.99 (m, 1H), 1.94 – 1.85 (m, 1H), 1.72 – 1.48 (m, 3H).

[1464]

실시예 282: (3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-(메틸(5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄올



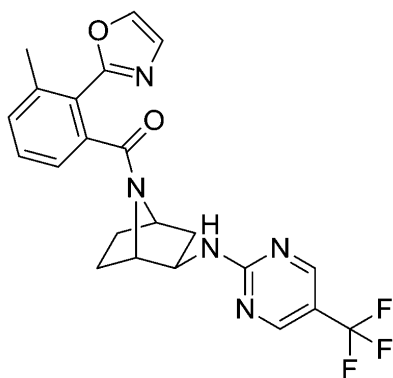
[1465]

[1466]

실시예 238의 표제 화합물 (63 mg, 0.14 mmol)을 DMF (1.4 mL)에 용해시킨 다음에, 나트륨 tert-부톡사이드 (15 mg, 0.15 mmol), 이어서 요오도메탄 (9 μ L, 0.14 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 15시간 후에, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하여, 물을 첨가하였다. 수상을 EtOAc로 2회 추출하고, 합한 유기상을 $MgSO_4$ 로 건조시켜, 여과하여, 증발시켰다. 애질런트 분취용 방법 X를 사용하여 정제를 행하여, 표제 화합물 (40 mg, 62%)을 얻었다. MS (ESI): $C_{23}H_{20}F_4N_6O$ 에 대한 질량 계산치, 472.2; m/z 실측치 473.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) 8.81 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 8.35 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.55 – 7.46 (m, 1H), 7.34 – 7.20 (m, 3H), 4.81 – 4.73 (m, 1H), 4.67 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 4.17 – 4.08 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.12 (dd, $J = 12.8, 8.3$ Hz, 1H), 1.98 – 1.44 (m, 5H).

[1467]

실시예 283: (3-메틸-2-(옥사졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온



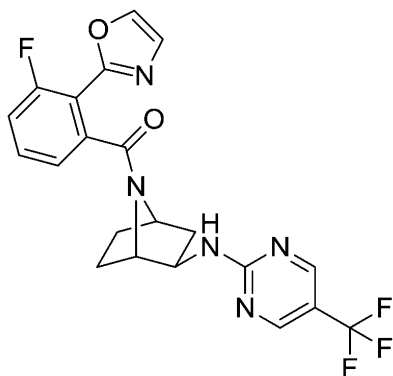
[1468]

[1469]

중간체 A-16 대신에 중간체 A-31을 사용하여, 실시예 269와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{22}H_{20}F_3N_5O_2$ 에 대한 질량 계산치, 443.2; m/z 실측치 444.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) 8.48 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.88 – 7.78 (m, 1H), 7.68 (s, 0.4H), 7.44 – 7.21 (m, 3.6H), 7.15 (dd, $J = 6.6, 2.2$ Hz, 0.6H), 7.06 – 6.97 (m, 0.4H), 4.84 – 4.78 (m, 0.6H), 4.73 – 4.67 (m, 0.4H), 4.33 (td, $J = 8.4, 3.0$ Hz, 0.4H), 4.24 (td, $J = 8.2, 3.7$ Hz, 0.6H), 4.04 – 3.98 (m, 0.4H), 3.97 – 3.89 (m, 0.6H), 2.47 (s, 1.7H), 2.37 (s, 1.3H), 2.19 – 1.41 (m, 6H).

[1470]

실시예 284: (3-플루오로-2-(옥사졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온



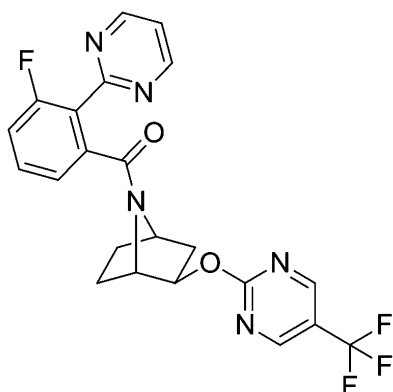
[1471]

[1472]

마이크로파 바이알에서, DME (1 mL)에 실시예 277의 표제 화합물 (30 mg, 0.06 mmol) 및 2-(트라이부틸스탄닐)옥사졸 (15 μ L, 0.07 mmol)을 용해시켰다. 용액을 5분간 N_2 로 탈가스한 다음에, CuI (1 mg, 0.0045 mmol) 및 $Pd(PPh_3)_4$ (5 mg, 0.0045 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 N_2 로 퍼징하여, 3시간 동안 145°C로 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시켜, 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 분취용 HPLC로 정제하여, 표제 화합물 (19 mg, 72%)을 얻었다. MS (ESI): $C_{21}H_{17}F_4N_5O_2$ 에 대한 질량 계산치, 447.1; m/z 실측치 448.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) 8.49 (s, 1H), 8.36 (s, 0.8H), 7.85 (s, 0.8H), 7.76 (s, 0.4H), 7.62 – 7.45 (m, 1H), 7.43 – 7.33 (m, 1H), 7.32 – 7.23 (m, 2H), 7.23 – 7.09 (m, 1H), 4.91 – 4.85 (m, 0.4H), 4.78 (d, J = 5.4 Hz, 0.6H), 4.42 (td, J = 8.6, 2.8 Hz, 0.6H), 4.28 (td, J = 8.2, 3.6 Hz, 0.4H), 4.00 – 3.95 (m, 0.6H), 3.89 (d, J = 4.4 Hz, 0.4H), 2.23 – 1.44 (m, 6H).

[1473]

실시예 285: (±)-(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)(2-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온



[1474]

[1475]

단계 A: (±)-tert-부틸 2-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-카르복실레이트: DMF (5 mL) 중의 (±)-tert-부틸 2-하이드록시-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-카르복실레이트 (엑소) (52 mg, 0.25 mol)에, 60 wt% NaH (20 mg, 0.5 mmol)를 한 번에 첨가하였다. 반응물을 5분간 80°C로 가열한 다음에, 2-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘 (89.7 mg, 0.49 mmol)을 첨가하였다. 2시간 동안 80°C로 가열한 후에, 물을 첨가하여, 혼합물을 DCM (3X)으로 추출하였다. 합한 유기물을 건조시켜 (Na_2SO_4), 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중의 0 내지 50% EtOAc)로 정제하여, 표제 화합물 (20 mg, 23%)을 얻었다. MS (ESI): $C_{16}H_{20}F_3N_3O_3$ 에 대한 질량 계산치, 359.4; m/z 실측치 260.1 $[M-Boc]^+$.

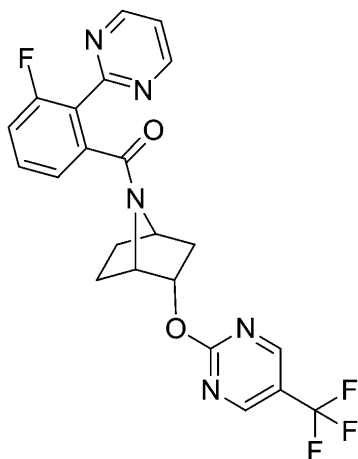
[1476]

단계 B: (±)-(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)(2-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온: DCM (2 mL) 중의 (±)-tert-부틸 2-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-카르복실레이트 (20 mg, 0.06 mmol)에, 2 mL (Et_2O 중의 2M HCl)를 첨가하여, 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜, 1시간 동안 고 진공 하에 두었다. DCM (2 mL) 중의 중간체에, 중간체 산 (A-2) (13.3 mg, 0.06 mmol), HOBt (13.7 mg, 0.101 mmol), EDCI (19.4 mg, 0.101 mmol) 및 DIPEA (26 μ L, 0.15 mmol)를 첨가하였다. 실

온에서 2시간 동안 교반한 후에, 포화 NaHCO_3 (aq.)를 첨가하여, 혼합물을 DCM (3X)으로 추출하였다. 합한 유기물을 건조시켜 (Na_2SO_4), 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중의 0 내지 100% EtOAc)로 정제하여, 표제 화합물 (9 mg, 38%)을 얻었다. MS (ESI): $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}_2$ 에 대한 질량 계산치, 459.1; m/z 실측치 460.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) 8.88 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 8.81 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 8.74 (d, $J = 12.6$ Hz, 2H), 7.63 - 7.27 (m, 3H), 7.14 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 4.99 (dt, $J = 8.3, 4.8$ Hz, 1H), 4.87 - 4.66 (m, 1H), 4.16 - 3.97 (m, 1H), 2.07 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 1.91 (d, $J = 32.9$ Hz, 1H), 1.85 - 1.68 (m, 2H), 1.66 - 1.60 (m, 1H), 1.51 (dd, $J = 7.9, 4.8$ Hz, 1H).

[1477]

실시예 286: (±)-(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)(2-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온



[1478]

[1479]

단계 A: (±)-tert-부틸 2-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-카르복실레이트: DMF (8 mL) 중의 (±)-tert-부틸 2-하이드록시-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-카르복실레이트 (엔도) (150 mg, 0.703 mmol)에, 60 wt% NaH (56.3 mg, 1.41 mmol)를 한 번에 첨가하였다. 반응물을 5분간 80 °C로 가열한 다음에, 2-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘 (257 mg, 1.4 mmol)을 첨가하였다. 2시간 동안 80°C로 가열한 후에, 물을 첨가하여, 혼합물을 DCM (3X)으로 추출하였다. 합한 유기물을 건조시켜 (Na_2SO_4), 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중의 0 내지 50% EtOAc)로 정제하여, 표제 화합물 (130 mg, 51%)을 얻었다. MS (ESI): $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$ 에 대한 질량 계산치, 359.4; m/z 실측치 260.1 $[\text{M}-\text{Boc}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) 8.82 - 8.71 (m, 2H), 5.28 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.25 (s, 1H), 2.43 (dddd, $J = 13.1, 10.1, 5.2, 2.8$ Hz, 1H), 2.18 - 2.04 (m, 1H), 1.85 (dd, $J = 7.8, 3.8$ Hz, 1H), 1.69 (s, 1H), 1.59 (s, 2H), 1.47 (s, 9H).

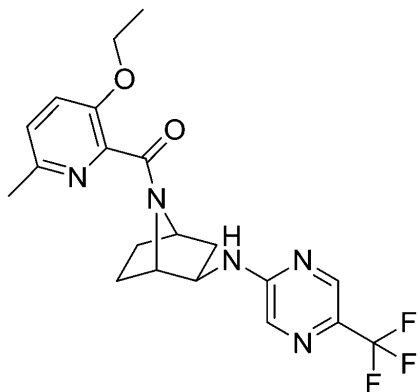
[1480]

단계 B: (3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1R,2S,4S)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온: DCM (3 mL) 중의 (±)-tert-부틸 2-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-카르복실레이트 (143 mg, 0.398 mmol)에, Et_2O 중의 2M HCl (3 mL)을 첨가하였다. 실온에서 3시간 후에, 반응 혼합물을 농축시켜, 1시간 동안 고 진공 하에 두었다. DCM (3 mL) 중의 중간체에, 카르복실산 (A-2) (95.5 mg, 0.438 mmol), HOBt (88.9 mg, 0.658 mmol), EDCI (126.1 mg, 0.658 mmol) 및 DIPEA (170 μL , 0.987 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 2시간 동안 교반한 후에, 포화 NaHCO_3 (aq.)를 첨가하여, 혼합물을 DCM (3X)으로 추출하였다. 합한 유기물을 건조시켜 (Na_2SO_4), 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중의 0 내지 100% EtOAc)로 정제하여, 표제 화합물 (78.6 mg, 47%)을 얻었다. MS (ESI): $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}_2$ 에 대한 질량 계산치, 459.1; m/z 실측치 460.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) d 8.85 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 8.76 (d, $J = 12.3$ Hz, 2H), 7.47 (dd, $J = 8.5, 5.4$ Hz, 1H), 7.29 (td, $J = 5.4, 4.9, 4.3$ Hz, 3H), 5.58 - 5.40 (m, 1H), 5.30 (s, 1H), 5.09 - 4.92 (m, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.02 (s, 1H), 2.61 - 2.39 (m, 1H), 2.32 - 2.08 (m, 1H), 1.90 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H).

[1481]

실시예 287: (3-에톡시-6-메틸피리딘-2-일)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자

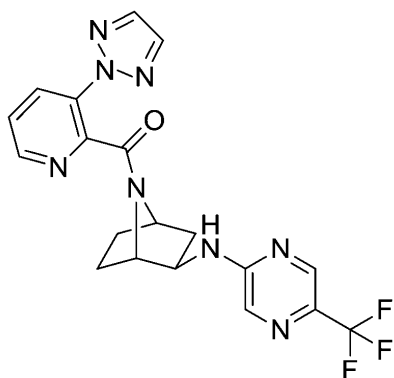
바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온



[1482]

[1483] 중간체 A-2 대신에 중간체 A-8을 사용하여, 실시예 238과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{20}H_{22}F_3N_5O_2$ 에 대한 질량 계산치, 421.2; m/z 실험치 422.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) 8.31 (s, 0.2H), 8.24 (s, 0.8H), 8.01 – 7.81 (m, 1.8H), 7.25 – 7.09 (m, 2H), 6.15 (d, $J = 8.0$ Hz, 0.2H), 5.01 – 4.93 (m, 0.8H), 4.87 – 4.80 (m, 0.2H), 4.32 – 4.24 (m, 0.2H), 4.18 – 4.02 (m, 2.8H), 3.95 (d, $J = 4.6$ Hz, 0.8H), 3.88 – 3.82 (m, 0.2H), 2.55 – 2.46 (m, 3H), 2.26 – 1.23 (m, 9H).

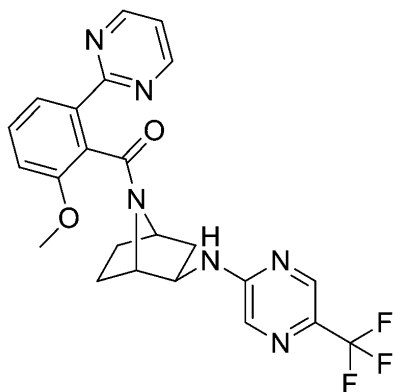
[1484] 실시예 288: (3-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온



[1485]

[1486] 중간체 A-2 대신에 중간체 A-27을 사용하여, 실시예 238과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{19}H_{17}F_3N_8O$ 에 대한 질량 계산치, 430.1; m/z 실험치 431.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) 8.65 (dd, $J = 4.7, 1.5$ Hz, 0.2H), 8.55 (dd, $J = 4.8, 1.5$ Hz, 0.8H), 8.39 – 8.32 (m, 0.4H), 8.29 – 8.18 (m, 1.6H), 7.97 – 7.86 (m, 2.2H), 7.70 (s, 0.8H), 7.56 (dd, $J = 8.3, 4.7$ Hz, 0.2H), 7.50 (dd, $J = 8.3, 4.7$ Hz, 0.8H), 7.15 (d, $J = 8.6$ Hz, 0.8H), 6.12 (d, $J = 8.6$ Hz, 0.2H), 4.97 – 4.89 (m, 0.8H), 4.82 (d, $J = 5.2$ Hz, 0.2H), 4.29 (td, $J = 7.9, 2.8$ Hz, 1H), 4.12 – 4.07 (m, 0.2H), 4.04 (d, $J = 5.0$ Hz, 0.8H), 2.27 – 1.43 (m, 6H).

[1487] 실시예 289: (2-메톡시-6-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온



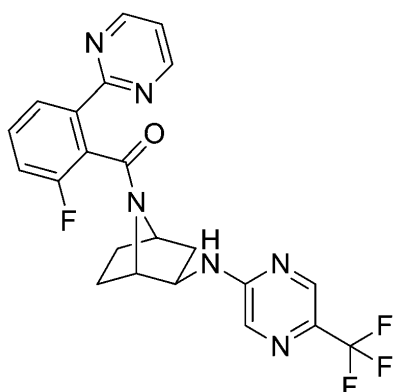
[1488]

[1489]

중간체 A-2 대신에 중간체 A-28을 사용하여, 실시예 238과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{23}H_{21}F_3N_6O_2$ 에 대한 질량 계산치, 470.2; m/z 실험치 471.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) 8.89 – 8.71 (m, 2H), 8.53 – 8.14 (m, 1.5H), 7.99 – 7.76 (m, 0.5H), 7.60 – 7.29 (m, 3.7H), 7.23 – 6.99 (m, 1H), 6.08 (d, J = 8.9 Hz, 0.2H), 5.78 (d, J = 8.5 Hz, 0.1H), 5.00 – 4.78 (m, 1H), 4.46 – 4.35 (m, 1H), 4.07 (s, 0.5H), 3.91 – 3.79 (m, 3.5H), 2.32 – 1.24 (m, 6H).

[1490]

실시예 290: (2-플루오로-6-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온



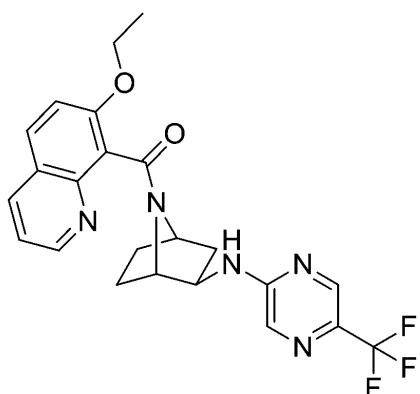
[1491]

[1492]

중간체 A-2 대신에 중간체 A-6을 사용하여, 실시예 238과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{22}H_{18}F_4N_6O$ 에 대한 질량 계산치, 458.1; m/z 실험치 459.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) 8.89 – 8.72 (m, 2H), 8.38 – 8.16 (m, 2H), 7.78 (dd, J = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 7.55 – 7.44 (m, 1H), 7.43 – 7.35 (m, 1H), 7.34 – 7.14 (m, 2H), 4.93 – 4.85 (m, 1H), 4.50 – 4.39 (m, 1H), 3.98 – 3.88 (m, 1H), 2.31 – 1.11 (m, 6H).

[1493]

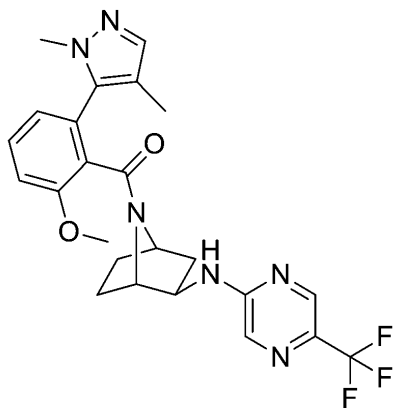
실시예 291: (7-에톡시퀴놀린-8-일)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온



[1494]

[1495] 중간체 A-2 대신에 중간체 A-29를 사용하여, 실시예 238과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{23}H_{22}F_3N_5O_2$ 에 대한 질량 계산치, 457.2 m/z 실측치 458.2 $[M+H]^+$.

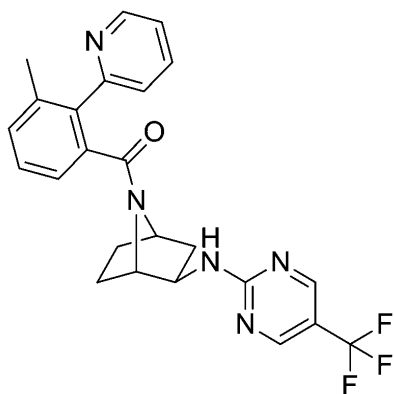
[1496] 실시예 292: (2-(1,4-다이메틸-1H-피라졸-5-일)-6-메톡시페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온



[1497]

[1498] 중간체 A-2 대신에 중간체 A-30을 사용하여, 실시예 238과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{24}H_{25}F_3N_6O_2$ 에 대한 질량 계산치, 486.2 m/z 실측치 487.2 $[M+H]^+$.

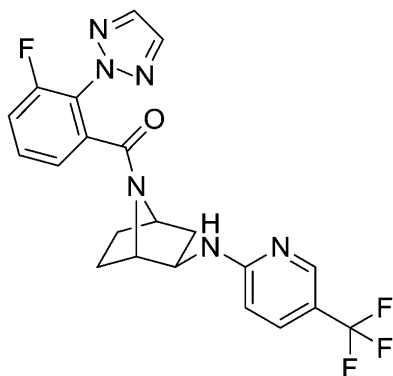
[1499] 실시예 293: (3-메틸-2-(피리딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온



[1500]

[1501] 실시예 277의 표제 화합물 대신에 실시예 276의 표제 화합물을, 2-(트라이부틸스탄닐)옥사졸 대신에 2-(트라이부틸스탄닐)피리딘을 사용하여, 실시예 284와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{24}H_{22}F_3N_5O$ 에 대한 질량 계산치, 453.2 m/z 실측치 454.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) 8.72 – 8.66 (m, 1H), 8.45 (s, 0.5H), 8.39 (s, 1.5H), 7.86 – 7.75 (m, 1H), 7.52 – 7.44 (m, 1H), 7.38 – 7.20 (m, 4.2H), 7.18 – 7.12 (m, 0.8H), 4.72 – 4.65 (m, 0.8H), 4.49 – 4.45 (m, 0.2H), 4.32 (s, 0.8H), 4.03 – 3.95 (m, 1H), 3.88 – 3.83 (m, 0.2H), 2.26 (s, 2.2H), 2.23 (s, 0.8H), 2.16 (dd, J = 12.8, 7.9 Hz, 0.8H), 1.98 – 1.08 (m, 5.2H).

[1502] 실시예 294: (3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온



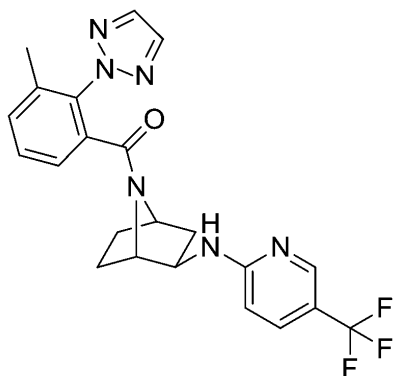
[1503]

[1504]

중간체 A-2 대신에 중간체 A-16을 사용하여, 실시예 279와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{21}H_{18}F_4N_6O$ 에 대한 질량 계산치, 446.1 m/z 실측치 447.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) 8.33 (s, 0.2H), 8.23 (s, 0.8H), 7.96 (s, 1.55H), 7.91 (s, 0.45H), 7.57 – 7.48 (m, 0.4H), 7.44 – 7.29 (m, 2H), 7.30 – 7.21 (m, 1H), 7.21 – 7.13 (m, 0.8H), 6.72 (s, 0.6H), 6.36 – 6.25 (m, 1H), 5.34 (s, 0.2H), 4.78 – 4.69 (m, 0.8H), 4.61 (d, $J = 5.2$ Hz, 0.2H), 4.28 (s, 0.8H), 4.12 (s, 0.2H), 4.05 – 3.95 (m, 1H), 2.17 – 1.41 (m, 6H).

[1505]

실시예 295: (3-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온



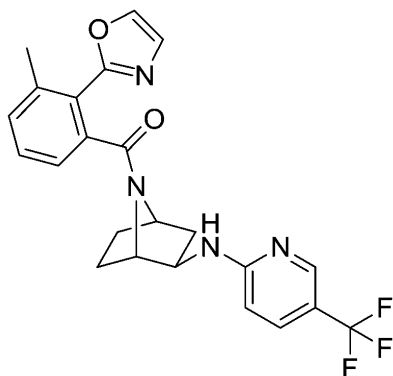
[1506]

[1507]

중간체 A-2 대신에 중간체 A-24를 사용하여, 실시예 279와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{22}H_{21}F_3N_6O$ 에 대한 질량 계산치, 442.1 m/z 실측치 443.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) 8.32 (s, 0.2H), 8.23 (s, 0.8H), 7.90 (s, 1.55H), 7.85 (s, 0.45H), 7.57 – 7.25 (m, 3.2H), 7.24 – 7.15 (m, 0.8H), 6.93 (s, 0.8H), 6.38 – 6.27 (m, 1H), 5.22 (s, 0.2H), 4.74 – 4.65 (m, 0.8H), 4.55 (d, $J = 4.7$ Hz, 0.2H), 4.28 (s, 0.8H), 4.09 (s, 0.2H), 4.03 – 3.95 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.13 – 1.38 (m, 6H).

[1508]

실시예 296: (3-메틸-2-(옥사졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온



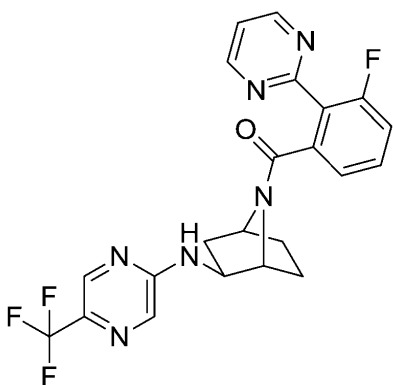
[1509]

[1510]

중간체 A-2 대신에 중간체 A-31을 사용하여, 실시예 279와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{23}H_{21}F_3N_4O_2$ 에 대한 질량 계산치, 442.2 m/z 실측치 443.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) 8.19 (s, 1H), 7.91 – 7.80 (m, 2H), 7.32 – 7.21 (m, 4H), 7.19 – 7.13 (m, 1H), 6.32 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.79 – 4.72 (m, 1H), 4.36 – 4.28 (m, 1H), 3.93 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.10 (dd, $J = 12.9, 8.1$ Hz, 1H), 2.00 – 1.85 (m, 2H), 1.76 – 1.64 (m, 2H), 1.55 – 1.46 (m, 1H).

[1511]

실시예 297: (3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1R,2S,4S)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



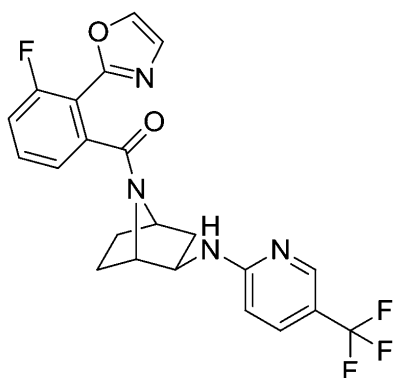
[1512]

[1513]

중간체 B-5 대신에 중간체 B-8을 사용하여, 실시예 238과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{22}H_{18}F_4N_6O$ 에 대한 질량 계산치, 458.2; m/z 실측치 459.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) 8.91 – 8.84 (m, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.65 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.44 – 7.34 (m, 2H), 7.24 – 7.16 (m, 2H), 4.77 – 4.68 (m, 1H), 4.43 – 4.33 (m, 1H), 4.07 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 2.16 (dd, $J = 13.0, 8.2$ Hz, 1H), 2.10 – 1.99 (m, 1H), 1.98 – 1.86 (m, 1H), 1.78 – 1.65 (m, 2H), 1.58 – 1.48 (m, 1H).

[1514]

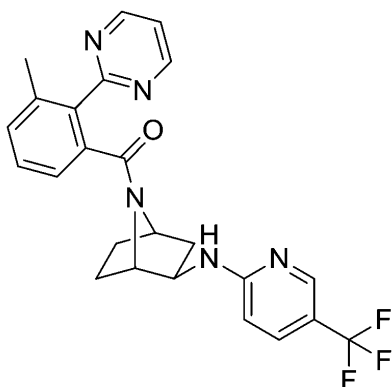
실시예 298: (3-플루오로-2-(옥사졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온



[1515]

[1516] 2-(트라이부틸스탄닐)피리딘 대신에 2-(트라이부틸스탄닐)옥사졸을 사용하여, 실시예 320과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) $C_{22}H_{18}F_4N_4O_2$ 에 대한 질량 계산치, 446.1; m/z 실측치 447.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): 8.36 (s, 0.2H), 8.23 - 8.16 (m, 0.8H), 7.90 (s, 0.8H), 7.86 (s, 0.2H), 7.70 - 7.46 (m, 1.2H), 7.43 - 7.20 (m, 2.8H), 7.19 - 7.10 (m, 1.8H), 6.39 (d, $J = 8.8$ Hz, 0.2H), 6.20 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.85 - 4.79 (m, 0.8H), 4.72 (d, $J = 5.3$ Hz, 0.2H), 4.39 - 4.31 (m, 0.8H), 4.26 (s, 0.2H), 3.95 - 3.88 (m, 1H), 2.14 (dd, $J = 12.9, 8.2$ Hz, 0.8H), 2.06 - 1.41 (m, 5.2H).

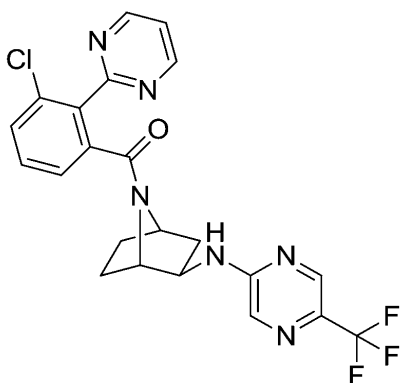
[1517] 실시예 299: (3-메틸-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온



[1518]

[1519] 중간체 A-2 대신에 중간체 A-26을 사용하여, 실시예 279와 유사하게 제조하였다. 분석 HPLC를 이너트실 ODS-3 컬럼 (3 μ m, 50 $\times$ 3 mm), 2.2 mL/min (온도 = 50°C)의 유량에서의 1.6분간에 걸친 0.05% TFA 중의 5 내지 99% ACN, 그 다음에 99% ACN에서 0.4분간 유지의 이동상을 사용한 애질런트 1100 시리즈에서 얻었다. 254 nm에서 $R_t = 1.11$ min (주 회전 이성질체). ^1H NMR (500 Mhz, $CDCl_3$, 회전 이성질체의 혼합물 (0.90:0.10)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체만 기록됨) δ 8.84 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 8.22 (s, 1H), 7.82 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.33 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.29 - 7.27 (m, 1H), 7.23 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.21 - 7.17 (m, 1H), 6.21 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.67 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.42 - 4.29 (m, 1H), 4.09 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.12 (dd, $J = 12.9, 8.1$ Hz, 1H), 2.06 - 1.97 (m, 1H), 1.93 - 1.85 (m, 1H), 1.73 - 1.65 (m, 1H), 1.61 - 1.53 (m, 1H), 1.53 - 1.45 (m, 1H).

[1520] 실시예 300: (3-클로로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온



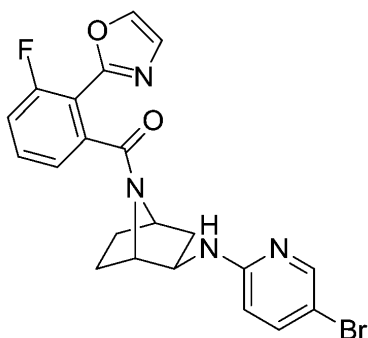
[1521]

[1522] 중간체 A-2 대신에 중간체 A-58을 사용하여, 실시예 238과 유사하게 제조하였다. 분석 HPLC를 이너트실 ODS-3 컬럼 (3 μ m, 50 $\times$ 3 mm), 2.2 mL/min (온도 = 50°C)의 유량에서의 1.6분간에 걸친 0.05% TFA 중의 5 내지 99% ACN, 그 다음에 99% ACN에서 0.4분간 유지의 이동상을 사용한 애질런트 1100 시리즈에서 얻었다. 254 nm에서 $R_t = 1.26$ min (주 회전 이성질체). ^1H NMR (500 Mhz, $CDCl_3$, 회전 이성질체의 혼합물 (0.92:0.08)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체만 기록됨) δ 8.88 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H), 8.26 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 8.18 (s,

1H), 7.74 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J = 7.2, 2.1$ Hz, 1H), 7.41 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.31 - 7.29 (m, 1H), 4.71 - 4.65 (m, 1H), 4.34 (td, $J = 8.7, 3.8$ Hz, 1H), 4.05 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 2.13 (dd, $J = 13.0, 8.1$ Hz, 1H), 2.09 - 2.00 (m, 1H), 1.96 - 1.85 (m, 1H), 1.75 - 1.66 (m, 1H), 1.61 - 1.56 (m, 1H), 1.54 - 1.46 (m, 1H).

[1523]

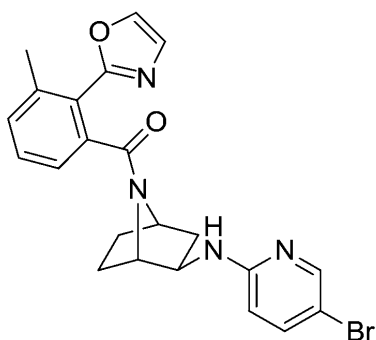
실시예 301: ((1S,2R,4R)-2-((5-브로모피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-플루오로-2-(옥사졸-2-일)페닐)메탄온



[1524]

[1525]

실시예 302: ((1S,2R,4R)-2-((5-브로모피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-메틸-2-(옥사졸-2-일)페닐)메탄온



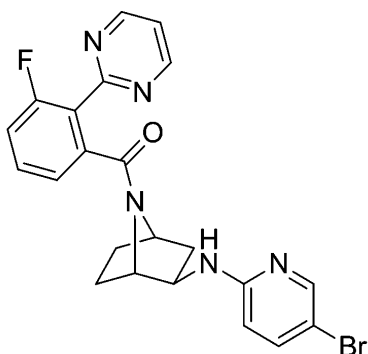
[1526]

[1527]

중간체 A-16 대신에 중간체 A-31을 사용하여, 실시예 305와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{22}H_{21}BrN_4O_2$ 에 대한 질량 계산치, 452.1; m/z 실측치, 452.9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 회전 이성질체의 혼합물로서 존재하는 화합물) δ 7.96 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.28 - 7.26 (m 시리즈, 2H), 7.25 - 7.22 (m, 1H), 7.19 (dd, $J = 8.9, 2.5$ Hz, 1H), 7.17 - 7.13 (m, 1H), 6.23 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.73 (t, $J = 4.5$ Hz, 1H), 4.24 - 4.14 (m, 1H), 3.90 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.07 (dd, $J = 12.8, 8.1$ Hz, 1H), 1.95 - 1.85 (m 시리즈, 2H), 1.70 - 1.60 (m 시리즈, 2H), 1.52 - 1.44 (m, 1H).

[1528]

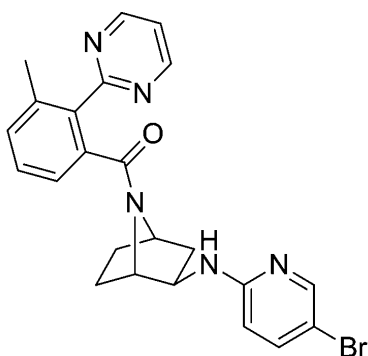
실시예 303: ((1S,2R,4R)-2-((5-브로모피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온



[1529]

[1530] 중간체 A-16 대신에 중간체 A-2를 사용하여, 실시예 305와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{22}H_{19}BrFN_5O$ 에 대한 질량 계산치, 467.1; m/z 실측치, 468.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 회전 이성질체의 혼합물 (0.87:0.13)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체만 기록됨) δ 8.87 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 8.00 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.40 - 7.31 (m 시리즈, 2H), 7.24 - 7.20 (m, 1H), 7.19 - 7.14 (m 시리즈, 2H), 6.10 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 4.70 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H), 4.28 - 4.19 (m, 1H), 4.06 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 2.13 (dd, $J = 12.9, 8.1$ Hz, 1H), 2.06 - 1.83 (m 시리즈, 2H), 1.73 - 1.46 (m 시리즈, 2H). *1H 용매 피크에 과몰함.

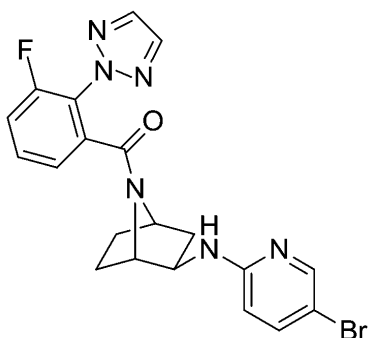
[1531] 실시예 304: ((1S,2R,4R)-2-((5-브로모피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-메틸-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온



[1532]

[1533] 중간체 A-16 대신에 중간체 A-26을 사용하여, 실시예 305와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{23}H_{22}BrN_5O$ 에 대한 질량 계산치, 463.1; m/z 실측치, 464.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 회전 이성질체의 혼합물 (0.88:0.12)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체만 기록됨) δ 8.82 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 8.00 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.31 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.28 - 7.26 (m, 1H), 7.25 - 7.16 (m, 3H), 6.12 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.69 - 4.60 (m, 1H), 4.23 - 4.17 (m, 1H), 4.06 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.09 (dd, $J = 12.8, 8.1$ Hz, 1H), 2.04 - 1.95 (m, 1H), 1.92 - 1.82 (m, 1H), 1.69 - 1.61 (m, 1H), 1.58 - 1.42 (m, 2H).

[1534] 실시예 305: ((1S,2R,4R)-2-((5-브로모피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온



[1535]

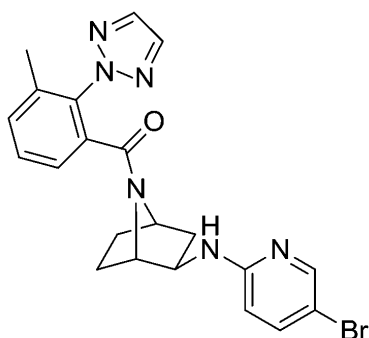
[1536] 단계 A: (1S,2R,4R)-tert-부틸 2-((5-브로모피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-카복실레이트. 마이크로파 바이알에서, 5-브로모-2-요오도피리딘 (133 mg, 0.47 mmol)을 THF (2.4 mL)에 용해시켜, 나트륨 tert-부톡사이드 (91 mg, 0.94 mmol), 이어서 Xantphos (20 mg, 0.033mmol) 및 $Pd_2(dba)_3$ (17 mg, 0.019 mmol)를 첨가하였다. 용액을 10분간 N_2 로 탈가스한 다음에, 중간체 B-5 (100 mg, 0.47 mmol)를 첨가하였다. 90°C에서 2일 후에, 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하여, 용매를 증발시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중의 0 내지 40% EtOAc)로 정제하여, 단계 A의 표제 화합물 (87 mg, 50%)을 얻었다. MS (ESI): $C_{16}H_{22}BrN_3O_2$ 에 대한 질량 계산치, 367.1; m/z 실측치, 368.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.10 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 8.8, 2.5$ Hz, 1H), 6.25 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.27 (s, 1H), 4.21 - 4.14 (m, 1H), 3.90 - 3.81 (m, 1H), 2.00 (dd, $J = 13.0, 7.6$ Hz, 1H), 1.89 - 1.66 (m, 2H),

1.57 – 1.34 (m, 12H).

[1537] 단계 B: ((1S,2R,4R)-N-(5-브로모피리딘-2-일)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-아민. 실시예 382 단계 B와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{11}H_{14}BrN_3$ 에 대한 질량 계산치, 267.0; m/z 실측치, 268.1 $[M+H]^+$.

[1538] 단계 C: ((1S,2R,4R)-2-((5-브로모피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온. 중간체 A-2 대신에 중간체 A-16을 사용하여, 실시예 382 단계 C와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{20}H_{18}BrFN_6O$ 에 대한 질량 계산치, 456.1; m/z 실측치, 457.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 회전 이성질체의 혼합물 (0.80:0.20)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체만 기록됨) δ 8.00 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.94 (s, 2H), 7.41 – 7.33 (m, 1H), 7.33 – 7.22 (m, 2H), 7.16 (dt, $J = 7.7, 1.1$ Hz, 1H), 6.20 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.77 – 4.67 (m, 1H), 4.20 – 4.10 (m, 1H), 3.97 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 2.10 (dd, $J = 13.0, 8.1$ Hz, 1H), 1.98 – 1.80 (m, 2H), 1.70 – 1.54 (m, 2H), 1.52 – 1.46 (m, 1H).

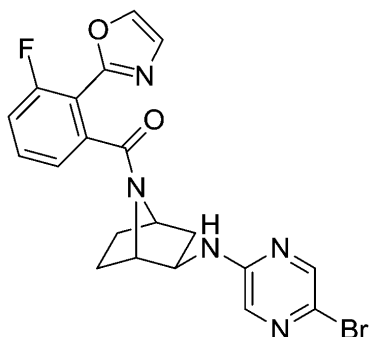
[1539] 실시예 306: ((1S,2R,4R)-2-((5-브로모피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온



[1540]

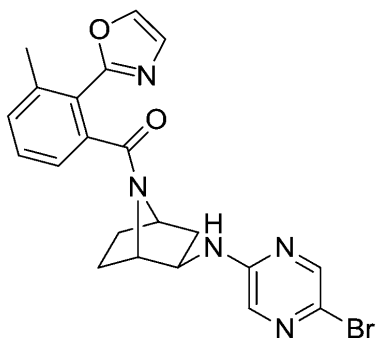
[1541] 중간체 A-16 대신에 중간체 A-24를 사용하여, 실시예 305와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{21}H_{21}BrN_6O$ 에 대한 질량 계산치, 452.1; m/z 실측치, 452.9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 회전 이성질체의 혼합물로서 존재하는 화합물) δ 8.00 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.89 (s, 2H), 7.42 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 7.36 – 7.31 (m, 1H), 7.28 – 7.24 (m 시리즈, 2H), 7.22 – 7.16 (m, 1H), 6.24 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 4.67 (t, $J = 4.7$ Hz, 1H), 4.21 – 4.06 (m, 1H), 3.95 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.07 (dd, $J = 12.9, 8.0$ Hz, 1H), 1.98 – 1.90 (m, 1H), 1.87 – 1.78 (m, 1H), 1.66 – 1.60 (m, 1H), 1.57 – 1.50 (m, 1H), 1.50 – 1.43 (m, 1H).

[1542] 실시예 307: ((1S,2R,4R)-2-((5-브로모피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-플루오로-2-(옥사졸-2-일)페닐)메탄온



[1543]

[1544] 실시예 308: ((1S,2R,4R)-2-((5-브로모피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-메틸-2-(옥사졸-2-일)페닐)메탄온



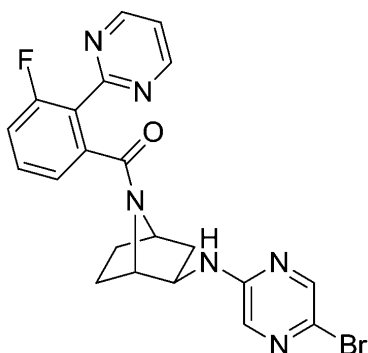
[1545]

[1546]

중간체 A-16 대신에 중간체 A-31을 사용하여, 실시예 311과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{21}H_{20}BrN_5O_2$ 에 대한 질량 계산치, 453.1; m/z 실험치, 453.9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 회전 이성질체의 혼합물로서 존재하는 화합물) δ 8.04 - 7.93 (m, 1H), 7.88 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.29 - 7.22 (m, 1H), 7.18 - 7.14 (m, 1H), 4.75 (t, $J = 4.6$ Hz, 1H), 4.17 - 4.09 (m, 1H), 3.90 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.08 (dd, $J = 12.9, 8.1$ Hz, 1H), 1.99 - 1.85 (m, 2H), 1.73 - 1.63 (m, 2H), 1.53 - 1.45 (m, 1H).

[1547]

실시예 309: ((1S,2R,4R)-2-((5-브로모피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄올



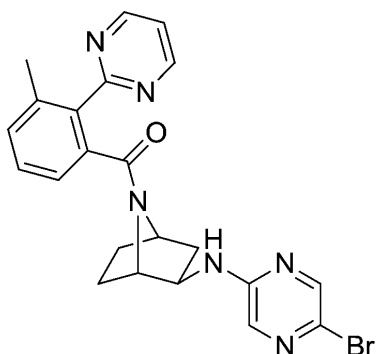
[1548]

[1549]

중간체 A-16 대신에 중간체 A-2를 사용하여, 실시예 311과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{21}H_{18}BrFN_6O$ 에 대한 질량 계산치, 468.1; m/z 실험치, 469.9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 회전 이성질체의 혼합물로서 존재하는 화합물) δ 8.86 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H), 7.94 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.40 - 7.35 (m, 2H), 7.25 - 7.20 (m, 1H), 7.19 - 7.15 (m, 1H), 4.76 - 4.66 (m, 1H), 4.27 - 4.16 (m, 1H), 4.04 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 2.14 (dd, $J = 12.9, 8.1$ Hz, 1H), 2.07 - 1.99 (m, 1H), 1.95 - 1.86 (m, 1H), 1.73 - 1.62 (m 시리즈, 2H), 1.54 - 1.47 (m, 1H).

[1550]

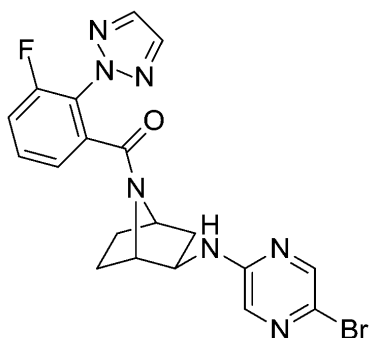
실시예 310: ((1S,2R,4R)-2-((5-브로모피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-메틸-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄올



[1551]

[1552] 중간체 A-16 대신에 중간체 A-26을 사용하여, 실시예 311과 유사하게 제조하였다. 분석 HPLC를 이너트실 ODS-3 컬럼 (3 μ m, 50 $\times$ 3 mm), 2.2 mL/min (온도 = 50°C)의 유량에서의 1.6분간에 걸친 0.05% TFA 중의 5 내지 99% ACN, 그 다음에 99% ACN에서 0.4분간 유지의 이동상을 사용한 애질런트 1100 시리즈에서 얻었다. 254 nm에서 R_t = 1.24 min (주 회전 이성질체). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 회전 이성질체의 혼합물로서 존재하는 화합물) δ 8.83 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 7.92 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 7.30 - 7.27 (m, 1H), 7.24 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.21 - 7.17 (m, 1H), 4.71 - 4.61 (m, 1H), 4.21 - 4.12 (m, 1H), 4.06 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.09 (dd, J = 12.9, 8.1 Hz, 1H), 2.06 - 1.97 (m, 1H), 1.93 - 1.84 (m, 1H), 1.66 - 1.62 (m, 1H), 1.61 - 1.54 (m, 1H), 1.51 - 1.43 (m, 1H).

[1553] 실시예 311: ((1S,2R,4R)-2-((5-브로모피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온



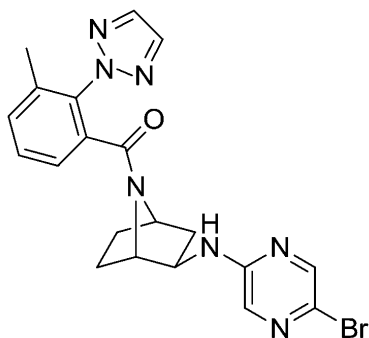
[1554]

[1555] 단계 A: (1S,2R,4R)-tert-부틸 2-((5-브로모피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-카르복실레이트. 마이크로파 바이알에서, DMSO (8 mL)에 중간체 B-5 (830 mg, 3.91 mmol)를 용해시켰다. K_2CO_3 (811 mg, 5.87 mmol), 이어서 2,5-다이브로모피라진 (1.12 g, 4.70 mmol)을 첨가하였다. 바이알을 캡핑하여, 반응 혼합물을 16시간 동안 100°C로 가열하였다. 그 다음에 물 및 EtOAc를 첨가하여, 수상을 EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기상을 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하여, 증발시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중의 0 내지 40% EtOAc)로 정제하여, 표제 화합물 (291 mg, 20%)을 얻었다. MS (ESI): $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{BrN}_4\text{O}_2$ 에 대한 질량 계산치, 368.1; m/z 실측치, 370.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.07 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.18 (s, 1H), 3.95 - 3.81 (m, 1H), 2.05 - 1.99 (m, 1H), 1.89 - 1.70 (m, 2H), 1.57 - 1.37 (m, 12H).

[1556] 단계 B: (1S,2R,4R)-N-(5-브로모피라진-2-일)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-아민. 실시예 390 단계 B와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{BrN}_4$ 에 대한 질량 계산치, 268.0; m/z 실측치, 270.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1557] 단계 C: ((1S,2R,4R)-2-((5-브로모피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온. 실시예 390 단계 C와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{BrFN}_7\text{O}$ 에 대한 질량 계산치, 457.1; m/z 실측치, 459.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 회전 이성질체의 혼합물로서 존재하는 화합물) δ 7.94 (s, 3H), 7.54 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.43 - 7.37 (m, 1H), 7.32 - 7.27 (m, 1H), 7.21 - 7.16 (m, 1H), 4.72 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.19 - 4.08 (m, 1H), 3.93 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 2.10 (dd, J = 13.2, 8.2 Hz, 1H), 1.99 - 1.79 (m 시리즈, 3H), 1.63 - 1.54 (m, 1H), 1.54 - 1.46 (m, 1H).

[1558] 실시예 312: ((1S,2R,4R)-2-((5-브로모피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온



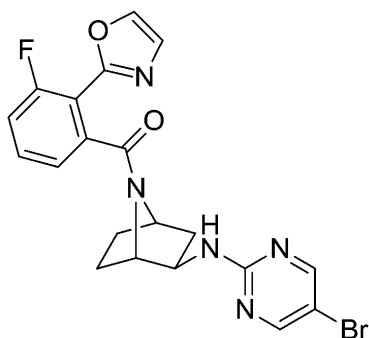
[1559]

[1560]

중간체 A-16 대신에 중간체 A-24를 사용하여, 실시예 311과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{20}H_{20}BrN_7O$ 에 대한 질량 계산치, 453.1; m/z 실측치, 453.9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 회전 이성질체의 혼합물로서 존재하는 화합물) δ 7.93 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.90 (s, 2H), 7.56 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.36 – 7.32 (m, 1H), 7.30 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.23 – 7.18 (m, 1H), 4.68 (t, $J = 4.7$ Hz, 1H), 4.14 – 4.07 (m, 1H), 3.94 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.10 – 2.04 (m, 1H), 2.00 – 1.92 (m, 1H), 1.90 – 1.80 (m, 1H), 1.64 – 1.42 (m 시리즈, 3H).

[1561]

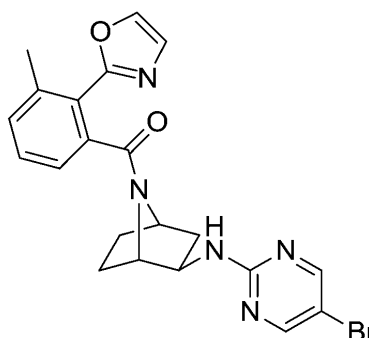
실시예 313: ((1S,2R,4R)-2-((5-브로모피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-플루오로-2-(옥사졸-2-일)페닐)메탄온



[1562]

[1563]

실시예 314: ((1S,2R,4R)-2-((5-브로모피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-메틸-2-(옥사졸-2-일)페닐)메탄온



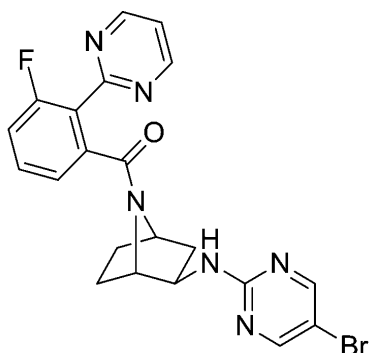
[1564]

[1565]

중간체 A-16 대신에 중간체 A-31을 사용하여, 실시예 317과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{21}H_{20}BrN_5O_2$ 에 대한 질량 계산치, 453.1; m/z 실측치, 453.9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 회전 이성질체의 혼합물 (0.55:0.45)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체만 기록됨) δ 8.16 (s, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.40 – 7.35 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.26 – 7.22 (m 시리즈, 2H), 4.80 – 4.74 (m, 1H), 4.67 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 4.11 – 4.03 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.10 (dd, $J = 12.9, 8.0$ Hz, 1H), 1.88 – 1.68 (m 시리즈, 3H), 1.61 – 1.39 (m 시리즈, 2H).

[1566]

실시예 315: ((1S,2R,4R)-2-((5-브로모피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온



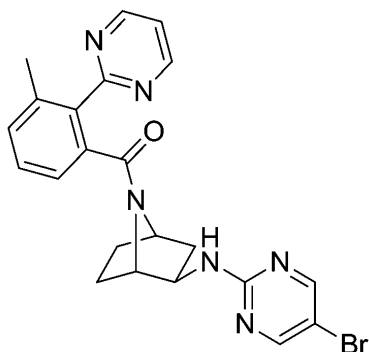
[1567]

[1568]

중간체 A-16 대신에 중간체 A-2를 사용하여, 실시예 317과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{21}H_{18}BrFN_6O$ 에 대한 질량 계산치, 468.1; m/z 실측치, 470.8 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 회전 이성질체의 혼합물 (0.80:0.20)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체만 기록됨) δ 8.88 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 8.18 (s, 2H), 7.41 - 7.35 (m, 1H), 7.32 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.25 - 7.19 (m, 1H), 7.16 (dd, $J = 7.6, 1.1$ Hz, 1H), 4.77 - 4.71 (m, 1H), 4.28 - 4.18 (m, 1H), 4.06 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 2.18 (dd, $J = 12.9, 7.9$ Hz, 1H), 2.02 - 1.79 (m, 2H), 1.56 - 1.49 (m, 1H). *2 H 물 피크에 파묻힘.

[1569]

실시예 316: ((1S,2R,4R)-2-((5-브로모피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-메틸-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온



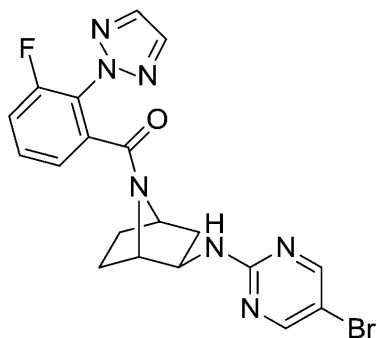
[1570]

[1571]

중간체 A-16 대신에 중간체 A-26을 사용하여, 실시예 317과 유사하게 제조하였다. 분석 HPLC를 이너트실 ODS-3 컬럼 (3 μm , 50×3 mm), 2.2 mL/min (온도 = $50^\circ C$)의 유량에서의 1.6분간에 걸친 0.05% TFA 중의 5 내지 99% ACN, 그 다음에 99% ACN에서 0.4분간 유지의 이동상을 사용한 애질런트 1100 시리즈에서 얻었다. 254 nm에서 $R_t = 0.82$ min (주 회전 이성질체). ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 회전 이성질체의 혼합물로서 존재하는 화합물) δ 8.86 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 8.19 (s, 2H), 7.34 - 7.23 (m 시리즈, 3H), 7.20 - 7.16 (m, 1H), 4.69 (t, $J = 4.6$ Hz, 1H), 4.27 - 4.17 (m, 1H), 4.10 - 4.06 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.16 (dd, $J = 12.8, 7.9$ Hz, 1H), 2.07 - 1.96 (m, 1H), 1.90 - 1.80 (m, 1H), 1.69 - 1.54 (m 시리즈, 2H), 1.54 - 1.46 (m, 1H).

[1572]

실시예 317: ((1S,2R,4R)-2-((5-브로모피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온



[1573]

[1574]

단계 A: (1S,2R,4R)-tert-부틸 2-((5-브로모피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-카르복실레이트. DMA (8.2 mL) 중의 중간체 B-5 (520 mg, 2.45 mmol)의 용액에, DIPEA (0.84 mL, 4.90 mmol), 이어서 2,5-다이브로모피리미딘 (661 mg, 2.69 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브를 사용하여 30분간 120℃로 가열한 다음에, 물 및 EtOAc로 희석하였다. 수상을 EtOAc로 2회 추출하고, 합한 유기층을 포화 NaCl 용액으로 세정하여, MgSO₄로 건조시키고, 여과하여, 증발시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중의 0 내지 40% EtOAc)로 정제하여, 표제 화합물 (651 mg, 72%)을 얻었다. MS (ESI): C₁₅H₂₁BrN₄O₂에 대한 질량 계산치, 368.1; m/z 실측치, 370.9 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.28 (s, 2H), 5.56 (s, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.23 – 4.15 (m, 1H), 3.99 – 3.91 (m, 1H), 2.03 – 1.93 (m, 1H), 1.87 – 1.63 (m, 2H), 1.62 – 1.32 (m, 12H).

[1575]

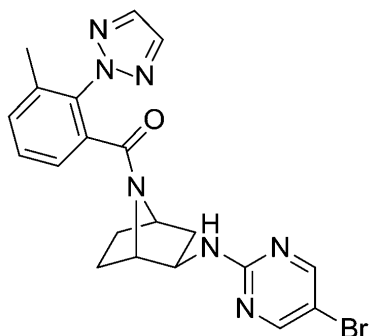
단계 B: (1S,2R,4R)-N-(5-브로모피리미딘-2-일)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-아민. DCM (11 mL) 중의 단계 A의 표제 화합물 (812 mg, 2.2 mmol)에, 다이옥산 (2.7 mL) 중의 4M HCl을 첨가하였다. 16시간 후에, 반응물을 농축시키고, 5% Na₂CO₃ (aq)로 중화시켜, DCM (2X)으로 추출하였다. 합한 유기물을 건조시켜 (Na₂SO₄), 단계 B의 표제 화합물을 얻어, 추가의 정제없이 사용하였다. MS (ESI): C₁₀H₁₃BrN₄에 대한 질량 계산치, 268.0; m/z 실측치, 270.9 [M+H]⁺.

[1576]

단계 C: ((1S,2R,4R)-2-((5-브로모피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온. DCM (1.1 mL) 중의 단계 B의 표제 화합물 (30 mg, 0.11 mmol) 및 중간체 A-16 (25 mg, 0.12 mmol)의 용액에, DIPEA (0.12 mL, 0.67 mmol), 이어서 HATU (51 mg, 0.13 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다 용매를 증발시켜, 분취용 HPLC로 정제하여, 표제 화합물 (50 mg, 98%)을 얻었다. MS (ESI): C₁₉H₁₇BrFN₇O에 대한 질량 계산치, 457.1; m/z 실측치, 459.8 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 회전 이성질체의 혼합물 (0.57:0.43)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 만 기록됨) δ 8.20 (s, 2H), 7.92 (s, 2H), 7.37 – 7.31 (m, 1H), 7.30 – 7.27 (m, 1H), 7.21 – 7.15 (m, 1H), 4.74 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.13 (td, J = 8.3, 3.2 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 2.11 (dd, J = 13.0, 8.0 Hz, 1H), 1.88 – 1.73 (m, 2H), 1.65 – 1.59 (m, 1H), 1.52 – 1.42 (m, 2H).

[1577]

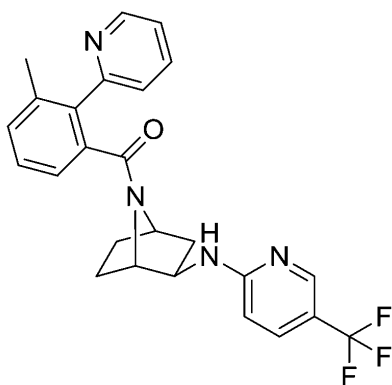
실시예 318: ((1S,2R,4R)-2-((5-브로모피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온



[1578]

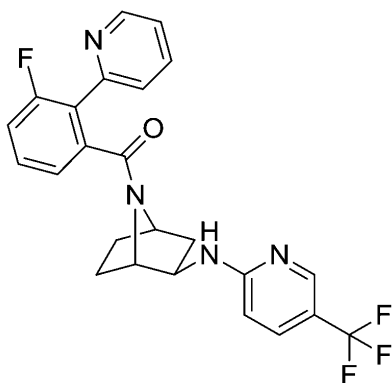
[1579] 중간체 A-16 대신에 중간체 A-24를 사용하여, 실시예 317과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{20}H_{20}BrN_7O$ 에 대한 질량 계산치, 453.1; m/z 실측치, 453.9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 회전 이성질체의 혼합물 (0.59:0.58)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체만 기록됨) δ 8.20 (s, 2H), 7.88 (s, 2H), 7.44 - 7.42 (m, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 1H), 7.22 - 7.17 (m, 1H), 4.69 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H), 4.07 (dd, $J = 8.2, 3.4$ Hz, 1H), 3.96 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.10 (dd, $J = 12.9, 8.0$ Hz, 1H), 1.93 - 1.85 (m, 1H), 1.83 - 1.74 (m, 1H), 1.64 - 1.53 (m, 2H), 1.47 - 1.42 (m, 1H).

[1580] 실시예 319: (3-메틸-2-(피리딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온



[1581]

[1582] 실시예 320: (3-플루오로-2-(피리딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온



[1583]

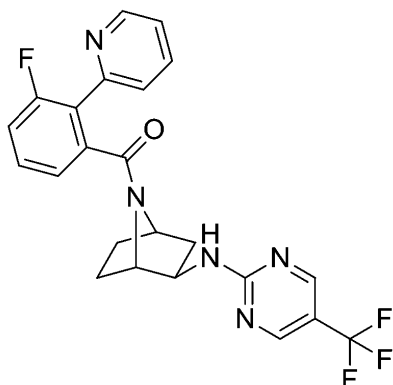
[1584] 단계 A: (3-플루오로-2-요오도페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온. 중간체 A-2 대신에 3-플루오로-2-요오도벤조산을 사용하여, 실시예 279와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{19}H_{16}F_4IN_3O$ 에 대한 질량 계산치, 505.0; m/z 실측치 506.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.35 (s, 0.5H), 8.24 (s, 0.5H), 7.60 - 7.50 (m, 1H), 7.40 - 7.33 (m, 0.6H), 7.14 - 7.02 (m, 1.4H), 6.98 - 6.92 (m, 0.5H), 6.90 (d, $J = 7.4$ Hz, 0.5H), 6.47 - 6.37 (m, 1H), 5.36 (s, 0.5H), 4.95 - 4.90 (m, 0.5H), 4.82 (d, $J = 5.4$ Hz, 0.5H), 4.76 (s, 0.5H), 4.28 - 4.20 (m, 0.5H), 3.99 (s, 0.5H), 3.80 - 3.75 (m, 0.5H), 3.73 (d, $J = 4.3$ Hz, 0.5H), 2.21 - 2.11 (m, 1H), 2.08 - 1.44 (m, 5H).

[1585] 단계 B: (3-플루오로-2-(피리딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온. 2-(트라이부틸스탄닐)옥사졸 대신에 2-(트라이부틸스탄닐)피리딘을 사용하여, 실시예 260 단계 B와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{24}H_{20}F_4N_4O$ 에 대한 질량 계산치, 456.2; m/z 실측치, 457.1 $[M+H]^+$. 분석 HPLC를 엑스브리지 C18 컬럼 (5 μm , 100×4.6 mm), 1 mL/min (온도 = 30°C)의 유량에서의 8분간에 걸친 20 mM NH_4OH 중의 10 내지 100% ACN, 그 다음에 100% ACN에서 3분간 유지의 이동상을

사용한 애질런트 1100 시리즈에서 얻었다. 254 nm에서 $R_t = 7.26$ min (주 회전 이성질체).

[1586]

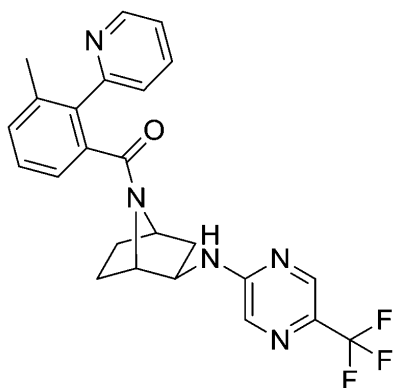
실시예 321: (3-플루오로-2-(피리딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온



[1587]

[1588]

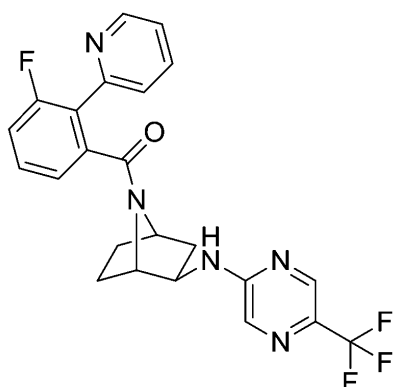
실시예 322: (3-메틸-2-(피리딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온



[1589]

[1590]

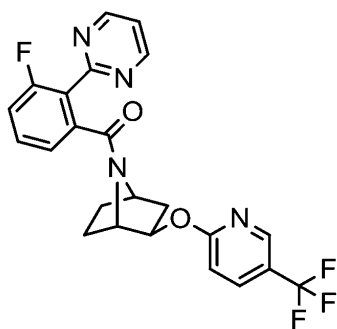
실시예 323: (3-플루오로-2-(피리딘-2-일)페닐)((2S)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온



[1591]

[1592]

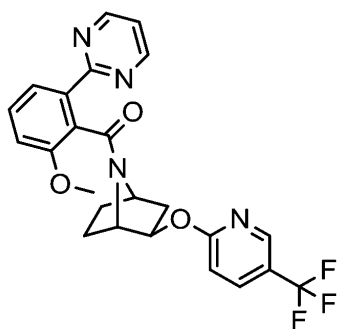
실시예 324: (3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온



[1593]

[1594]

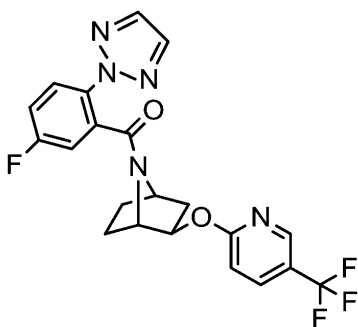
실시예 325: (2-메톡시-6-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온



[1595]

[1596]

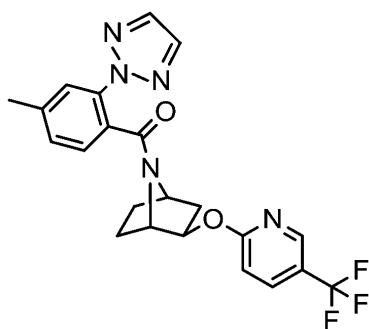
실시예 326: (5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온



[1597]

[1598]

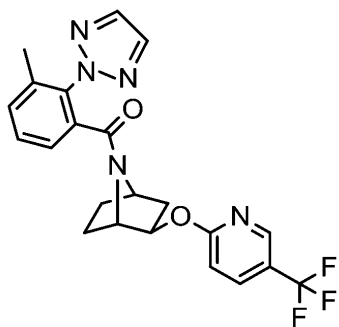
실시예 327: (4-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온



[1599]

[1600]

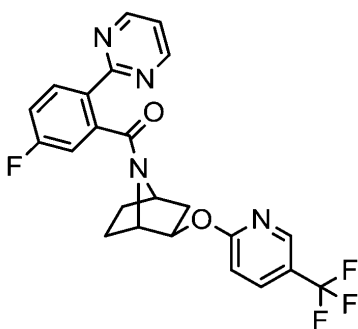
실시예 328: (3-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온



[1601]

[1602]

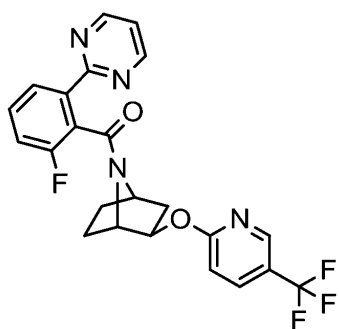
실시예 329: (5-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온



[1603]

[1604]

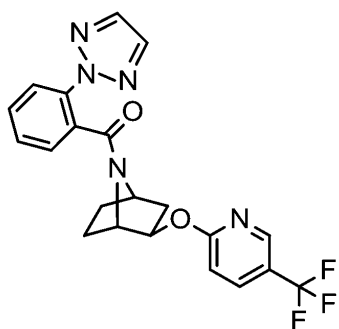
실시예 330: (2-플루오로-6-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온



[1605]

[1606]

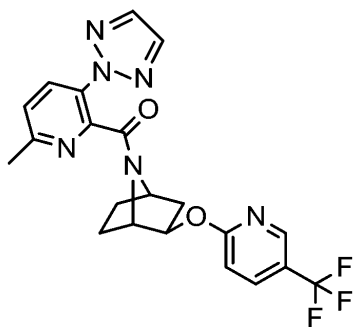
실시예 331: (2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온



[1607]

[1608]

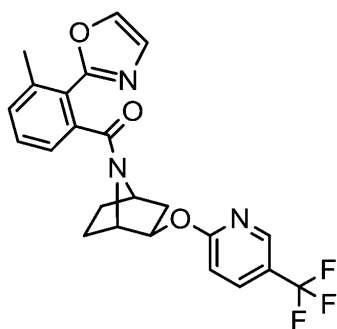
실시예 332: (6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온



[1609]

[1610]

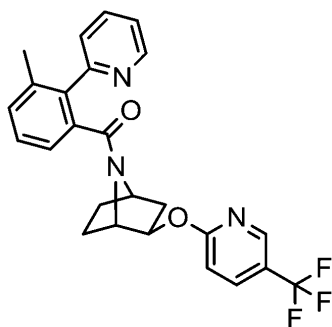
실시예 333: (3-메틸-2-(옥사졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온



[1611]

[1612]

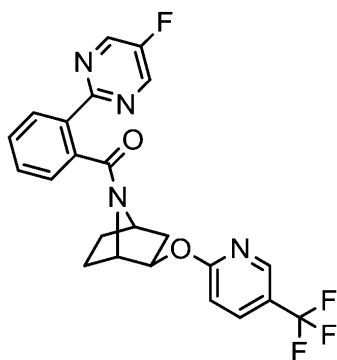
실시예 334: (3-메틸-2-(피리딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온



[1613]

[1614]

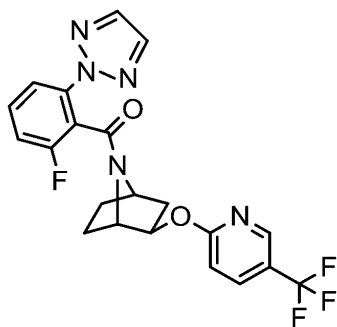
실시예 335: (2-(5-플루오로피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온



[1615]

[1616]

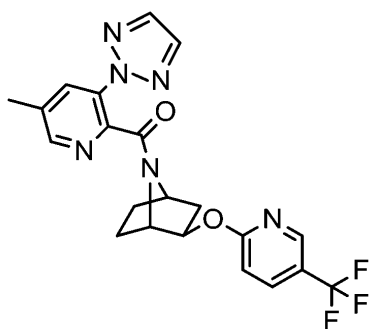
실시예 336: (2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온



[1617]

[1618]

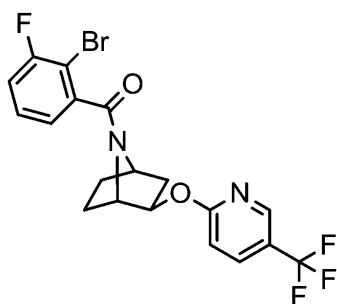
실시예 337: (5-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온



[1619]

[1620]

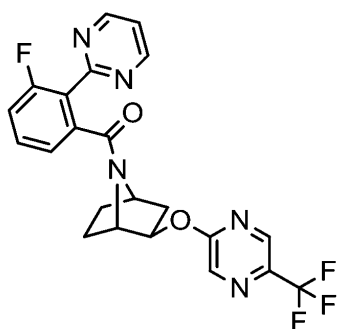
실시예 338: (2-브로모-3-플루오로페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온



[1621]

[1622]

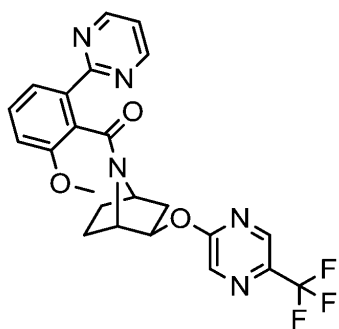
실시예 339: (3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온



[1623]

[1624]

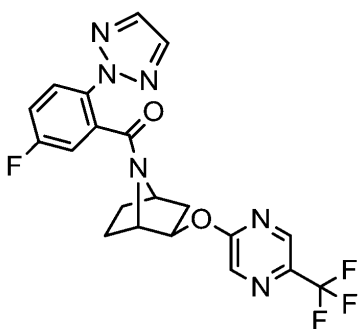
실시예 340: (2-메톡시-6-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온



[1625]

[1626]

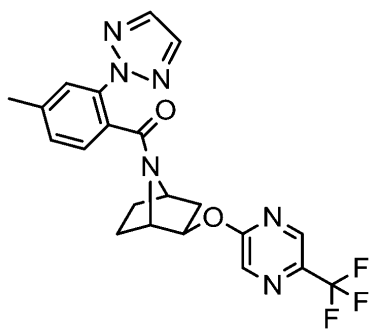
실시예 341: (5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온



[1627]

[1628]

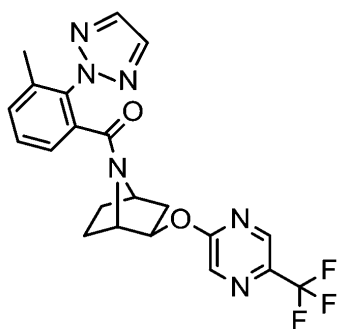
실시예 342: (4-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온



[1629]

[1630]

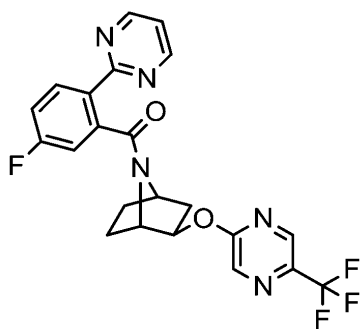
실시예 343: (3-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온



[1631]

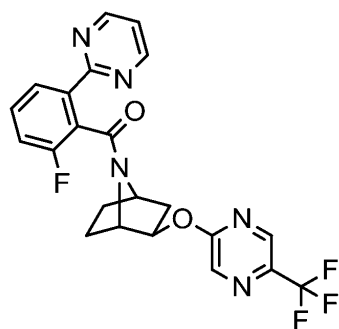
[1632]

실시예 344: (5-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온



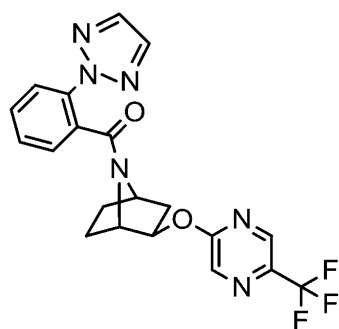
[1633]

[1634] 실시예 345: (2-플루오로-6-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온



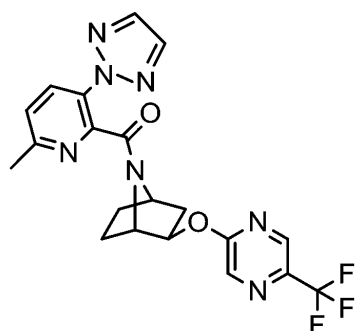
[1635]

[1636] 실시예 346: (2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온



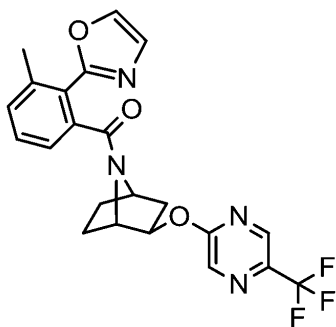
[1637]

[1638] 실시예 347: (6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온



[1639]

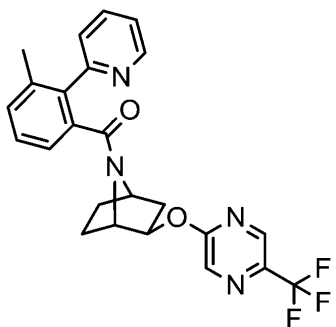
[1640] 실시예 348: (3-메틸-2-(옥사졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온



[1641]

[1642]

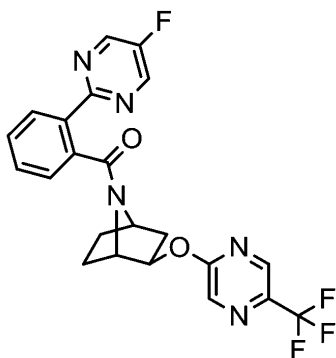
실시예 349: (3-메틸-2-(피리딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온



[1643]

[1644]

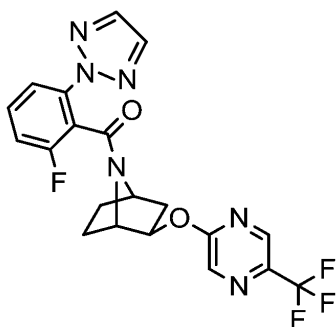
실시예 350: (2-(5-플루오로피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온



[1645]

[1646]

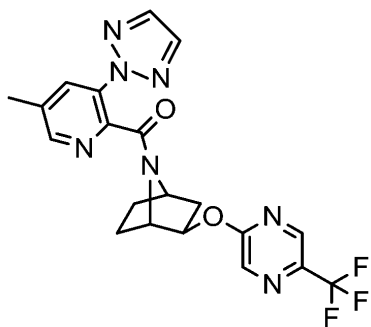
실시예 351: (2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온



[1647]

[1648]

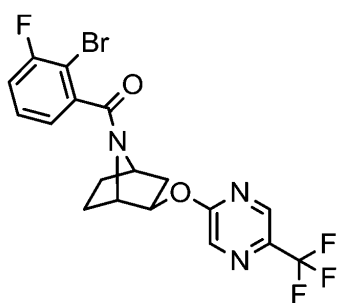
실시예 352: (5-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온



[1649]

[1650]

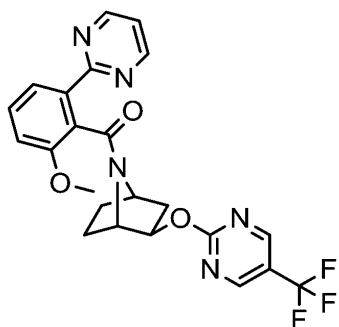
실시예 353: (2-브로모-3-플루오로페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온



[1651]

[1652]

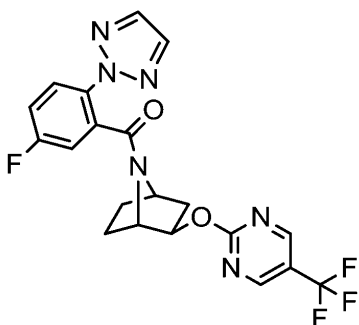
실시예 354: (2-메톡시-6-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온



[1653]

[1654]

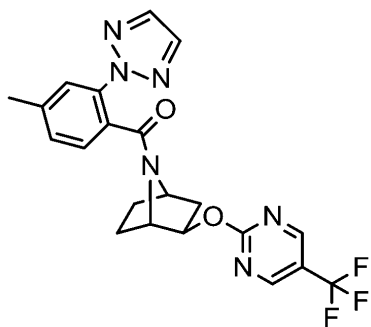
실시예 355: (5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온



[1655]

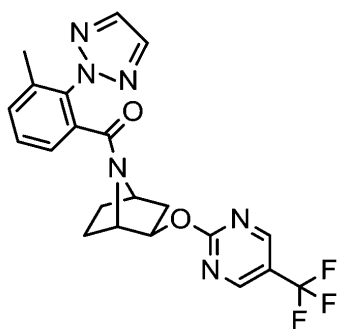
[1656]

실시예 356: (4-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온



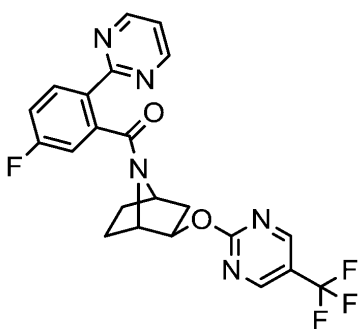
[1657]

[1658] 실시예 357: (3-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온



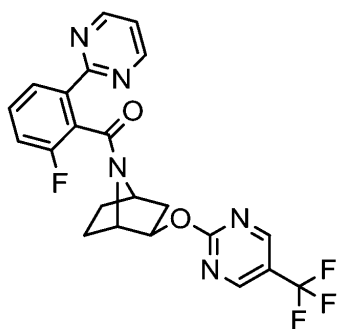
[1659]

[1660] 실시예 358: (5-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온



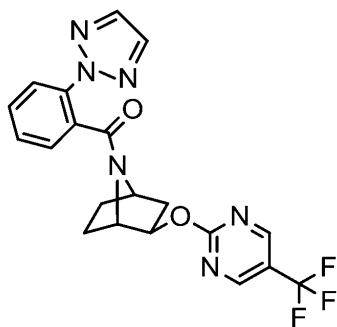
[1661]

[1662] 실시예 359: (2-플루오로-6-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온



[1663]

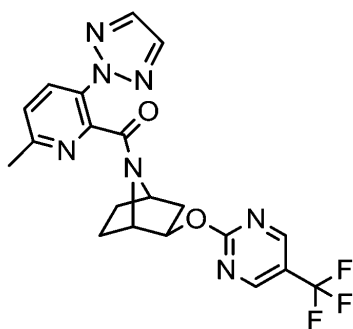
[1664] 실시예 360: (2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온



[1665]

[1666]

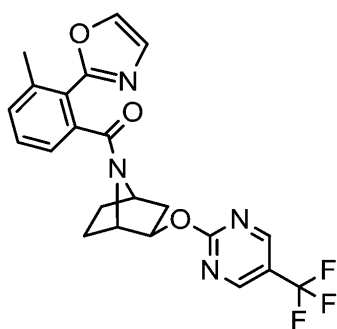
실시예 361: (6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온



[1667]

[1668]

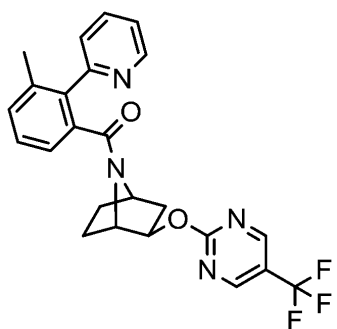
실시예 362: (3-메틸-2-(옥사졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온



[1669]

[1670]

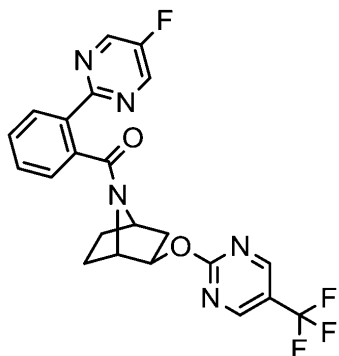
실시예 363: (3-메틸-2-(피리딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온



[1671]

[1672]

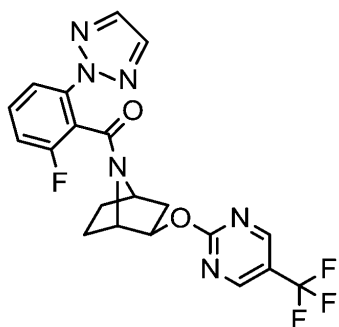
실시예 364: (2-(5-플루오로피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온



[1673]

[1674]

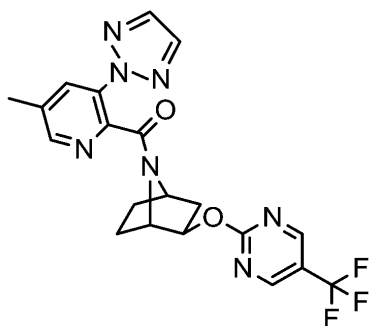
실시예 365: (2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온



[1675]

[1676]

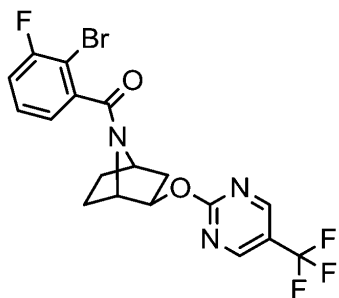
실시예 366: (5-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온



[1677]

[1678]

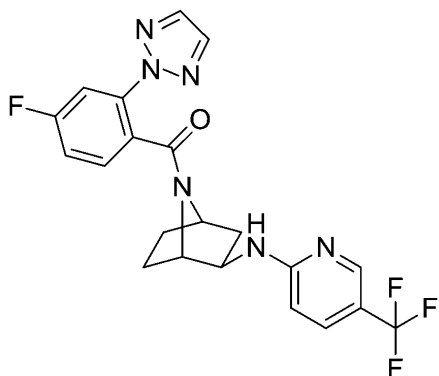
실시예 367: (2-브로모-3-플루오로페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온



[1679]

[1680]

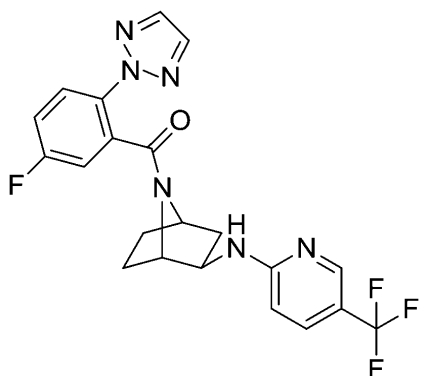
실시예 368: (4-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



[1681]

[1682] 중간체 A-2 대신에 중간체 A-12를 사용하여, 실시예 279와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{21}H_{18}F_4N_6O$ 에 대한 질량 계산치, 446.1; m/z 실험치, 447.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 회전 이성질체의 혼합물 (0.64:0.36)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체만 기록됨) δ 8.22 (s, 1H), 7.91 (s, 2H), 7.57 (dd, $J = 9.1, 2.5$ Hz, 1H), 7.40 - 7.33 (m, 2H), 6.38 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.05 (s, 1H), 4.83 (t, $J = 4.5$ Hz, 1H), 4.24 - 4.16 (m, 1H), 3.93 - 3.88 (m, 1H), 2.22 - 2.10 (m, 1H), 2.09 - 1.86 (m, 2H), 1.68 - 1.61 (m, 2H), 1.57 - 1.50 (m, 1H).

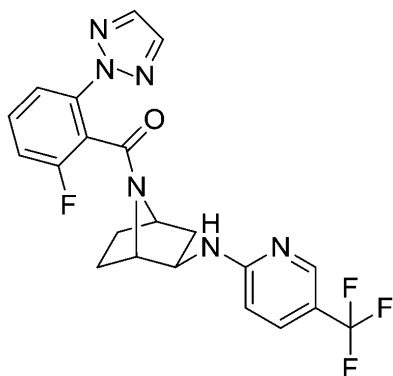
[1683] 실시예 369: (5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



[1684]

[1685] 중간체 A-2 대신에 중간체 A-10을 사용하여, 실시예 279와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{21}H_{18}F_4N_6O$ 에 대한 질량 계산치, 446.1; m/z 실험치, 446.9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 회전 이성질체의 혼합물로서 존재하는 화합물) δ 8.40 - 8.19 (m, 1H), 7.99 - 7.73 (m 시리즈, 3H), 7.58 - 7.31 (m, 1H), 7.31 - 7.10 (m 시리즈, 2H), 7.06 (dd, $J = 7.9, 2.9$ Hz, 1H), 6.16 - 5.67 (m 시리즈, 1H), 4.90 - 4.68 (m 시리즈, 1H), 4.38 - 3.84 (m 시리즈, 1H), 2.20 - 1.40 (m 시리즈, 6H).

[1686] 실시예 370: (2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.

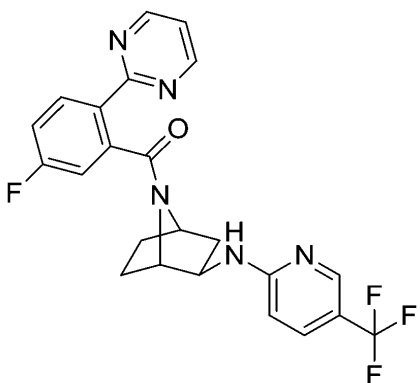


[1687]

[1688] 중간체 A-2 대신에 중간체 A-11을 사용하여, 실시예 279와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{21}H_{18}F_4N_6O$ 에 대한 질량 계산치, 446.1; m/z 실험치, 446.9 $[M+H]^+$. 분석 HPLC를 이너트실 ODS-3 컬럼 ($3\ \mu m$, $50 \times 3\ mm$), 2.2 mL/min (온도 = $50^\circ C$)의 유량에서의 1.6분간에 걸친 0.05% TFA 중의 5 내지 99% ACN, 그 다음에 99% ACN에서 0.4분간 유지의 이동상을 사용한 애질런트 1100 시리즈에서 얻었다. 254 nm에서 $R_t = 1.27\ min$ (주 회전 이성질체).

[1689]

실시예 371: (5-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.

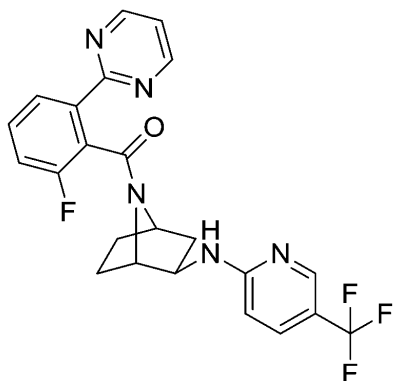


[1690]

[1691] 중간체 A-2 대신에 중간체 A-7을 사용하여, 실시예 279와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{23}H_{19}F_4N_5O$ 에 대한 질량 계산치, 457.2; m/z 실험치, 458.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 회전 이성질체의 혼합물 (0.80:0.20)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체만 기록됨) δ 8.82 (d, $J = 4.9\ Hz$, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.02 (dd, $J = 8.6, 5.4\ Hz$, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 2H), 7.15 (dd, $J = 8.3, 2.7\ Hz$, 1H), 7.04 (dd, $J = 8.4, 2.7\ Hz$, 1H), 6.01 - 5.88 (m, 1H), 4.84 (t, $J = 4.5\ Hz$, 1H), 4.37 (s, 1H), 4.07 - 4.01 (m, 1H), 2.20 (dd, $J = 13.0, 8.1\ Hz$, 1H), 2.00 - 1.89 (m, 2H), 1.80 - 1.51 (m 시리즈, 3H).

[1692]

실시예 372: (2-플루오로-6-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



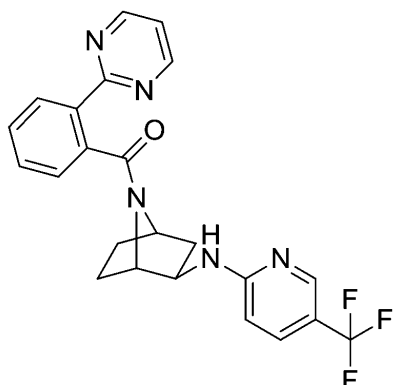
[1693]

[1694]

중간체 A-2 대신에 중간체 A-6을 사용하여, 실시예 279와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{23}H_{19}F_4N_5O$ 에 대한 질량 계산치, 457.2; m/z 실험치, 458.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 회전 이성질체의 혼합물로서 존재하는 화합물) δ 8.85 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 8.22 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 7.48 - 7.43 (m, 1H), 7.37 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.18 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.88 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.88 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H), 4.49 - 4.36 (m, 1H), 3.93 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 2.25 (dd, $J = 12.9, 7.9$ Hz, 1H), 2.18 - 2.08 (m, 1H), 2.03 - 1.93 (m, 1H), 1.81 - 1.67 (m, 2H). *1H 용매 피크에 파묻힘.

[1695]

실시예 373: (2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄올.



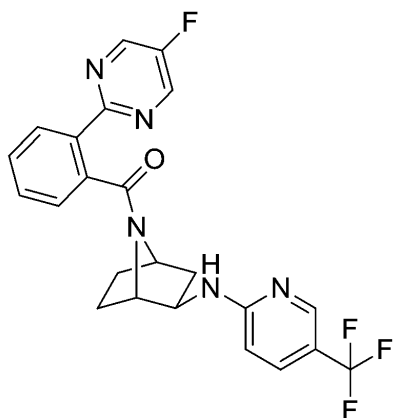
[1696]

[1697]

중간체 A-2 대신에 중간체 A-59를 사용하여, 실시예 279와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{23}H_{20}F_3N_5O$ 에 대한 질량 계산치, 439.2; m/z 실험치, 440.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 회전 이성질체의 혼합물 (0.82:0.18)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체만 기록됨) δ 8.83 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 8.23 - 8.20 (m, 1H), 7.97 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.50 - 7.45 (m, 1H), 7.41 - 7.35 (m, 2H), 7.32 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H), 5.94 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.84 (t, $J = 4.5$ Hz, 1H), 4.46 - 4.30 (m, 1H), 4.06 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 2.20 (dd, $J = 12.9, 8.0$ Hz, 1H), 1.99 - 1.91 (m, 2H), 1.82 - 1.59 (m, 2H), 1.59 - 1.50 (m, 1H). *1H 용매 피크에 파묻힘.

[1698]

실시예 374: (2-(5-플루오로피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄올.



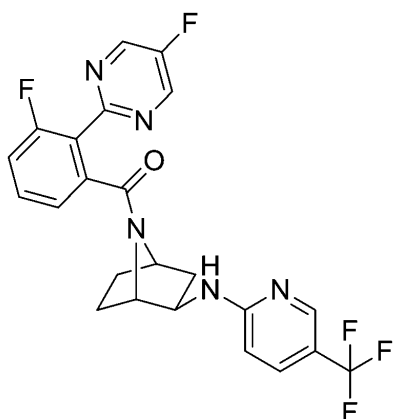
[1699]

[1700]

중간체 A-2 대신에 중간체 A-55를 사용하여, 실시예 279와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{23}H_{19}F_4N_5O$ 에 대한 질량 계산치, 457.2; m/z 실험치, 457.9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.68 (s, 2H), 8.21 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.48 – 7.42 (m, 1H), 7.38 – 7.30 (m, 3H), 6.00 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.83 (t, $J = 4.6$ Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.05 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 2.18 (dd, $J = 13.0, 8.0$ Hz, 1H), 2.05 – 1.92 (m, 2H), 1.71 – 1.64 (m, 2H), 1.59 – 1.54 (m, 1H).

[1701]

실시예 375: (3-플루오로-2-(5-플루오로피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



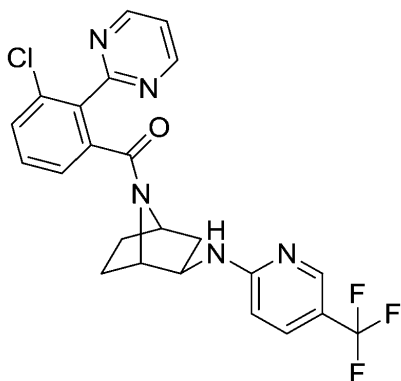
[1702]

[1703]

중간체 A-2 대신에 중간체 A-57을 사용하여, 실시예 279와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{23}H_{18}F_5N_5O$ 에 대한 질량 계산치, 475.1; m/z 실험치, 475.9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.73 (s, 2H), 8.28 – 8.13 (m, 1H), 7.38 – 7.31 (m, 2H), 7.18 – 7.14 (m, 2H), 6.19 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.72 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H), 4.38 – 4.26 (m, 1H), 4.09 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 2.16 (dd, $J = 12.9, 8.1$ Hz, 1H), 2.07 – 1.98 (m, 1H), 1.95 – 1.86 (m, 1H), 1.75 – 1.66 (m, 1H), 1.66 – 1.57 (m, 1H), 1.57 – 1.48 (m, 1H).

[1704]

실시예 376: (3-클로로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



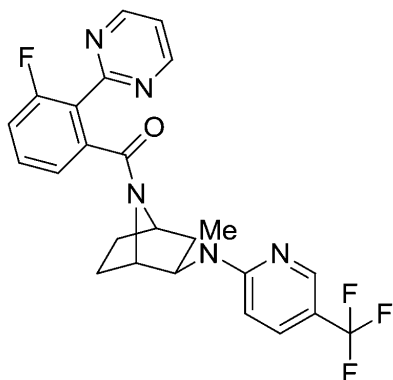
[1705]

[1706]

중간체 A-2 대신에 중간체 A-58을 사용하여, 실시예 279와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{23}H_{19}ClF_3N_5O$ 에 대한 질량 계산치, 473.1; m/z 실측치, 474.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 회전 이성질체의 혼합물 (0.92:0.08)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체만 기록됨) δ 8.88 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H), 8.24 - 8.19 (m, 1H), 7.67 - 7.60 (m, 1H), 7.45 (dd, $J = 5.9, 3.3$ Hz, 1H), 7.39 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J = 8.8, 2.5$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.29 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.66 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.32 (td, $J = 8.6, 3.7$ Hz, 1H), 4.06 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 2.11 (dd, $J = 12.9, 8.2$ Hz, 1H), 2.05 - 1.97 (m, 1H), 1.92 - 1.84 (m, 1H), 1.74 - 1.67 (m, 1H), 1.59 - 1.53 (m, 1H), 1.53 - 1.46 (m, 1H).

[1707]

실시예 377: (3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-(메틸(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄올.



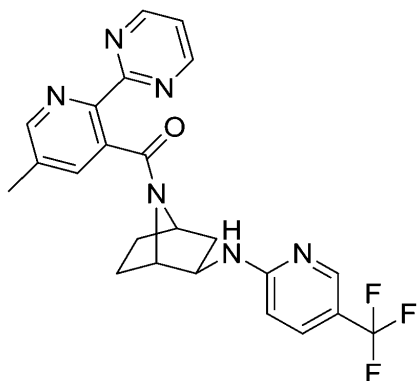
[1708]

[1709]

DMF (0.42 mL) 중의 실시예 279의 화합물 (19 mg, 0.042 mmol)의 용액에, 나트륨 tert-부톡사이드 (5 mg, 0.05 mmol), 이어서 요오도메탄 (2.7 μ L, 0.044 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시켜, 분취용 HPLC로 정제하여, 표제 화합물 (16 mg, 82%)을 얻었다. MS (ESI): $C_{24}H_{21}F_4N_5O$ 에 대한 질량 계산치, 471.2; m/z 실측치, 472.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 회전 이성질체의 혼합물 (0.82:0.18)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체만 기록됨) δ 8.80 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 8.37 (s, 1H), 7.62 (dd, $J = 9.1, 2.6$ Hz, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 1H), 7.32 - 7.22 (m 시리즈, 3H), 6.50 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 4.93 (dd, $J = 8.3, 5.0$ Hz, 1H), 4.63 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 4.08 (t, $J = 4.4$ Hz, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.09 (dd, $J = 12.7, 8.3$ Hz, 1H), 1.92 - 1.81 (m, 2H), 1.70 - 1.60 (m, 2H), 1.54 - 1.45 (m, 1H).

[1710]

실시예 378: (5-메틸-2-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄올.



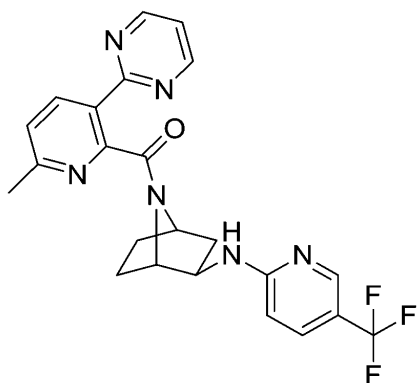
[1711]

[1712]

중간체 A-2 대신에 중간체 A-66을 사용하여, 실시예 279와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{23}H_{21}F_3N_6O$ 에 대한 질량 계산치, 454.2; m/z 실측치, 455.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 회전 이성질체의 혼합물 (0.81:0.19)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체만 기록됨) δ 8.89 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 8.56 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.26 – 8.20 (m, 1H), 7.48 – 7.41 (m, 1H), 7.39 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.35 – 7.28 (m, 1H), 6.01 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.84 (t, $J = 4.4$ Hz, 1H), 4.33 (s, 1H), 3.98 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.20 (dd, $J = 13.0, 8.1$ Hz, 1H), 2.00 – 1.88 (m 시리즈, 2H), 1.79 – 1.50 (m 시리즈, 3H).

[1713]

실시예 379: (6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



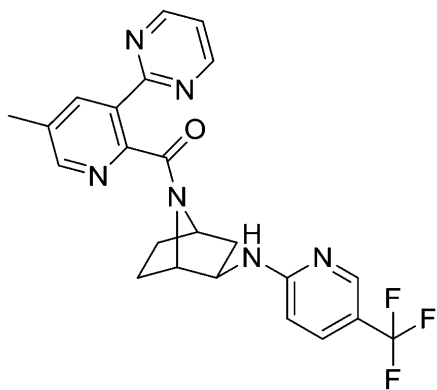
[1714]

[1715]

중간체 A-2 대신에 중간체 A-63을 사용하여, 실시예 279와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{23}H_{21}F_3N_6O$ 에 대한 질량 계산치, 454.2; m/z 실측치, $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 회전 이성질체의 혼합물 (0.89:0.11)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체만 기록됨) δ 8.79 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 8.31 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.28 – 8.24 (m, 1H), 7.40 (dd, $J = 8.8, 2.5$ Hz, 1H), 7.31 – 7.26 (m 시리즈, 3H), 7.18 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.21 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.89 (t, $J = 4.7$ Hz, 1H), 4.39 – 4.24 (m, 1H), 4.08 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.19 (dd, $J = 13.0, 7.5$ Hz, 1H), 2.11 – 1.93 (m 시리즈, 2H), 1.87 – 1.55 (m 시리즈, 3H).

[1716]

실시예 380: (5-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



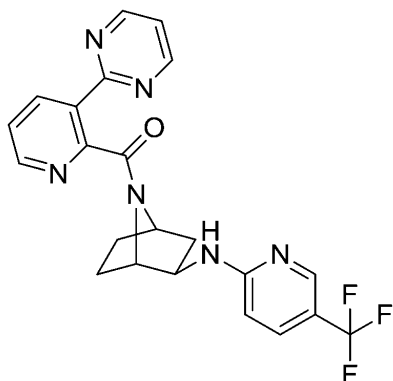
[1717]

[1718]

중간체 A-2 대신에 중간체 A-67을 사용하여, 실시예 279와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{23}H_{21}F_3N_6O$ 에 대한 질량 계산치, 454.2; m/z 실측치, 455.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 회전 이성질체의 혼합물 (0.88:0.12)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체만 기록됨) δ 8.83 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 8.40 (dd, $J = 2.1, 0.9$ Hz, 1H), 8.26 - 8.22 (m, 1H), 8.16 (dd, $J = 2.0, 0.9$ Hz, 1H), 7.36 (dd, $J = 8.8, 2.5$ Hz, 1H), 7.32 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 6.14 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.86 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.34 - 4.25 (m, 1H), 4.13 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.19 (dd, $J = 12.9, 7.7$ Hz, 1H), 2.12 - 2.05 (m, 1H), 2.03 - 1.93 (m, 1H), 1.81 - 1.73 (m, 1H), 1.65 - 1.52 (m, 2H).

[1719]

실시예 381: (3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



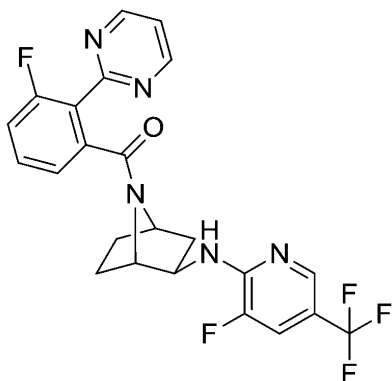
[1720]

[1721]

중간체 A-2 대신에 중간체 A-64를 사용하여, 실시예 279와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{22}H_{19}F_3N_6O$ 에 대한 질량 계산치, 440.2; m/z 실측치, 441.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 회전 이성질체의 혼합물 (0.87:0.13)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체만 기록됨) δ 8.83 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 8.59 (dd, $J = 4.8, 1.7$ Hz, 1H), 8.39 (dd, $J = 7.9, 1.7$ Hz, 1H), 8.26 - 8.22 (m, 1H), 7.43 (dd, $J = 7.9, 4.8$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J = 8.9, 2.5$ Hz, 1H), 7.33 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 6.15 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.88 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H), 4.35 - 4.26 (m, 1H), 4.11 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 2.20 (dd, $J = 13.0, 7.7$ Hz, 1H), 2.14 - 2.07 (m, 1H), 2.04 - 1.91 (m, 1H), 1.84 - 1.74 (m, 1H), 1.66 - 1.53 (m, 2H).

[1722]

실시예 382: (3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



[1723]

[1724]

단계 A: (1S,2R,4R)-tert-부틸 2-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-카르복실레이트. 마이크로파 바이알에서, ACN (11 mL)에 중간체 B-5 (1.6 g, 7.3 mmol)를 용해시켰다. 2,3-다이플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘 (0.74 mL, 5.82 mmol), 이어서 Et₃N (1 mL, 7.28 mmol)을 첨가하였다. 마이크로파 바이알을 캡핑하여, 반응 혼합물을 16시간 동안 가열 환류하였다. 용매를 증발시켜, 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중의 0 내지 20% EtOAc)로 정제하여, 표제 화합물 (1.7 g, 94%)을 얻었다. MS (ESI): C₁₇H₂₁F₄N₃O₂에 대한 질량 계산치, 375.2; m/z 실측치, 376.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.15 (s, 1H), 7.29 (dd, J = 10.8, 2.0 Hz, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.36 – 4.27 (m, 1H), 4.27 – 4.21 (m, 1H), 4.21 – 4.15 (m, 1H), 2.08 (dd, J = 13.1, 7.7 Hz, 1H), 1.91 – 1.80 (m, 1H), 1.80 – 1.70 (m, 1H), 1.63 – 1.48 (m, 2H), 1.43 (s, 10H).

[1725]

단계 B: (1S,2R,4R)-N-(3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-아민. DCM (3.6 mL) 중의 단계 A의 표제 화합물 (135 mg, 0.36 mmol)에, 다이옥산 (0.9 mL) 중의 4M HCl을 첨가하였다. 16시간 후에, 반응물을 농축시키고, 5% Na₂CO₃ (aq)로 중화시켜, DCM (2X)으로 추출하였다. 합한 유기물을 건조시켜 (Na₂SO₄), 단계 B의 표제 화합물을 얻어, 추가의 정제없이 사용하였다. MS (ESI) C₁₂H₁₃F₄N₃에 대한 질량 계산치, 275.1; m/z 실측치 276.0 [M+H]⁺.

[1726]

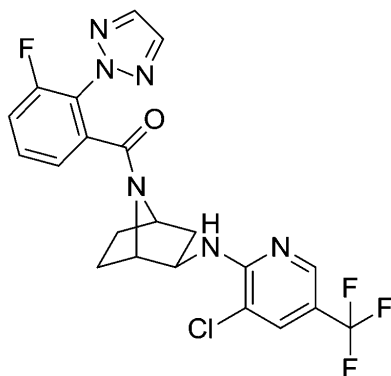
단계 C: (3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.

[1727]

DCM (3.6 mL) 중의 단계 B의 표제 화합물 (98 mg, 0.36 mmol)에, DIPEA (0.08 mL, 0.46 mmol) 및 중간체 A-2 (93 mg, 0.43 mmol)를 첨가하였다. 그 다음에 T3P (DMF 중의 50% 용액, 0.64 mL, 1.07 mmol)를 적가하여, 반응물을 16시간 동안 45°C로 가열하였다. 용매를 증발시켜, 분취용 HPLC로 정제하여, 표제 화합물 (133 mg, 79%)을 얻었다. MS (ESI): C₂₃H₁₈F₅N₅O에 대한 질량 계산치, 475.1; m/z 실측치, 476.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 회전 이성질체의 혼합물 (0.83:0.17)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.84 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.59 (br s, 1H), 7.36 – 7.30 (m, 2H), 7.23 – 7.10 (m, 3H), 4.84 – 4.71 (m, 1H), 4.56 – 4.49 (m, 1H), 4.02 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 2.20 (dd, J = 12.8, 8.3 Hz, 1H), 2.01 – 1.84 (m, 2H), 1.83 – 1.68 (m, 2H), 1.57 – 1.49 (m, 1H).

[1728]

실시예 383: ((1S,2R,4R)-2-((3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온.



[1729]

[1730]

단계 A: (1S,2R,4R)-tert-부틸 2-((3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-카복실레이트. 2,3-다이플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘 대신에 3-클로로-2-플루오로-5-(트라이플루오로메틸(피리딘)을 사용하여, 실시예 382 단계 A와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{17}H_{21}ClF_3N_3O_2$ 에 대한 질량 계산치, 391.1; m/z 실측치, 392.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.26 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.65 (s, 1H), 4.39 – 4.22 (m, 2H), 4.22 – 4.13 (m, 1H), 2.09 (dd, $J = 13.1, 7.7$ Hz, 1H), 1.90 – 1.81 (m, 1H), 1.81 – 1.71 (m, 1H), 1.62 – 1.49 (m, 2H), 1.44 (s, 10H).

[1731]

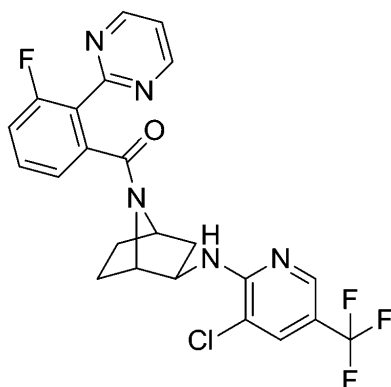
단계 B: (1S,2R,4R)-N-(3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-아민. 실시예 382 단계 B와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{12}H_{13}ClF_3N_3$ 에 대한 질량 계산치, 291.1; m/z 실측치, 292.1 $[M+H]^+$.

[1732]

단계 C: ((1S,2R,4R)-2-((3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온. 중간체 A-2 대신에 중간체 A-16을 사용하여, 실시예 382 단계 C와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{21}H_{17}ClF_4N_6O$ 에 대한 질량 계산치, 480.1; m/z 실측치, 481.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 회전 이성질체의 혼합물 (0.64:0.36)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체만 기록됨) δ 8.16 (s, 1H), 7.88 (s, 2H), 7.60 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.43 – 7.30 (m, 1H), 7.25 – 7.21 (m, 1H), 7.18 – 7.12 (m, 1H), 4.77 (t, $J = 4.5$ Hz, 1H), 4.29 – 4.19 (m, 1H), 3.92 – 3.89 (m, 1H), 2.13 (dd, $J = 13.1, 8.1$ Hz, 1H), 1.80 – 1.36 (m 시리즈, 5H).

[1733]

실시예 384: ((1S,2R,4R)-2-((3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온.



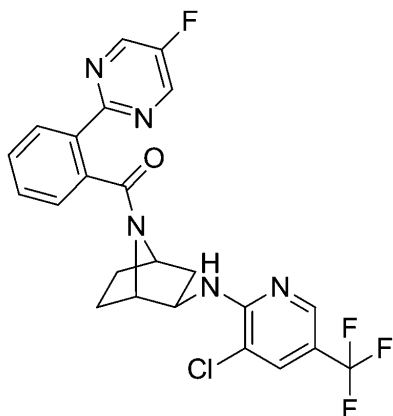
[1734]

[1735]

중간체 A-16 대신에 A-2를 사용하여, 실시예 383과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{23}H_{18}ClF_4N_5O$ 에 대한 질량 계산치, 491.1; m/z 실측치, 492.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 회전 이성질체의 혼합물 (0.74:0.26)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체만 기록됨) δ 8.84 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 8.17 (s, 1H), 7.55 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.32 – 7.26 (m 시리즈, 2H), 7.19 – 7.12 (m 시리즈, 2H), 4.77 (t, $J = 4.6$ Hz, 1H), 4.46 – 4.31 (m, 1H), 3.98 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 2.25 – 2.13 (m, 1H), 1.93 – 1.63 (m 시리즈, 4H), 1.59 – 1.35 (m,

1H).

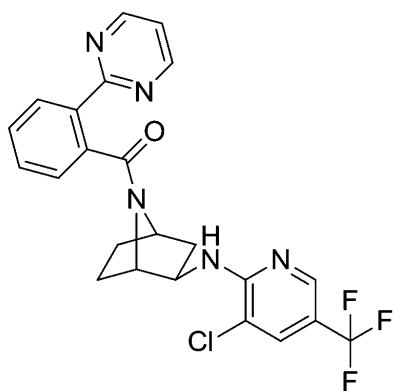
[1736] 실시예 385: ((1S,2R,4R)-2-((3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(2-(5-플루오로피리미딘-2-일)페닐)메탄온.



[1737]

[1738] 중간체 A-16 대신에 A-55를 사용하여, 실시예 383과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{23}H_{18}ClF_4N_5O$ 에 대한 질량 계산치, 491.1; m/z 실측치, 492.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 회전 이성질체의 혼합물 (0.72:0.28)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체만 기록됨) δ 8.63 (s, 2H), 8.17 - 8.12 (m, 1H), 8.08 - 8.02 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.57 - 7.37 (m 시리즈, 2H), 7.37 - 7.29 (m, 1H), 4.93 (t, $J = 4.5$ Hz, 1H), 4.36 - 4.24 (m, 1H), 3.90 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 2.21 (dd, $J = 13.0, 8.1$ Hz, 1H), 2.00 - 1.51 (m 시리즈, 5H).

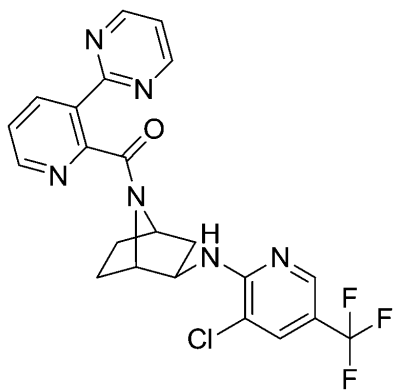
[1739] 실시예 386: ((1S,2R,4R)-2-((3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온.



[1740]

[1741] 중간체 A-16 대신에 A-59를 사용하여, 실시예 383과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{23}H_{19}ClF_3N_5O$ 에 대한 질량 계산치, 473.1; m/z 실측치, 474.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 회전 이성질체의 혼합물 (0.74:0.26)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체만 기록됨) δ 8.79 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 8.15 - 8.10 (m, 2H), 7.54 - 7.52 (m, 1H), 7.46 - 7.39 (m, 1H), 7.37 - 7.29 (m, 2H), 7.22 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H), 4.93 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.42 - 4.24 (m, 1H), 3.89 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 2.20 (dd, $J = 12.9, 8.1$ Hz, 1H), 1.99 - 1.47 (m 시리즈, 5H).

[1742] 실시예 387: ((1S,2R,4R)-2-((3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)메탄온.



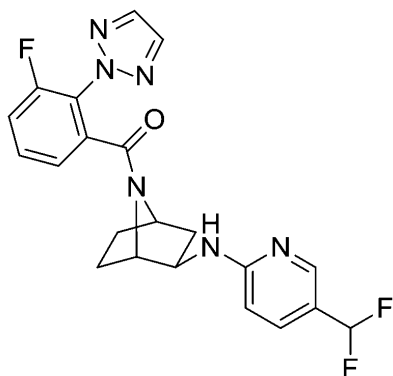
[1743]

[1744]

중간체 A-16 대신에 A-64를 사용하여, 실시예 383과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{22}H_{18}ClF_3N_6O$ 에 대한 질량 계산치, 474.1; m/z 실측치, 475.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 회전 이성질체의 혼합물 (0.89:0.11)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체만 기록됨) δ 8.79 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.64 (dd, J = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 8.50 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 8.23 - 8.19 (m, 1H), 7.60 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 7.9, 4.8 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 4.94 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 4.38 (td, J = 7.6, 2.9 Hz, 1H), 4.12 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 2.25 (dd, J = 12.9, 7.4 Hz, 1H), 2.16 - 1.98 (m 시리즈, 2H), 1.89 - 1.79 (m, 1H), 1.66 - 1.56 (m 시리즈, 2H).

[1745]

실시예 388: ((1S,2R,4R)-2-((5-(다이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온.



[1746]

[1747]

단계 A: (1S,2R,4R)-tert-부틸 2-((5-(다이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-카르복실레이트. 2-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘 대신에 2-클로로-5-(다이플루오로메틸)피리딘을 사용하여, 실시예 279 단계 A와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{17}H_{23}F_2N_3O_2$ 에 대한 질량 계산치, 339.2; m/z 실측치, 340.0 $[M+H]^+$. 분석 HPLC를 이너트실 ODS-3 컬럼 (3 μm , 50 $\times$ 3 mm), 2.2 mL/min (온도 = 50°C)의 유량에서의 1.6분간에 걸친 0.05% TFA 중의 5 내지 99% ACN, 그 다음에 99% ACN에서 0.4분간 유지의 이동상을 사용한 애질런트 1100 시리즈에서 얻었다. 254 nm에서 R_t = 0.601 min.

[1748]

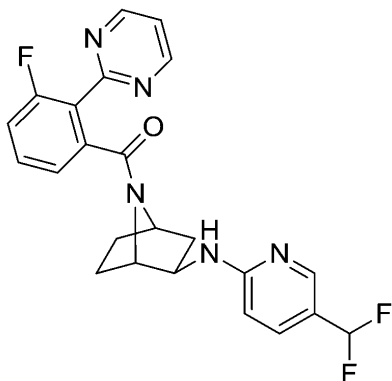
단계 B: (1S,2R,4R)-N-(5-(다이플루오로메틸)피리딘-2-일)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-아민. 실시예 279 단계 B와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{12}H_{15}F_2N_3$ 에 대한 질량 계산치, 239.1; m/z 실측치, 240.0 $[M+H]^+$.

[1749]

단계 C: ((1S,2R,4R)-2-((5-(다이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온. 중간체 A-1 대신에 중간체 A-16을 사용하여, 실시예 181 단계 C와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{21}H_{19}F_3N_6O$ 에 대한 질량 계산치, 428.2; m/z 실측치, 429.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 회전 이성질체의 혼합물로서 존재하는 화합물) δ 8.09 - 8.02 (m, 1H), 7.95 (s, 2H),

7.39 - 7.33 (m, 2H), 7.29 - 7.21 (m, 1H), 7.16 (dt, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H), 6.48 (t, $J = 56.3$ Hz, 1H), 6.32 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.77 - 4.69 (m, 1H), 4.30 - 4.22 (m, 1H), 3.99 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 2.12 (dd, $J = 13.0, 8.1$ Hz, 1H), 1.98 - 1.81 (m, 2H), 1.72 - 1.58 (m, 2H), 1.54 - 1.47 (m, 1H).

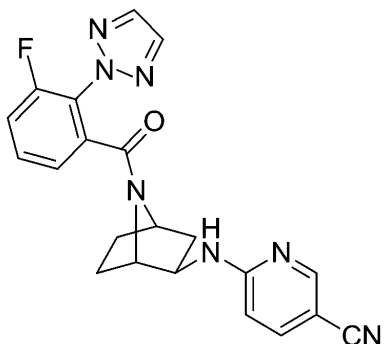
[1750] 실시예 389: ((1S,2R,4R)-2-((5-(다이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄올.



[1751]

[1752] 중간체 A-16 대신에 중간체 A-2를 사용하여, 실시예 388과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{23}H_{20}F_3N_5O$ 에 대한 질량 계산치, 439.2; m/z 실측치, 439.9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 Mhz, $CDCl_3$, 회전 이성질체의 혼합물 (0.89:0.11)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체만 기록됨) δ 8.87 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H), 8.09 - 8.02 (m, 1H), 7.51 - 7.43 (m, 1H), 7.37 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 1H), 7.21 - 7.12 (m, 2H), 6.47 (t, $J = 56.3$ Hz, 1H), 6.22 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.78 - 4.65 (m, 1H), 4.35 (td, $J = 8.7, 3.7$ Hz, 1H), 4.07 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 2.15 (dd, $J = 12.9, 8.1$ Hz, 1H), 2.05 - 1.96 (m, 1H), 1.95 - 1.85 (m, 1H), 1.76 - 1.67 (m, 1H), 1.63 - 1.61 (m, 1H), 1.55 - 1.46 (m, 1H).

[1753] 실시예 390: 6-(((1S,2R,4R)-7-(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)아미노)니코티노니트릴.



[1754]

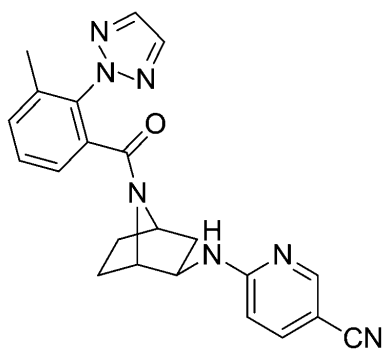
[1755] 단계 A: (1S,2R,4R)-tert-부틸 2-((5-시아노피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-카복실레이트. DMA (7 mL) 중의 중간체 B-5 (442 mg, 2.08 mmol)의 용액에, DIPEA (0.72 mL, 4.16 mmol), 이어서 2-클로로-5-시아노피리딘 (324 mg, 2.29 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브를 사용하여 90분간 120°C로 가열한 다음에, 물 및 EtOAc로 희석하였다. 수상을 EtOAc로 2회 추출하고, 합한 유기층을 포화 NaCl 용액으로 세정하여, $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하여, 증발시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중의 0 내지 40% EtOAc)로 정제하여, 표제 화합물 (416 mg, 64%)을 얻었다. MS (ESI): $C_{17}H_{22}N_4O_2$ 에 대한 질량 계산치, 314.2; m/z 실측치, 315.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 Mhz, $CDCl_3$) δ 8.36 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.58 - 7.49 (m, 1H), 6.35 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 5.42 (s, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.24 - 4.15 (m, 1H), 3.99 (s, 1H), 2.09 - 1.98 (m, 1H), 1.90 - 1.68 (m, 2H), 1.62 - 1.34 (m, 12H).

[1756] 단계 B: 6-(((1S,2R,4R)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일아미노)니코티노니트릴. DCM (6.5 mL) 중의 단계 A의 표제 화합물 (416 mg, 1.32 mmol)에, 다이옥산 (1.7 mL) 중의 4M HCl을 첨가하였다. 16시간 후에, 반응물

을 농축시키고, 5% Na₂CO₃ (aq)로 중화시켜, DCM (2X)으로 추출하였다. 합한 유기물을 건조시켜 (Na₂SO₄), 단계 B의 표제 화합물을 얻어, 추가의 정제없이 사용하였다. MS (ESI): C₁₂H₁₄N₄에 대한 질량 계산치, 214.1; m/z 실측치, 215.0 [M+H]⁺.

[1757] 단계 C: 6-(((1S,2R,4R)-7-(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)아미노)니코티노니트릴. DCM (1.4 mL) 중의 단계 B의 표제 화합물 (30 mg, 0.14 mmol) 및 중간체 A-16 (32 mg, 0.15 mmol)의 용액에, DIPEA (0.15 mL, 0.84 mmol), 이어서 HATU (64 mg, 0.17 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다 용매를 증발시켜, 분취용 HPLC로 정제하여, 표제 화합물 (44 mg, 78%)을 얻었다. MS (ESI): C₂₁H₁₈FN₇O에 대한 질량 계산치, 403.2; m/z 실측치, 404.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 회전 이성질체의 혼합물로서 존재하는 화합물) δ 8.25 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.96 (s, 2H), 7.40 - 7.27 (m 시리즈, 3H), 7.18 (dt, J = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.79 - 4.68 (m, 1H), 4.39 - 4.24 (m, 1H), 3.97 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 2.12 (dd, J = 13.1, 8.2 Hz, 1H), 2.00 - 1.83 (m, 2H), 1.73 - 1.64 (m, 2H), 1.55 - 1.48 (m, 1H).

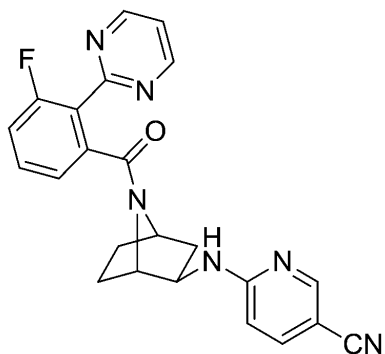
[1758] 실시예 391: 6-(((1S,2R,4R)-7-(3-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)아미노)니코티노니트릴.



[1759]

[1760] 중간체 A-16 대신에 A-24를 사용하여, 실시예 390과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): C₂₂H₂₁N₇O에 대한 질량 계산치, 399.2; m/z 실측치, 400.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 회전 이성질체의 혼합물 (0.81:0.19)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체만 기록됨) δ 8.25 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.90 (s, 2H), 7.39 - 7.27 (m 시리즈, 3H), 7.23 - 7.15 (m, 1H), 6.31 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.68 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.37 - 4.20 (m, 1H), 3.95 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.12 - 2.03 (m, 1H), 1.99 - 1.94 (m, 1H), 1.89 - 1.77 (m, 1H), 1.66 - 1.61 (m, 1H), 1.61 - 1.52 (m, 1H), 1.52 - 1.39 (m, 1H).

[1761] 실시예 392: 6-(((1S,2R,4R)-7-(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)벤조일)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)아미노)니코티노니트릴.

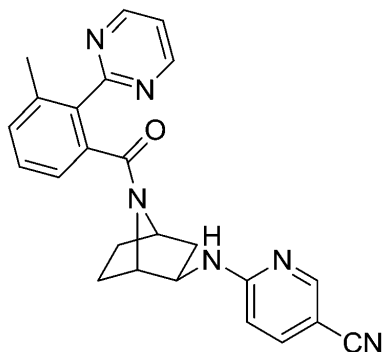


[1762]

[1763] 중간체 A-16 대신에 A-2를 사용하여, 실시예 390과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): C₂₃H₁₉FN₆O에 대한 질량 계산치, 414.2; m/z 실측치, 415.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 회전 이성질체의 혼합물로서 존재하는 화합

물) δ 8.87 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 8.25 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.10 - 7.99 (m, 1H), 7.40 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 7.38 - 7.34 (m, 1H), 7.31 - 7.27 (m, 1H), 7.22 - 7.20 (m, 1H), 7.19 - 7.15 (m, 1H), 6.16 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.79 - 4.67 (m, 1H), 4.48 - 4.30 (m, 1H), 4.07 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 2.15 (dd, J = 13.0, 8.2 Hz, 1H), 2.07 - 2.00 (m, 1H), 1.96 - 1.88 (m, 1H), 1.76 - 1.68 (m, 1H), 1.68 - 1.63 (m, 1H), 1.56 - 1.48 (m, 1H).

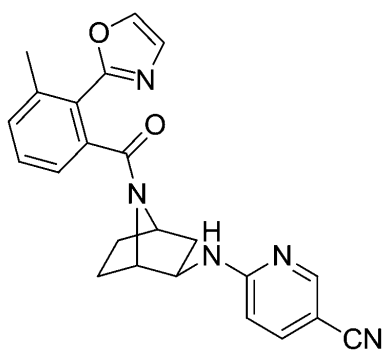
[1764] 실시예 393: 6-(((1S,2R,4R)-7-(3-메틸-2-(피리미딘-2-일)벤조일)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)아미노)니코티노니트릴.



[1765]

[1766] 중간체 A-16 대신에 A-26을 사용하여, 실시예 390과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{24}H_{22}N_6O$ 에 대한 질량 계산치, 410.2; m/z 실측치, 411.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 회전 이성질체의 혼합물로서 존재하는 화합물) δ 8.83 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 8.25 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 7.32 - 7.21 (m, 3H), 7.21 - 7.18 (m, 1H), 6.17 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.72 - 4.62 (m, 1H), 4.42 - 4.31 (m, 1H), 4.07 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.11 (dd, J = 12.9, 8.1 Hz, 1H), 2.07 - 1.98 (m, 1H), 1.95 - 1.84 (m, 1H), 1.72 - 1.65 (m, 1H), 1.61 - 1.54 (m, 1H), 1.52 - 1.45 (m, 1H).

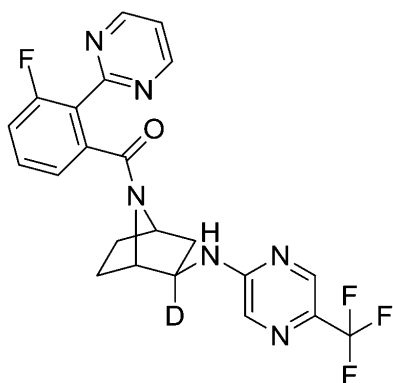
[1767] 실시예 394: 6-(((1S,2R,4R)-7-(3-메틸-2-(옥사졸-2-일)벤조일)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)아미노)니코티노니트릴.



[1768]

[1769] 중간체 A-16 대신에 A-31을 사용하여, 실시예 390과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{23}H_{21}N_5O_2$ 에 대한 질량 계산치, 399.2; m/z 실측치, 400.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 회전 이성질체의 혼합물 (0.89:0.11)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체만 기록됨) δ 8.22 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.32 - 7.22 (m 시리즈, 4H), 7.20 - 7.13 (m, 1H), 6.29 (dd, J = 9.0, 0.8 Hz, 1H), 4.79 - 4.70 (m, 1H), 4.39 - 4.27 (m, 1H), 3.91 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.09 (dd, J = 12.9, 8.2 Hz, 1H), 2.00 - 1.87 (m, 2H), 1.73 - 1.64 (m, 2H), 1.54 - 1.46 (m, 1H).

[1770] 실시예 395: (3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐) ((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄올.



[1771]

[1772]

단계 A: (1S,4R)-(2-²H)-tert-부틸 2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-카르복실레이트. CD₃OD (5.5 mL) 중의 중간체 (+)-B-2 (640 mg, 1.9 mmol)의 용액에, CD₃OD 중의 0.45M NaOCD₃ (5.8 mL, 2.90 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2일간 가열 환류시킨 다음, 실온으로 냉각시켰다. 1N KHSO₄를 첨가하여, 수상을 DCM으로 3회 추출하였다. 합한 유기층을 MgSO₄로 건조시켜, 여과하여, 증발시켰다. 물질을 추가의 정제없이 다음 단계에서 사용하였다. 0℃로 냉각된 CD₃OD (9.6 mL 중의 잔류물의 용액에, D₂O 중의 2M NaOH (3.9 mL, 7.7 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 교반한 다음에, pH 2 내지 3이 될 때까지 1N KHSO₄로 산성화하였다. 수상을 DCM으로 3회 추출하고, 합한 유기층을 MgSO₄로 건조시켜, 여과하여, 증발시켰다. 물질을 추가의 정제없이 다음 단계에서 사용하였다. PhCH₃ (4.8 mL) 중의 잔류물에, TEA (0.3 mL, 2.1 mmol)를 첨가하였다. 오일욕에서 70℃로 가열한 후에, PhCH₃ (1 mL) 중의 DPPA (0.46 mL, 2.1 mmol)를 첨가하였다. 2.5시간 후에, BnOH (0.19 mL, 1.8 mmol)를 첨가하고, 오일욕 온도를 90℃로 증가시켰다. 추가로 18시간 후에, 반응물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc로 희석시켜, 포화 NaHCO₃ (aq)로 세정하였다. 수층을 EtOAc (1X)로 추출하였다. 합한 유기물을 염수로 세정하여, 건조시켰다 (MgSO₄). 분취용 HPLC로 정제하여, 부분입체 이성질체의 혼합물 (80/20)로서의 표제 화합물 (380 mg, 57%)을 얻었다. MS (ESI): C₁₉H₂₅DN₂O₄에 대한 질량 계산치, 347.2; m/z 실측치, 348.2 [M+H]⁺. 주 부분입체 이성질체만 기록. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.40 – 7.28 (m, 5H), 5.22 – 4.91 (m, 3H), 4.22 (s, 1H), 4.14 – 4.06 (m, 1H), 1.92 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 1.85 – 1.59 (m, 2H), 1.44 (d, J = 7.6 Hz, 12H).

[1773]

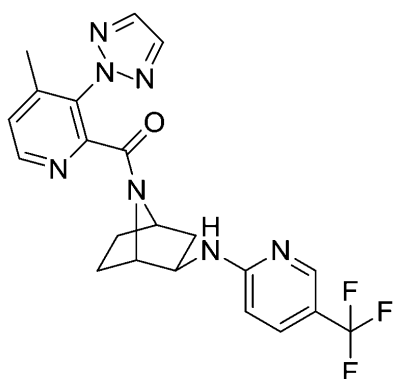
단계 B: (1S,2R,4R)-(2-²H)-tert-부틸 2-(((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-카르복실레이트. EtOH (6.5 mL) 중의 단계 A의 중간체 (380 mg, 1.1 mmol)에, 습윤 10 wt% Pd/C (대구사; 79 mg)를 첨가하였다. 반응물을 N₂, 이어서 H₂로 퍼징한 다음에, H₂ 분위기 (별론) 하에 진행시켰다. 완료 시에, 반응물을 여과하여, 농축시켜, 탈보호 아민을 얻었다. MS (ESI): C₁₁H₁₉DN₂O₂에 대한 질량 계산치, 213.2; m/z 실측치, 214.2 [M+H]⁺. 마이크로파 바이알에서, ACN (3.7 mL)에 잔류물을 용해시켰다. 5-클로로-2-트라이플루오로메틸피라진 (0.08 mL, 0.66 mmol), 이어서 Et₃N (0.11 mL, 0.82 mmol)을 첨가하였다. 마이크로파 바이알을 캡핑하여, 반응 혼합물을 16시간 동안 가열 환류하였다. 용매를 증발시켜, 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중의 0 내지 30% EtOAc)로 정제하여, 표제 화합물 (119 mg, 60%)을 얻었다. 원하는 부분입체 이성질체 만을 분리하였다. MS (ESI): C₁₆H₂₀DF₃N₄O₂에 대한 질량 계산치, 359.2; m/z 실측치, 360.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.32 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 5.38 (s, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.21 (s, 1H), 2.06 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 1.95 – 1.68 (m, 2H), 1.66 – 1.35 (m, 12H).

[1774]

단계 C: (3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐) ((1S,2R,4R)-(2-²H)-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온. DCM (3.3 mL) 중의 단계 B의 표제 화합물 (119 mg, 0.33 mmol)에, 다이옥산 (0.4 mL) 중의 4M HCl을 첨가하였다. 16시간 후에, 반응물을 농축시키고, 5% Na₂CO₃ (aq)로 중화시켜, DCM (2X)으로 추출하였다. 합한 유

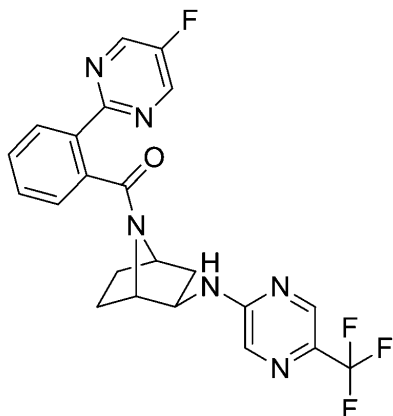
기물을 건조시켜 (Na_2SO_4), 탈보호 아민을 얻어, 다음 단계에서 추가의 정제없이 사용하였다. MS (ESI): $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{DF}_3\text{N}_4$ 에 대한 질량 계산치, 259.1; m/z 실측치, 260.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. DCM (3.3 mL) 중의 잔류물에, DIPEA (0.07 mL, 0.43 mmol) 및 중간체 A-2 (86 mg, 0.39 mmol)를 첨가하였다. 그 다음에 T3P (DMF 중의 50% 용액, 0.59 mL, 0.98 mmol)를 적가하여, 반응물을 16시간 동안 45°C 로 가열하였다. 용매를 증발시켜, 분취용 HPLC로 정제하여, 표제 화합물 (107 mg, 71%)을 얻었다. MS (ESI): $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{DF}_4\text{N}_6\text{O}$ 에 대한 질량 계산치, 459.2; m/z 실측치, 460.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 회전 이성질체의 혼합물 (0.93:0.07)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체만 기록됨) δ 8.88 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.65 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 2H), 7.25 - 7.17 (m, 2H), 4.77 - 4.72 (m, 1H), 4.07 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 2.17 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 2.09 - 2.02 (m, 1H), 1.98 - 1.89 (m, 1H), 1.75 - 1.71 (m, 1H), 1.69 - 1.64 (m, 1H), 1.55 - 1.49 (m, 1H).

[1775] 실시예 396: (4-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



[1776]

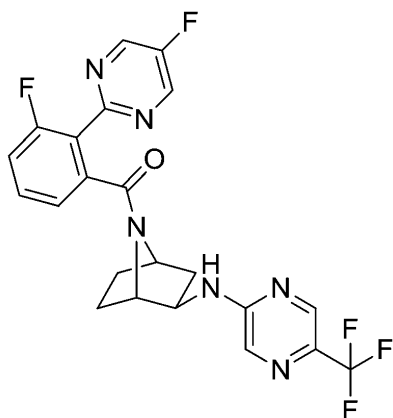
[1777] 실시예 397: (2-(5-플루오로피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



[1778]

[1779] 중간체 A-2 대신에 중간체 A-55를 사용하여, 실시예 238과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{F}_4\text{N}_6\text{O}$ 에 대한 질량 계산치, 458.1; m/z 실측치, 458.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.69 (s, 2H), 8.15 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.48 - 7.31 (m, 4H), 4.86 - 4.77 (m, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.09 - 3.90 (m, 1H), 2.19 - 1.50 (m 시리즈, 6H).

[1780] 실시예 398: (3-플루오로-2-(5-플루오로피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



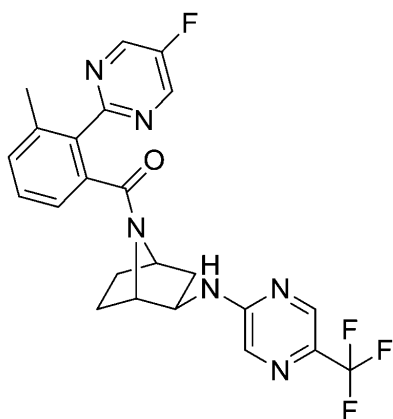
[1781]

[1782]

중간체 A-2 대신에 중간체 A-57을 사용하여, 실시예 238과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{22}H_{17}F_5N_6O$ 에 대한 질량 계산치, 476.1; m/z 실험치, 476.9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.73 (s, 2H), 8.19 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.40 – 7.32 (m, 1H), 7.20 – 7.17 (m, 1H), 4.72 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.33 (td, $J = 8.7, 3.6$ Hz, 1H), 4.07 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 2.16 (dd, $J = 13.1, 8.1$ Hz, 1H), 2.10 – 1.97 (m, 1H), 1.96 – 1.85 (m, 1H), 1.77 – 1.68 (m, 1H), 1.65 – 1.58 (m, 1H), 1.57 – 1.48 (m, 1H).

[1783]

실시예 399: (2-(5-플루오로피리미딘-2-일)-3-메틸페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄올.



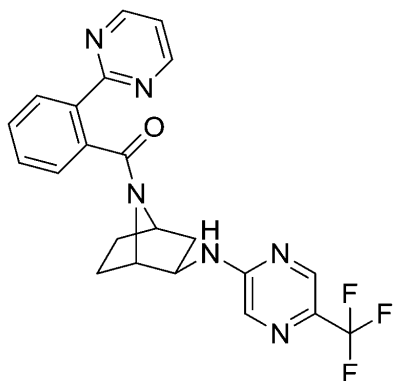
[1784]

[1785]

중간체 A-2 대신에 중간체 A-56을 사용하여, 실시예 238과 유사하게 제조하였다. 분석 HPLC를 이너트실 ODS-3 컬럼 (3 μm , 50×3 mm), 2.2 mL/min (온도 = $50^\circ C$)의 유량에서의 1.6분간에 걸친 0.05% TFA 중의 5 내지 99% ACN, 그 다음에 99% ACN에서 0.4분간 유지의 이동상을 사용한 애질런트 1100 시리즈에서 얻었다. 254 nm에서 $R_t = 1.38$ min (주 회전 이성질체). ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.70 (s, 2H), 8.17 (s, 1H), 7.88 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.26 – 7.18 (m, 2H), 4.73 – 4.65 (m, 1H), 4.36 – 4.26 (m, 1H), 4.11 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.13 (dd, $J = 13.0, 8.1$ Hz, 1H), 2.10 – 2.01 (m, 1H), 1.95 – 1.86 (m, 1H), 1.70 – 1.64 (m, 1H), 1.60 – 1.55 (m, 1H), 1.54 – 1.45 (m, 1H).

[1786]

실시예 400: (2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄올.



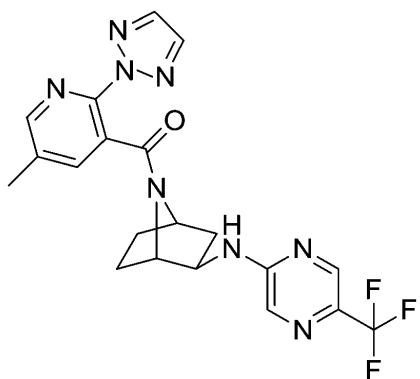
[1787]

[1788]

중간체 A-2 대신에 중간체 A-59를 사용하여, 실시예 238과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{22}H_{19}F_3N_6O$ 에 대한 질량 계산치, 440.2; m/z 실측치, 441.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 회전 이성질체의 혼합물 (0.88:0.12)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체만 기록됨) δ 8.84 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 8.16 (s, 1H), 7.99 - 7.92 (m, 1H), 7.53 - 7.47 (m, 1H), 7.45 - 7.32 (m 시리즈, 4H), 4.85 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.46 - 4.33 (m, 1H), 4.07 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 2.20 (dd, $J = 13.0, 8.1$ Hz, 1H), 2.06 - 1.91 (m, 2H), 1.86 - 1.66 (m, 2H), 1.59 - 1.52 (m, 1H).

[1789]

실시예 401: (5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



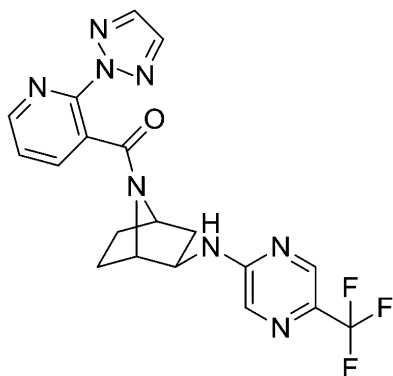
[1790]

[1791]

중간체 A-2 대신에 중간체 A-60을 사용하여, 실시예 238과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{20}H_{19}F_3N_8O$ 에 대한 질량 계산치, 444.2; m/z 실측치, 445.2 $[M+H]^+$. 분석 HPLC를 이너트실 ODS-3 컬럼 (3 μm , 50×3 mm), 2.2 mL/min (온도 = $50^\circ C$)의 유량에서의 1.6분간에 걸친 0.05% TFA 중의 5 내지 99% ACN, 그 다음에 99% ACN에서 0.4분간 유지의 이동상을 사용한 애질런트 1100 시리즈에서 얻었다. 254 nm에서 $R_t = 1.13$ min (주 회전 이성질체).

[1792]

실시예 402: (2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



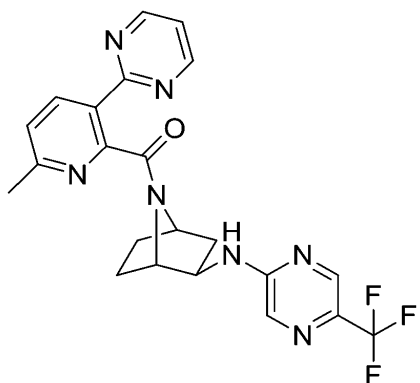
[1793]

[1794]

중간체 A-2 대신에 중간체 A-61을 사용하여, 실시예 238과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{19}H_{17}F_3N_8O$ 에 대한 질량 계산치, 430.1; m/z 실측치, 431.1 $[M+H]^+$. 분석 HPLC를 이너트실 ODS-3 컬럼 ($3\ \mu m$, $50 \times 3\ mm$), 2.2 mL/min (온도 = $50^\circ C$)의 유량에서의 1.6분간에 걸친 0.05% TFA 중의 5 내지 99% ACN, 그 다음에 99% ACN에서 0.4분간 유지의 이동상을 사용한 애질런트 1100 시리즈에서 얻었다. 254 nm에서 $R_t = 1.05\ min$ (주 회전 이성질체).

[1795]

실시예 403: (6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄올.



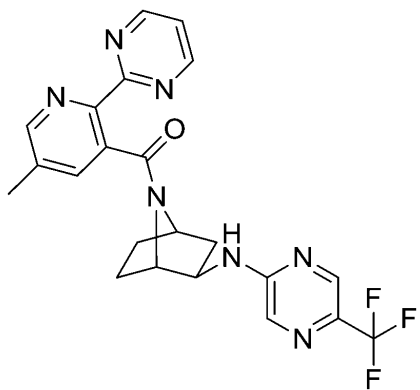
[1796]

[1797]

중간체 A-2 대신에 중간체 A-63을 사용하여, 실시예 238과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{22}H_{20}F_3N_7O$ 에 대한 질량 계산치, 455.2; m/z 실측치, 456.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 회전 이성질체의 혼합물로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.80 (d, $J = 4.9\ Hz$, 2H), 8.31 (d, $J = 8.0\ Hz$, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.82 (d, $J = 8.5\ Hz$, 1H), 7.66 (d, $J = 1.4\ Hz$, 1H), 7.30 (d, $J = 1.2\ Hz$, 1H), 7.30 - 7.28 (m, 1H), 4.94 - 4.87 (m, 1H), 4.35 - 4.25 (m, 1H), 4.14 (d, $J = 5.3\ Hz$, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.20 (dd, $J = 13.1, 7.6\ Hz$, 1H), 2.16 - 2.09 (m, 1H), 2.06 - 1.97 (m, 1H), 1.84 - 1.76 (m, 1H), 1.63 - 1.58 (m, 2H).

[1798]

실시예 404: (5-메틸-2-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄올.



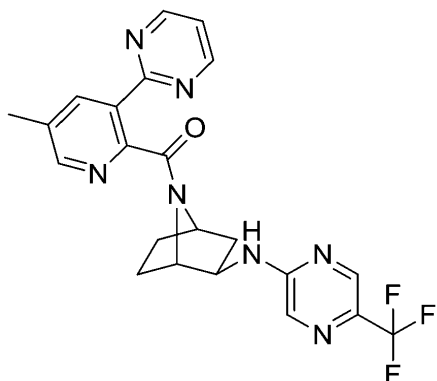
[1799]

[1800]

중간체 A-2 대신에 중간체 A-66을 사용하여, 실시예 238과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): C₂₂H₂₀F₃N₇O에 대한 질량 계산치, 455.2; m/z 실측치, 456.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 회전 이성질체의 혼합물 (0.79:0.2 1)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체만 기록됨) δ 8.89 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.61 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.54 - 7.46 (m, 2H), 7.41 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 4.85 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 4.39 (s, 1H), 3.97 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.22 (dd, J = 13.0, 8.0 Hz, 1H), 2.07 - 1.90 (m, 2H), 1.85 - 1.65 (m, 2H), 1.61 - 1.52 (m, 1H).

[1801]

실시예 405: (5-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄올.



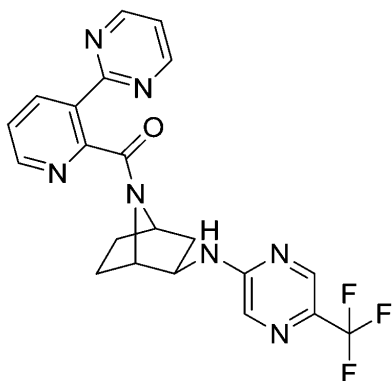
[1802]

[1803]

중간체 A-2 대신에 중간체 A-67을 사용하여, 실시예 238과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): C₂₂H₂₀F₃N₇O에 대한 질량 계산치, 455.2; m/z 실측치, 456.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 회전 이성질체의 혼합물 (0.90:0.1 0)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체만 기록됨) δ 8.83 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.43 - 8.37 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.18 - 8.13 (m, 1H), 7.93 - 7.85 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.34 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 4.93 - 4.84 (m, 1H), 4.31 (td, J = 8.4, 3.0 Hz, 1H), 4.19 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.20 (dd, J = 13.1, 7.8 Hz, 1H), 2.17 - 2.11 (m, 1H), 2.03 - 1.94 (m, 1H), 1.84 - 1.76 (m, 1H), 1.64 - 1.53 (m 시리즈, 2H).

[1804]

실시예 406: (3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄올.



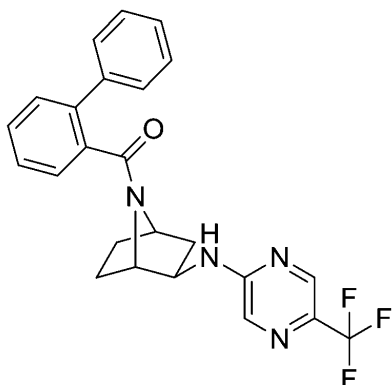
[1805]

[1806]

중간체 A-2 대신에 중간체 A-64를 사용하여, 실시예 238과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{21}H_{18}F_3N_7O$ 에 대한 질량 계산치, 441.2; m/z 실측치, 442.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 회전 이성질체의 혼합물 (0.91:0.09)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체만 기록됨) δ 8.84 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 8.58 (dd, $J = 4.8, 1.7$ Hz, 1H), 8.38 (dd, $J = 7.9, 1.7$ Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.83 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.44 (dd, $J = 7.9, 4.8$ Hz, 1H), 7.34 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H), 4.90 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.40 - 4.26 (m, 1H), 4.16 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 2.21 (dd, $J = 13.1, 7.8$ Hz, 1H), 2.18 - 2.11 (m, 1H), 2.05 - 1.94 (m, 1H), 1.87 - 1.78 (m, 1H), 1.68 - 1.55 (m, 2H).

[1807]

실시예 407: [1,1'-바이페닐]-2-일((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



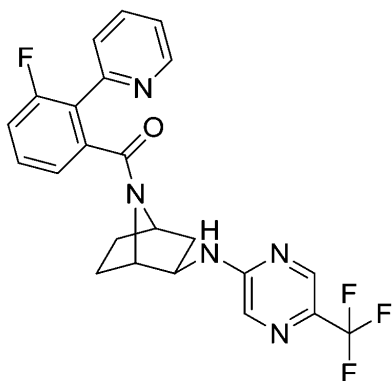
[1808]

[1809]

중간체 A-2 대신에 2-바이페닐카르복실산을 사용하여, 실시예 238과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{24}H_{21}F_3N_4O$ 에 대한 질량 계산치, 438.2; m/z 실측치, 438.9 $[M+H]^+$. 분석 HPLC를 이너트실 ODS-3 컬럼 (3 μm , 50×3 mm), 2.2 mL/min (온도 = $50^\circ C$)의 유량에서의 1.6분간에 걸친 0.05% TFA 중의 5 내지 99% ACN, 그 다음에 99% ACN에서 0.4분간 유지의 이동상을 사용한 애질런트 1100 시리즈에서 얻었다. 254 nm에서 $R_t = 1.46$ min (주 회전 이성질체).

[1810]

실시예 408: (3-플루오로-2-(피리딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



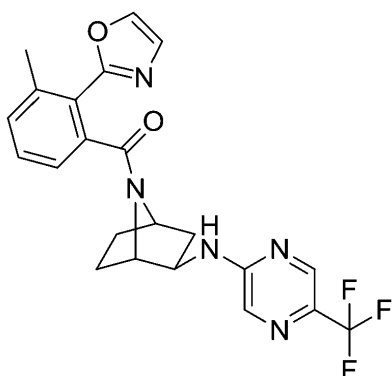
[1811]

[1812]

2-(트라이부틸스탄닐)옥사졸 대신에 2-(트라이부틸스탄닐)피리딘을 사용하여, 실시예 260과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{23}H_{19}F_4N_5O$ 에 대한 질량 계산치, 457.2; m/z 실측치, 458.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 회전 이성질체의 혼합물로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체만 기록됨) δ 8.55 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.88 (td, $J = 7.8, 1.8$ Hz, 1H), 7.68 (dd, $J = 8.0, 3.2$ Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.43 - 7.38 (m, 1H), 7.37 - 7.31 (m, 1H), 7.20 - 7.14 (m, 2H), 4.78 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H), 4.53 - 4.42 (m, 1H), 4.02 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 2.19 (dd, $J = 12.9, 8.1$ Hz, 1H), 2.11 - 1.86 (m 시리즈, 2H), 1.81 - 1.68 (m 시리즈, 2H), 1.58 - 1.49 (m, 1H).

[1813]

실시예 409: (3-메틸-2-(옥사졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



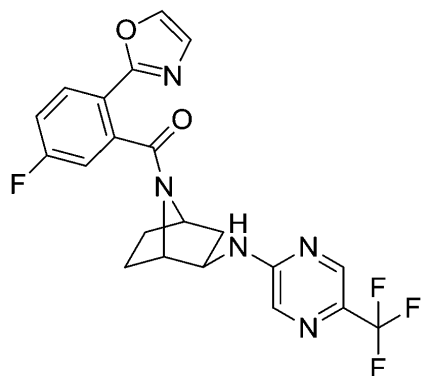
[1814]

[1815]

3-(트라이부틸스탄닐)피라진 대신에 2-(트라이부틸스탄닐)옥사졸을 사용하여, 실시예 263과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{22}H_{20}F_3N_5O_2$ 에 대한 질량 계산치, 443.2; m/z 실측치, 444.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 회전 이성질체의 혼합물 (0.91:0.09)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체만 기록됨) δ 8.14 (s, 1H), 7.88 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.31 - 7.27 (m, 2H), 7.26 - 7.23 (m, 1H), 7.20 - 7.13 (m, 1H), 4.78 (t, $J = 4.6$ Hz, 1H), 4.33 - 4.26 (m, 1H), 3.94 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.12 (dd, $J = 13.0, 8.2$ Hz, 1H), 2.06 - 1.88 (m 시리즈, 2H), 1.77 - 1.64 (m 시리즈, 2H), 1.56 - 1.48 (m, 1H).

[1816]

실시예 410: (5-플루오로-2-(옥사졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.

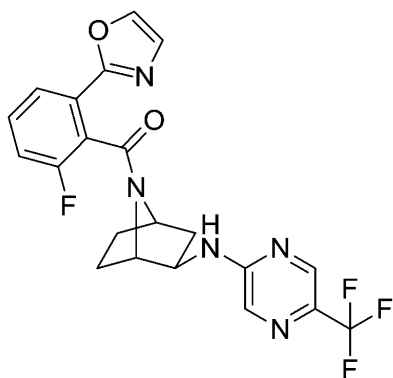


[1817]

[1818] 중간체 A-2 대신에 중간체 A-69를 사용하여, 실시예 238과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{21}H_{17}F_4N_5O_2$ 에 대한 질량 계산치, 447.1; m/z 실험치, 448.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 회전 이성질체의 혼합물 (0.65:0.35)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체만 기록됨) δ 8.16 (s, 1H), 7.86 - 7.79 (m 시리즈, 2H), 7.37 - 7.30 (m 시리즈, 2H), 7.19 - 7.09 (m, 1H), 7.04 (dd, J = 8.2, 2.7 Hz, 1H), 4.93 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 4.37 - 4.30 (m, 1H), 3.87 - 3.81 (m, 1H), 2.19 (dd, J = 13.1, 8.1 Hz, 1H), 2.05 - 1.68 (m 시리즈, 4H), 1.62 - 1.43 (m, 1H).

[1819]

실시예 411: (2-플루오로-6-(옥사졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.

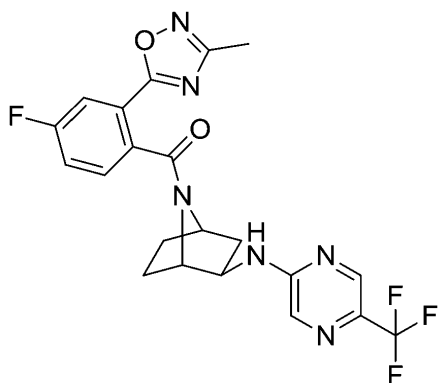


[1820]

[1821] 중간체 A-1 대신에 중간체 A-70을 사용하여, 실시예 181과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{21}H_{17}F_4N_5O_2$ 에 대한 질량 계산치, 447.1; m/z 실험치, 448.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 회전 이성질체의 혼합물로서 존재하는 화합물) δ 8.16 (s, 1H), 7.87 - 7.83 (m 시리즈, 2H), 7.63 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.47 - 7.40 (m, 1H), 7.36 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.19 (td, J = 8.6, 1.1 Hz, 1H), 4.99 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 4.42 - 4.35 (m, 1H), 3.76 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 2.21 (dd, J = 13.1, 8.0 Hz, 1H), 2.12 - 1.55 (m 시리즈, 5H).

[1822]

실시예 412: (4-플루오로-2-(3-메틸-1,2,4-옥사다리아졸-5-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



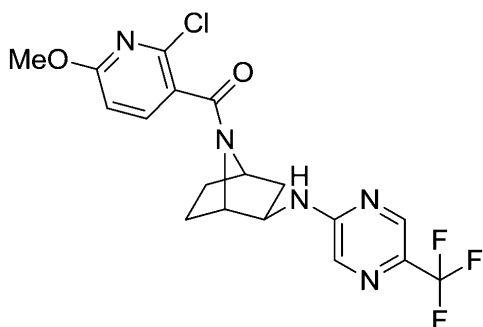
[1823]

[1824]

중간체 A-2 대신에 중간체 A-71을 사용하여, 실시예 238과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{21}H_{18}F_4N_6O_2$ 에 대한 질량 계산치, 462.1; m/z 실측치, 463.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 회전 이성질체의 혼합물 (0.50:0.50)로서 존재하는 화합물, 2개의 회전 이성질체가 기록됨) δ 8.32 (s, 0.5H), 8.18 (s, 0.5H), 8.08 (d, J = 1.4 Hz, 0.5H), 7.83 (dd, J = 8.8, 2.7 Hz, 0.5H), 7.58 (dd, J = 8.5, 2.6 Hz, 0.5H), 7.54 (s, 0.5H), 7.52 - 7.37 (m, 1H), 7.32 (td, J = 8.1, 2.6 Hz, 0.5H), 7.18 (td, J = 8.1, 2.6 Hz, 0.5H), 6.93 (s, 0.5H), 6.17 (d, J = 8.3 Hz, 0.5H), 4.88 (t, J = 4.5 Hz, 0.5H), 4.80 (d, J = 5.3 Hz, 0.5H), 4.39 - 4.21 (m, 1H), 3.91 (t, J = 4.7 Hz, 0.5H), 3.84 (d, J = 4.4 Hz, 0.5H), 2.50 (2개의 s, 3H), 2.23 - 2.06 (m, 1H), 2.07 - 1.67 (m 시리즈, 4H), 1.64 - 1.46 (m 시리즈, 1H).

[1825]

실시예 413: (2-클로로-6-메톡시피리딘-3-일)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



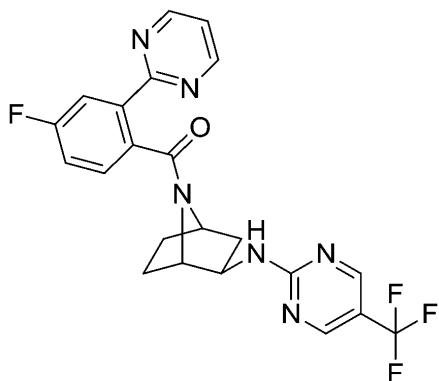
[1826]

[1827]

중간체 A-1 대신에 중간체 A-65를 사용하여, 실시예 181과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{18}H_{17}ClF_3N_5O_2$ 에 대한 질량 계산치, 427.1; m/z 실측치, 427.9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 회전 이성질체의 혼합물로서 존재하는 화합물) δ 8.35 - 8.12 (m, 1H), 7.98 - 7.89 (m, 1H), 7.71 - 7.48 (m, 1H), 6.84 - 6.35 (m, 1H), 6.29 - 5.68 (m, 1H), 4.92 - 4.73 (m, 1H), 4.30 - 3.73 (m 시리즈, 5H), 2.24 - 2.05 (m, 1H), 2.07 - 1.79 (m, 2H), 1.64 - 1.46 (m, 2H), 1.01 (d, J = 6.6 Hz, 1H).

[1828]

실시예 414: (4-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



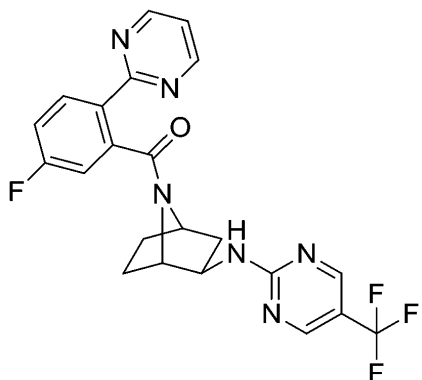
[1829]

[1830]

중간체 A-16 대신에 중간체 A-25를 사용하여, 실시예 269와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{22}H_{18}F_4N_6O$ 에 대한 질량 계산치, 458.1; m/z 실측치, 459.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 회전 이성질체의 혼합물 (0.70:0.30)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체만 기록됨) δ 8.85 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 8.50 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.76 (dd, $J = 9.5, 2.7$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J = 8.4, 5.4$ Hz, 1H), 7.32 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.10 (td, $J = 8.2, 2.7$ Hz, 1H), 4.87 (t, $J = 4.6$ Hz, 1H), 4.48 - 4.35 (m, 1H), 4.04 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 2.24 (dd, $J = 12.9, 8.0$ Hz, 1H), 1.99 - 1.93 (m 시리즈, 2H), 1.83 - 1.76 (m, 1H), 1.72 - 1.65 (m, 1H), 1.61 - 1.54 (m, 1H).

[1831]

실시예 415:
(5-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바 이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



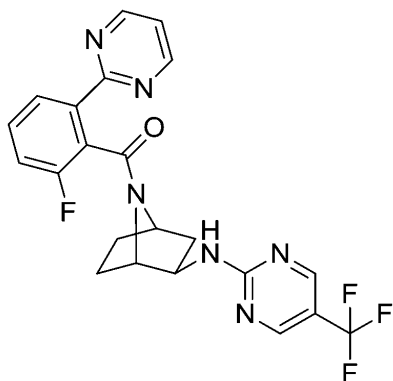
[1832]

[1833]

중간체 A-16 대신에 중간체 A-7을 사용하여, 실시예 269와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{22}H_{18}F_4N_6O$ 에 대한 질량 계산치, 458.1; m/z 실측치, 459.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 회전 이성질체의 혼합물 (0.70:0.30)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체만 기록됨) δ 8.82 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 8.50 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.06 (dd, $J = 8.6, 5.4$ Hz, 1H), 7.28 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.21 - 7.15 (m, 1H), 7.04 (dd, $J = 8.4, 2.6$ Hz, 1H), 4.95 - 4.84 (m, 1H), 4.48 - 4.28 (m, 1H), 4.11 - 4.05 (m, 1H), 2.24 (dd, $J = 12.9, 7.9$ Hz, 1H), 2.10 - 1.89 (m 시리즈, 2H), 1.82 - 1.63 (m 시리즈, 2H), 1.63 - 1.54 (m, 1H).

[1834]

실시예 416:
(2-플루오로-6-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바 이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



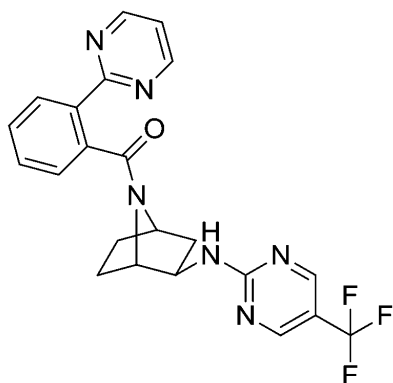
[1835]

[1836]

중간체 A-16 대신에 중간체 A-6을 사용하여, 실시예 269와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{22}H_{18}F_4N_6O$ 에 대한 질량 계산치, 458.1; m/z 실험치, 459.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 회전 이성질체의 혼합물로서 존재하는 화합물) δ 8.86 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 8.55 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.82 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.55 – 7.44 (m, 1H), 7.34 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.27 – 7.16 (m, 1H), 4.92 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.52 – 4.41 (m, 1H), 3.99 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 2.28 (dd, $J = 12.9, 7.8$ Hz, 1H), 2.20 – 2.11 (m, 1H), 2.04 – 1.94 (m, 1H), 1.83 – 1.77 (m, 1H), 1.73 – 1.54 (m 시리즈, 2H).

[1837]

실시예 417: (2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



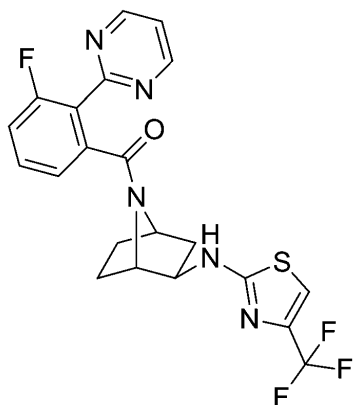
[1838]

[1839]

중간체 A-16 대신에 중간체 A-59를 사용하여, 실시예 269와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{22}H_{19}F_3N_6O$ 에 대한 질량 계산치, 440.2; m/z 실험치, 441.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 회전 이성질체의 혼합물 (0.74:0.26)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체만 기록됨) δ 8.84 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 8.50 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.03 (dd, $J = 7.7, 1.3$ Hz, 1H), 7.53 – 7.47 (m, 1H), 7.45 – 7.39 (m, 1H), 7.36 (dd, $J = 7.4, 1.2$ Hz, 1H), 7.29 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H), 4.88 (t, $J = 4.6$ Hz, 1H), 4.44 – 4.38 (m, 1H), 4.07 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 2.24 (dd, $J = 12.9, 7.9$ Hz, 1H), 1.99 – 1.96 (m, 1H), 1.84 – 1.76 (m, 1H), 1.73 – 1.65 (m 시리즈, 2H), 1.60 – 1.52 (m, 1H).

[1840]

실시예 418: (3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((4-(트라이플루오로메틸)티아졸-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



[1841]

[1842]

단계 A: (1S,2R,4R)-tert-부틸 2-((4-(트라이플루오로메틸)티아졸-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-카르복실레이트. ACN (1.7 mL) 중의 중간체 B-5 (107 mg, 0.50 mmol)의 용액에, DIPEA (0.22 mL, 1.26 mmol), 이어서 2-클로로-4-(트라이플루오로메틸)티아졸 (104 mg, 0.55 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브를 사용하여 2.5시간 동안 170℃로 가열하였다. 용매를 증발시켜, 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중의 0 내지 40% EtOAc)로 정제하여, 표제 화합물 (37 mg, 20%)을 얻었다. MS (ESI): $C_{15}H_{20}F_3N_3O_2S$ 에 대한 질량 계산치, 363.1; m/z 실측치, 364.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6.91 (s, 1H), 5.66 (s, 1H), 4.32 – 4.23 (m, 2H), 3.79 – 3.69 (m, 1H), 2.08 – 2.00 (m, 1H), 1.92 – 1.66 (m, 2H), 1.65 – 1.35 (m, 12H).

[1843]

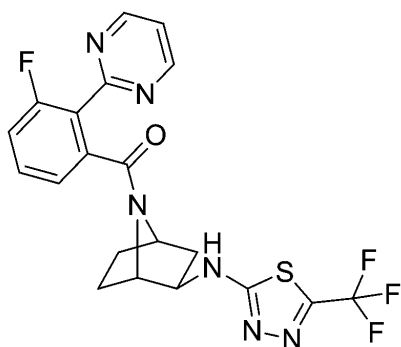
단계 B: N-((1S,2R,4R)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)-4-(트라이플루오로메틸)티아졸-2-아민. DCM (1 mL) 중의 단계 A의 표제 화합물 (37 mg, 0.10 mmol)에, 다이옥산 (0.26 mL) 중의 4M HCl을 첨가하였다. 16시간 후에, 반응물을 농축시키고, 5% Na_2CO_3 (aq)로 중화시켜, DCM (2X)으로 추출하였다. 합한 유기물을 건조시켜 (Na_2SO_4), 단계 B의 표제 화합물을 얻어, 추가의 정제없이 사용하였다. MS (ESI): $C_{10}H_{12}F_3N_3S$ 에 대한 질량 계산치, 263.1; m/z 실측치, 264.0 $[M+H]^+$.

[1844]

단계 C: (3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((4-(트라이플루오로메틸)티아졸-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온. DCM (1 mL) 중의 단계 B의 표제 화합물 (27 mg, 0.10 mmol)에, DIPEA (0.04 mL, 0.21 mmol) 및 중간체 A-2 (25 mg, 0.11 mmol)를 첨가하였다. 그 다음에 T3P (DMF 중의 50% 용액, 0.19 mL, 0.31 mmol)를 적가하여, 반응물을 16시간 동안 45℃로 가열하였다. 용매를 증발시켜, 분취용 HPLC로 정제하여, 표제 화합물 (16 mg, 34%)을 얻었다. MS (ESI): $C_{21}H_{17}F_4N_5OS$ 에 대한 질량 계산치, 463.1; m/z 실측치, 463.9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.88 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 7.45 – 7.40 (m, 1H), 7.38 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.24 – 7.17 (m, 2H), 6.77 – 6.69 (m, 1H), 4.70 (t, $J = 4.9, 1.2$ Hz, 1H), 4.22 – 4.16 (m, 2H), 2.16 (dd, $J = 13.1, 8.0$ Hz, 1H), 2.10 – 2.01 (m, 1H), 1.96 – 1.86 (m, 1H), 1.76 – 1.57 (m, 2H), 1.55 – 1.44 (m, 1H).

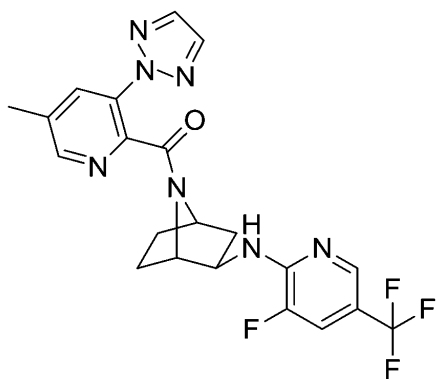
[1845]

실시예 419: (3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)-1,3,4-티아다리아졸-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.

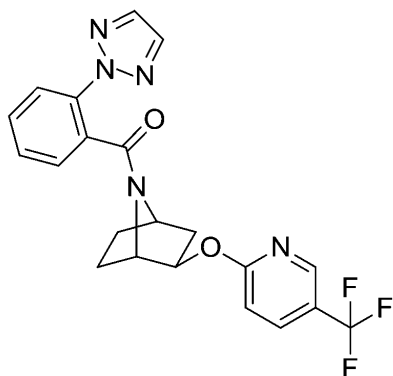


[1846]

- [1847] 단계 A: (1S,2R,4R)-tert-부틸 2-((5-(트라이플루오로메틸)-1,3,4-티아다리아졸-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-카르복실레이트. ACN (0.85 mL) 중의 중간체 B-5 (71 mg, 0.33 mmol)의 용액에, DIPEA (0.14 mL, 0.84 mmol), 이어서 2-클로로-5-(트라이플루오로메틸)-1,3,4-티아다리아졸 (73 mg, 0.37 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브를 사용하여 30분간 120℃로 가열하였다. EtOAc를 첨가하여, 유기상을 포화 NaHCO₃ 용액, 이어서 포화 NaCl 용액으로 세정하였다. 유기상을 MgSO₄로 건조시켜, 여과하여, 증발시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중의 0 내지 40% EtOAc)로 정제하여, 표제 화합물 (85 mg, 70%)을 얻었다. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.82 (s, 1H), 4.38 – 4.22 (m, 2H), 3.96 – 3.82 (m, 1H), 2.11 – 2.00 (m, 1H), 1.92 – 1.79 (m, 1H), 1.79 – 1.66 (m, 2H), 1.43 (s, 11H). MS (ESI): C₁₄H₁₉F₃N₄O₂S에 대한 질량 계산치, 364.1; m/z 실측치, 365.0 [M+H]⁺.
- [1848] 단계 B: N-((1S,2R,4R)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)-5-(트라이플루오로메틸)-1,3,4-티아다리아졸-2-아민. DCM (2.3 mL) 중의 단계 A의 표제 화합물 (85 mg, 0.23 mmol)에, 다이옥산 (0.30 mL) 중의 4M HCl을 첨가하였다. 48시간 후에, 반응물을 농축시키고, 5% Na₂CO₃ (aq)로 중화시켜, DCM (2X)으로 추출하였다. 합한 유기물을 건조시켜 (Na₂SO₄), 단계 B의 표제 화합물을 얻어, 추가의 정제없이 사용하였다. MS (ESI): C₉H₁₁F₃N₄S에 대한 질량 계산치, 264.1; m/z 실측치, 265.0 [M+H]⁺.
- [1849] 단계 C: (3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)-1,3,4-티아다리아졸-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온. DCM (2.2 mL) 중의 단계 B의 표제 화합물 (58 mg, 0.10 mmol)에, DIPEA (0.1 mL, 0.55 mmol) 및 중간체 A-2 (53 mg, 0.24 mmol)를 첨가하였다. 그 다음에 T3P (DMF 중의 50% 용액, 0.40 mL, 0.66 mmol)를 적가하여, 반응물을 16시간 동안 45℃로 가열하였다. 용매를 증발시켜, 분취용 HPLC로 정제하여, 표제 화합물 (63 mg, 62%)을 얻었다. MS (ESI): C₂₀H₁₆F₄N₆O에 대한 질량 계산치, 464.1; m/z 실측치, 464.9 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.94 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.87 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 7.47 – 7.37 (m, 2H), 7.25 – 7.19 (m, 2H), 4.71 (td, J = 4.8, 1.2 Hz, 1H), 4.33 – 4.18 (m, 2H), 2.17 (dd, J = 13.3, 8.1 Hz, 1H), 2.13 – 2.03 (m, 1H), 1.98 – 1.85 (m, 1H), 1.74 – 1.62 (m, 2H), 1.57 – 1.45 (m, 1H).
- [1850] 실시예 420: ((1S,2R,4R)-2-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(5-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)메탄온.



- [1851]
- [1852] 중간체 A-2 대신에 중간체 A-19를 사용하여, 실시예 382와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): C₂₁H₁₉F₄N₇O에 대한 질량 계산치, 461.2; m/z 실측치, 462.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.39 (dd, J = 1.9, 0.8 Hz, 1H), 8.12 – 8.08 (m, 2H), 7.86 (s, 2H), 7.26 – 7.22 (m, 1H), 5.77 – 5.70 (m, 1H), 4.97 – 4.91 (m, 1H), 4.38 (td, J = 7.8, 3.0 Hz, 1H), 4.09 – 4.05 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.25 (dd, J = 13.0, 7.5 Hz, 1H), 2.13 – 1.97 (m, 2H), 1.88 – 1.80 (m, 1H), 1.66 – 1.60 (m, 2H).
- [1853] 실시예 421: (R/S)-(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.

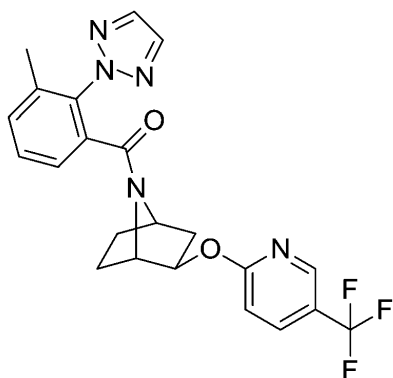


[1854]

[1855] 중간체 A-55 대신에 중간체 A-1을 사용하여, 실시예 433과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{21}H_{18}F_3N_5O_2$ 에 대한 질량 계산치, 429.1; m/z 실측치, 429.9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.32 - 8.25 (m, 1H), 7.82 - 7.74 (m, 4H), 7.49 - 7.39 (m, 2H), 7.20 (td, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.97 (dd, $J = 6.6, 2.5$ Hz, 1H), 4.88 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H), 3.89 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 2.08 - 1.94 (m, 2H), 1.87 - 1.75 (m, 1H), 1.55 - 1.48 (m, 1H), 1.47 - 1.40 (m, 1H), 1.36 - 1.27 (m, 1H).

[1856]

실시예 422: (R/S)-(3-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄올.

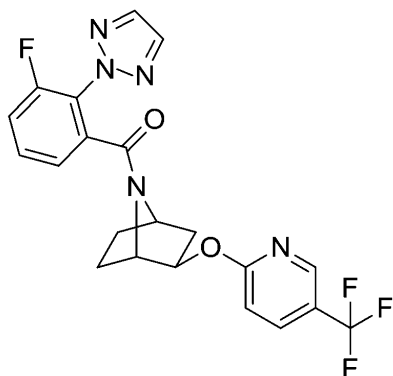


[1857]

[1858] 중간체 A-55 대신에 중간체 A-24를 사용하여, 실시예 433과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{22}H_{20}F_3N_5O_2$ 에 대한 질량 계산치, 443.2; m/z 실측치, 443.9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 회전 이성질체의 혼합물로서 존재하는 화합물) δ 8.43 - 8.28 (m, 1H), 7.85 - 7.75 (m 시리즈, 3H), 7.44 - 7.27 (m 시리즈, 2H), 7.18 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.86 - 6.76 (m, 1H), 5.06 - 4.97 (m, 1H), 4.76 - 4.63 (m, 1H), 4.05 - 3.90 (m, 1H), 2.21 - 2.12 (m, 3H), 2.04 - 1.98 (m, 1H), 1.98 - 1.92 (m, 1H), 1.87 - 1.78 (m, 1H), 1.54 - 1.44 (m, 1H), 1.39 - 1.31 (m, 2H).

[1859]

실시예 423: (R/S)-(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄올.



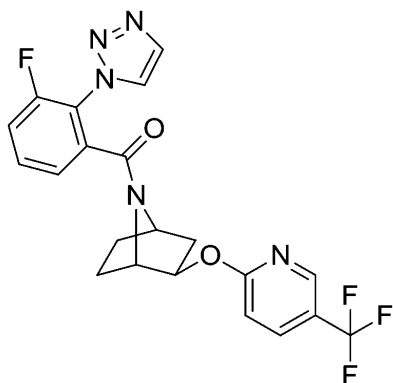
[1860]

[1861]

중간체 A-55 대신에 중간체 A-16을 사용하여, 실시예 433과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{21}H_{17}F_4N_5O_2$ 에 대한 질량 계산치, 447.1; m/z 실험치, 448.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.42 - 8.29 (m, 1H), 7.91 - 7.82 (m, 2H), 7.79 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 7.41 - 7.19 (m, 3H), 6.84 - 6.75 (m, 1H), 5.07 - 4.96 (m, 1H), 4.82 - 4.68 (m, 1H), 4.03 - 3.86 (m, 1H), 2.08 - 1.91 (m, 2H), 1.77 - 1.47 (m, 2H), 1.44 - 1.31 (m, 2H).

[1862]

실시예 424: (R/S)-(3-플루오로-2-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



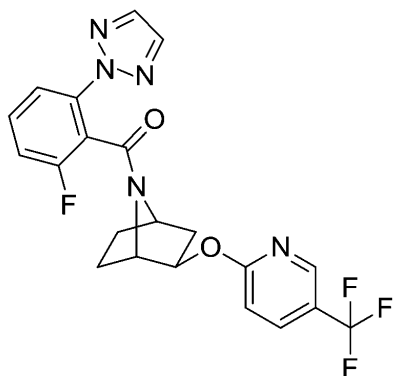
[1863]

[1864]

중간체 A-55 대신에 중간체 A-16의 합성 시에 얻어진 3-플루오로-2-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)벤조산을 사용하여, 실시예 433과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{21}H_{17}F_4N_5O_2$ 에 대한 질량 계산치, 447.1; m/z 실험치, 447.9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.36 - 8.32 (m, 1H), 7.93 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 7.84 - 7.79 (m, 2H), 7.41 - 7.27 (m, 3H), 6.88 - 6.84 (m, 1H), 5.04 (dd, J = 6.9, 2.3 Hz, 1H), 4.69 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.06 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 2.12 - 2.01 (m, 1H), 1.99 - 1.90 (m, 1H), 1.87 - 1.78 (m, 1H), 1.71 - 1.59 (m, 1H), 1.41 (d, J = 8.4 Hz, 2H).

[1865]

실시예 425: (R/S)-(2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



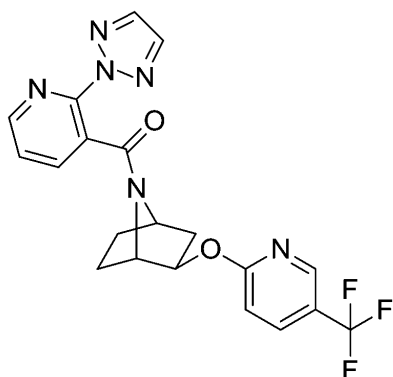
[1866]

[1867]

중간체 A-55 대신에 중간체 A-11을 사용하여, 실시예 433과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{21}H_{17}F_4N_5O_2$ 에 대한 질량 계산치, 447.1; m/z 실험치, 447.9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 회전 이성질체의 혼합물로서 존재하는 화합물) δ 8.47 - 8.24 (m, 1H), 7.86 - 7.66 (m 시리즈, 4H), 7.53 - 7.34 (m, 1H), 7.20 - 6.94 (m, 1H), 6.92 - 6.79 (m, 1H), 5.19 - 4.90 (m 시리즈, 2H), 3.95 - 3.77 (m, 1H), 2.12 - 1.97 (m 시리즈, 2H), 1.96 - 1.56 (m 시리즈, 2H), 1.48 - 1.26 (m 시리즈, 2H).

[1868]

실시예 426: (R/S)-(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄올.



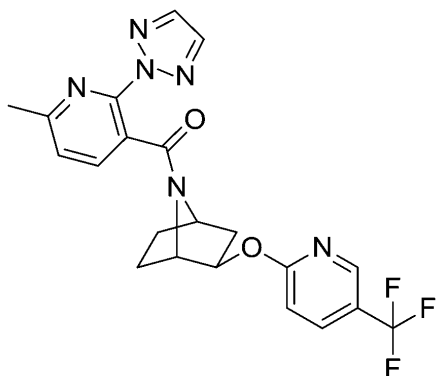
[1869]

[1870]

중간체 A-55 대신에 중간체 A-61을 사용하여, 실시예 433과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{20}H_{17}F_3N_6O_2$ 에 대한 질량 계산치, 430.1; m/z 실험치, 430.9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.55 (dd, $J = 4.8, 1.8$ Hz, 1H), 8.34 - 8.25 (m, 1H), 7.89 - 7.84 (m, 3H), 7.78 (dd, $J = 8.8, 2.5$ Hz, 1H), 7.21 (dd, $J = 7.6, 4.8$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.99 (dd, $J = 6.8, 2.4$ Hz, 1H), 4.91 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 3.88 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 2.08 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.04 - 2.00 (m, 1H), 1.93 - 1.83 (m, 1H), 1.57 - 1.44 (m, 2H), 1.39 - 1.31 (m, 1H).

[1871]

실시예 427: (R/S)-(6-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄올.



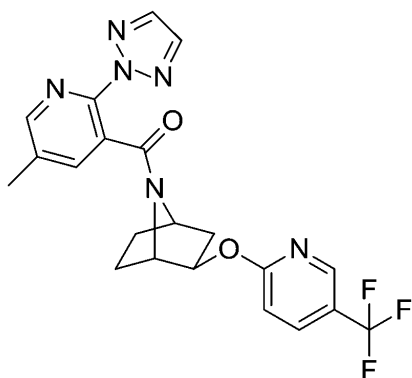
[1872]

[1873]

중간체 A-55 대신에 중간체 A-3을 사용하여, 실시예 433과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{21}H_{19}F_3N_6O_2$ 에 대한 질량 계산치, 444.2; m/z 실측치, 444.9 $[M+H]^+$. 분석 HPLC를 이너트실 ODS-3 컬럼 ($3\ \mu m$, $50 \times 3\ mm$), 2.2 mL/min (온도 = $50^\circ C$)의 유량에서의 1.6분간에 걸친 0.05% TFA 중의 5 내지 99% ACN, 그 다음에 99% ACN에서 0.4분간 유지의 이동상을 사용한 애질런트 1100 시리즈에서 얻었다. 254 nm에서 $R_t = 1.29\ min$ (주 회전 이성질체).

[1874]

실시예 428: (R/S)-(5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-2-((5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



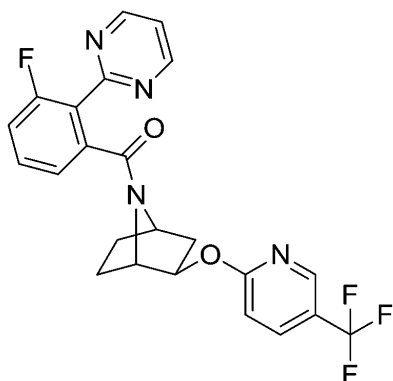
[1875]

[1876]

중간체 A-55 대신에 중간체 A-60을 사용하여, 실시예 433과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{21}H_{19}F_3N_6O_2$ 에 대한 질량 계산치, 444.2; m/z 실측치, 444.9 $[M+H]^+$. $^1H\ NMR$ (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.35 - 8.32 (m, 1H), 8.32 - 8.30 (m, 1H), 7.85 (s, 2H), 7.83 - 7.77 (m, 1H), 7.63 - 7.57 (m, 1H), 6.74 (d, $J = 8.6\ Hz$, 1H), 4.96 (dd, $J = 6.3, 3.0\ Hz$, 1H), 4.90 (t, $J = 4.5\ Hz$, 1H), 3.91 (d, $J = 5.3\ Hz$, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.13 - 1.94 (m, 2H), 1.91 - 1.76 (m, 1H), 1.55 - 1.27 (m, 3H).

[1877]

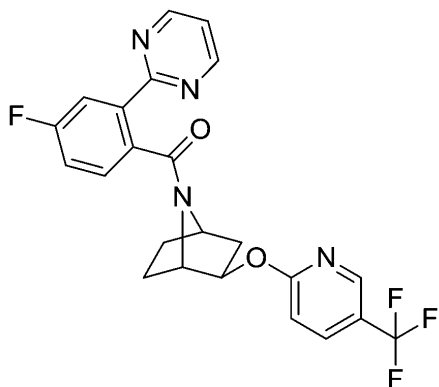
실시예 429: (R/S)-(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)-2-((5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



[1878]

[1879] 중간체 A-55 대신에 중간체 A-2를 사용하여, 실시예 433과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{23}H_{18}F_4N_4O_2$ 에 대한 질량 계산치, 458.1; m/z 실측치, 458.9 $[M+H]^+$. 분석 HPLC를 이너트실 ODS-3 컬럼 ($3\ \mu m$, $50 \times 3\ mm$), 2.2 mL/min (온도 = $50^\circ C$)의 유량에서의 1.6분간에 걸친 0.05% TFA 중의 5 내지 99% ACN, 그 다음에 99% ACN에서 0.4분간 유지의 이동상을 사용한 애질런트 1100 시리즈에서 얻었다. 254 nm에서 $R_t = 1.37\ min$ (주 회전 이성질체).

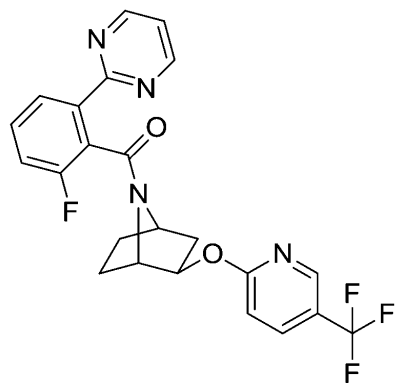
[1880] 실시예 430: (R/S)-(4-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



[1881]

[1882] 중간체 A-55 대신에 중간체 A-25를 사용하여, 실시예 433과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{23}H_{18}F_4N_4O_2$ 에 대한 질량 계산치, 458.1; m/z 실측치, 458.9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 회전 이성질체의 혼합물로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.76 - 8.74 (m, 2H), 8.34 - 8.28 (m, 1H), 7.85 (dd, $J = 9.8, 2.6\ Hz$, 1H), 7.80 - 7.75 (m, 1H), 7.44 - 7.40 (m, 1H), 7.21 (t, $J = 4.8\ Hz$, 1H), 6.95 (td, $J = 8.2, 2.7\ Hz$, 1H), 6.75 (d, $J = 8.7\ Hz$, 1H), 5.00 (dd, $J = 6.7, 2.4\ Hz$, 1H), 4.88 (t, $J = 4.8\ Hz$, 1H), 3.95 (d, $J = 5.5\ Hz$, 1H), 2.08 - 1.99 (m, 1H), 1.88 - 1.81 (m, 1H), 1.68 - 1.58 (m, 1H), 1.53 - 1.45 (m, 1H), 1.41 - 1.32 (m, 1H), 0.86 - 0.81 (m, 1H).

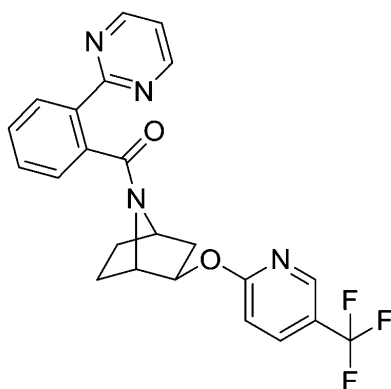
[1883] 실시예 431: (R/S)-(2-플루오로-6-(피리미딘-2-일)페닐)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



[1884]

[1885] 중간체 A-55 대신에 중간체 A-6을 사용하여, 실시예 433과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{23}H_{18}F_4N_4O_2$ 에 대한 질량 계산치, 458.1; m/z 실측치, 458.9 $[M+H]^+$. 분석 HPLC를 이너트실 ODS-3 컬럼 ($3\ \mu m$, $50 \times 3\ mm$), 2.2 mL/min (온도 = $50^\circ C$)의 유량에서의 1.6분간에 걸친 0.05% TFA 중의 5 내지 99% ACN, 그 다음에 99% ACN에서 0.4분간 유지의 이동상을 사용한 애질런트 1100 시리즈에서 얻었다. 254 nm에서 $R_t = 1.40\ min$ (주 회전 이성질체).

[1886] 실시예 432: (R/S)-(2-(피리미딘-2-일)페닐)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



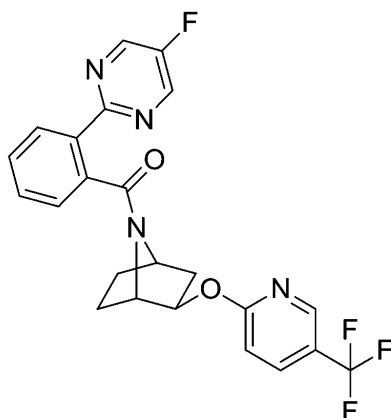
[1887]

[1888]

중간체 A-55 대신에 중간체 A-59를 사용하여, 실시예 433과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): C₂₃H₁₉F₃N₄O₂에 대한 질량 계산치, 440.1; m/z 실측치, 441.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.80 - 8.71 (m, 2H), 8.43 - 8.27 (m, 1H), 8.21 - 8.09 (m, 1H), 7.83 - 7.74 (m, 1H), 7.57 - 7.37 (m, 2H), 7.28 - 7.13 (m, 2H), 6.90 - 6.72 (m, 1H), 5.12 - 4.86 (m, 2H), 4.00 - 3.83 (m, 1H), 2.14 - 1.77 (m, 3H), 1.74 - 1.53 (m, 1H), 1.53 - 1.21 (m, 2H).

[1889]

실시예 433: (R/S)-(2-(5-플루오로피리딘-2-일)페닐)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



[1890]

[1891]

단계 A. (R/S)-*tert*-부틸 2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-카르복실레이트. 실온에서 DMF (20 mL) 중의 중간체 B-11 (1.35 g, 6.33 mmol) 및 2-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘 (1.35 g, 7.44 mmol)의 용액에, NaH (310 mg, 7.75 mmol)를 첨가하여, 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응물을 물 (200 mL)로 희석하여, EtOAc (3x50 mL)로 추출하였다. 합한 유기물을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 용매를 제거하였다. 실리카 겔 크로마토그래피 (80 g 레디셉 (redisepp), 헥산 중의 0 내지 100% EtOAc)로 정제하여, 왁스같은 고체로서의 표제 화합물 1.68 g을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.42 (s, 1H), 7.76 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.03 (dd, J = 6.9, 2.6 Hz, 1H), 4.45 - 4.24 (m, 2H), 2.02 - 1.95 (m, 1H), 1.95 - 1.67 (m, 3H), 1.50 - 1.31 (m, 11H).

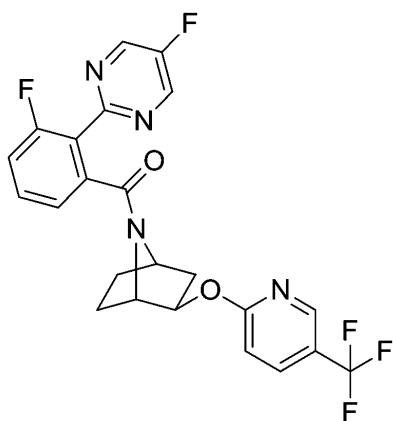
[1892]

단계 B. (R/S)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-카르복실레이트 (1.35 g, 3.77 mmol)의 용액에, TFA (5 mL)를 첨가하였다. 이러한 용액을 실온에서 약 4시간 동안 교반하였다. 용매를 제거한 다음에, 잔류물을 2M Na₂CO₃ (20 mL)와 DCM (20 mL)에 분배하였다. 층을 분리하여, 수층을 DCM (2x20 mL)으로 추출하였다. 합한 유기물을 Na₂SO₄로 건조시켜, 여과하고, 용매를 제거하여, 표제 화합물 0.98 g이 드러났다. 물질을 그대로 사용하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.42 (dt, J = 2.0, 1.1 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.05 (dd, J = 6.7, 2.1

Hz, 1H), 3.73 (q, $J = 4.9$ Hz, 2H), 2.01 (dd, $J = 13.3, 6.7$ Hz, 1H), 1.96 - 1.88 (m, 1H), 1.74 - 1.55 (m, 3H), 1.40 - 1.22 (m, 2H).

[1893] 단계 C. (R/S)-(2-(5-플루오로피리미딘-2-일)페닐)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온. 20 mL 스크루 캡 바이알에, 중간체 A-55 (60 mg, 0.27 mmol), 단계 B의 (R/S)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄 (56 mg, 0.217 mmol), HOBt (40mg, 0.29 mmol) 및 EDCI (75 mg, 0.39 mmol)를 첨가하였다. 그 다음에 DMF (2 mL) 및 TEA (50 μ L)를 첨가하여, 바이알을 캡핑하고, 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 얻어진 적색을 띤 혼합물을 물 (25 mL)로 희석하여, EtOAc (3 $\times$ 10 mL)로 추출하고, 유기층을 합해, 용매를 제거하였다. 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산층의 0 내지 100% EtOAc)로 정제하여, 표제 화합물 80.4 mg을 얻었다. ^1H NMR은 회전 이성질체의 혼합물을 나타낸다. MS (ESI): $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}_2$ 에 대한 질량 계산치, 458.1; m/z 실측치, 459.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.65 - 8.56 (m, 2H), 8.45 - 8.28 (m, 1H), 8.15 - 8.03 (m, 1H), 7.85 - 7.75 (m, 1H), 7.56 - 7.37 (m, 2.5H), 7.25 - 7.22 (m, 0.5H), 6.89 - 6.75 (m, 1H), 5.13 - 4.99 (m, 1H), 4.97 - 4.85 (m, 1H), 4.03 - 3.84 (m, 1H), 2.15 - 1.93 (m, 2H), 1.92 - 1.66 (m, 2H), 1.55 - 1.21 (m, 2H).

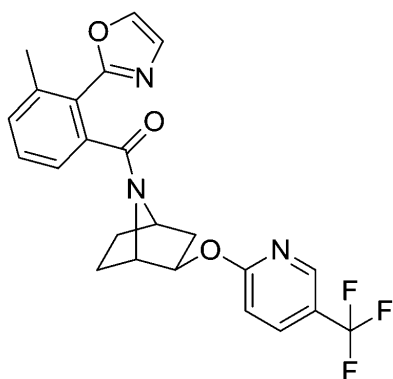
[1894] 실시예 434: (R/S)-(3-플루오로-2-(5-플루오로피리미딘-2-일)페닐)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



[1895]

[1896] 중간체 A-55 대신에 중간체 A-57을 사용하여, 실시예 433과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{F}_5\text{N}_4\text{O}_2$ 에 대한 질량 계산치, 476.1; m/z 실측치, 476.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 회전 이성질체의 혼합물로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.66 (s, 2H), 8.38 - 8.32 (m, 1H), 7.80 (dt, $J = 8.8, 2.6$ Hz, 1H), 7.33 - 7.27 (m, 1H), 7.25 - 7.19 (m, 1H), 7.18 - 7.11 (m, 1H), 6.84 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 5.09 - 4.98 (m, 1H), 4.76 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.72 (t, $J = 4.4$ Hz, 1H), 4.12 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 3.97 (t, $J = 4.7$ Hz, 1H), 2.11 - 1.32 (m, 4H).

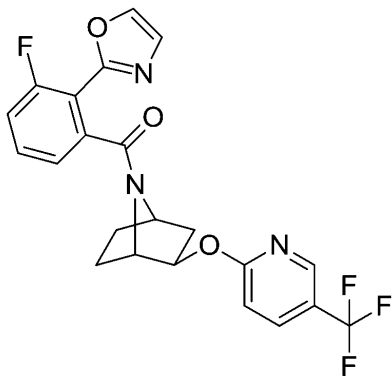
[1897] 실시예 435: (R/S)-(3-메틸-2-(옥사졸-2-일)페닐)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



[1898]

[1899] 중간체 A-55 대신에 중간체 A-31을 사용하여, 실시예 433과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{23}H_{20}F_3N_3O_3$ 에 대한 질량 계산치, 443.1; m/z 실측치, 443.9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 회전 이성질체의 혼합물로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.32 - 8.26 (m, 1H), 7.78 - 7.73 (m, 2H), 7.39 - 7.19 (m, 3H), 7.18 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.98 (dd, J = 6.6, 2.6 Hz, 1H), 4.76 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 3.93 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.07 - 1.28 (m, 6H).

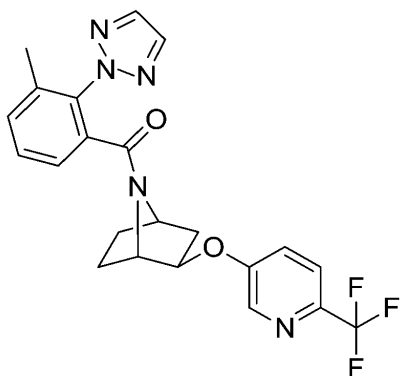
[1900] 실시예 436: (R/S)-(3-플루오로-2-(옥사졸-2-일)페닐)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



[1901]

[1902] 중간체 A-55 대신에 중간체 A-68을 사용하여, 실시예 433과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{22}H_{17}F_4N_3O_3$ 에 대한 질량 계산치, 447.1; m/z 실측치, 448.9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 회전 이성질체의 혼합물 (0.69:0.31)로서 존재하는 화합물, 주 회전 이성질체 기록됨) δ 8.34 - 8.27 (m, 1H), 7.78 - 7.74 (m, 2H), 7.30 - 7.22 (m, 3H), 7.18 - 7.09 (m, 1H), 6.73 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.98 (dd, J = 6.8, 2.5 Hz, 1H), 4.85 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 2.11 - 1.20 (m, 6H).

[1903] 실시예 437: (R/S)-(3-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)-2-((6-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.

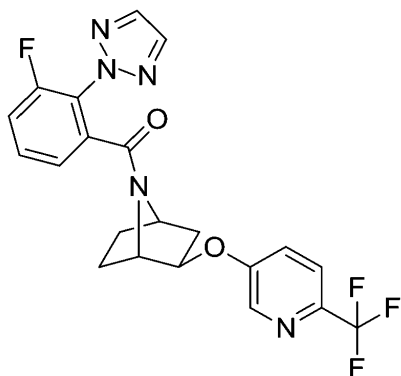


[1904]

[1905] 2-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘 대신에 5-플루오로-2-(트라이플루오로메틸)피리딘을, 중간체 A-55 대신에 중간체 A-24를 사용하여, 실시예 433과 유사하게 제조하였다.

[1906] MS (ESI): $C_{22}H_{20}F_3N_5O_2$ 에 대한 질량 계산치, 443.2; m/z 실측치, 444.9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 회전 이성질체의 혼합물로서 존재하는 화합물) δ 8.33 - 8.25 (m, 1H), 7.85 - 7.72 (m, 2H), 7.64 - 7.54 (m, 1H), 7.44 - 7.27 (m 시리즈, 3H), 7.23 - 7.12 (m, 1H), 4.82 - 4.66 (m, 1H), 4.44 - 4.35 (m, 1H), 4.06 - 3.95 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.06 - 1.92 (m 시리즈, 2H), 1.91 - 1.75 (m, 1H), 1.56 - 1.22 (m 시리즈, 3H).

[1907] 실시예 438: (R/S)-(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)-2-((6-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



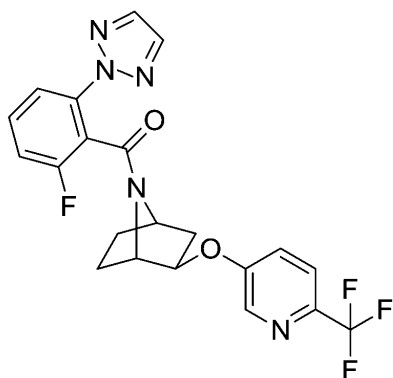
[1908]

[1909]

중간체 A-24 대신에 중간체 A-16을 사용하여, 실시예 437과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{21}H_{17}F_4N_5O_2$ 에 대한 질량 계산치, 447.1; m/z 실측치, 447.9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 회전 이성질체의 혼합물로서 존재하는 화합물) δ 8.33 - 8.23 (m, 1H), 7.89 - 7.78 (m, 2H), 7.66 - 7.55 (m, 1H), 7.42 - 7.27 (m 시리즈, 3H), 7.25 - 7.09 (m, 1H), 4.84 - 4.71 (m, 1H), 4.46 - 4.37 (m, 1H), 3.98 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 2.09 - 1.56 (m 시리즈, 4H), 1.48 - 1.26 (m 시리즈, 2H).

[1910]

실시예 439: (R/S)-2-(2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)-2-((6-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄올.



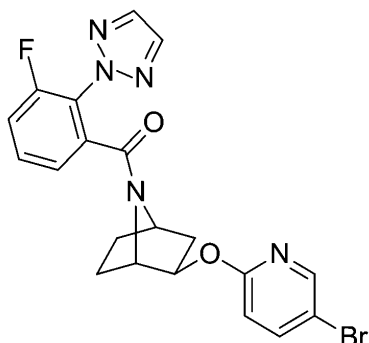
[1911]

[1912]

중간체 A-24 대신에 중간체 A-11을 사용하여, 실시예 437과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{21}H_{17}F_4N_5O_2$ 에 대한 질량 계산치, 447.1; m/z 실측치, 448.9 $[M+H]^+$. 분석 HPLC를 엑스브리지 C18 컬럼 (5 μm , 100×4.6 mm), 1 mL/min (온도 = 30°C)의 유량에서의 8분간에 걸친 20 mM NH_4OH 중의 10 내지 100% ACN, 그 다음에 100% ACN에서 3분간 유지의 이동상을 사용한 애질런트 1100 시리즈에서 얻었다. 254 nm에서 R_t = 1.29 min (주 회전 이성질체).

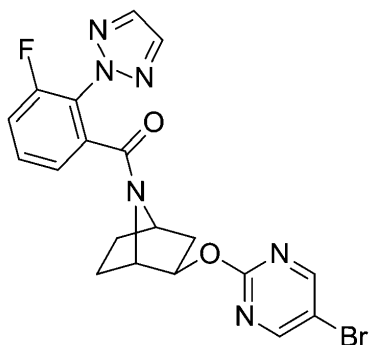
[1913]

실시예 440: (R/S)-2-((5-브로모피리딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄올.



[1914]

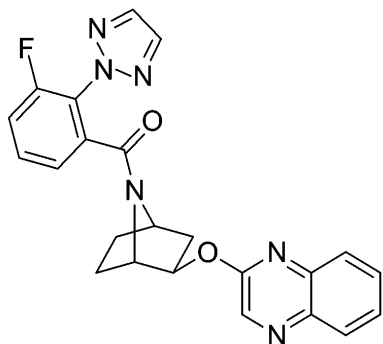
- [1915] 단계 A: (R/S)-벤질 7-아자바이사이클로[2.2.1]헵트-5-엔-7-카르복실레이트. N₂ 하에 THF (65 mL) 중의 (R/S)-벤질 2-브로모-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-카르복실레이트 (2.96g, 9.5 mmol; *J. Org. Chem.* 2007, 72, 8656)의 용액에, THF 중의 tBuOK 1M 용액 16.5 mL를 첨가하였다. 이러한 혼합물을 실온에서 교반하여, 서서히 현탁액을 형성시켜 (약 2시간), 반응물을 LC/MS로 모니터링하였다. 완료 시에, 혼합물을 포화 NH₄Cl (20 mL) 용액 및 물로 희석시킨 다음에, EtOAc (3×50 mL)로 추출하였다. 합한 유기물을 염수로 세정하여, Na₂SO₄로 건조시킨 다음에, 용매를 농축시켜, 1.34 g 표제 화합물을 얻어, 정제없이 사용하였다. MS (ESI): C₁₄H₁₅NO₂에 대한 질량 계산치, 229.1; m/z 실측치 230.1 [M+H]⁺
- [1916] 단계 B: (R/S)-벤질 2-하이드록시-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-카르복실레이트. 0℃로 냉각된 THF (25 mL) 중의 단계 A의 (R/S)-벤질 7-아자바이사이클로[2.2.1]헵트-5-엔-7-카르복실레이트 (1 g, 4.36 mmol)의 용액에, THF 중의 1M BH₃ (9.6 mL)를 적가하여, 용액을 실온으로 가온시켰다. 3시간 후에, 반응 혼합물을 빙욕에서 냉각시키고, 과잉량의 보란을 물 (2.38 mL)로 킬링한 후에, 4M NaOH (2.38 mL)를 첨가하고, H₂O₂ (50 wt%, 2.38 mL)를 적가하였다. 그 다음에 반응물을 빙욕에서 제거하여, 2시간 동안 40℃로 가온시켰다. 그 다음에 혼합물을 실온으로 냉각시켜, 고체 K₂CO₃ (1.0 g)를 첨가하였다. THF를 진공 하에 제거하고, 반응물을 물 (100 mL)로 희석하여, DCM (3X)으로 추출하였다. 합한 유기물을 수세하여, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (MeOH/DCM 중의 0 내지 3% 2M NH₃)로 정제하여, 표제 화합물 0.9 g을 얻었다. MS (ESI): C₁₄H₁₇NO₃에 대한 질량 계산치, 247.1; m/z 실측치 248.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.46 - 7.18 (m, 5H), 5.09 (s, 2H), 4.31 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 4.19 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 3.86 (ddd, J = 6.7, 4.6, 1.8 Hz, 1H), 1.78 (dd, J = 13.1, 6.8 Hz, 1H), 1.72 - 1.54 (m, 3H), 1.22 (dt, J = 10.2, 2.4 Hz, 2H).
- [1917] 단계 C: (R/S)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-올. MeOH (20 mL) 중의 단계 B의 (R/S)-벤질 2-하이드록시-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-카르복실레이트 (504 mg, 2.038 mmol)의 용액을 10% Pd/C (217 mg, 0.204 mmol)와 함께 주입한 다음에, 수소 분위기 하에 실온에서 교반하였다. 완료 시에 반응물을 셀라이트 베드를 통해 여과하여, 농축시켜, 표제 화합물 180 mg을 얻어, 정제없이 사용하였다. MS (ESI): C₆H₁₁NO에 대한 질량 계산치, 113; m/z 실측치 114.10 [M+H]⁺
- [1918] 단계 D. (3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((R/S)-2-하이드록시-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온. 20 mL 스크루 캡 바이알에, 중간체 A-16 (400 mg, 1.9 mmol), 단계 C의 (R/S)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-올 (198 mg, 1.75 mmol), HOBT (425mg, 3.14 mmol) 및 EDCI (600 mg, 3.13 mmol)를 첨가하였다. 그 다음에 DMF (10 mL) 및 TEA (0.7 mL)를 첨가하여, 바이알을 캡핑하고, 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물 (100 mL)로 희석하여, EtOAc (3x20 mL)로 추출하고, 유기층을 합해, 용매를 제거하였다. 실리카 겔 크로마토그래피 (40 g 레디셉, 헥산 중의 0 내지 100% EtOAc)로 정제하여, 백색 고체로서의 표제 화합물 160 mg을 얻었다. MS (ESI): C₁₅H₁₅FN₄O₂에 대한 질량 계산치, 302.3; m/z 실측치 303.1 [M+H]⁺.
- [1919] 단계 E. (R/S)-2-((5-브로모피리딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온. 실온에서 DMF (2 mL) 중의 단계 D의 (3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((R/S)-2-하이드록시-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온 (26.7 mg, 0.08 mmol) 및 5-브로모-2-플루오로피리딘의 용액에, NaH (8 mg, 0.2 mmol)를 한 번에 첨가하였다. 혼합물을 하룻밤 동안 교반한 다음에, 물 (20 mL)로 희석하여, EtOAc (3×10 mL)로 추출하였다. 유기층을 합해, 용매를 제거하였다. 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중의 0 내지 100% EtOAc)로 정제하여, 담갈색 고체로서의 표제 화합물 35.7 mg을 얻었다. MS (ESI): C₂₀H₁₇BrFN₅O₂에 대한 질량 계산치, 457.1; m/z 실측치, 458.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.17 - 8.05 (m, 1H), 7.89 - 7.78 (m, 2H), 7.65 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 7.39 - 7.20 (m, 3H), 6.66 - 6.58 (m, 1H), 4.95 - 4.86 (m, 1H), 4.79 - 4.66 (m, 1H), 3.98 - 3.85 (m, 1H), 2.03 - 1.89 (m, 2H), 1.73 - 1.45 (m, 2H), 1.41 - 1.29 (m, 2H).
- [1920] 실시예 441: (R/S)-2-((5-브로모피리미딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온.



[1921]

[1922] 5-브로모-2-플루오로피리딘 대신에 5-브로모-2-클로로피리미딘을 사용하여, 실시예 440과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{19}H_{16}BrFN_6O_2$ 에 대한 질량 계산치, 458.1; m/z 실측치, 459.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.54 - 8.47 (m, 2H), 7.91 - 7.83 (m, 2H), 7.49 - 7.45 (m, 1H), 7.39 - 7.31 (m, 1H), 7.26 - 7.20 (m, 1H), 4.89 - 4.81 (m, 1H), 4.74 - 4.70 (m, 1H), 4.01 - 3.89 (m, 1H), 2.05 - 2.00 (m, 1H), 2.00 - 1.69 (m, 3H), 1.46 - 1.28 (m, 2H).

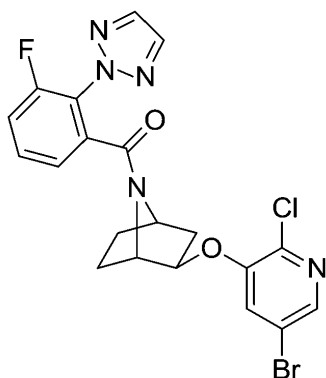
[1923] 실시예 442: (R/S)-(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)-2-(퀴녹살린-2-일옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄올.



[1924]

[1925] 5-브로모-2-플루오로피리딘 대신에 2-클로로퀴녹살린을 사용하여, 실시예 440과 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{23}H_{19}FN_6O_2$ 에 대한 질량 계산치, 430.2; m/z 실측치, 431.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.47 - 8.40 (m, 1H), 8.07 - 7.99 (m, 1H), 7.91 - 7.82 (m, 2H), 7.81 - 7.72 (m, 1H), 7.70 - 7.63 (m, 1H), 7.61 - 7.55 (m, 1H), 7.42 - 7.33 (m, 1H), 7.33 - 7.27 (m, 1H), 7.19 - 7.11 (m, 1H), 5.21 - 5.12 (m, 1H), 4.94 - 4.73 (m, 1H), 4.08 - 3.93 (m, 1H), 2.15 - 2.01 (m, 2H), 1.78 - 1.53 (m, 2H), 1.49 - 1.35 (m, 2H).

[1926] 실시예 443: (R/S)-2-((5-브로모-2-클로로피리딘-3-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄올.

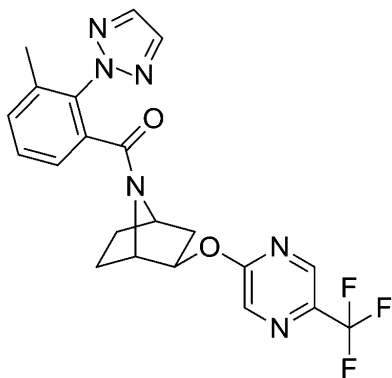


[1927]

[1928] 5-브로모-2-플루오로피리딘 대신에 5-브로모-2-클로로-3-플루오로피리딘을 사용하여, 실시예 440과 유사하게 제

조하였다. MS (ESI): $C_{20}H_{16}BrClFN_5O_2$ 에 대한 질량 계산치, 491.0; m/z 실측치, 491.8 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 회전 이성질체의 혼합물로서 존재하는 화합물) δ 8.10 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.86 (s, 2H), 7.67 (dt, $J = 7.7, 1.2$ Hz, 1H), 7.48 – 7.39 (m, 1H), 7.39 – 7.28 (m, 1H), 7.10 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 4.84 – 4.76 (m, 1H), 4.41 – 4.31 (m, 1H), 4.17 – 4.08 (m, 1H), 2.14 – 2.07 (m, 1H), 2.04 – 1.79 (m, 2H), 1.77 – 1.61 (m, 1H), 1.48 – 1.29 (m, 2H).

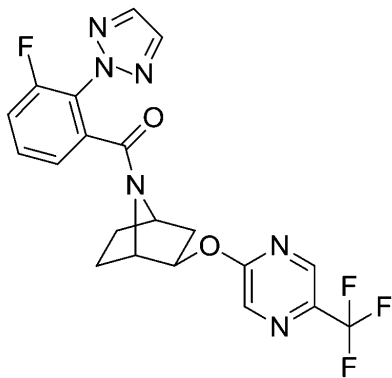
[1929] 실시예 444: (R/S)-(3-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



[1930]

[1931] 중간체 A-16 대신에 중간체 A-24를 제조하여, 실시예 445와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{21}H_{19}F_3N_6O_2$ 에 대한 질량 계산치, 444.2; m/z 실측치, 444.9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 회전 이성질체의 혼합물로서 존재하는 화합물) δ 8.45 – 8.32 (m, 1H), 8.30 – 8.19 (m, 1H), 7.86 – 7.76 (m, 2H), 7.47 – 7.17 (m 시리즈, 3H), 5.04 – 4.94 (m 시리즈, 1H), 4.79 – 4.67 (m 시리즈, 1H), 4.04 – 3.93 (m, 1H), 2.16 (2개의 s, 3H), 2.07 – 1.96 (m 시리즈, 1H), 1.90 – 1.76 (m 시리즈, 2H), 1.55 – 1.30 (m 시리즈, 3H).

[1932] 실시예 445: (R/S)-(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



[1933]

[1934] 단계 A: (R/S)-tert-부틸 2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-카르복실레이트. DMF (5 mL) 중의 중간체 B-11 (43 mg, 0.203 mmol)에, NaH (11 mg, 0.26 mmol, 광유 중의 60% 분산액)를 한 번에 첨가하여, 반응 혼합물을 5분간 80°C로 가열하였다. 그 다음에, 2-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피라진 (59 mg, 0.325 mmol)을 첨가하였다. 하룻밤 동안 80°C로 가한 후에, 물 첨가하여, 혼합물을 DCM (3X)으로 추출하였다. 합한 유기물을 건조시켜 (Na_2SO_4), 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중의 0 내지 50% EtOAc)로 정제하여, 표제 화합물 (30 mg, 41%)을 얻었다. MS (ESI) $C_{16}H_{20}F_3N_3O_3$ 에 대한 질량 계산치, 359.2; m/z 실측치 304.1 $[M+2H-tBu]^+$.

[1935] 단계 B: (R/S)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄. DCM (2 mL) 중의 단계 A의 표제 화합물 (30 mg, 0.106 mmol)에, Et_2O 중의 2M HCl (2 mL)을 첨가하여, 반응 혼합물을 실온에

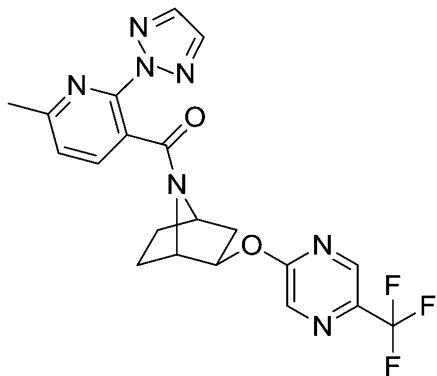
서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜, 1시간 동안 고 진공 하에 두어, 단계 B의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI) $C_{11}H_{12}F_3N_3O$ 에 대한 질량 계산치, 259.1; m/z 실측치 260.1 $[M+H]^+$.

[1936]

단계 C:
(R/S)-(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)-(2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온. DCM (5 mL) 중의 단계 B의 표제 화합물 (30 mg, 0.101 mmol)에, 중간체 A-16 (23 mg, 0.112 mmol), HOBT (23 mg, 0.168 mmol), EDCI (32 mg, 0.168 mmol) 및 DIPEA (43 μ L, 0.252 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 2시간 동안 교반한 후에, 포화 $NaHCO_3$ (aq.)를 첨가하여, 혼합물을 DCM (3X)으로 추출하였다. 합한 유기물을 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하여, 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중의 0 내지 100% EtOAc)로 정제하여, 표제 화합물 (29 mg, 64%)을 얻었다. MS (ESI): $C_{20}H_{16}F_4N_6O_2$ 에 대한 질량 계산치, 448.1; m/z 실측치, 448.9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 회전 이성질체의 혼합물로서 존재하는 화합물) δ 8.48 - 8.21 (m 시리즈, 2H), 7.95 - 7.78 (m, 2H), 7.59 - 7.18 (m 시리즈, 3H), 5.09 - 4.95 (m, 1H), 4.85 - 4.71 (m, 1H), 3.96 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 2.11 - 1.94 (m 시리즈, 2H), 1.90 - 1.61 (m 시리즈, 1H), 1.56 - 1.47 (m 시리즈, 1H), 1.43 - 1.29 (m 시리즈, 2H).

[1937]

실시예 446: (R/S)-(6-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)(2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



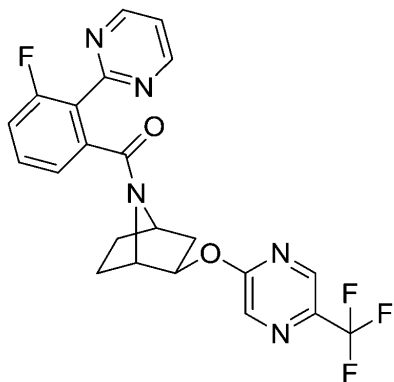
[1938]

[1939]

중간체 A-16 대신에 중간체 A-3를 사용하여, 실시예 445와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{20}H_{18}F_3N_7O_2$ 에 대한 질량 계산치, 445.1; m/z 실측치, 445.9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 회전 이성질체의 혼합물로서 존재하는 화합물) δ 8.31 (3개의 s 시리즈, 2H), 7.93 - 7.83 (m, 2H), 7.83 - 7.70 (m, 1H), 7.36 - 7.04 (m, 1H), 5.10 - 4.86 (m 시리즈, 2H), 3.91 - 3.78 (m, 1H), 2.65 (2개의 s, 3H), 2.14 - 1.65 (m 시리즈, 3H), 1.54 - 1.27 (m 시리즈, 3H).

[1940]

실시예 447: (R/S)-(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)-(2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



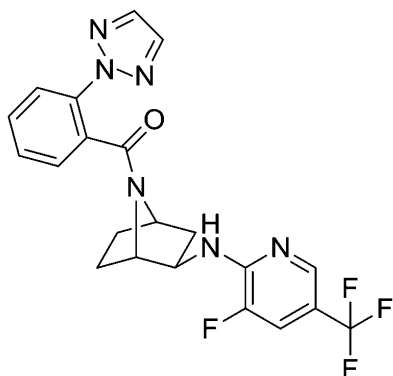
[1941]

[1942]

중간체 A-16 대신에 중간체 A-2를 사용하여, 실시예 445와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{22}H_{17}F_4N_5O_2$ 에 대한

질량 계산치, 459.1; m/z 실측치, 459.9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 회전 이성질체의 혼합물로서 존재하는 화합물) δ 8.85 – 8.79 (m, 2H), 8.49 – 8.31 (m, 1H), 8.30 – 8.17 (m, 1H), 7.53 – 7.27 (m 시리즈, 3H), 7.26 – 7.11 (m, 1H), 5.06 – 4.97 (m, 1H), 4.83 – 4.69 (m, 1H), 4.10 – 4.01 (m, 1H), 2.06 – 2.00 (m, 1H), 1.94 – 1.71 (m, 1H), 1.69 – 1.31 (m 시리즈, 4H).

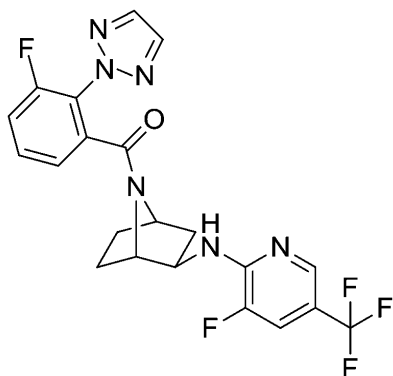
[1943] 실시예 448: (2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



[1944]

[1945] 중간체 A-2 대신에 중간체 A-1을 사용하여, 실시예 382와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{21}H_{18}F_4N_6O$ 에 대한 질량 계산치, 446.1; m/z 실측치, 447.2 $[M+H]^+$. 이너트실 ODS-3 컬럼 (3 μm , 50×3 mm), 2.2 mL/min (온도 = 50°C)의 유량에서의 1.6분간에 걸친 0.05% TFA 중의 5 내지 99% ACN, 그 다음에 99% ACN에서 0.4분간 유지의 이동상을 사용한 애질런트 1100 시리즈. 254 nm에서 R_t = 1.39 min.

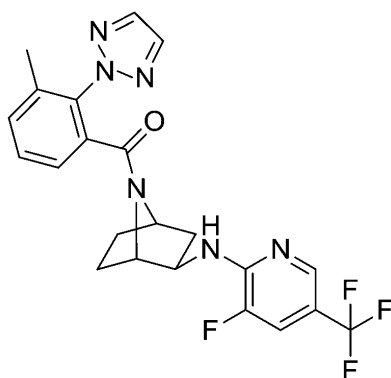
[1946] 실시예 449: (3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



[1947]

[1948] 중간체 A-2 대신에 중간체 A-16을 사용하여, 실시예 382와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{21}H_{17}F_5N_6O$ 에 대한 질량 계산치, 464.1; m/z 실측치, 465.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.15 (s, 0.4H), 8.06 (s, 0.6H), 7.91 (s, 2H), 7.57 – 7.48 (m, 0.4H), 7.43 – 7.12 (m, 3.6H), 6.48 (s, 0.6H), 5.12 – 5.04 (m, 0.4H), 4.78 (t, J = 4.5 Hz, 0.6H), 4.62 (d, J = 5.2 Hz, 0.4H), 4.40 (s, 0.6H), 4.31 (td, J = 8.0, 3.3 Hz, 0.4H), 4.01 – 3.91 (m, 1H), 2.21 – 2.13 (m, 0.6H), 2.09 – 2.01 (m, 0.4H), 1.96 – 1.41 (m, 5H).

[1949] 실시예 450: ((1S,2R,4R)-2-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온.



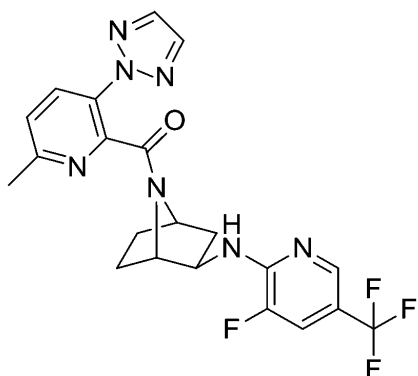
[1950]

[1951]

중간체 A-2 대신에 중간체 A-24를 사용하여, 실시예 382와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{22}H_{20}F_4N_6O$ 에 대한 질량 계산치, 460.2; m/z 실험치, 461.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.14 (s, 0.3H), 8.06 (s, 0.7H), 7.89 – 7.82 (m, 2H), 7.46 – 7.41 (m, 0.7H), 7.36 – 7.24 (m, 2H), 7.23 – 7.16 (m, 1.3H), 6.84 (s, 0.7H), 5.00 – 4.93 (m, 0.3H), 4.76 – 4.70 (m, 0.7H), 4.55 (d, J = 5.2 Hz, 0.3H), 4.40 (s, 0.7H), 4.30 – 4.22 (m, 0.3H), 3.99 – 3.92 (m, 1H), 2.22 (s, 2H), 2.19 (s, 1H), 2.15 (dd, J = 12.9, 8.2 Hz, 0.7H), 2.03 (dd, J = 13.1, 8.0 Hz, 0.3H), 1.97 – 1.55 (m, 4H), 1.53 – 1.46 (m, 0.7H), 1.46 – 1.39 (m, 0.3H).

[1952]

실시예 451: ((1S,2R,4R)-2-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)메탄올.



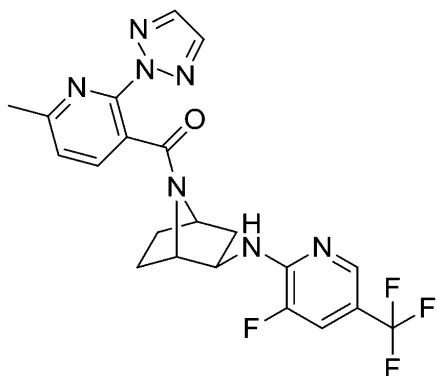
[1953]

[1954]

중간체 A-2 대신에 중간체 A-21을 사용하여, 실시예 382와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{21}H_{19}F_4N_7O$ 에 대한 질량 계산치, 461.2; m/z 실험치, 462.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.23 – 8.17 (m, 0.4H), 8.14 – 8.08 (m, 1.6H), 7.87 (s, 0.4H), 7.84 (s, 1.6H), 7.39 – 7.30 (m, 1.2H), 7.24 (dd, J = 10.9, 2.0 Hz, 0.8H), 6.69 (d, J = 8.0 Hz, 0.8H), 5.78 (d, J = 8.8 Hz, 0.2H), 4.94 – 4.90 (m, 0.8H), 4.79 (d, J = 5.3 Hz, 0.2H), 4.48 (td, J = 8.3, 3.2 Hz, 0.2H), 4.39 (td, J = 7.9, 2.9 Hz, 0.8H), 4.08 – 4.03 (m, 0.8H), 4.02 – 3.98 (m, 0.2H), 2.64 (s, 0.6H), 2.59 (s, 2.4H), 2.27 – 2.19 (m, 0.8H), 2.12 – 1.92 (m, 2.2H), 1.86 – 1.56 (m, 2.8H), 1.50 – 1.42 (m, 0.2H).

[1955]

실시예 452: ((1S,2R,4R)-2-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(6-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)메탄올.



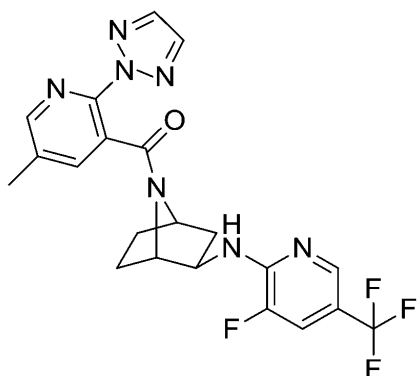
[1956]

[1957]

중간체 A-2 대신에 중간체 A-3를 사용하여, 실시예 382와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{21}H_{19}F_4N_7O$ 에 대한 질량 계산치, 461.2; m/z 실험치, 462.2 $[M+H]^+$. 분석 HPLC를 엑스브리지 C18 컬럼 (5 μm , 100×4.6 mm), 1 mL/min (온도 = 30°C)의 유량에서의 8분간에 걸친 20 mM NH_4OH 중의 10 내지 100% ACN, 그 다음에 100% ACN에서 3분간 유지의 이동상을 사용한 애질런트 1100 시리즈에서 얻었다. 254 nm에서 R_t = 6.59 min.

[1958]

실시예 453: ((1S,2R,4R)-2-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)메탄온.



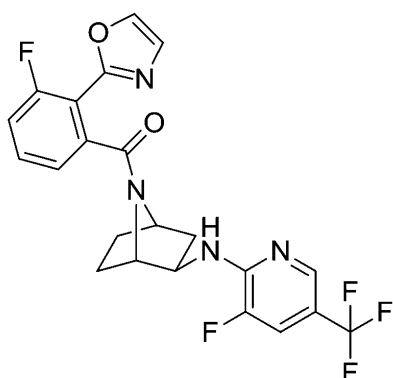
[1959]

[1960]

중간체 A-2 대신에 중간체 A-60을 사용하여, 실시예 382와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{21}H_{19}F_4N_7O$ 에 대한 질량 계산치, 461.2; m/z 실험치, 462.2 $[M+H]^+$. 분석 HPLC를 엑스브리지 C18 컬럼 (5 μm , 100×4.6 mm), 1 mL/min (온도 = 30°C)의 유량에서의 8분간에 걸친 20 mM NH_4OH 중의 10 내지 100% ACN, 그 다음에 100% ACN에서 3분간 유지의 이동상을 사용한 애질런트 1100 시리즈에서 얻었다. 254 nm에서 R_t = 6.60 min.

[1961]

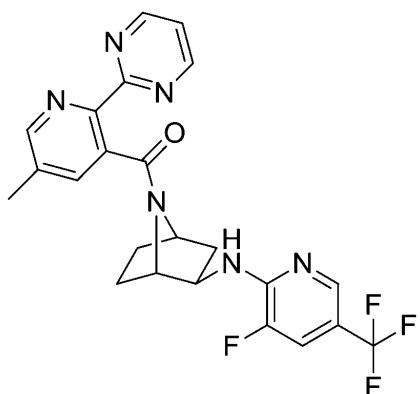
실시예 454: (3-플루오로-2-(옥사졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



[1962]

[1963] 중간체 A-2 대신에 중간체 A-68을 사용하여, 실시예 382와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{22}H_{17}F_5N_4O_2$ 에 대한 질량 계산치, 464.1; m/z 실험치, 465.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.18 (s, 0.4H), 8.03 (s, 0.6H), 7.85 – 7.81 (m, 1H), 7.53 – 7.46 (m, 0.4H), 7.41 – 7.27 (m, 2.6H), 7.23 – 7.09 (m, 2.4H), 6.05 (d, J = 8.6 Hz, 0.6H), 4.91 – 4.87 (m, 0.6H), 4.73 (d, J = 5.3 Hz, 0.4H), 4.49 – 4.43 (m, 1H), 3.91 – 3.87 (m, 0.4H), 3.85 (d, J = 4.8 Hz, 0.6H), 2.23 – 2.16 (m, 0.6H), 2.06 – 2.00 (m, 0.4H), 1.99 – 1.82 (m, 2.6H), 1.81 – 1.65 (m, 1.4H), 1.59 – 1.52 (m, 0.6H), 1.49 – 1.42 (m, 0.4H).

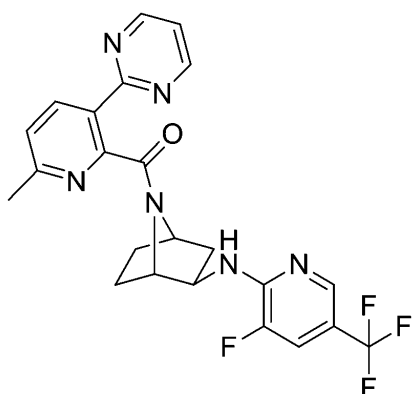
[1964] 실시예 455: ((1S,2R,4R)-2-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로 [2.2.1]헵탄-7-일)(5-메틸-2-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일)메탄올.



[1965]

[1966] 중간체 A-2 대신에 중간체 A-66을 사용하여, 실시예 382와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{23}H_{20}F_4N_6O$ 에 대한 질량 계산치, 472.2; m/z 실험치, 473.2 $[M+H]^+$. 분석 HPLC를 엑스브리지 C18 컬럼 (5 μm , 100×4.6 mm), 1 mL/min (온도 = 30°C)의 유량에서의 8분간에 걸친 20 mM NH_4OH 중의 10 내지 100% ACN, 그 다음에 100% ACN에서 3분간 유지의 이동상을 사용한 애질런트 1100 시리즈에서 얻었다. 254 nm에서 R_t = 6.08 min.

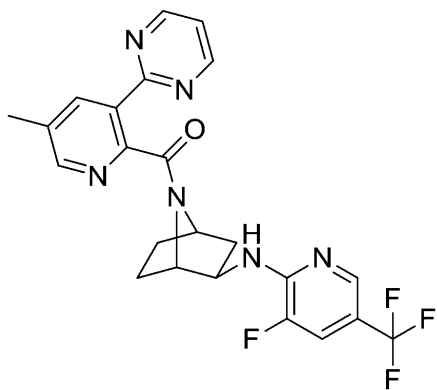
[1967] 실시예 456: ((1S,2R,4R)-2-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로 [2.2.1]헵탄-7-일)(6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)메탄올



[1968]

[1969] 중간체 A-2 대신에 중간체 A-63을 사용하여, 실시예 382와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{23}H_{20}F_4N_6O$ 에 대한 질량 계산치, 472.2; m/z 실험치, 473.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.77 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.31 – 7.22 (m, 2H), 7.19 (dd, J = 11.0, 2.0 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.95 – 4.90 (m, 1H), 4.46 – 4.40 (m, 1H), 4.08 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.24 (dd, J = 13.0, 7.6 Hz, 1H), 2.14 – 2.01 (m, 2H), 1.88 – 1.81 (m, 1H), 1.66 – 1.57 (m, 2H).

[1970] 실시예 457: ((1S,2R,4R)-2-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로 [2.2.1]헵탄-7-일)(5-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)메탄올.



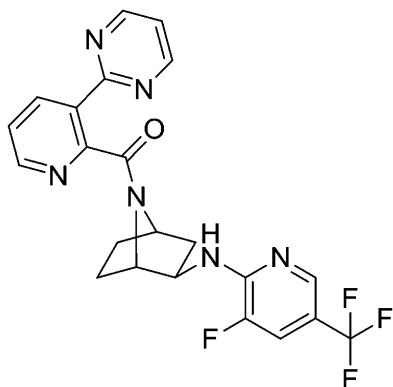
[1971]

[1972]

중간체 A-2 대신에 중간체 A-67을 사용하여, 실시예 382와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{23}H_{20}F_4N_6O$ 에 대한 질량 계산치, 472.2; m/z 실측치, 473.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.79 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 8.44 (dd, $J = 2.0, 0.9$ Hz, 1H), 8.26 (dd, $J = 2.1, 0.9$ Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.72 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.30 – 7.24 (m, 1H), 7.19 (dd, $J = 11.0, 2.0$ Hz, 1H), 4.95 – 4.90 (m, 1H), 4.46 – 4.39 (m, 1H), 4.12 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.29 – 2.22 (m, 1H), 2.16 – 2.06 (m, 1H), 2.04 – 1.96 (m, 1H), 1.90 – 1.82 (m, 1H), 1.68 – 1.55 (m, 2H).

[1973]

실시예 458: ((1S,2R,4R)-2-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)메탄온.



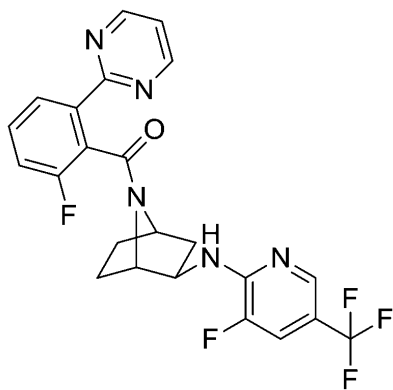
[1974]

[1975]

중간체 A-2 대신에 중간체 A-64를 사용하여, 실시예 382와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{22}H_{18}F_4N_6O$ 에 대한 질량 계산치, 458.1; m/z 실측치, 459.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.80 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 8.62 (dd, $J = 4.8, 1.6$ Hz, 1H), 8.48 (dd, $J = 7.9, 1.7$ Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.66 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.46 (dd, $J = 8.0, 4.8$ Hz, 1H), 7.28 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.19 (dd, $J = 11.0, 2.0$ Hz, 1H), 4.96 – 4.91 (m, 1H), 4.47 – 4.41 (m, 1H), 4.11 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 2.27 (dd, $J = 12.9, 7.5$ Hz, 1H), 2.12 (ddd, $J = 14.0, 8.7, 4.3$ Hz, 1H), 2.06 – 1.97 (m, 1H), 1.91 – 1.83 (m, 1H), 1.68 – 1.59 (m, 2H).

[1976]

실시예 459: ((1S,2R,4R)-2-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(2-플루오로-6-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온.



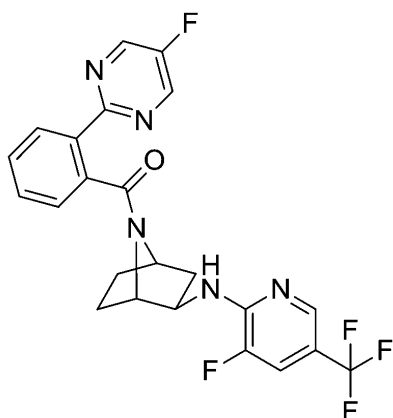
[1977]

[1978]

중간체 A-2 대신에 중간체 A-6을 사용하여, 실시예 382와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{23}H_{18}F_5N_5O$ 에 대한 질량 계산치, 475.1; m/z 실험치, 476.2 $[M+H]^+$. 이너트실 ODS-3 컬럼 ($3\ \mu m$, $50 \times 3\ mm$), 2.2 mL/min (온도 = $50^\circ C$)의 유량에서의 1.6분간에 걸친 0.05% TFA 중의 5 내지 99% ACN, 그 다음에 99% ACN에서 0.4분간 유지의 이동상을 사용한 애질런트 1100 시리즈. 254 nm에서 $R_t = 1.41\ min$.

[1979]

실시예 460: ((1S,2R,4R)-2-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(2-(5-플루오로피리미딘-2-일)페닐)메탄올.



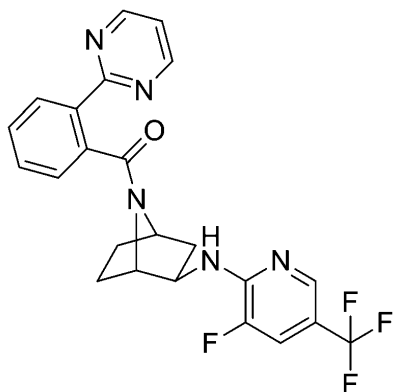
[1980]

[1981]

중간체 A-2 대신에 중간체 A-55를 사용하여, 실시예 382와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{23}H_{18}F_5N_5O$ 에 대한 질량 계산치, 475.1; m/z 실험치, 476.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.65 (s, 1.6H), 8.60 (s, 0.4H), 8.18 (s, 0.2H), 8.11 (dd, $J = 7.6, 1.4\ Hz$, 0.2H), 8.06 – 7.99 (m, 1.6H), 7.58 – 7.42 (m, 1.8H), 7.41 – 7.30 (m, 2.2H), 7.11 (d, $J = 10.9\ Hz$, 0.8H), 5.49 (d, $J = 7.9\ Hz$, 0.2H), 4.93 – 4.87 (m, 0.8H), 4.75 (d, $J = 5.3\ Hz$, 0.2H), 4.50 (s, 0.8H), 4.42 – 4.36 (m, 0.2H), 4.03 – 3.97 (m, 1H), 2.25 (dd, $J = 12.9, 8.2\ Hz$, 0.8H), 2.11 (dd, $J = 12.8, 7.7\ Hz$, 0.2H), 2.00 – 1.89 (m, 1.6H), 1.88 – 1.78 (m, 0.4H), 1.74 – 1.53 (m, 2.8H), 1.48 – 1.40 (m, 0.2H).

[1982]

실시예 461: ((1S,2R,4R)-2-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄올.



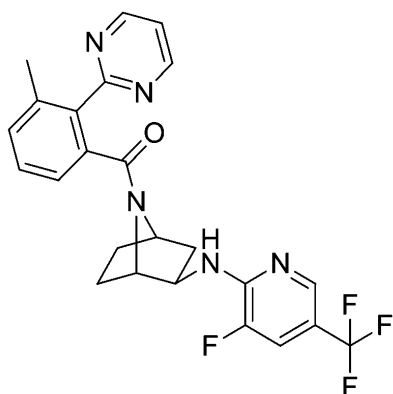
[1983]

[1984]

중간체 A-2 대신에 중간체 A-59를 사용하여, 실시예 382와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{23}H_{19}F_4N_5O$ 에 대한 질량 계산치, 457.2; m/z 실험치, 458.2 $[M+H]^+$. 이너트실 ODS-3 컬럼 (3 μm , $50 \times 3 mm$), 2.2 mL/min (온도 = 50°C)의 유량에서의 1.6분간에 걸친 0.05% TFA 중의 5 내지 99% ACN, 그 다음에 99% ACN에서 0.4분간 유지의 이동상을 사용한 애질런트 1100 시리즈. 254 nm에서 $R_t = 1.38 min$.

[1985]

실시예 462: ((1S,2R,4R)-2-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로 [2.2.1]헵탄-7-일)(3-메틸-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄올.



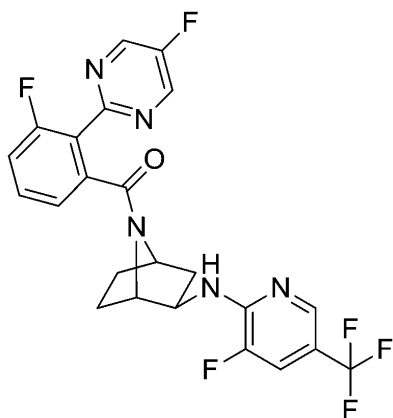
[1986]

[1987]

중간체 A-2 대신에 중간체 A-26을 사용하여, 실시예 382와 유사하게 제조하였다. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.80 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.32 – 7.15 (m, 4H), 7.10 (dd, $J = 11.1$, 2.0 Hz, 1H), 4.76 – 4.70 (m, 1H), 4.57 – 4.49 (m, 1H), 4.03 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.17 (dd, $J = 12.7$, 8.3 Hz, 1H), 2.04 – 1.94 (m, 1H), 1.94 – 1.82 (m, 1H), 1.77 – 1.68 (m, 2H), 1.54 – 1.46 (m, 1H). 이너트실 ODS-3 컬럼 (3 μm , 50×3 mm), 2.2 mL/min (온도 = 50°C)의 유량에서의 1.6분간에 걸친 0.05% TFA 중의 5 내지 99% ACN, 그 다음에 99% ACN에서 0.4분간 유지의 이동상을 사용한 애질런트 1100 시리즈. 254 nm에서 $R_t = 1.42$ min.

[1988]

실시예 463:
(3-플루오로-2-(5-플루오로피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄올.



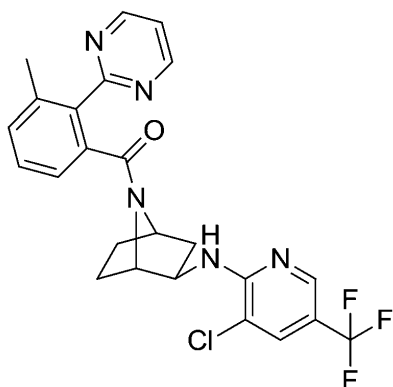
[1989]

[1990]

중간체 A-2 대신에 중간체 A-57을 사용하여, 실시예 382와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): $C_{23}H_{17}F_6N_3O$ 에 대한 질량 계산치, 493.1; m/z 실험치, 494.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.69 (s, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.39 – 7.32 (m, 1H), 7.24 – 7.07 (m, 4H), 4.80 – 4.75 (m, 1H), 4.56 – 4.48 (m, 1H), 4.04 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 2.21 (dd, J = 12.9, 8.2 Hz, 1H), 2.01 – 1.94 (m, 1H), 1.94 – 1.86 (m, 1H), 1.79 – 1.69 (m, 2H), 1.58 – 1.50 (m, 1H).

[1991]

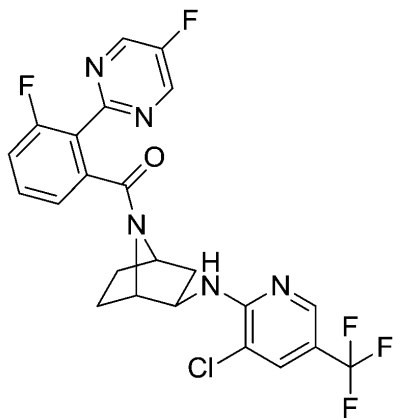
실시예 464: ((1S,2R,4R)-2-((3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-메틸-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온.



[1992]

[1993]

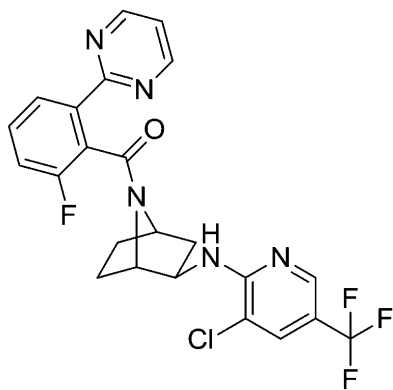
실시예: 465: ((1S,2R,4R)-2-((3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-플루오로-2-(5-플루오로피리미딘-2-일)페닐)메탄온.



[1994]

[1995]

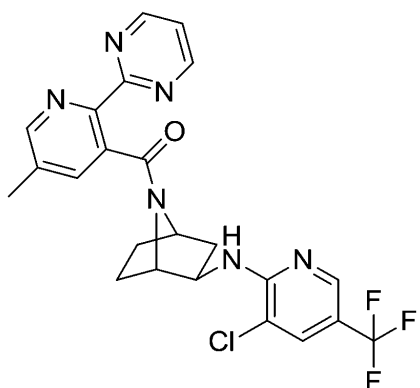
실시예 466: ((1S,2R,4R)-2-((3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(2-플루오로-6-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온.



[1996]

[1997]

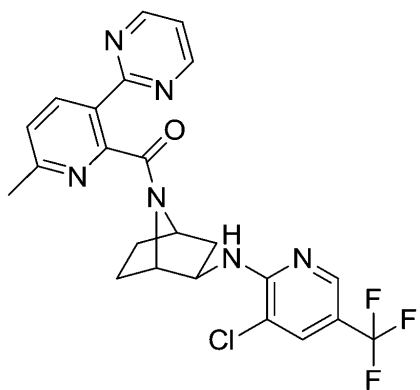
실시예 467: ((1S,2R,4R)-2-((3-클로로-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(5-메틸-2-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일)메탄온.



[1998]

[1999]

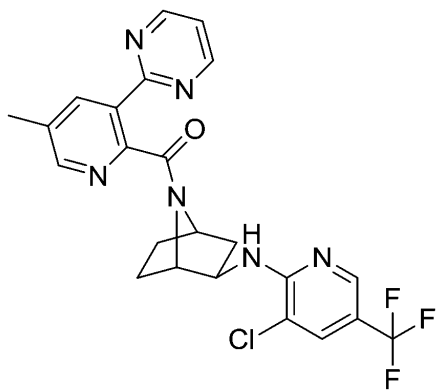
실시예 468: ((1S,2R,4R)-2-((3-클로로-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)메탄온.



[2000]

[2001]

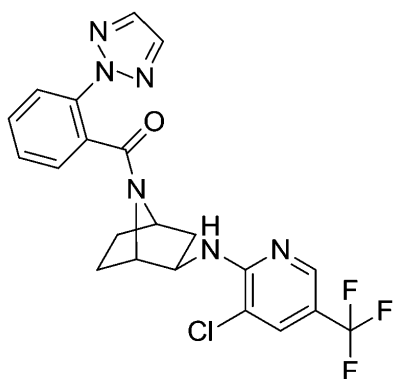
실시예 469: ((1S,2R,4R)-2-((3-클로로-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(5-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)메탄온.



[2002]

[2003]

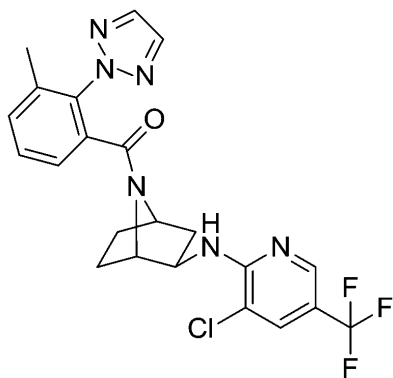
실시예 470: (2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



[2004]

[2005]

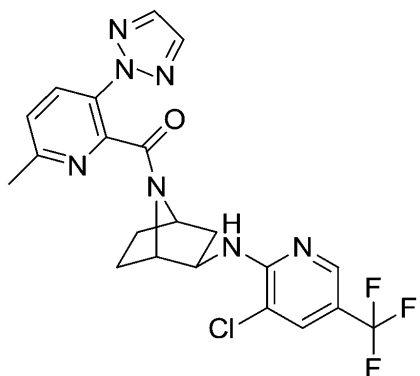
실시예 471: ((1S,2R,4R)-2-((3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온.



[2006]

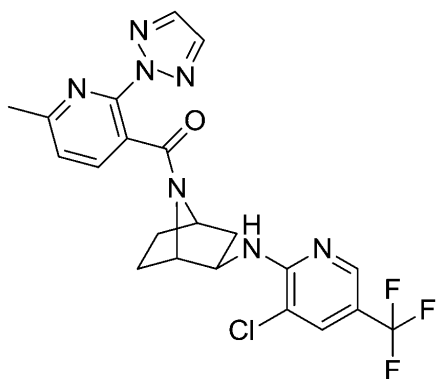
[2007]

실시예 472: ((1S,2R,4R)-2-((3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)메탄온.



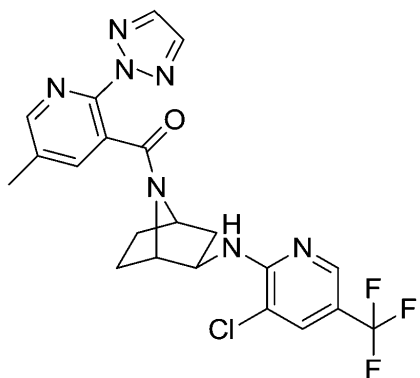
[2008]

[2009] 실시예 473: ((1S,2R,4R)-2-((3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(6-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)메탄온.



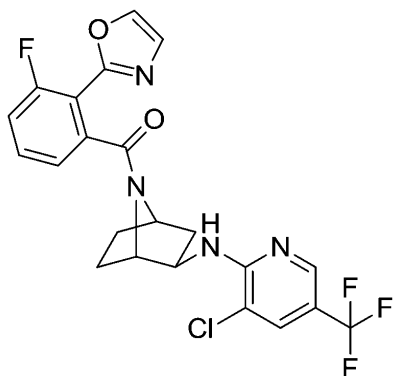
[2010]

[2011] 실시예 474: ((1S,2R,4R)-2-((3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)메탄온.



[2012]

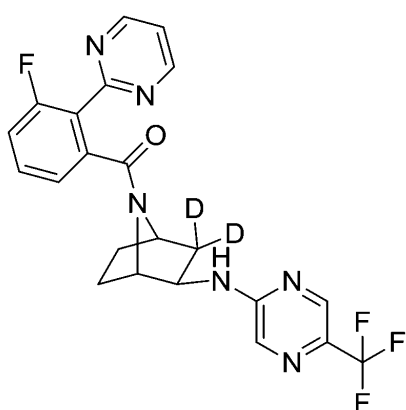
[2013] 실시예 475: ((1S,2R,4R)-2-((3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-플루오로-2-(옥사졸-2-일)페닐)메탄온.



[2014]

[2015]

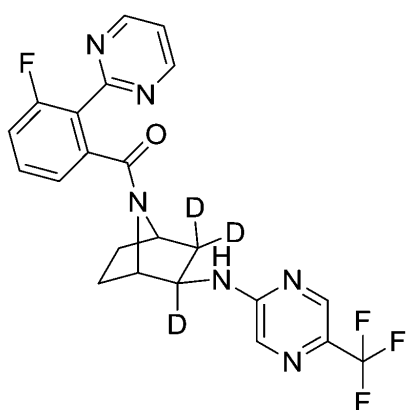
실시예 476: (3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]-(3-²H,²H)-헵탄-7-일)메탄온



[2016]

[2017]

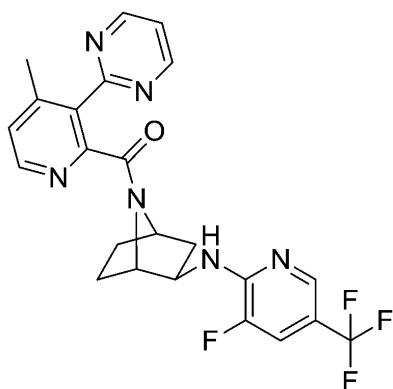
실시예 477: (3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-(2-²H)-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]-(3-²H,²H)-헵탄-7-일)메탄온



[2018]

[2019]

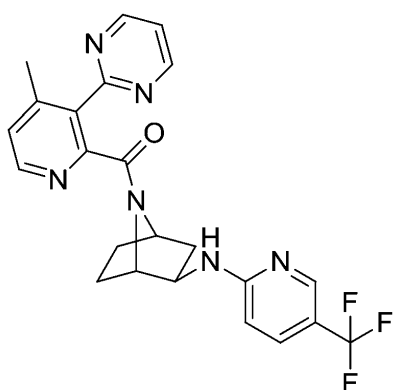
실시예 478: ((1S,2R,4R)-2-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(4-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)메탄온.



[2020]

[2021]

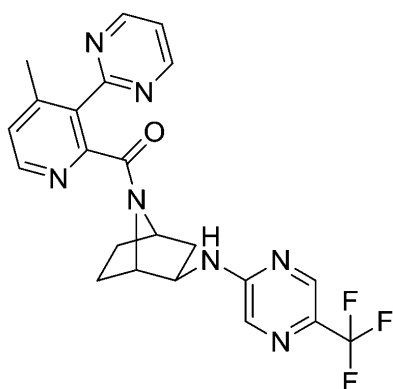
실시예 479: (4-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



[2022]

[2023]

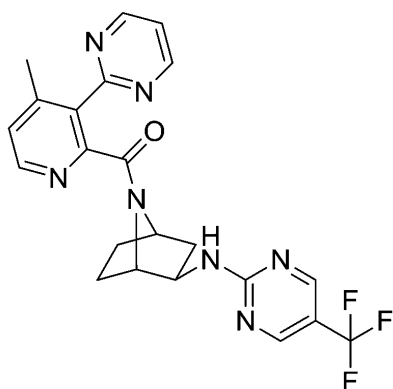
실시예 480: (4-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



[2024]

[2025]

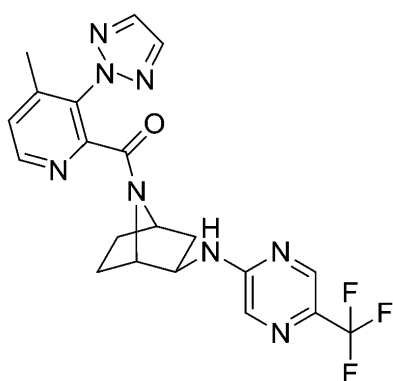
실시예 481: (4-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



[2026]

[2027]

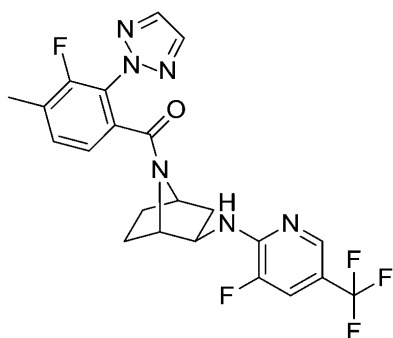
실시예 482: (4-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



[2028]

[2029]

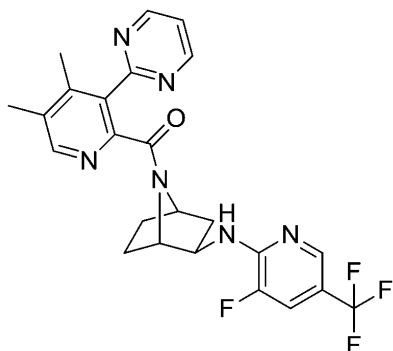
실시예 483: (3-플루오로-4-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



[2030]

[2031]

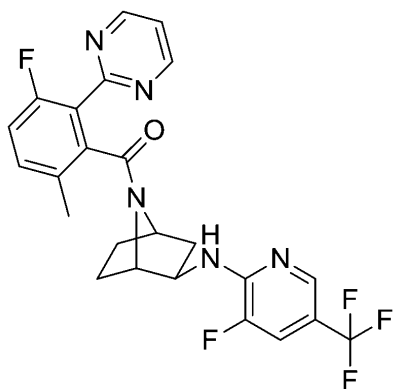
실시예 484: (4,5-다이메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)((1S,2R,4R)-2-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



[2032]

[2033]

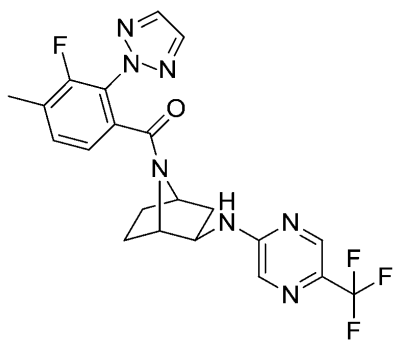
실시예 485: ((1S,2R,4R)-2-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로 [2.2.1] 헵탄-7-일)(3-플루오로-6-메틸-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온.



[2034]

[2035]

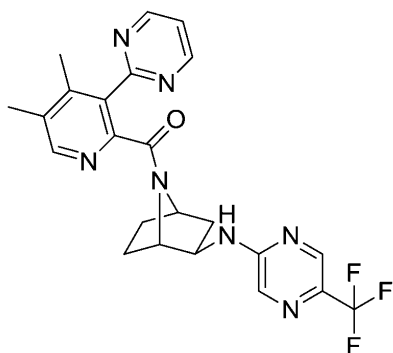
실시예 486: (3-플루오로-4-메틸-2-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1] 헵탄-7-일)메탄온.



[2036]

[2037]

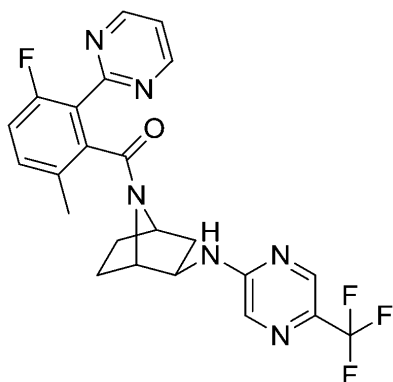
실시예 487: (4,5-다이메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1] 헵탄-7-일)메탄온.



[2038]

[2039]

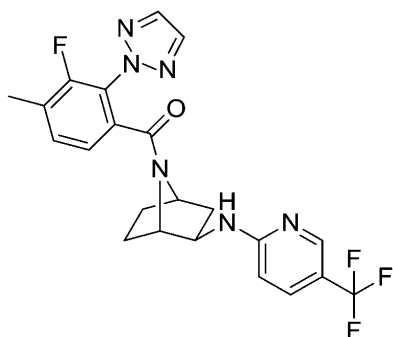
실시예 488: (3-플루오로-6-메틸-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



[2040]

[2041]

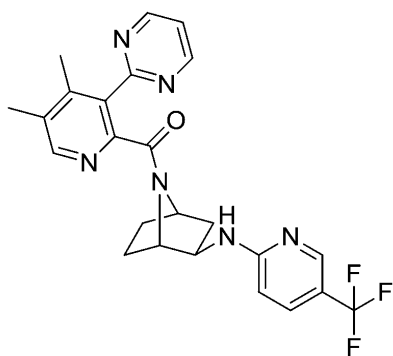
실시예 489: (3-플루오로-4-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



[2042]

[2043]

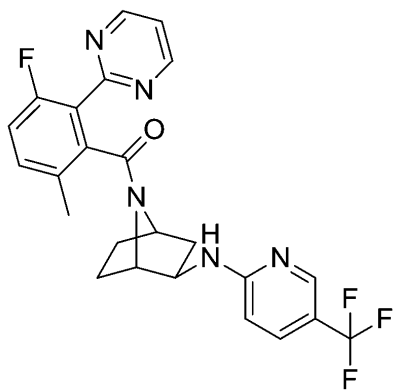
실시예 490: (4,5-다이메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



[2044]

[2045]

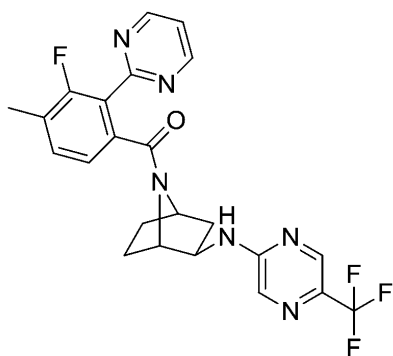
실시예 491: (3-플루오로-6-메틸-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



[2046]

[2047]

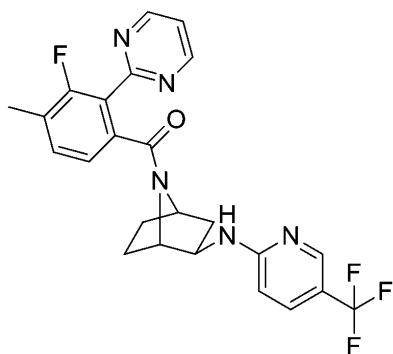
실시예 492: (3-플루오로-4-메틸-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



[2048]

[2049]

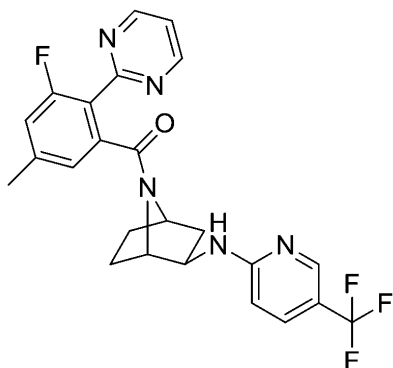
실시예 493: (3-플루오로-4-메틸-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



[2050]

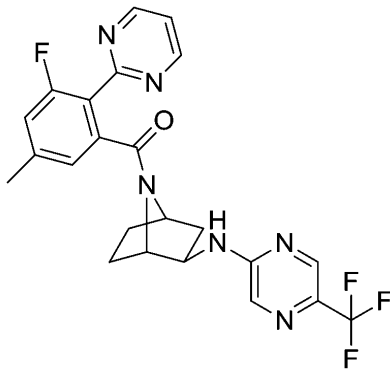
[2051]

실시예 494: (3-플루오로-5-메틸-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



[2052]

- [2053] 실시예 495: (3-플루오로-5-메틸-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온.



[2054]

[2055] 분석:

[2056] 래트/인간 오렉신 1 및 인간 오렉신 2 수용체에 대한 본 발명의 화합물의 시험관 내 친화성은 각각, [3H] (1-(5-(2-플루오로-페닐)-2-메틸-티아졸-4-일)-1-((S)-2-(5-페닐-(1,3,4)옥사다리아졸-2-일메틸)-피롤리딘-1-일)-메탄온)(문헌 [Langmead et al., 2004]) 및 [3H]EMPA (n-에틸-2[96-메톡시-피리딘-3-일)-(톨루엔-2-설폰일)-아미노]-N-피리딘-3-일메틸 아세트아미드)를 사용하여 경합적 방사성 리간드 결합에 의해 측정하였다 (문헌 [Langmead et al., 2004, British Journal of Pharmacology 141:340-346; Malherbe et al., 2004, British Journal of Pharmacology 156:1326-41]).

[2057] 인간 오렉신 1 및 오렉신 2 수용체에 대한 화합물의 시험관 내 기능적 길항을 형광 이미징 플레이트 리더 (fluorometric imaging plate reader; FLIPR)에 기초한 칼슘 분석을 이용하여 측정하였다.

[2058] 데이터를 pc-샌디 매크로 (Sandy macro)를 사용하여 분석하여, 그래프패드 프리즘 (Graphpad Prism) 5 상에 그래프로 나타낸다. 분석을 위해, 각 농도점을 3회 값으로부터 평균하여, 평균값을 그래프패드 프리즘 상에 플롯한다. IC50을 하나의 부위 경쟁에 대하여 하기 방정식 (그래프패드 프리즘 5.0, 샌디에이고 (SanDiego)) (여기서, X=log (농도)이고, Y=특이적 결합)을 적용하여 측정한다. 상부 (top)는 총 [³H]- (1-(5-(2-플루오로-페닐)-2-메틸-티아졸-4-일)-1-((S)-2-(5-페닐-(1,3,4)옥사다리아졸-2-일메틸)-피롤리딘-1-일)-메탄온) 결합을 나타내고, 저부 (bottom)는 비특이적 [³H]- (1-(5-(2-플루오로-페닐)-2-메틸-티아졸-4-일)-1-((S)-2-(5-페닐-(1,3,4)옥사다리아졸-2-일메틸)-피롤리딘-1-일)-메탄온) 결합을 나타낸다. 그래프패드 프리즘은 [³H]- (1-(5-(2-플루오로-페닐)-2-메틸-티아졸-4-일)-1-((S)-2-(5-페닐-(1,3,4)옥사다리아졸-2-일메틸)-피롤리딘-1-일)-메탄온) 및 [³H]-EMPA에 대한 미리 결정된 Kd값 및 IC50으로부터 Ki값을 계산한다. 그 다음에 각 화합물에 대한 Ki를 3DX로 업로드한다. 각각의 런은 3중으로 된 개별 화합물을 포함한다. 표 1 및 표 2의 데이터는 2 내지 20회의 런의 평균을 나타낸다.

[2059] 래트 및 인간 오렉신 1 수용체 방사성 리간드 결합 연구

[2060] 래트 오렉신 1 수용체 (진뱅크 (Genebank) 수탁번호 NM_001525)를 안정하게 발현하는 인간 배아 신장 293 세포 (HEK293) 또는 인간 오렉신 1 수용체 (진뱅크 수탁번호 NM_001526)를 안정하게 발현하는 중국 난소 세포 (CHO)를 각각, 150 cm² 조직 배양 플레이트 상의 DMEM (하이클론 (Hyclone), cat # SH30022), 10% FBS, 1X Pen/Strep, 1X 피루브산나트륨, 10 mM HEPES, 600 µg/mL G418 및 DMEM/F12 (깁코 (Gibco), Cat #11039), 10%FBS, 1X Pen/Strep, 600 µg/mL G418 배지에서 컨플루언시 (confluency)로 성장시키고, PBS (칼슘 및 마그네슘을 함유하는 하이클론 둘베코 인산염 완충 식염수 (Dulbecco's Phosphate Buffered Saline) 1X, Cat # SH30264.01, 이하 간단히 "PBS"로 명명됨) 중의 5 mM EDTA로 세정하여, 50 ml 튜브로 긁어 모았다. 원심분리 (2K xG, 4°C에서 5분간) 후에, 상청액을 흡인하여, 펠릿을 동결시켜, -80°C로 보관하였다. 세포를 50 mL 당 프로테아제 억제제 콕테일 (Roche, Cat. #11836145001) 1정의 존재 하에 PBS에 재현탁시켰다. 15 cm 플레이트로부터의 각 세포 펠릿을 10 mL에 재현탁시켜, 얼음 상에 보관하여, 반응물에 첨가하기 전에 45초간 균질화하였다. 96웰 폴리프로필렌 플레이트에서의 경합 결합 실험을, PBS 중에 10 nM 농도 (4 nM 최종)로 희석된 [3H]- (1-(5-(2-플루오로-페닐)-2-메틸-티아졸-4-일)-1-((S)-2-(5-페닐-(1,3,4)옥사다리아졸-2-일메틸)-피롤리딘-1-일)-메탄온) (모라벡 코퍼레이션 (Moraveck Corporation), 비활성도 = 35.3 Ci/mmol)를 사용하여 행하였다.

화합물을 100% DMSO (Acros Organics, Cat. #61042-1000)에 가용화시켜, 7개의 농도 범위 (0.1 nM 내지 10 μ M)에 걸쳐 테스트하였다. 반응물 중의 DMSO의 최종 농도는 0.1% 이하이다. 전체 비특이적 결합을 10 μ M 알모렉산트 (almorexant)의 존재 및 부존재 하에 측정하였다. 각 반응물의 총 체적은 200 μ L (희석된 화합물 20 μ L, PBS 중에 희석된 [3H]- (1-(5-(2-플루오로-페닐)-2-메틸-티아졸-4-일)-1-((S)-2-(5-페닐-(1,3,4)옥사다리아졸-2-일메틸)-피롤리딘-1-일)-메탄올) 80 μ L 및 세포 현탁액 100 μ L)이다. 반응을 실온에서 60분간 진행하고, 세포 수확기 (퍼킨엘머 필터메이트 (PerkinElmer Filtermate))를 사용하여 0.3% 폴리에틸렌이민에 미리 침지된 GF/C 필터 플레이트 (퍼킨엘머, Cat. #6005174)를 통해 여과에 의해 종료하였다. 플레이트를 통해 30 ml PBS를 흡인하여, 플레이트를 3회 세정하였다. 플레이트를 60분간 55°C 오븐에서 건조시켜, 신틸레이션 유체를 첨가하여, 방사능을 탐카운트 (Topcount (팩커드 (Packard)))에서 계수하였다.

[2061] IC_{50} 값 (즉, 방사성 리간드에 대한 50%의 특이적 결합을 위해 경쟁하는데 필요한 비표지 화합물의 농도)을 S자형 용량 반응 곡선에 적합한 그래프패드 프리즘 소프트웨어 (미국 캘리포니아주 샌디에이고 소재의 그래프패드 프리즘 소프트웨어 인코포레이티드 (GraphPad Prism Software Inc.))를 사용하여 계산하였다. 겹보기 K_i 값을 $K_i = IC_{50}/(1+C/K_d)$ 로서 계산하였으며, 여기서 C는 방사성 리간드의 농도이고, 래트 오렉신 1 수용체의 경우에 $K_d = 4$ nM이고, 인간 오렉신 1 수용체의 경우에 6 nM이다.

[2062] 인간 오렉신 2 수용체 방사성 리간드 결합 연구

[2063] 인간 오렉신 2 수용체 (진뱅크 수탁번호 NM_001526)를 안정하게 발현하는 HEK293을 150 cm^2 조직 배양 플레이트 상의 DMEM (하이클론, cat # SH30022), 10%FBS, 1X Pen/Strep, 1X 피루브산나트륨, 10 mM HEPES, 600 μ g/ml G418 배지에서 컨플루언스로 성장시키고, PBS (칼슘 및 마그네슘을 함유하는 하이클론 둘베코 인산염 완충 식염수 1X, Cat # SH30264.01, 이하 간단히 "PBS"로 명명됨) 중의 5 mM EDTA로 세정하여, 50 ml 튜브로 긁어 모았다. 원심분리 (2K xG, 40°C에서 5분간) 후에, 상청액을 흡인하여, 펠릿을 동결시켜, -80°C로 보관하였다. 세포를 50 mL 당 프로테아제 억제제 각테일 (Roche, Cat. #11836145001) 1정의 존재 하에 PBS에 재현탁시켰다. 15 cm 플레이트로부터의 각 세포 펠릿을 10 mL에 재현탁시켜, 얼음 상에 보관하여, 반응에 첨가하기 직전에 45초간 균질화하였다. 96웰 폴리프로필렌 플레이트에서의 결합 실험을, PBS 중에 5 nM 농도 (2 nM 최종 농도)로 희석된 [3H]-EMPA (모라벡 코퍼레이션, 비활성도 = 29.6 Ci/mmol)를 사용하여 행하였다. 화합물을 100% DMSO (Acros Organics, Cat. #61042-1000)에 가용화시켜, 7개의 농도 범위 (0.1 nM 내지 10 μ M)에 걸쳐 테스트하였다. 반응물 중의 DMSO의 최종 농도는 0.1% 이하이다. 전체 비특이적 결합을 10 μ M 알모렉산트의 존재 및 부존재 하에 측정하였다. 각 반응물의 총 체적은 200 μ L (희석된 화합물 20 μ L, PBS 중에 희석된 [3H]-EMPA 80 μ L 및 세포 현탁액 100 μ L)이다. 반응을 실온에서 60분간 진행하고, 세포 수확기 (퍼킨엘머 필터메이트)를 사용하여 0.3% 폴리에틸렌이민에 미리 침지된 GF/C 필터 플레이트 (퍼킨엘머, Cat. #6005174)를 통해 여과에 의해 종료하였다. 플레이트를 통해 30 ml PBS를 흡인하여, 플레이트를 3회 세정하였다. 플레이트를 60분간 55°C 오븐에서 건조시켜, 신틸레이션 유체를 첨가하여, 방사능을 탐카운트 (팩커드)에서 계수하였다.

[2064] IC_{50} 값 (즉, 방사성 리간드에 대한 50%의 특이적 결합을 위해 경쟁하는데 필요한 비표지 화합물의 농도)을 S자형 용량 반응 곡선에 적합한 그래프패드 프리즘 소프트웨어 (미국 캘리포니아주 샌디에이고 소재의 그래프패드 프리즘 소프트웨어 인코포레이티드)를 사용하여 계산하였다. 겹보기 K_i 값을 $K_i = IC_{50}/(1+C/K_d)$ 로서 계산하였으며, 여기서 C는 방사성 리간드의 농도이고, $K_d = 2$ nM이다.

[2065] 인간 오렉신 1 수용체 Ca^{2+} 동원 (mobilization) 분석

[2066] 인간 오렉신 1 수용체 (진뱅크 수탁번호 NM_001526)로 안정하게 트랜스펙션된 CHO 세포를 DMEM/F12, 10% FBS, 1X pen-strep, 400 μ g/ml G418에서 컨플루언스로 성장시켰다. 세포를 384웰 팩커드 뷰플레이트(viewplate) 상에 10,000개의 세포/웰의 밀도로 접종시켜, 37°C, 5% CO_2 에서 하룻밤 동안 인큐베이션하였다. 세포를 2.5 mM 프로베네시드 (probenecid)와 함께 HBSS (김코, cat# 14025-092) 중의 BD 칼슘 분석 키트 (BD, cat # 640178)로 염료 로딩 (dye-load)하여, 37°C, 5% CO_2 에서 45분간 인큐베이션하였다. 세포를 작용제 (오렉신 A, 10 nM) 자극에 앞서 15 내지 30분간 화합물 (DMEM/F-12 중에 희석됨)로 미리 인큐베이션하였다. 리간드에 의해 유도된 Ca^{2+} 방출을 형광 이미징 플레이트 리더 (FLIPR, 미국 캘리포니아주 서니베일 소재의 몰레큘러 디바이시스 (Molecular Devices))를 사용하여 측정하였다. 기능적 반응을 피크 형광 강도 - 기저값으로서 측정하였다. 최대 반응의 절반값을 산출한 작용제의 농도는 EC_{50} 값으로 나타낸다. 길항 효능값을 수정된 쉐-프루소프 보정

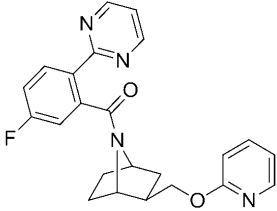
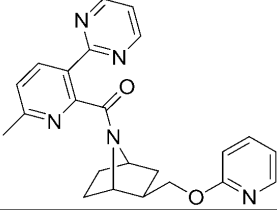
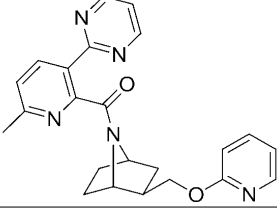
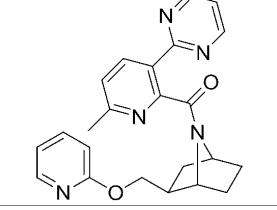
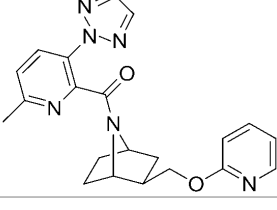
(modified Cheng-Prusoff correction)을 이용하여 겐보기 pKB 값으로 환산하였다. 겐보기 pKB = $-\log \frac{IC_{50}}{1+[작용제 농도/EC_{50}]}$.

[2067] 인간 오렉신 2 수용체 Ca²⁺ 동원 분석

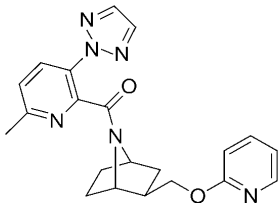
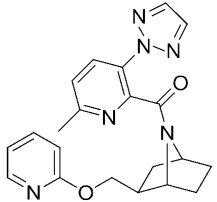
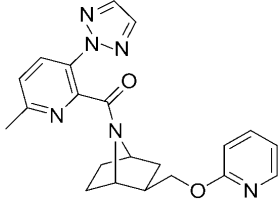
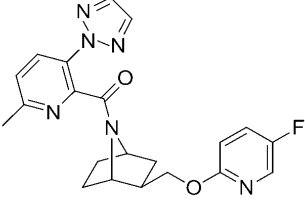
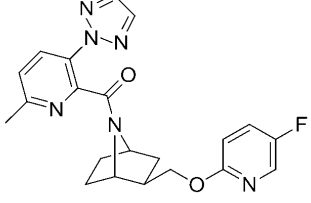
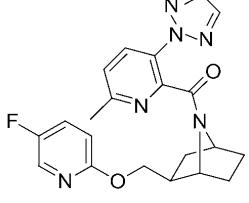
[2068] 인간 오렉신 2 수용체를 내인성 발현하는 PFSK-1 세포를 RPMI1640 (하이클론, cat# 30027.02), 10% FBS, 1X pen-strep에서 컨플루언스로 성장시켰다. 세포를 384웰 팩커드 뷰플레이트 상에 5,000개의 세포/웰의 밀도로 접종시켜, 37°C, 5% CO₂에서 하룻밤 동안 인큐베이션하였다. 세포를 2.5 mM 프로베네시드와 함께 HBSS (깁코, cat# 14025-092) 중의 BD 칼슘 분석 키트 (BD, cat # 640178)로 염료 로딩하여, 37°C, 5% CO₂에서 45분간 인큐베이션하였다. 세포를 작용제 (오렉신 B, 100 nM) 자극에 앞서 15 내지 30분간 화합물 (DMEM/F-12 중에 희석됨)로 미리 인큐베이션하였다. 리간드에 의해 유도된 Ca²⁺ 방출을 형광 이미징 플레이트 리더 (FLIPR, 미국 캘리포니아주 서니베일 소재의 몰레큘러 디바이시스)를 사용하여 측정하였다. 기능적 반응을 피크 형광 강도 - 기저값으로서 측정하였다. 최대 반응의 절반값을 산출한 작용제의 농도는 EC₅₀ 값으로 나타낸다. 길항 효능값을 수정된 쉐-프루소프 보정을 이용하여 겐보기 pKB 값으로 환산하였다. 겐보기 pKB = $-\log \frac{IC_{50}}{1+[작용제 농도/EC_{50}]}$.

[2069] 본 발명의 바람직한 화합물은 하기 표 1에 기재되어 있다. 본 발명의 특정 화합물의 오렉신 수용체 활성도 하기 표 1에 기재되어 있다.

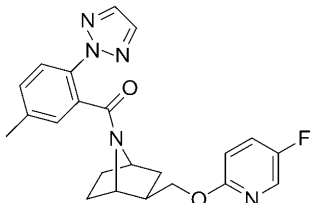
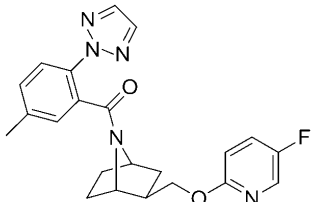
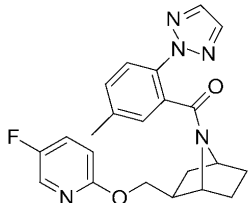
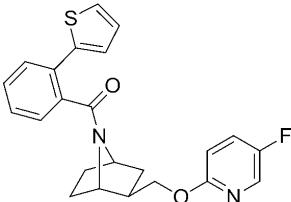
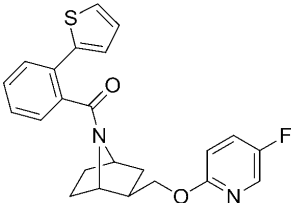
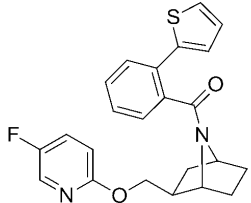
[표 1]

실시예 번호	화합물	rOX1 Ki (nM)	hOX1 Ki (nM)	hOX2 Ki (nM)	화합물명
1		25	41	276	(5-플루오로-2- (피리미딘-2- 일)페닐)((1S,2R,4R)-2- (피리딘-2- 일옥시)메틸)-7- 아자바이사이클로[2.2.1] 헵탄-7-일)메탄온
2		31	23	500	(±)-(6-메틸-3-((피리미딘-2-일)피리딘- 2-일)(2-((피리딘-2- 일옥시)메틸)-7- 아자바이사이클로[2.2.1] 헵탄-7-일)메탄온
3A		24	19	268	(6-메틸-3-(피리미딘-2- 일)피리딘-2- 일)((1S*,2R*,4R*)-2- (피리딘-2- 일옥시)메틸)-7- 아자바이사이클로[2.2.1] 헵탄-7-일)메탄온
3B		>10000		>10000	(6-메틸-3-(피리미딘-2- 일)피리딘-2- 일)((1R*,2S*,4S*)-2- (피리딘-2- 일옥시)메틸)-7- 아자바이사이클로[2.2.1] 헵탄-7-일)메탄온
4		36	41	927	(±)-(6-메틸-3-(2H- 1,2,3-트리아졸-2- 일)피리딘-2-일)(2- (피리딘-2- 일옥시)메틸)-7- 아자바이사이클로[2.2.1] 헵탄-7-일)메탄온

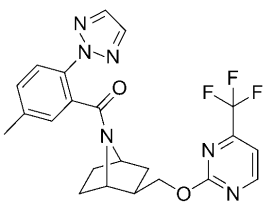
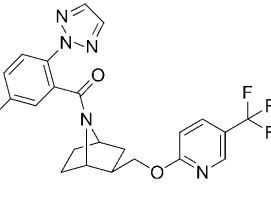
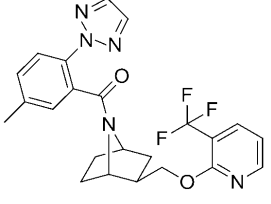
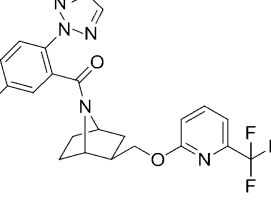
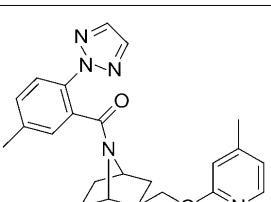
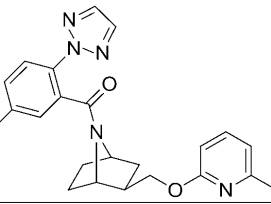
[2071]

5A		14	15	428	(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,2R,4R)-2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
5B		>10000		>10000	(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)((1R,2S,4S)-2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
6		14	15	428	(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,2R,4R)-2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
7		19	19	198	(±)-(2-((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)메탄온
8A		9	14	94	((1S,2R,4R)-2-((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)메탄온
8B		>10000		>10000	((1R,2S,4S)-2-((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)메탄온

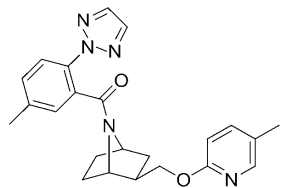
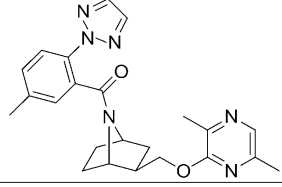
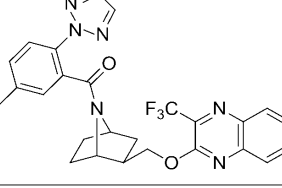
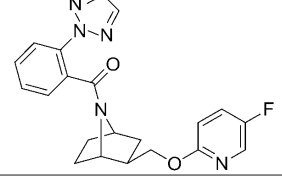
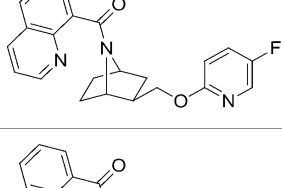
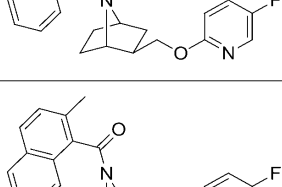
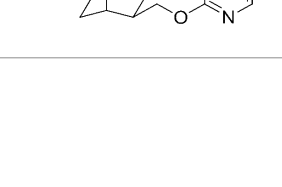
[2072]

9			9	57	(±)-(2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아아졸-2-일)페닐)메탄온
10A		4	3	32	((1S,2R,4R)-2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아아졸-2-일)페닐)메탄온
10B		3937	3200	5148	((1R,2S,4S)-2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아아졸-2-일)페닐)메탄온
11			10	12	(±)-(2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(2-(티오펜-2-일)페닐)메탄온
12A			177	339	((1S*,2R*,4R*)-2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(2-(티오펜-2-일)페닐)메탄온
12B			3	5	((1R*,2S*,4S*)-2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(2-(티오펜-2-일)페닐)메탄온

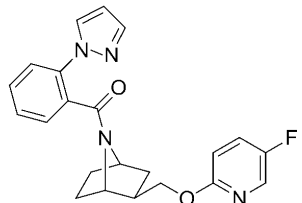
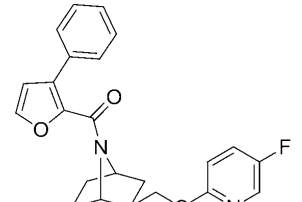
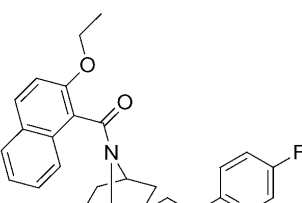
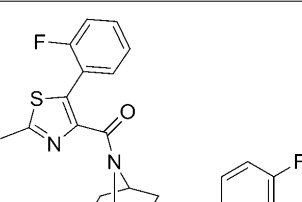
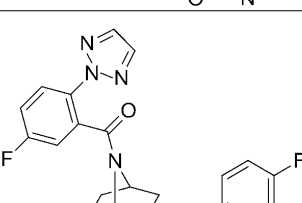
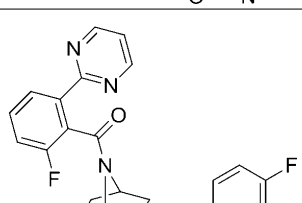
[2073]

13			118	109	(±)-(5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-((4-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
14			50	71	(±)-(5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
15			56	120	(±)-(5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-((3-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
16			20	42	(±)-(5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-((6-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
17			41	69	(±)-(5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-((4-메틸피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
18			12	44	(±)-(5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-((6-메틸피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

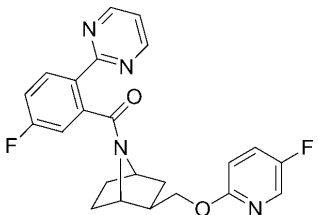
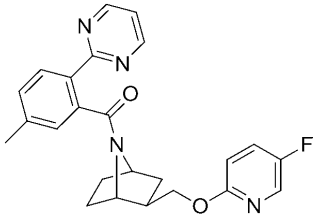
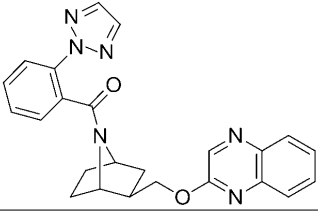
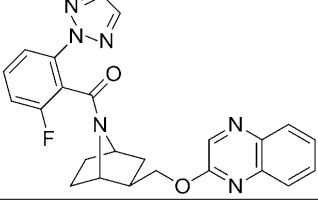
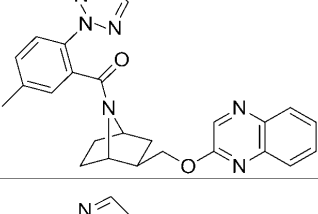
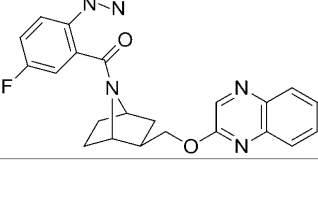
[2074]

19			12	44	(±)-(5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-((5-메틸피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
20			270	364	(±)-(2-((3,6-다이메틸피리진-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온
21			300	487	(±)-(5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-((3-(트라이플루오로메틸)퀴놀린-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
22			47	50	(±)-(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
23			322	1500	(±)-2-((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(퀴놀린-8-일)메탄온
24			122	164	(±)-2-((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(나프탈렌-1-일)메탄온
25			74	160	(±)-2-((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(2-메틸나프탈렌-1-일)메탄온

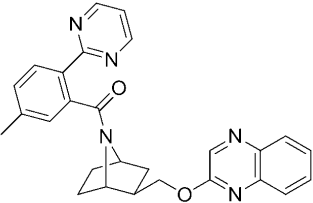
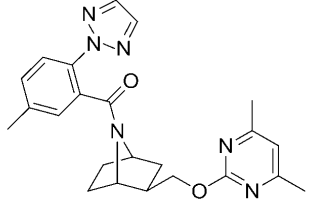
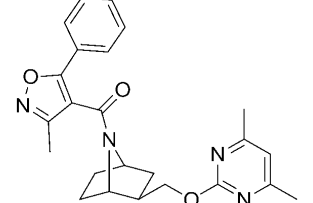
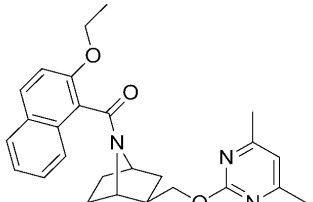
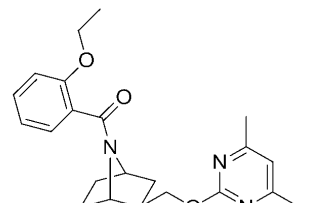
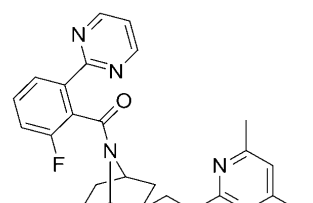
[2075]

26			117	394	(±)-2-(1H-피라졸-1-일)페닐)(2-((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
27			677	380	(±)-2-((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-페닐푸란-2-일)메탄온
28			14	11	(±)-(2-에톡시나프탈렌-1-일)(2-((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
29			11	60	(±)-(5-(2-플루오로페닐)-2-메틸티아졸-4-일)(2-((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
30			47	149	(±)-(5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
31			33	122	(±)-(2-플루오로-6-(피리미딘-2-일)페닐)(2-((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

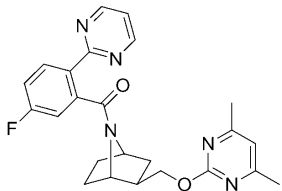
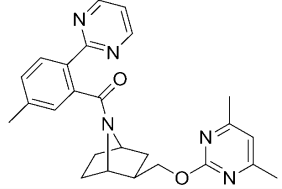
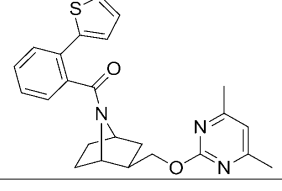
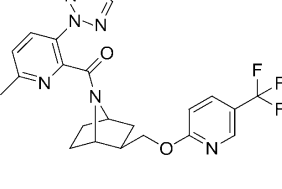
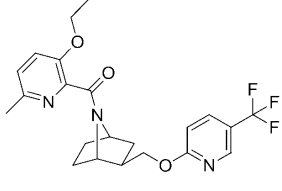
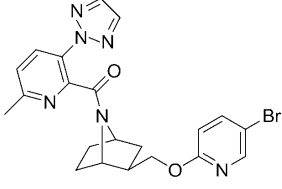
[2076]

32			21	123	(±)-(5-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)(2-((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
33		15	9	39	(±)-(2-((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(5-메틸-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온
34			60	467	(±)-(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-((퀴놀살린-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
35		69	58	693	(±)-(2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-((퀴놀살린-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
36			70	107	(±)-(5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-((퀴놀살린-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
37			300	487	(±)-(5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-((퀴놀살린-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

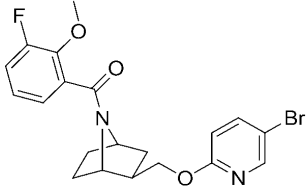
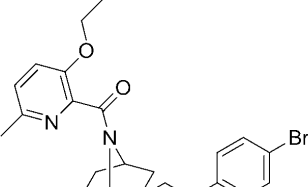
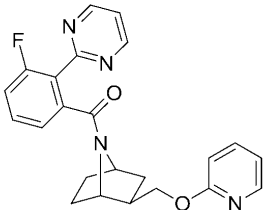
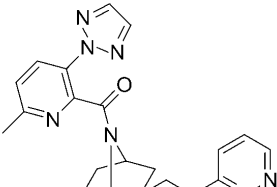
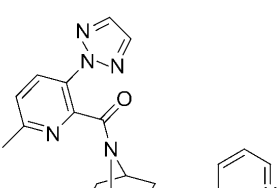
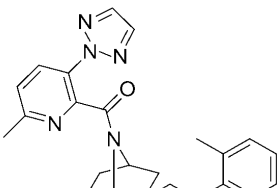
[2077]

38			120	383	(±)-(5-메틸-2-(피리미딘-2-일)페닐)(2-((퀴놀살린-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
39			29	27	(±)-(2-(((4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온
40			5000	1203	(±)-2-(((4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-메틸-5-페닐아이속사졸-4-일)메탄온
41			35	22	(±)-(2-(((4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(2-에톡시나프탈렌-1-일)메탄온
42			1277	253	(±)-(2-(((4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(2-에톡시페닐)메탄온
43			222	92	(±)-(2-(((4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(2-플루오로-6-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온

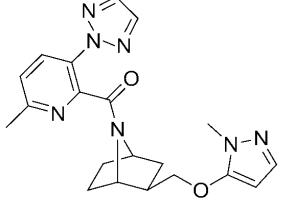
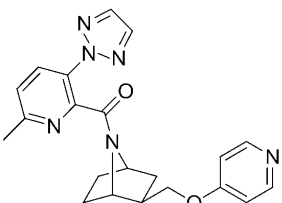
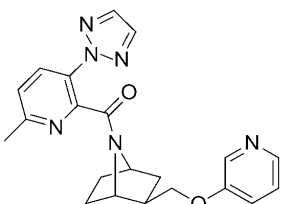
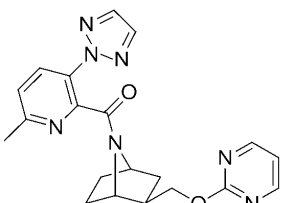
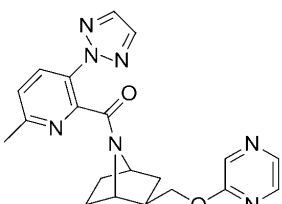
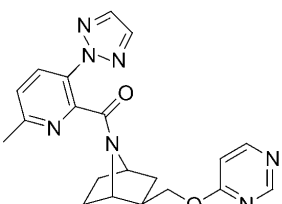
[2078]

44			400	104	(±)-(2-(((4,6-다이메틸피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(5-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온
45			79	59	(±)-(2-(((4,6-다이메틸피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(5-메틸-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온
46			82	10	(±)-(2-(((4,6-다이메틸피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(2-(티오펜-2-일)페닐)메탄온
47		460		418	(±)-(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아아졸-2-일)피리딘-2-일)(2-(((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
48		3900		4700	(±)-(3-에폭시-6-메틸피리딘-2-일)(2-(((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
49		81	69	192	(±)-(2-(((5-브로모피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아아졸-2-일)피리딘-2-일)메탄온

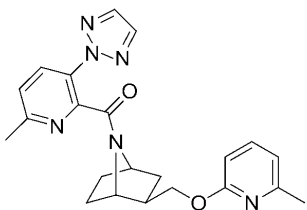
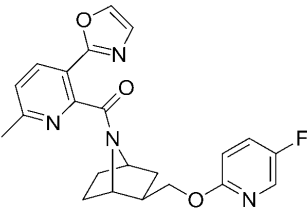
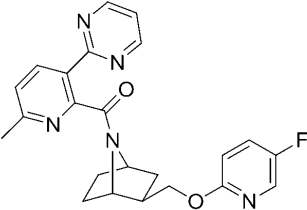
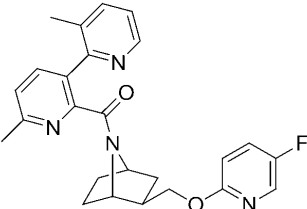
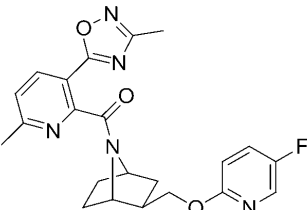
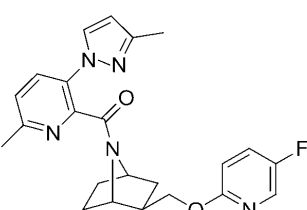
[2079]

50		460		4399	(±)-(2-(((5-브로모피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-플루오로-2-메톡시페닐)메탄온
51		974		1800	(±)-(2-(((5-브로모피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-에톡시-6-메틸피리딘-2-일)메탄온
52		350		2300	(±)-(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
53		2200		>10000	(±)-(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)(2-((피리다진-3-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
54		3500		2200	(±)-(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)(2-(((2-메틸피리딘-3-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
55		119	150	202	(±)-(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)(2-(((3-메틸피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

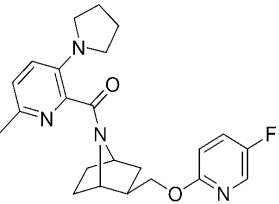
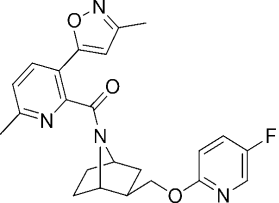
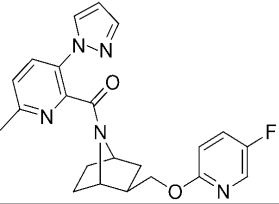
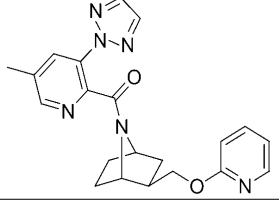
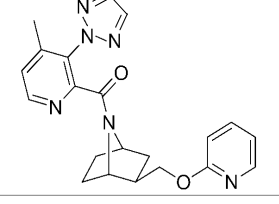
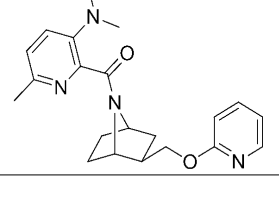
[2080]

56		>10000		>10000	(±)-(2-(((1-메틸-1H-피라졸-5-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)메탄온
57		1000		7300	(±)-(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)(2-((피리딘-4-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
58		88	117	2400	(±)-(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)(2-((피리딘-3-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
59		2600		4900	(±)-(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)(2-((피리미딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
60		7800		>10000	(±)-(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)(2-((피라진-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
61		2800		>10000	(±)-(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)(2-((피리미딘-4-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

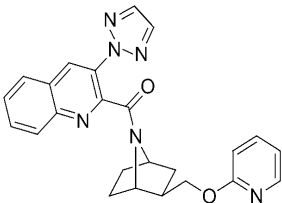
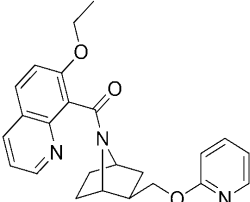
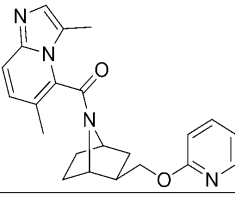
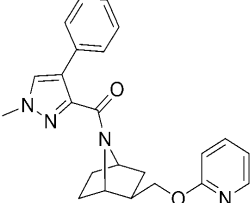
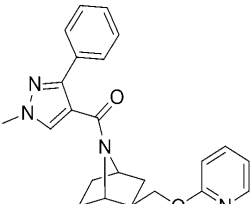
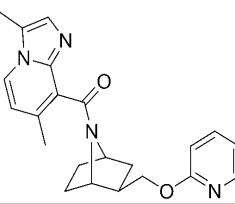
[2081]

62		74	46	188	(±)-(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)(2-(((6-메틸피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
63		25	25	339	(±)-(2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(6-메틸-3-(옥사졸-2-일)피리딘-2-일)메탄온
64		18	24	81	(±)-(2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)메탄온
65		1440		6200	(±)-(3,6'-다이메틸-[2,3'-바이피리딘]-2'-일)(2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
66		197	293	620	(±)-(2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(6-메틸-3-(3-메틸-1,2,4-옥사다리아졸-5-일)피리딘-2-일)메탄온
67		48	69	258	(±)-(2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(6-메틸-3-(3-메틸-1H-피라졸-1-일)피리딘-2-일)메탄온

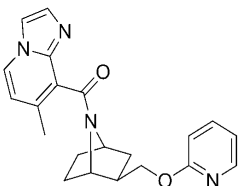
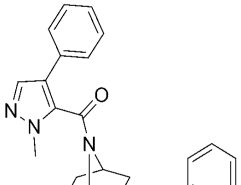
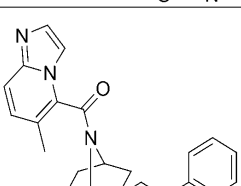
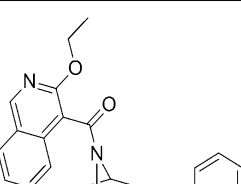
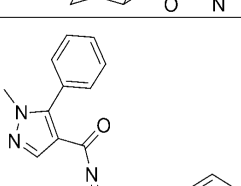
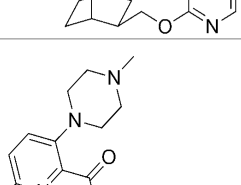
[2082]

68		27	22	576	(±)-(2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(6-메틸-3-(피롤리딘-1-일)피리딘-2-일)메탄온
69		40	64	174	(±)-(2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(6-메틸-3-(3-메틸아이속사졸-5-일)피리딘-2-일)메탄온
70		88	62	624	(±)-(2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(6-메틸-3-(1H-피라졸-1-일)피리딘-2-일)메탄온
71		1200		3700	(±)-(5-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아아졸-2-일)피리딘-2-일)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
72		137	162	2400	(±)-(4-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아아졸-2-일)피리딘-2-일)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
73		278		7900	(±)-(3-(다이메틸아미노)-6-메틸피리딘-2-일)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

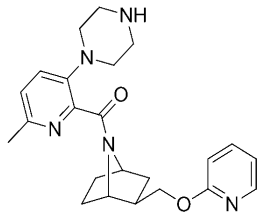
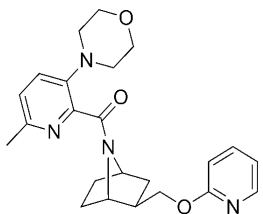
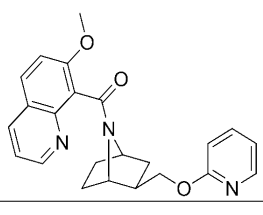
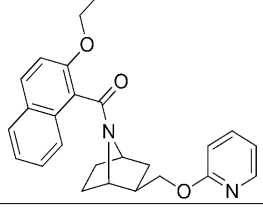
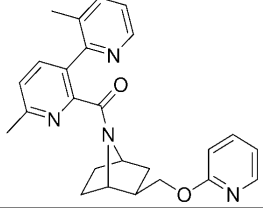
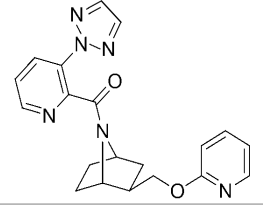
[2083]

74		359		1700	(±)-(3-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)퀴놀린-2-일)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
75		18	7	220	(±)-(7-에폭시퀴놀린-8-일)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
76		>10000		>10000	(±)-(3,6-다이메틸이미다조[1,2-a]피리딘-5-일)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
77		103	66	867	(±)-(1-메틸-4-페닐-1H-피라졸-3-일)((1S,2R,4R)-2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
78		418		3100	(±)-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)((1S,2R,4R)-2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
79		2400		8500	(±)-((3,7-다이메틸이미다조[1,2-a]피리딘-8-일)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

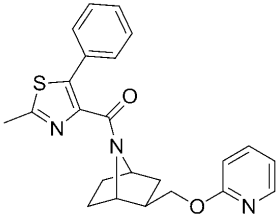
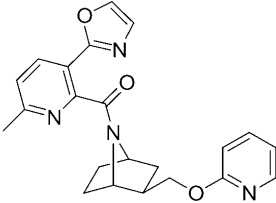
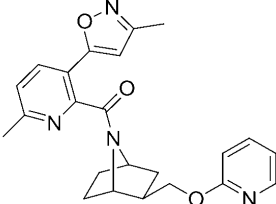
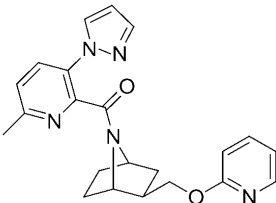
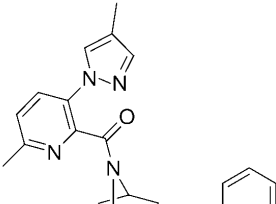
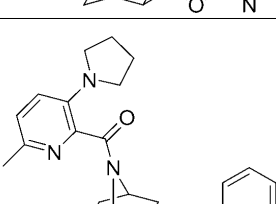
[2084]

80		1100		>10000	(±)-(7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-8-일)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
81		916		2900	(±)-(1-메틸-4-페닐-1H-피라졸-5-일)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
82		>10000		>10000	(±)-((6-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-5-일)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
83		17	12	271	(±)-(3-에톡시아이소퀴놀린-4-일)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
84		2600		9701	(±)-(1-메틸-5-페닐-1H-피라졸-4-일)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
85		>10000		>10000	(±)-(6-메틸-3-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

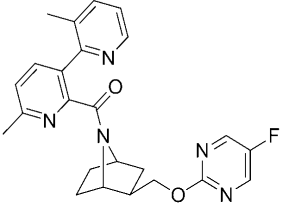
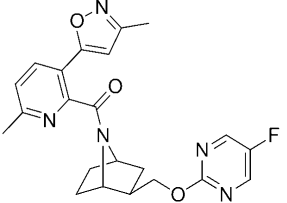
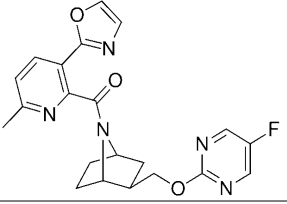
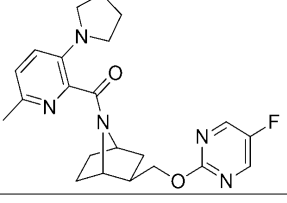
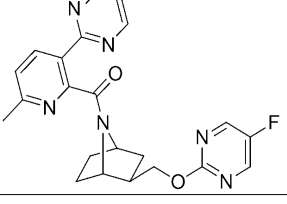
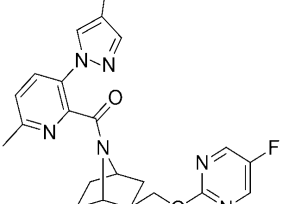
[2085]

86		>10000		>10000	(±)-(6-메틸-3-(피페라진-1-일)피리딘-2-일)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
87		4200		>10000	(±)-(6-메틸-3-모르폴리노피리딘-2-일)((1S,2R,4R)-2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
88		47	49	690	(±)-(7-메톡시퀴놀린-8-일)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
89		11	10	38	(±)-(2-에톡시나프탈렌-1-일)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
90		3000		>10000	(±)-(3,6'-다이메틸-[2,3'-바이피리딘]-2'-일)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
91		624		3300	(±)-(3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

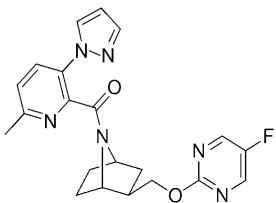
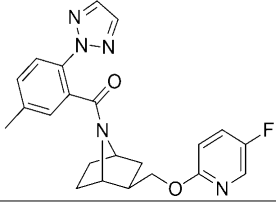
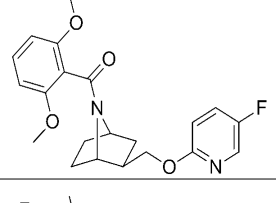
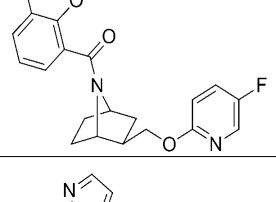
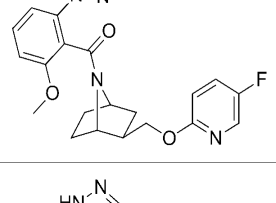
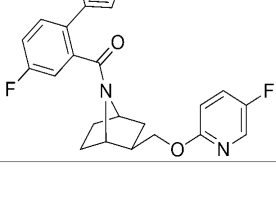
[2086]

92		20	11	218	(±)-(2-메틸-5-페닐티아졸-4-일)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
93		40	73	836	(±)-(6-메틸-3-(옥사졸-2-일)피리딘-2-일)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
94		170	200	2100	(±)-(6-메틸-3-(3-메틸아이속사졸-5-일)피리딘-2-일)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
95		247		3700	(±)-(6-메틸-3-(1H-피라졸-1-일)피리딘-2-일)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
96		70	76	950	(±)-(6-메틸-3-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)피리딘-2-일)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
97		35	32	840	(±)-(6-메틸-3-(피롤리딘-1-일)피리딘-2-일)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

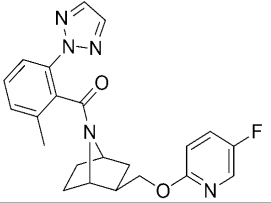
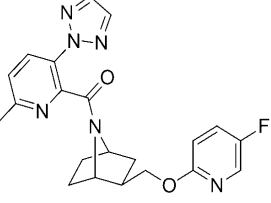
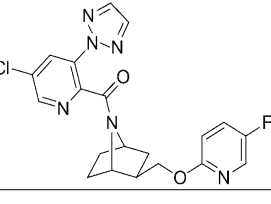
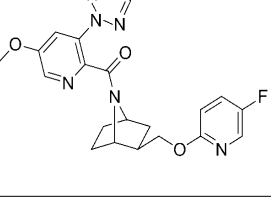
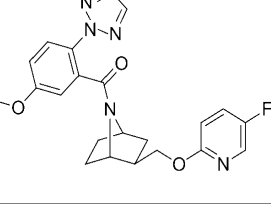
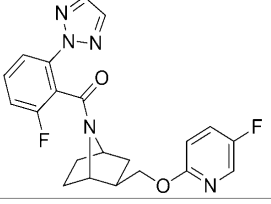
[2087]

98		>10000		>10000	(±)-(3,6'-다이메틸-[2,3'-바이피리딘]-2'-일)(2-((5-플루오로피리미딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
99		1500		2900	(±)-(2-((5-플루오로피리미딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(6-메틸-3-(3-메틸아이속사줄-5-일)피리딘-2-일)메탄온
100		950		1800	(±)-(2-((5-플루오로피리미딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(6-메틸-3-(옥사줄-2-일)피리딘-2-일)메탄온
101		650		1200	(±)-(2-((5-플루오로피리미딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(6-메틸-3-(피롤리딘-1-일)피리딘-2-일)메탄온
102					(±)-(2-((5-플루오로피리미딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)메탄온
103		1700		3600	(±)-(2-((5-플루오로피리미딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(6-메틸-3-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)피리딘-2-일)메탄온

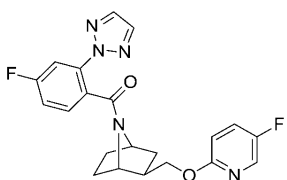
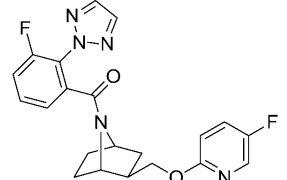
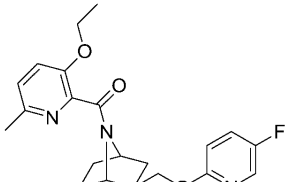
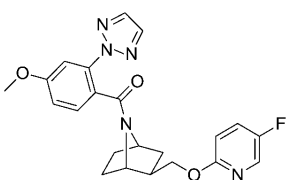
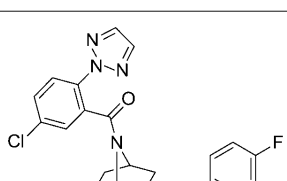
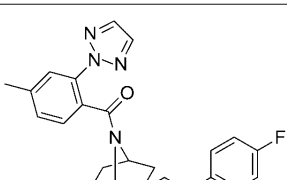
[2088]

104		1100		4600	(±)-(2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(6-메틸-3-(1H-피라졸-1-일)피리딘-2-일)메탄온
105					(±)-(2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온
106		300		154	(±)-(2,6-다이메톡시페닐)(2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
107		440		2200	(±)-((3-플루오로-2-메톡시페닐)(2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
108		10	12	12	(±)-(2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(2-메톡시-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온
109		29	20	99	(±)-(5-플루오로-2-(1H-피라졸-5-일)페닐)(2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

[2089]

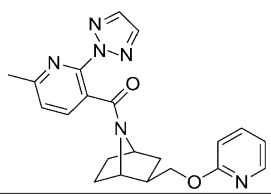
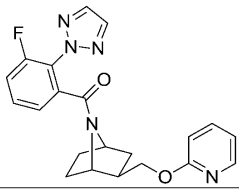
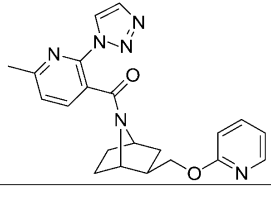
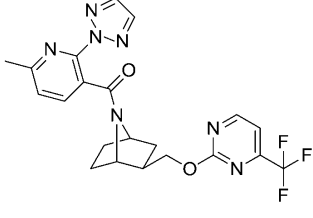
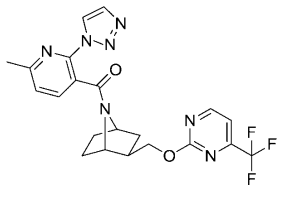
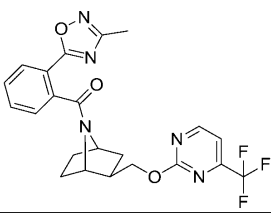
110		54	67	94	(±)-(2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(2-메틸-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온
111		19	19	198	(±)-(2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)메탄온
112		480		1000	(±)-(5-클로로-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)(2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
113		3400		4800	(±)-(2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(5-메톡시-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)메탄온
114		20	48	73	(±)-(2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(5-메톡시-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온
115		57	78	108	(±)-(2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

[2090]

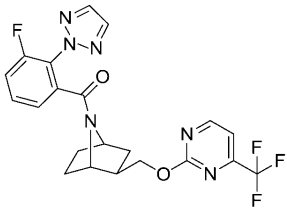
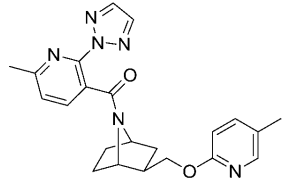
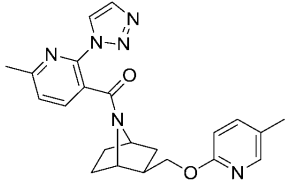
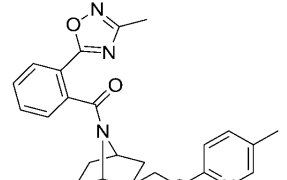
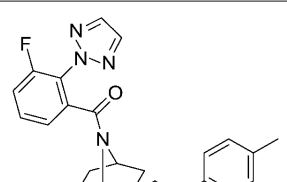
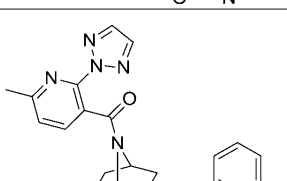
116		142	250	315	(±)-(4-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
117		62	82	245	(±)-(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
118		440		2200	(±)-(3-에톡시-6-메틸피리딘-2-일)(2-((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
119		500		1300	(±)-(2-((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(4-메톡시-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온
120		15	14	124	(±)-(5-클로로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
121		78	68	340	(±)-(2-((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(4-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온

[2091]

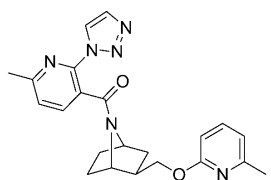
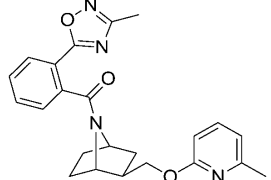
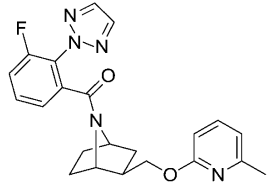
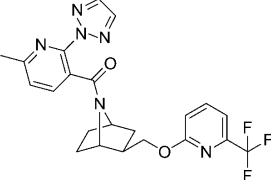
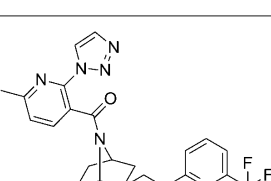
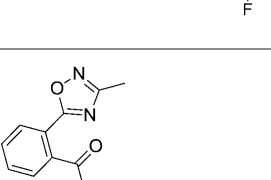
122		118	154	1000	(±)-(2-((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(4-메틸-2-피리미딘-2-일)페닐)메탄온
123		400		286	(±)-(2-((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(2-메틸-6-피리미딘-2-일)페닐)메탄온
124		83	52	355	(±)-(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)-(2-((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
125		47	29	132	(±)-(2-((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온
126		23	27	231	(±)-(2-((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(5-(하이드록시메틸)-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온
127			190	1100	(±)-(2-(3-메틸-1,2,4-옥사다리아졸-5-일)페닐)(2-(피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

128			5700	10000	(±)-(6-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
129			190	1000	(±)-(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
130			3700	7199	(±)-(6-메틸-2-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)피리딘-3-일)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
131			10000	10000	(±)-(6-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)(2-(((4-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
132			10000	7399	(±)-(6-메틸-2-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)피리딘-3-일)(2-(((4-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
133			1400	950	(±)-(2-(3-메틸-1,2,4-옥사다리아졸-5-일)페닐)(2-(((4-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

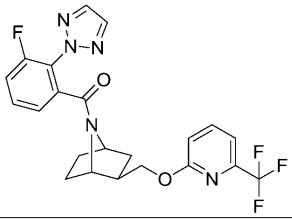
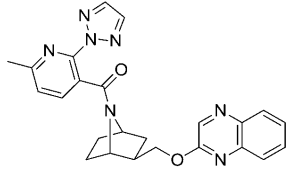
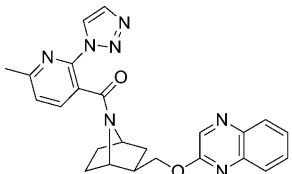
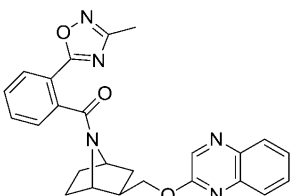
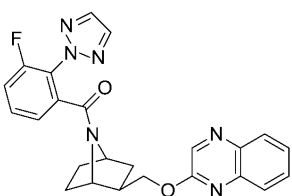
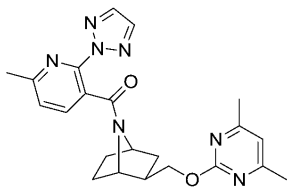
[2093]

134			1500	690	(±)-(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-((4-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
135			5400	3900	(±)-(6-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)(2-((5-메틸피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
136			6800	1200	(±)-(6-메틸-2-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)피리딘-3-일)(2-((5-메틸피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
137			950	425	(±)-(2-(3-메틸-1,2,4-옥사다리아졸-5-일)페닐)(2-((5-메틸피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
138			606	250	(±)-(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-((5-메틸피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
139			4399	6500	(±)-(6-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)(2-((6-메틸피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

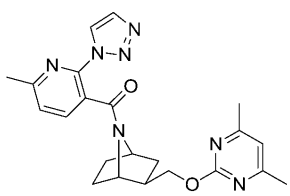
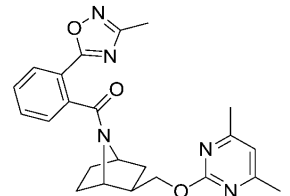
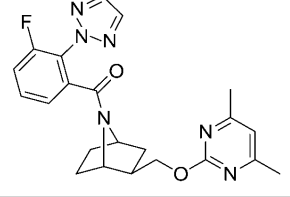
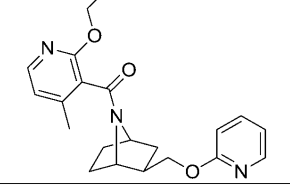
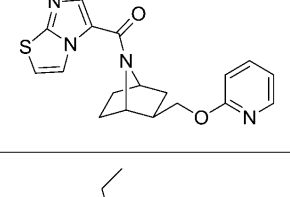
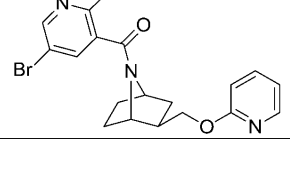
[2094]

140			3100	2300	(±)-(6-메틸-2-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)피리딘-3-일)(2-(((6-메틸피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
141			280	300	(±)-(2-(3-메틸-1,2,4-옥사다리아졸-5-일)페닐)(2-(((6-메틸피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
142			207	300	(±)-(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-(((6-메틸피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
143			3900	4600	(±)-(6-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)(2-(((6-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
144			3600	3200	(±)-(6-메틸-2-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)피리딘-3-일)(2-(((6-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
145			340	330	(±)-(2-(3-메틸-1,2,4-옥사다리아졸-5-일)페닐)(2-(((6-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

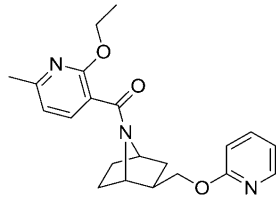
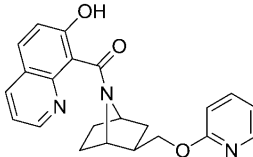
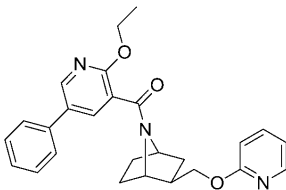
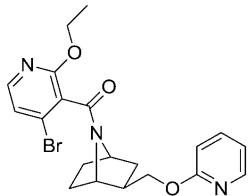
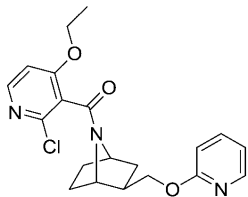
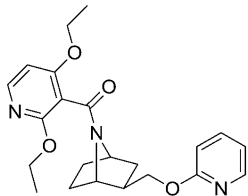
[2095]

146			180	196	(±)-(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-((6-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
147					(±)-(6-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)(2-((퀴놀살린-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
148			6299	3200	(±)-(6-메틸-2-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)피리딘-3-일)(2-((퀴놀살린-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
149			220	2000	(±)-(2-(3-메틸-1,2,4-옥사다리아졸-5-일)페닐)(2-((퀴놀살린-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
150			180	990	(±)-(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-((퀴놀살린-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
151			10000	10000	(±)-(2-((4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(6-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)메탄온

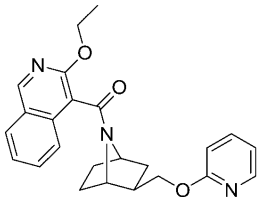
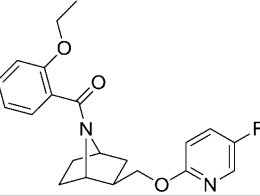
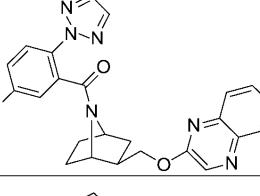
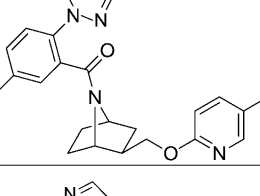
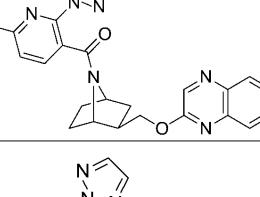
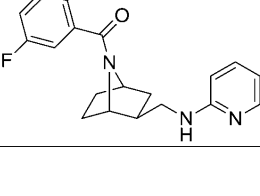
[2096]

152			10000	5899	(±)-(2-(((4,6-다이메틸피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(6-메틸-2-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)피리딘-3-일)메탄올
153			1100	440	(±)-(2-(((4,6-다이메틸피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(2-(3-메틸-1,2,4-옥사다리아졸-5-일)페닐)메탄올
154			690	300	(±)-(2-(((4,6-다이메틸피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄올
155		1570		3600	(±)-(2-에톡시-4-메틸피리딘-3-일)(2-((피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄올
156		>10000		>10000	(±)-(6-메틸이미다조[2,1-b]티아졸-5-일)(2-((피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄올
157		94	134	537	(±)-(5-브로모-2-에톡시피리딘-3-일)(2-((피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄올

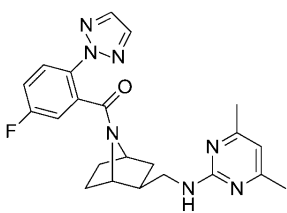
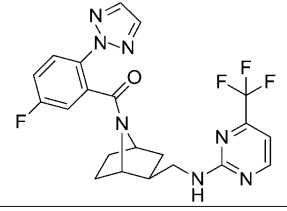
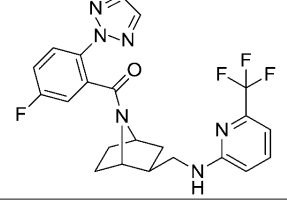
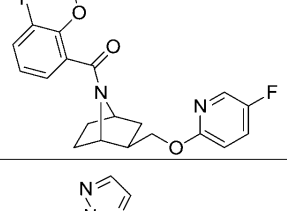
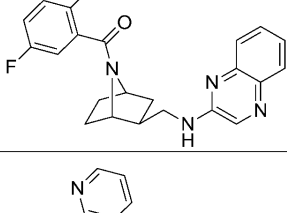
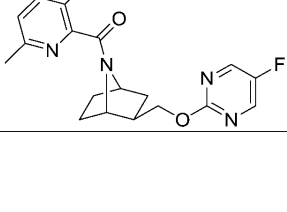
[2097]

158		2930		1780	(±)-(2-에톡시-6-메틸피리딘-3-일)(2-(피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
159		262		786	(±)-(7-하이드록시퀴놀린-8-일)(2-(피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
160		8700		>10000	(±)-(2-에톡시-5-페닐피리딘-3-일)(2-(피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
161		478		1450	(±)-(4-브로모-2-에톡시피리딘-3-일)(2-(피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
162		8500		>10000	(±)-(2-클로로-4-에톡시피리딘-3-일)(2-(피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
163		150	153	150	(±)-(2,4-다이에톡시피리딘-3-일)(2-(피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

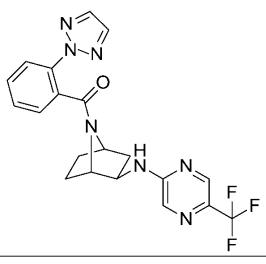
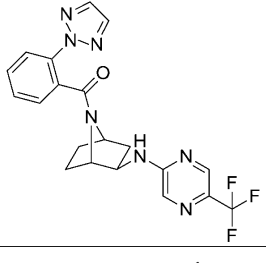
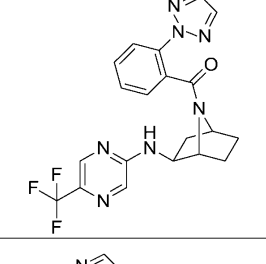
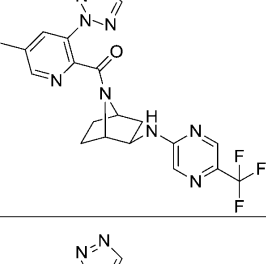
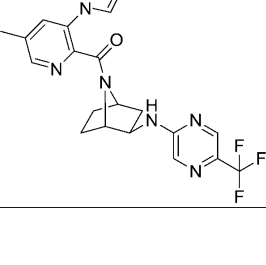
[2098]

164		9	7	195	(3-에톡시아이소퀴놀린-4-일)((1S,2R,4R)-2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
165			409	550	(±)-(2-에톡시페닐)(2-((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
166			106	1141	(±)-(5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-((퀴놀살린-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
167			9	14	(±)-5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-((5-메틸피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
168			2300	7300	(±)-(6-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)(2-((퀴놀살린-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
169			8999	2526	(±)-(5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-((피리딘-2-일아미노)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

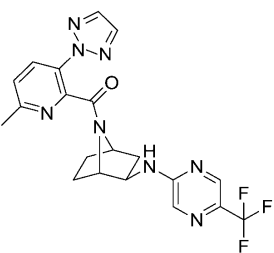
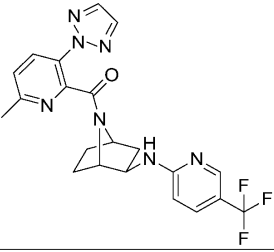
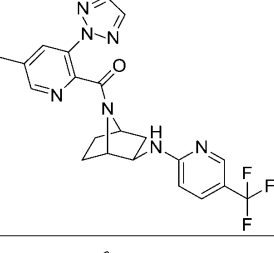
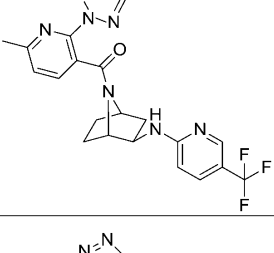
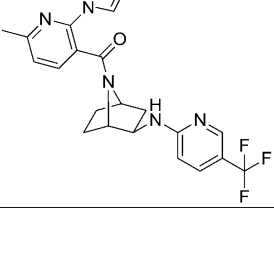
[2099]

170			1965	512	(±)-(2-((4,6-다이메틸피리미딘-2-일)아미노)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일(5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온
171			1935		(±)-(5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-((4-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
172			686		(±)-(5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-((6-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
173		1260		3000	(±)-(3-플루오로-2-메톡시페닐)(2-((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
174		373		1000	(±)-(5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-((퀴놀살린-2-일)아미노)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
175		2500		4000	(±)-(2-((5-플루오로피리미딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일(6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)메탄온

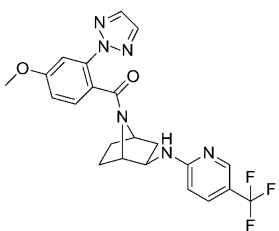
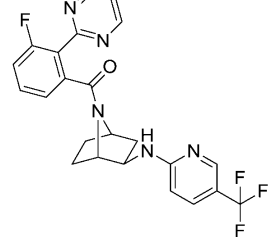
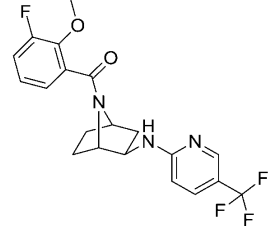
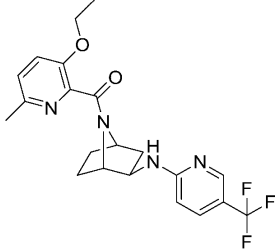
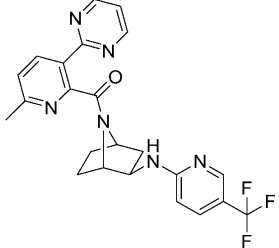
[2100]

182		47	38	1100	(±)-((2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
183a		>10000		>10000	(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
183b		34	28	700	(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1R,2S,4S)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
184		189	349	4100	(±)-(5-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)(2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
185		1500		2700	(±)-(5-메틸-3-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)피리딘-2-일)(2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

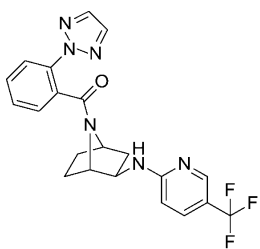
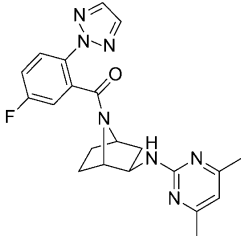
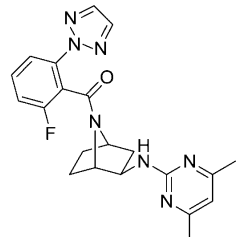
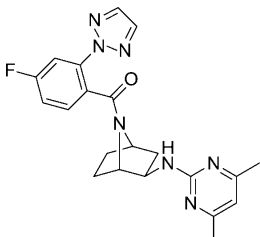
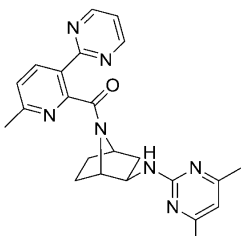
[2102]

186		134	164	1200	(±)-(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)(2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
187		81	48	620	(±)-(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)(2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
188		295		1500	(±)-(5-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)(2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
189		766		1500	(±)-(6-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)(2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
190		589		1200	(±)-(6-메틸-2-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)피리딘-3-일)(2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

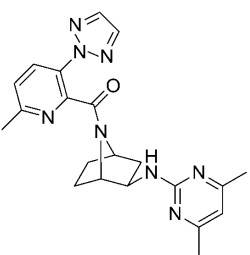
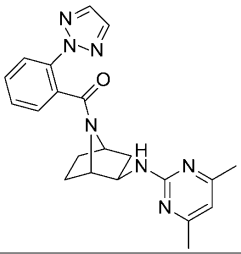
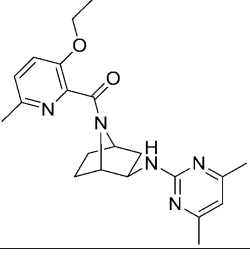
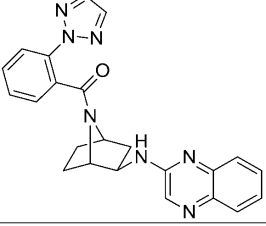
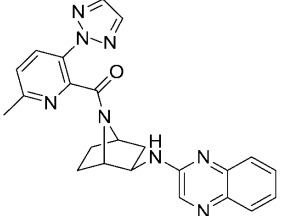
[2103]

191		257		8800	(±)-(4-메톡시-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
192		60	52	1500	(±)-(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)(2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
193		2900		>10000	(±)-((3-플루오로-2-메톡시페닐)(2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
194		450		800	(±)-(3-에톡시-6-메틸피리딘-2-일)(2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
195		57	37	325	(±)-(6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)(2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

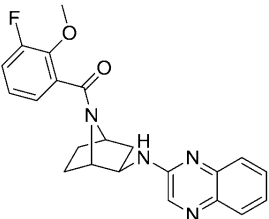
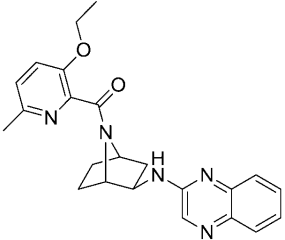
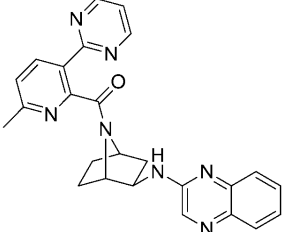
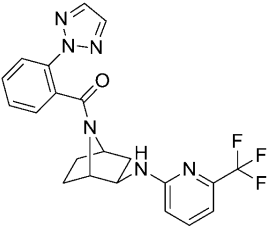
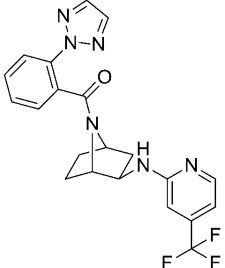
[2104]

196		59	61	1500	(±)-(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
197			8999	862	(±)-(2-((4,6-다이메틸피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온
198			1411	704	(±)-(2-((4,6-다이메틸피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온
199			1634	553	(±)-(2-((4,6-다이메틸피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(4-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온
200		1100		552	(±)-(2-((4,6-다이메틸피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(6-메틸-3-(피리딘-2-일)피리딘-2-일)메탄온

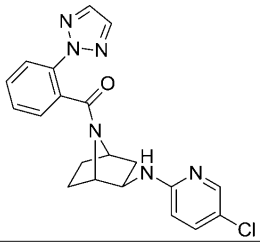
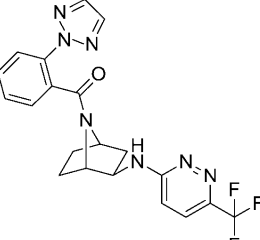
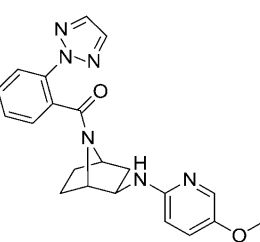
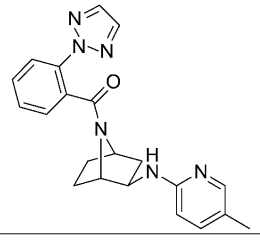
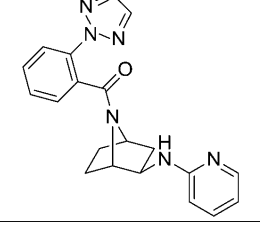
[2105]

201		3700		1100	(±)-(2-((4,6-다이메틸피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)메탄온
202		760		444	(±)-(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-((4,6-다이메틸피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
203		>10000		490	(±)-(2-((4,6-다이메틸피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-에톡시-6-메틸피리딘-2-일)메탄온
204		33	25	220	(±)-(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-(퀴놀살린-2-일아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
205		79	50	168	(±)-(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)(2-(퀴놀살린-2-일아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

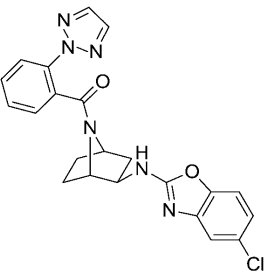
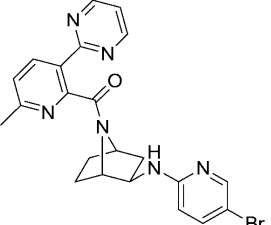
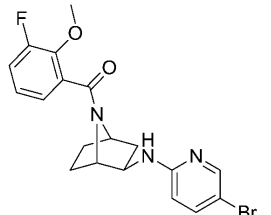
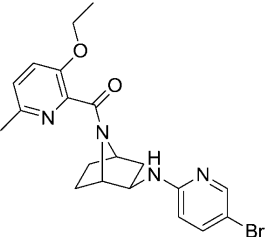
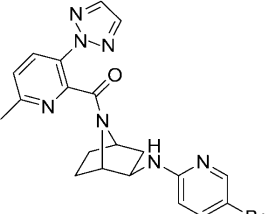
[2106]

206		1200		1500	(±)-(3-플루오로-2-메톡시페닐)(2-(퀴놀살린-2-일아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
207		120	95	64	(±)-(3-에톡시-6-메틸피리딘-2-일)(2-(퀴놀살린-2-일아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
208		26	30	90	(±)-(6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)(2-(퀴놀살린-2-일아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
209		1100		736	(±)-(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-((6-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
210		211		128	(±)-((2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-((4-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

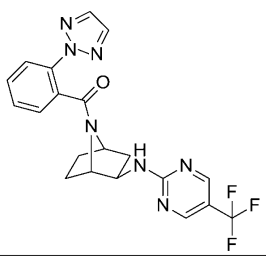
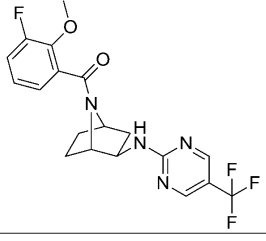
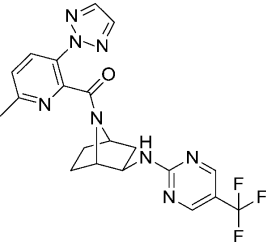
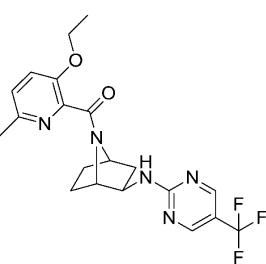
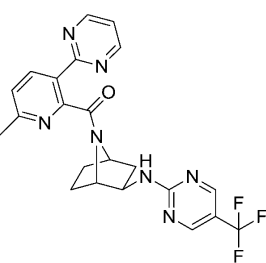
[2107]

211		110	55	1800	(±)-(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
212		734		4900	(±)-(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-((6-(트라이플루오로메틸)피리다진-3-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
213		2800		7501	(±)-(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-((5-메톡시피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
214		500		3100	(±)-(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-((5-메틸피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
215		1700		8999	(±)-(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-(피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

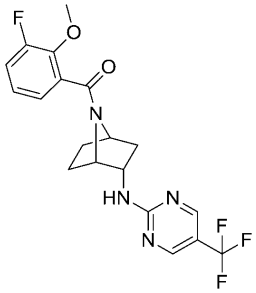
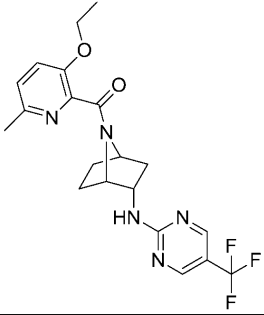
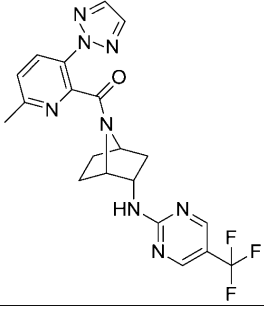
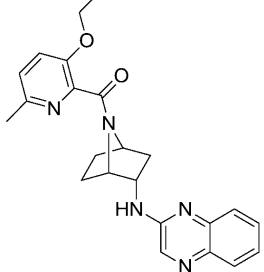
[2108]

216		99	71	475	(±)-(2-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)페닐)(2-((5-클로로벤조[d]옥사졸-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
217		59	40	770	(±)-(2-((5-브로모피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)메탄온
218		2700		6700	(±)-(2-((5-브로모피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-플루오로-2-메톡시페닐)메탄온
219		257		1700	(±)-(2-((5-브로모피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-에톡시-6-메틸피리딘-2-일)메탄온
220		38	26	1100	(±)-(2-((5-브로모피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)피리딘-2-일)메탄온

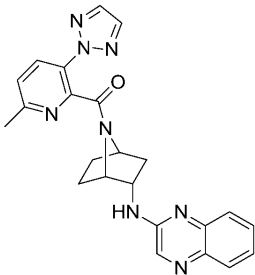
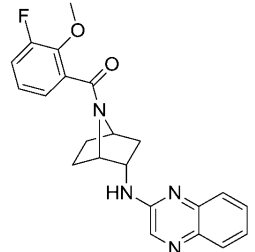
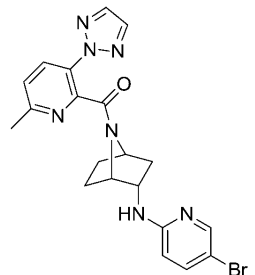
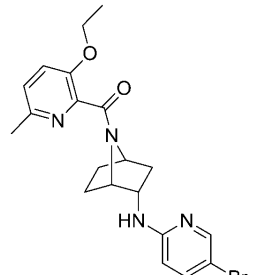
[2109]

221		172	200	3300	(±)-(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
222		4800		>10000	(±)-(3-플루오로-2-메톡시페닐)(2-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
223		550		4000	(±)-(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)(2-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
224		2500		7399	(±)-(3-에톡시-6-메틸피리딘-2-일)(2-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
225		530		3300	(±)-(6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)(2-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

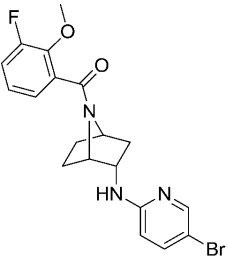
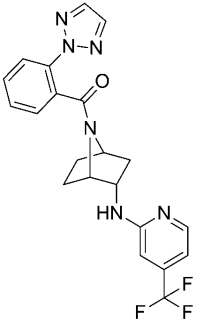
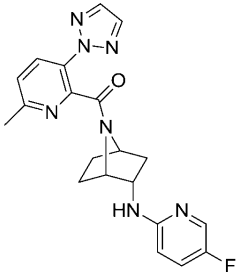
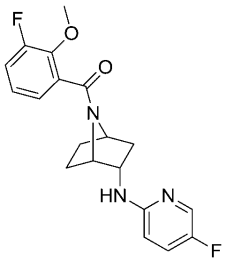
[2110]

226		>10000		>10000	(±)-(3-플루오로-2-메톡시페닐)(2-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
227		>10000		>10000	(±)-(3-에톡시-6-메틸피리딘-2-일)(2-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
228		>10000		>10000	(±)-(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)(2-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
229		>10000		>10000	(±)-(3-에톡시-6-메틸피리딘-2-일)(2-(퀴놀살린-2-일아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

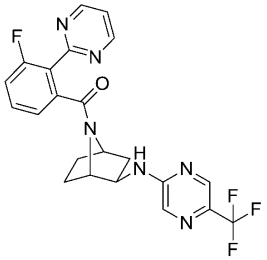
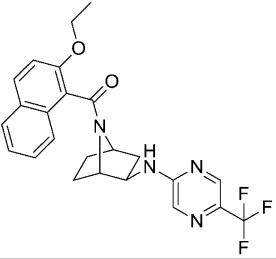
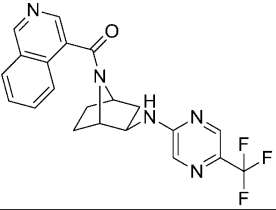
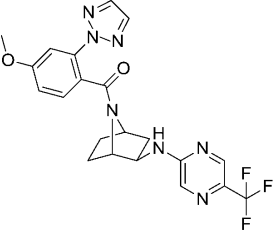
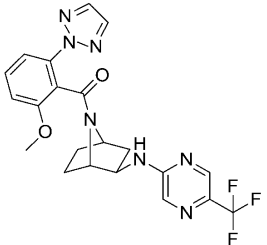
[2111]

230		>10000		>10000	(±)-(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)(2-(퀴녹살린-2-일아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
231		>10000		>10000	(±)-(3-플루오로-2-메톡시페닐)(2-(퀴녹살린-2-일아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
232					(±)-(2-((5-브로모피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)메탄온
233					(±)-(2-((5-브로모피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-에톡시-6-메틸피리딘-2-일)메탄온

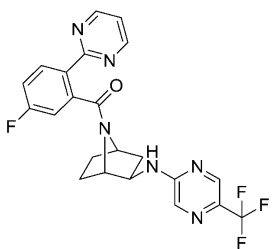
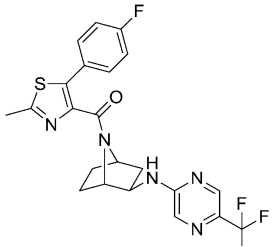
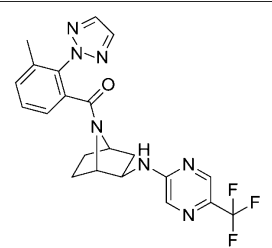
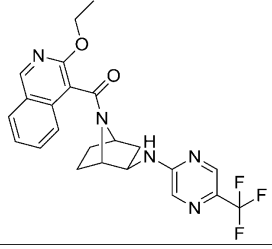
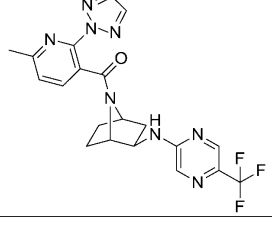
[2112]

234					(±)-(2-((5-브로모피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-플루오로-2-메톡시페닐)메탄온
235		>10000		>10000	(±)-((2-(2H-1,2,3-트리아azol-2-일)페닐)(2-((4-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
236		>10000		>10000	(±)-(2-((5-플루오로피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아azol-2-일)피리딘-2-일)메탄온
237		>10000		>10000	(±)-(3-플루오로-2-메톡시페닐)(2-((5-플루오로피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

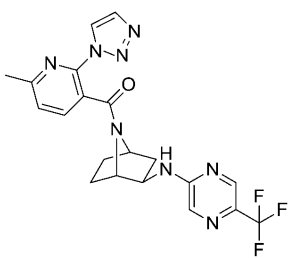
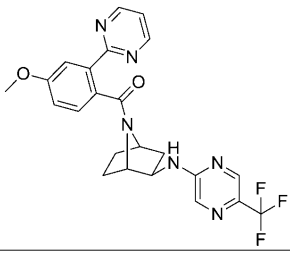
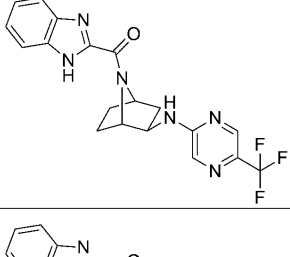
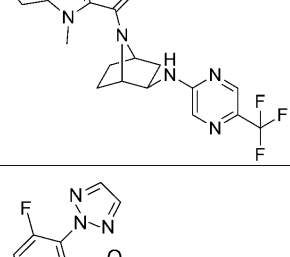
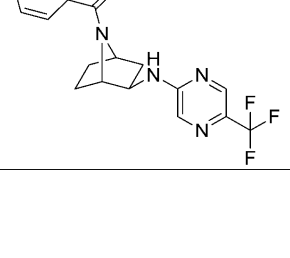
[2113]

238		16	16	955	(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-(5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄올
239		22	19	490	(2-에톡시나프탈렌-1-일)((1S,2R,4R)-2-(5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄올
240		400		2100	아이소퀴놀린-4-일((1S,2R,4R)-2-(5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄올
241		134	159	5064	(4-메톡시-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-(5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄올
242		31	41	239	(2-메톡시-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-(5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄올

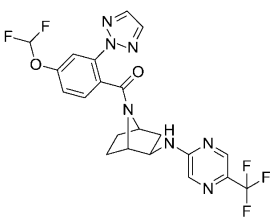
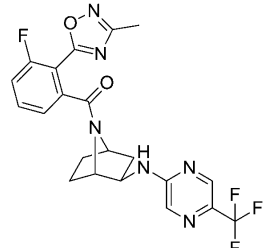
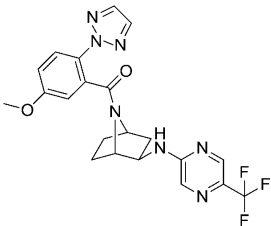
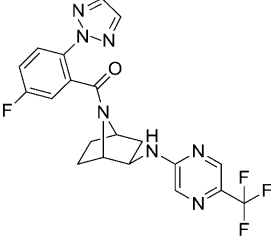
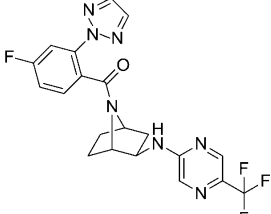
[2114]

243		34	45	723	(5-플루오로-2-(피리딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-(5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄올
244		74	46	235	(5-(4-플루오로페닐)-2-메틸티아졸-4-일)((1S,2R,4R)-2-(5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄올
245		10	7	288	(3-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-(5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄올
246		29	17	1022	(3-에톡시아이소퀴놀린-4-일)((1S,2R,4R)-2-(5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄올
247		420		1130	(6-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)((1S,2R,4R)-2-(5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄올

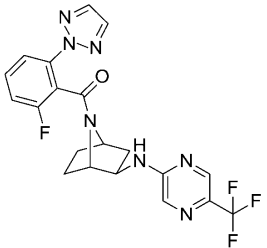
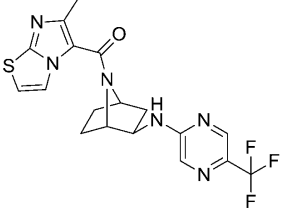
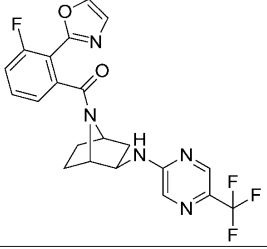
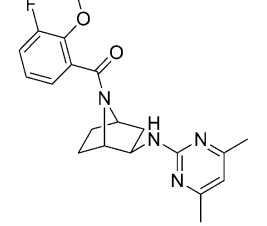
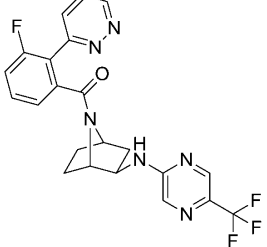
[2115]

248		153	119	>10000	(6-메틸-2-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)피리딘-3-일)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
249		57	54	5600	(4-메톡시-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
250		5649		>10000	(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
251		520		5300	(1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
252		45	27	1230	(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

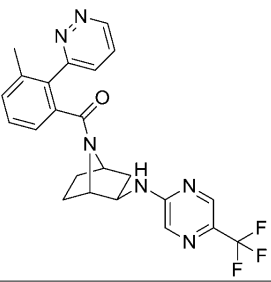
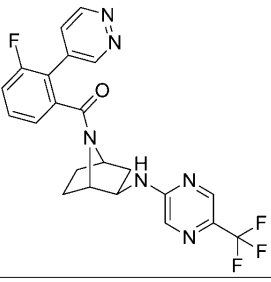
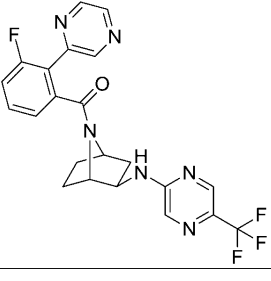
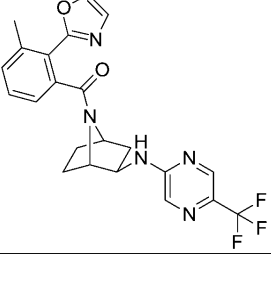
[2116]

253		155	152	9601	(4-(다이플루오로메톡시)-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
254		23	20	377	(3-플루오로-2-(3-메틸-1,2,4-옥사다리아졸-5-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
255		32	29	265	(5-메톡시-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
256		84	60	1100	(5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
257		85	102	3200	(4-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

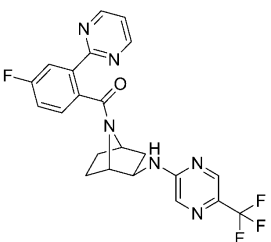
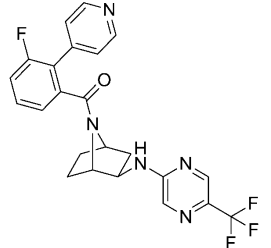
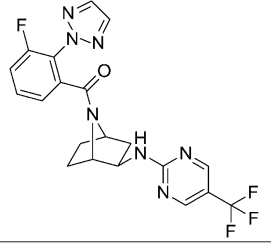
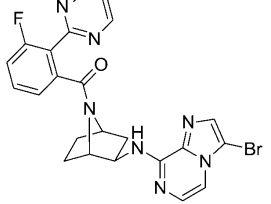
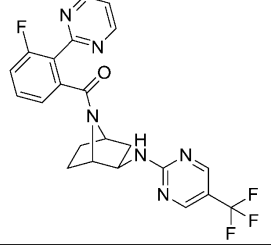
[2117]

258		42	48	690	(2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
259		>10000		>10000	(6-메틸이미다조[2,1-b]티아졸-5-일)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
260		14	10	519	(3-플루오로-2-(옥사졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
261		>10000		5000	(2-((4,6-다이메틸피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-플루오로-2-메톡시페닐)메탄온
262		106	175	4200	(3-플루오로-2-(피리다진-3-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

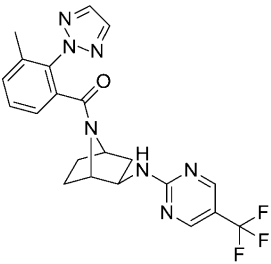
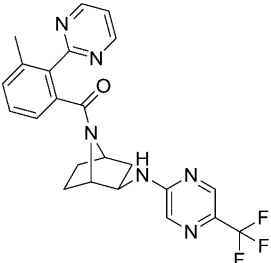
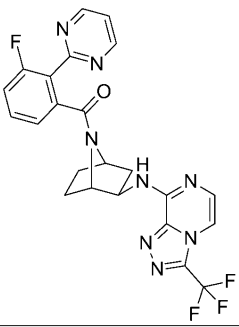
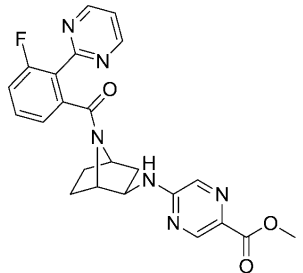
[2118]

263		44	41	1100	(3-메틸-2-(피리다진-3-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
264		1400		>10000	(3-플루오로-2-(피리다진-4-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
265		20	23	188	(3-플루오로-2-(피라진-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
266		5	7	121	(3-메틸-2-(옥사졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

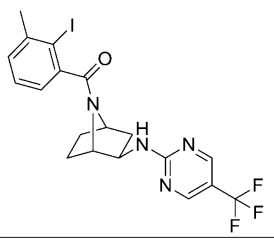
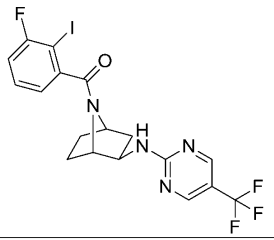
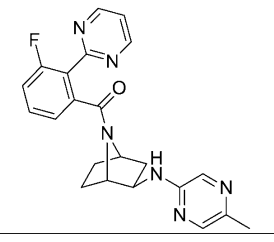
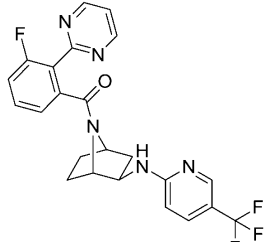
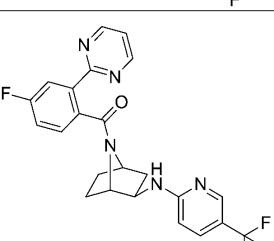
[2119]

267		33	61	1700	(4-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
268		450		3700	(3-플루오로-2-(피리딘-4-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
269		48	111	1700	(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
270		325		145	((1S,2R,4R)-2-((3-브로모이미다조[1,2-a]피라진-8-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온
271		41	42	2300	(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

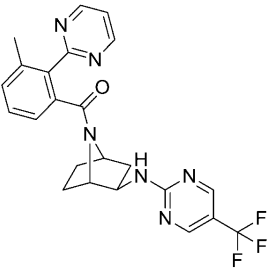
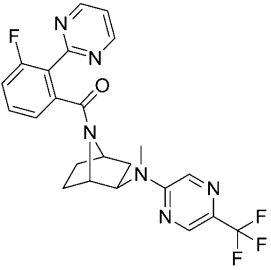
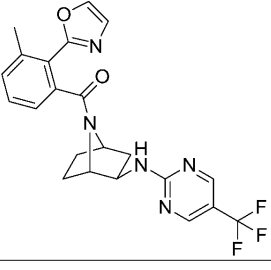
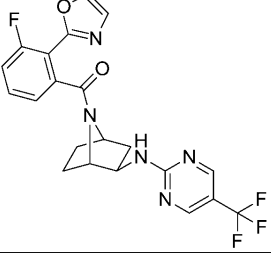
[2120]

272		21	26	742	(3-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
273		17	12	328	(3-메틸-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
274		>10000		2560	(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((3-(트라이플루오로메틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-8-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
275		>10000		>10000	메틸 5-(((1S,2R,4R)-7-(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)벤조일)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)아미노)피라진-2-카르복실레이트

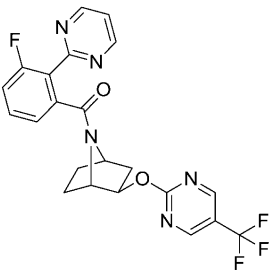
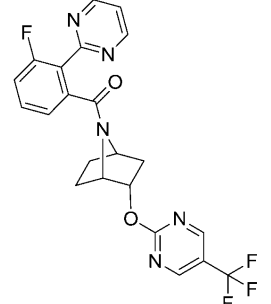
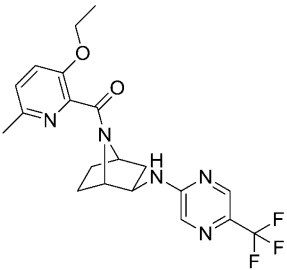
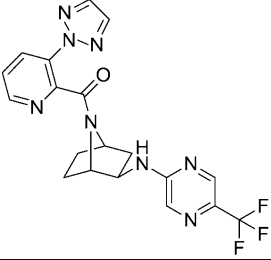
[2121]

276		133	97	2500	(2-요오도-3-메틸페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
277		457		7399	(3-플루오로-2-요오도페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
278		87	77	934	(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-메틸피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
279		15	8	1100	(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
280		39	37	1300	(4-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

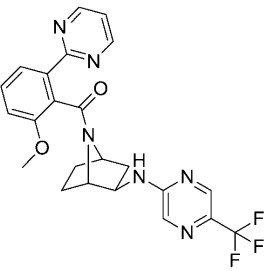
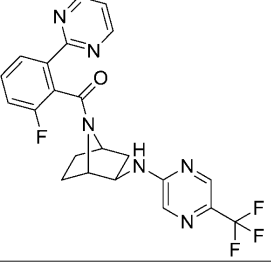
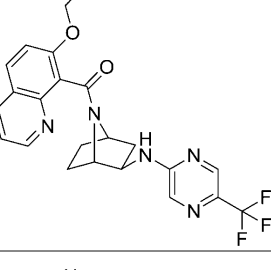
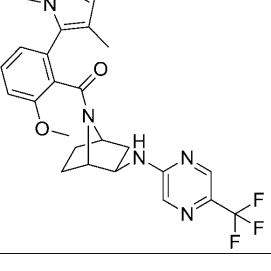
[2122]

281		21	17	1200	(3-메틸-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
282		486		>10000	(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
283		14	9	417	(3-메틸-2-(옥사졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
284		29	27	1700	(3-플루오로-2-(옥사졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

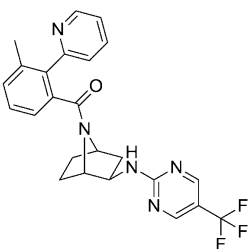
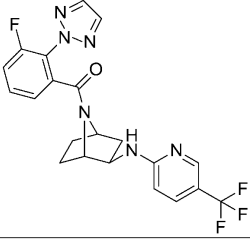
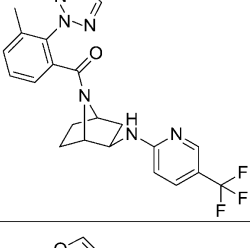
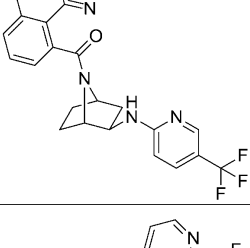
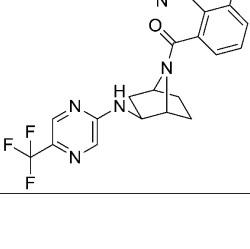
[2123]

285		720		>10000	(±)-(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)(2-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
286		>10000		>10000	(±)-(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)(2-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
287		472		767	(3-에톡시-6-메틸피리딘-2-일)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
288		94	128	1900	(3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

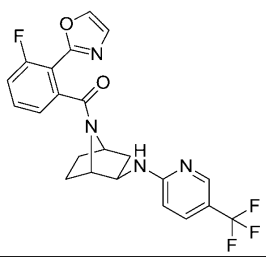
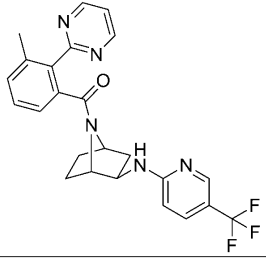
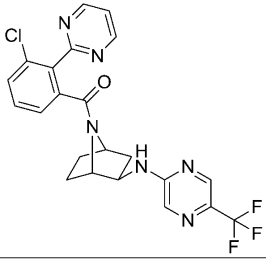
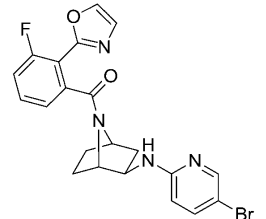
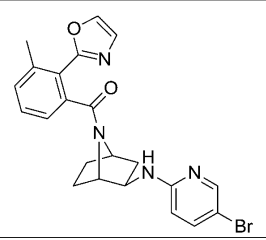
[2124]

289		13	32	173	(2-메톡시-6-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
290		21	19	558	(2-플루오로-6-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
291		15	35	425	(7-에톡시퀴놀린-8-일)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
292		>10000		>10000	(2-(1,4-다이메틸-1H-피라졸-5-일)-6-메톡시페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

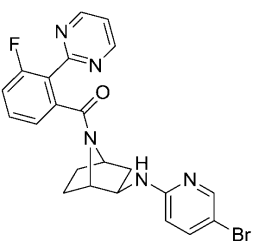
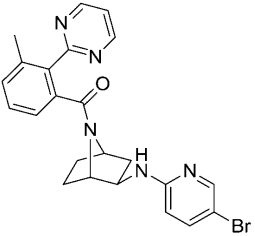
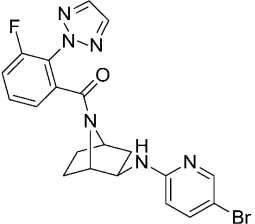
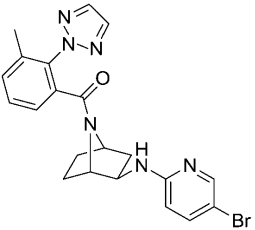
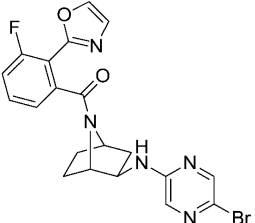
[2125]

293		23	37	1100	(3-메틸-2-(피리딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
294		21	15	1200	(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
295		9	8	257	(3-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
296		5	6	114	(3-메틸-2-(옥사졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
297		>10000		>10000	(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1R,2S,4S)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

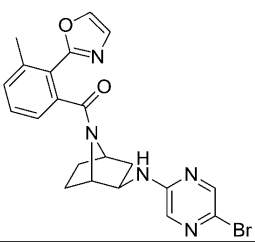
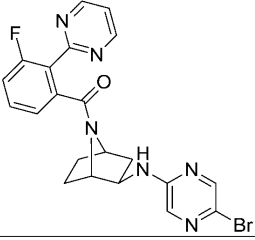
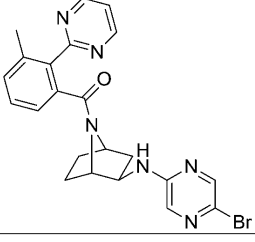
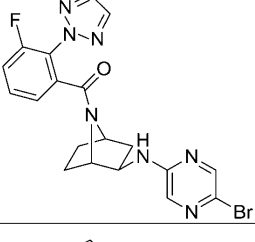
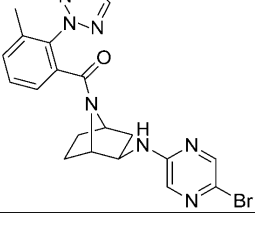
[2126]

298					(3-플루오로-2-(옥사졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
299					(3-메틸-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
300					(3-클로로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
301					((1S,2R,4R)-2-((5-브로모피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-플루오로-2-(옥사졸-2-일)페닐)메탄온
302					((1S,2R,4R)-2-((5-브로모피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-메틸-2-(옥사졸-2-일)페닐)메탄온

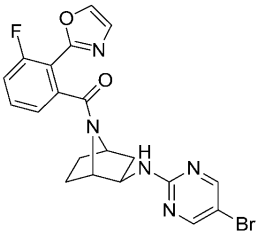
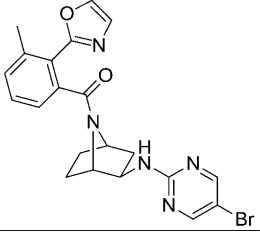
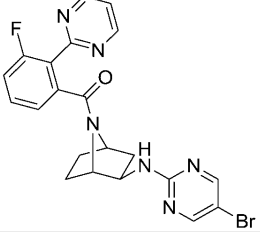
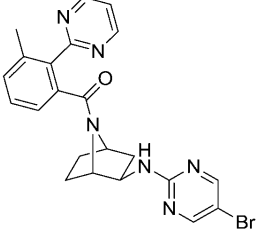
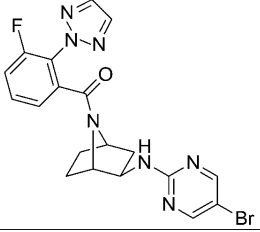
[2127]

303					((1S,2R,4R)-2-((5- 브로모피리딘-2- 일)아미노)-7- 아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3- 플루오로-2-(피리미딘- 2-일)페닐)메탄온
304					((1S,2R,4R)-2-((5- 브로모피리딘-2- 일)아미노)-7- 아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-메틸-2- (피리미딘-2- 일)페닐)메탄온
305					((1S,2R,4R)-2-((5- 브로모피리딘-2- 일)아미노)-7- 아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3- 플루오로-2-(2H-1,2,3- 트리아졸-2- 일)페닐)메탄온
306					((1S,2R,4R)-2-((5- 브로모피리딘-2- 일)아미노)-7- 아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-메틸-2- (2H-1,2,3-트리아졸- 2-일)페닐)메탄온
307					((1S,2R,4R)-2-((5- 브로모피리딘-2- 일)아미노)-7- 아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3- 플루오로-2-(옥사졸-2- 일)페닐)메탄온

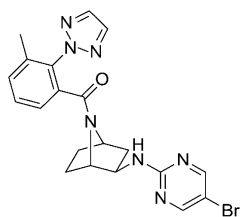
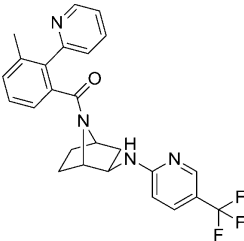
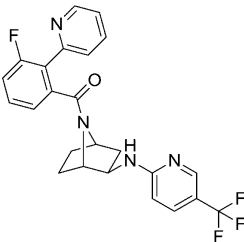
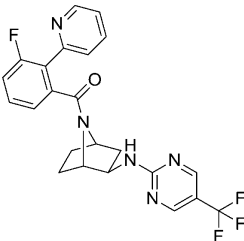
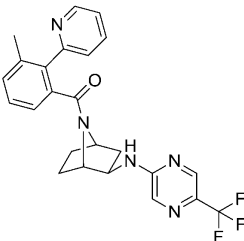
[2128]

308					((1S,2R,4R)-2-((5-브로모피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-메틸-2-(옥사졸-2-일)페닐)메탄온
309					((1S,2R,4R)-2-((5-브로모피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온
310					((1S,2R,4R)-2-((5-브로모피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-메틸-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온
311					((1S,2R,4R)-2-((5-브로모피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온
312					((1S,2R,4R)-2-((5-브로모피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온

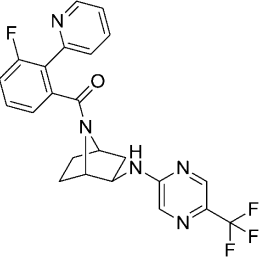
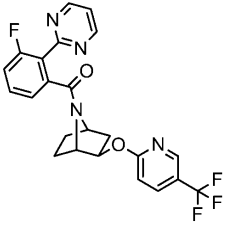
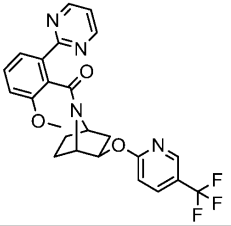
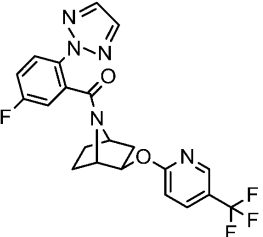
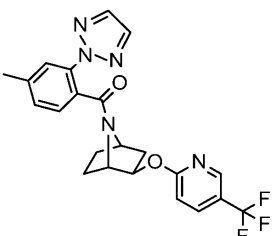
[2129]

313					((1S,2R,4R)-2-(5-브로모피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일(3-플루오로-2-(옥사졸-2-일)페닐)메탄온
314					((1S,2R,4R)-2-(5-브로모피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일(3-메틸-2-(옥사졸-2-일)페닐)메탄온
315					((1S,2R,4R)-2-(5-브로모피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온
316					((1S,2R,4R)-2-(5-브로모피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일(3-메틸-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온
317					((1S,2R,4R)-2-(5-브로모피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온

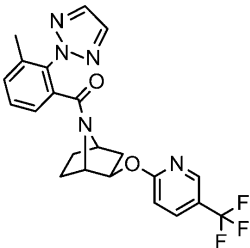
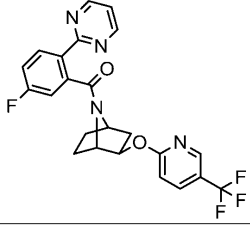
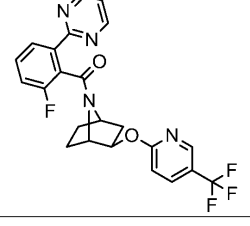
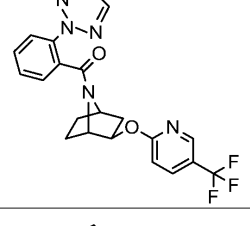
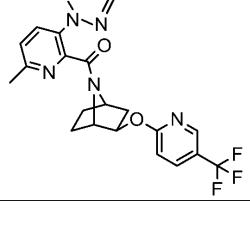
[2130]

318					((1S,2R,4R)-2-((5-브로모피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온
319					(3-메틸-2-(피리딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
320					(3-플루오로-2-(피리딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
321					(3-플루오로-2-(피리딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
322					(3-메틸-2-(피리딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

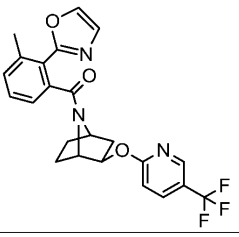
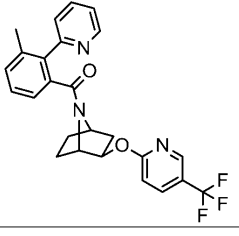
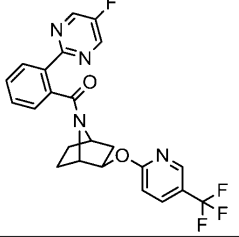
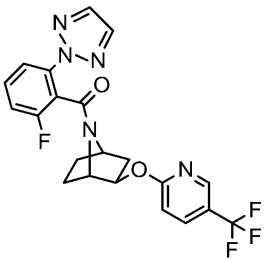
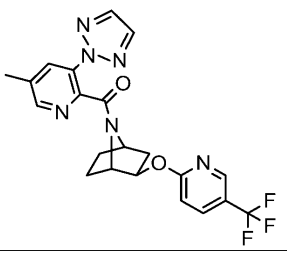
[2131]

323					(3-플루오로-2-(피리딘-2-일)페닐)((2S)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
324					(3-플루오로-2-(피리딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
325					(2-메톡시-6-(피리딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
326					(5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
327					(4-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

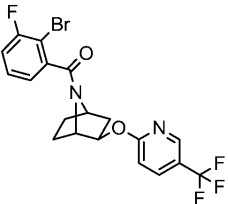
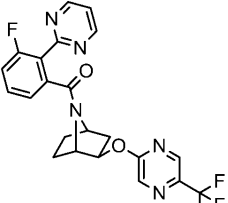
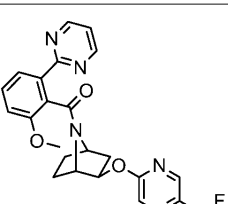
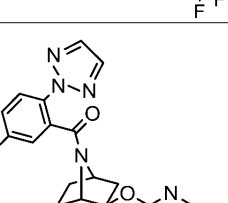
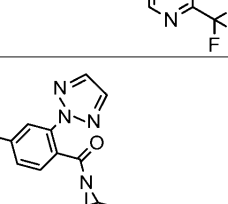
[2132]

328					(3-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
329					(5-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
330					(2-플루오로-6-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
331					(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
332					(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

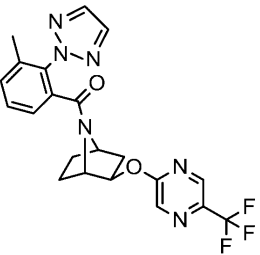
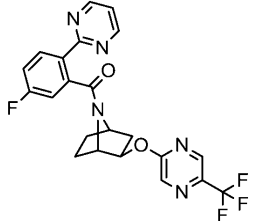
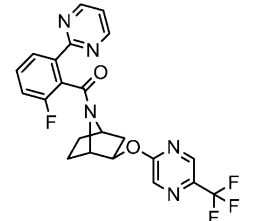
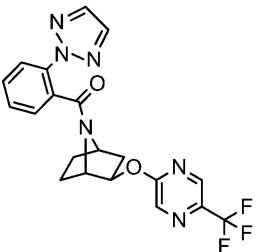
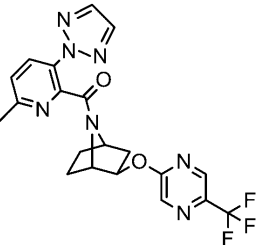
[2133]

333					(3-메틸-2-(옥사졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
334					(3-메틸-2-(피리딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
335					(2-(5-플루오로피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
336					(2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
337					(5-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

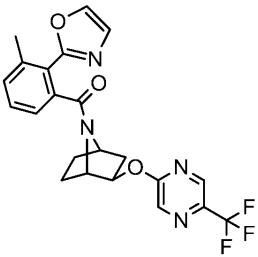
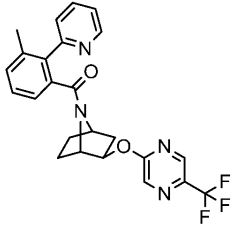
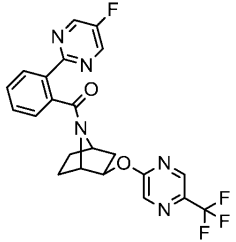
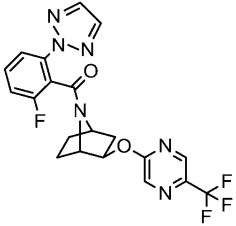
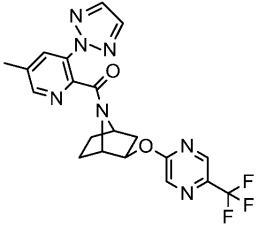
[2134]

338					(2-브로모-3-플루오로페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
339					(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
340					(2-메톡시-6-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
341					(5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
342					(4-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

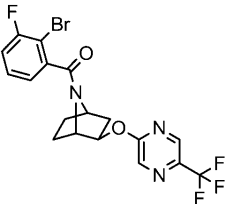
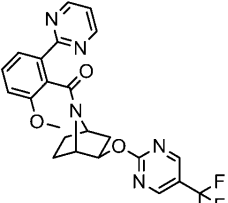
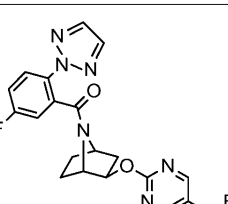
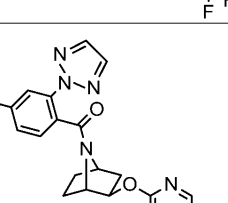
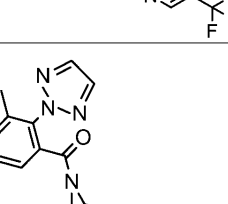
[2135]

343					(3-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
344					(5-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
345					(2-플루오로-6-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
346					(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
347					(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

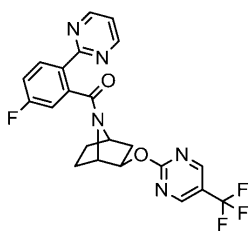
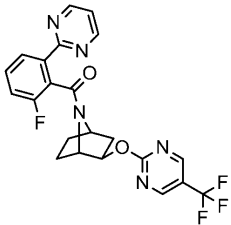
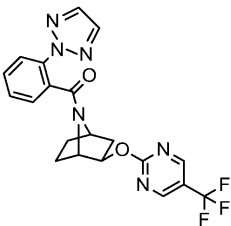
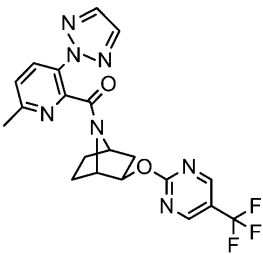
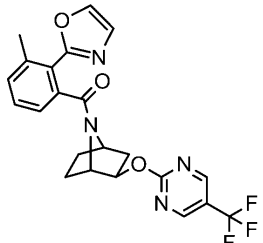
[2136]

348					(3-메틸-2-(옥사졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
349					(3-메틸-2-(피리딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
350					(2-(5-플루오로피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
351					(2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
352					(5-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

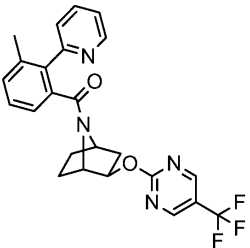
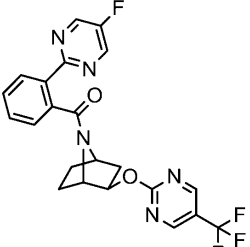
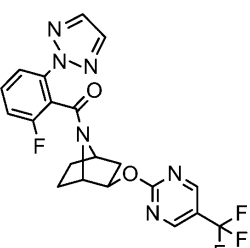
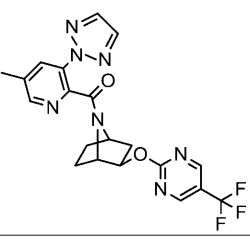
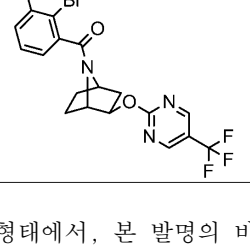
[2137]

353					(2-브로모-3-플루오로페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
354					(2-메톡시-6-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
355					(5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
356					(4-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
357					(3-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

[2138]

358					(5-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
359					(2-플루오로-6-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
360					(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
361					(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
362					(3-메틸-2-(옥사졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

[2139]

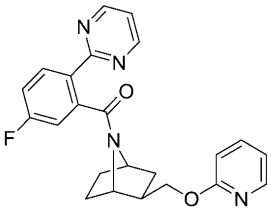
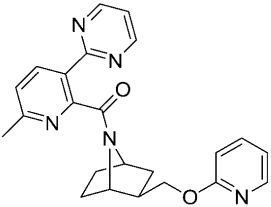
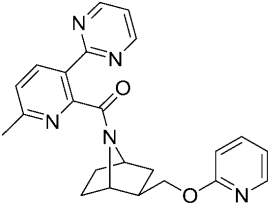
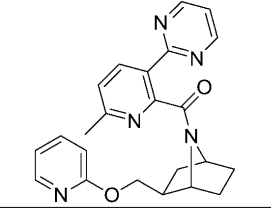
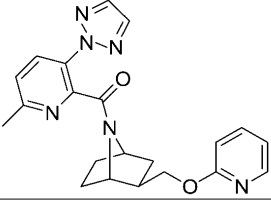
363					(3-메틸-2-(피리딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
364					(2-(5-플루오로피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
365					(2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
366					(5-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,2R,4R)-2-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
367					(2-브로모-3-플루오로페닐)((1S,2R,4R)-2-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

[2140]

[2141]

다른 실시 형태에서, 본 발명의 바람직한 화합물은 하기 표 2에 기재되어 있다. 본 발명의 특정 화합물의 추가 테스트에서 얻은 오렉신 수용체 활성도 하기 표 2에 기재되어 있다.

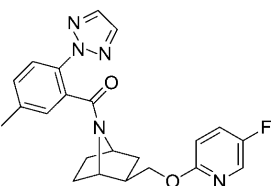
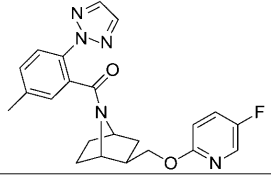
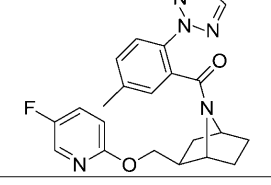
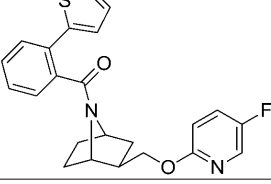
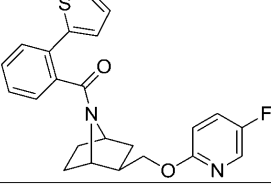
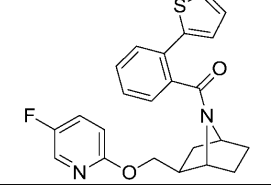
[2142] [표 2]

실시예 번호	화합물	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	화합물명
1		25	41	276	(5-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-(피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
2		31	23	500	(±)-(6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)(2-(피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
3A		24	19	271	(6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)((1S*,2R*,4R*)-2-(피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
3B		>10000		>10000	(6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)((1R*,2S*,4S*)-2-(피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
4		36	41	927	(±)-(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)(2-(피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

[2143]

실시예 번호	화합물	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	화합물명
5A		15	15	428	(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,2R,4R)-2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
5B		>10000		>10000	(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)((1R,2S,4S)-2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
6		15	15	428	(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,2R,4R)-2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
7		19	19	198	(±)-(2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)메탄온
8A		9	14	94	((1S,2R,4R)-2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)메탄온
8B		>10000		>10000	((1R,2S,4S)-2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)메탄온

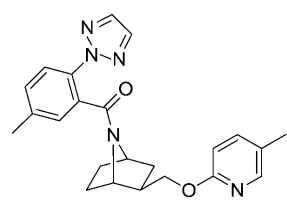
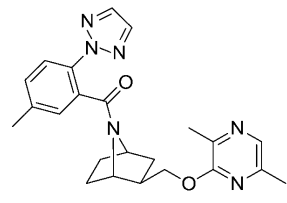
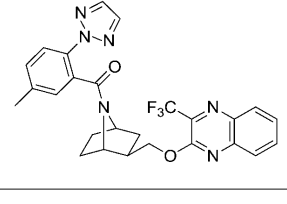
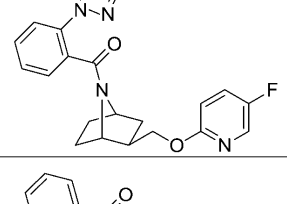
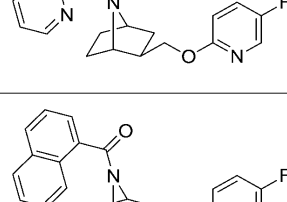
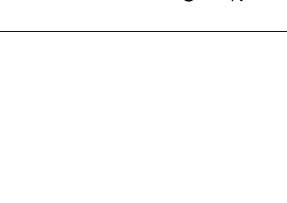
[2144]

실시예 번호	화합물	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	화합물명
9			9	60	(±)-2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일(5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온
10A		4	3	32	((1S,2R,4R)-2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일(5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온
10B		4050	3200	5150	((1R,2S,4S)-2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일(5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온
11			10	13	(±)-2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일(2-(티오펜-2-일)페닐)메탄온
12A			177	339	((1S*,2R*,4R*)-2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일(2-(티오펜-2-일)페닐)메탄온
12B			3	5	((1R*,2S*,4S*)-2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일(2-(티오펜-2-일)페닐)메탄온

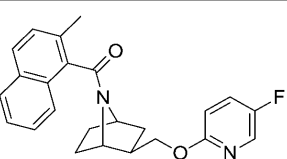
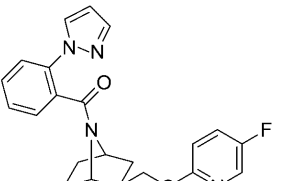
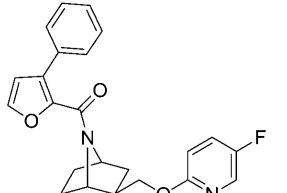
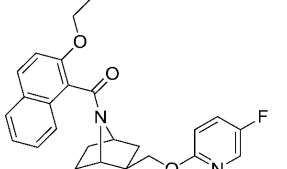
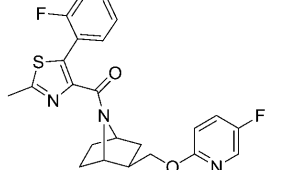
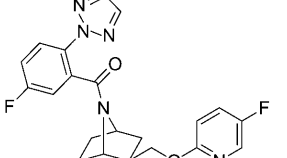
[2145]

실시예 번호	화합물	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	화합물명
13			118	109	(±)-(5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-(((4-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄올
14			50	71	(±)-(5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-(((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄올
15			56	120	(±)-(5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-(((3-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄올
16			20	43	(±)-(5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-(((6-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄올
17			42	69	(±)-(5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-(((4-메틸피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄올
18			12	45	(±)-(5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-(((6-메틸피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄올

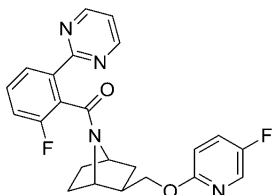
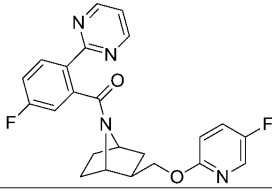
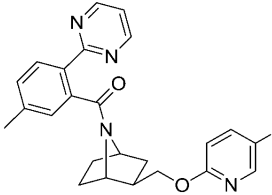
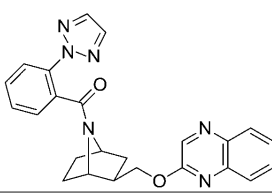
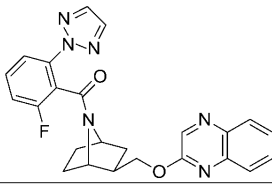
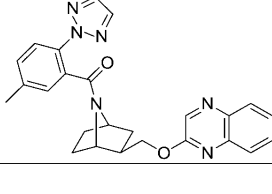
[2146]

실시예 번호	화합물	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	화합물명
19			12	45	(±)-(5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-((5-메틸피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
20			270	364	(±)-(2-((3,6-다이메틸피라진-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온
21			300	487	(±)-(5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-((3-(트리플루오로메틸)퀴놀살린-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
22			47	50	(±)-(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
23			322	1500	(±)-2-((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(퀴놀린-8-일)메탄온
24			122	164	(±)-2-((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(나프탈렌-1-일)메탄온

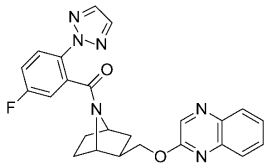
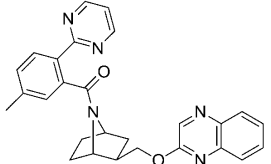
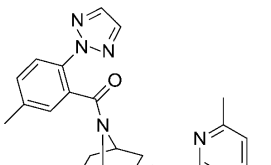
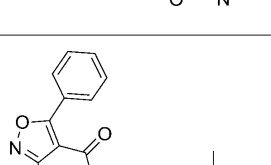
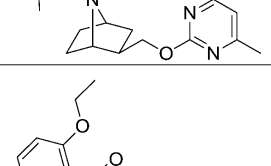
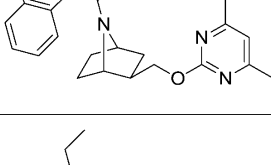
[2147]

실시예 번호	화합물	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	화합물명
25			74	160	(±)-2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일(2-메틸나프탈렌-1-일)메탄온
26			134	394	(±)-2-(1H-피라졸-1-일)페닐(2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
27			677	380	(±)-2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일(3-페닐푸란-2-일)메탄온
28			14	11	(±)-(2-에톡시나프탈렌-1-일)(2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
29			11	60	(±)-(5-(2-플루오로페닐)-2-메틸티아졸-4-일)(2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
30			60	160	(±)-(5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

[2148]

실시예 번호	화합물	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	화합물명
31			43	125	(±)-(2-플루오로-6-(피리미딘-2-일)페닐)(2-((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
32			21	130	(±)-(5-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)(2-((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
33		15	9	40	(±)-(2-((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(5-메틸-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온
34			60	467	(±)-(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-((퀴녹살린-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
35		69	60	708	(±)-(2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-((퀴녹살린-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
36			70	108	(±)-(5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-((퀴녹살린-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

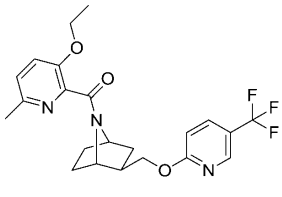
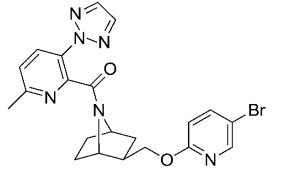
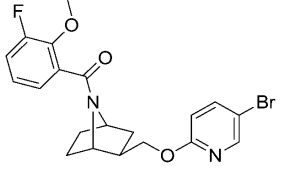
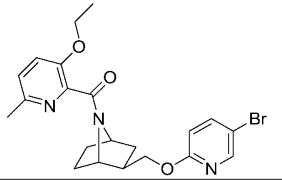
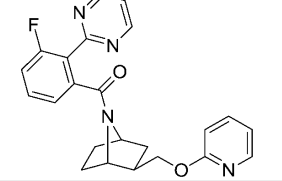
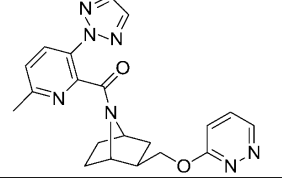
[2149]

실시예 번호	화합물	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	화합물명
37			300	487	(±)-(5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-((퀴녹살린-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
38			120	383	(±)-(5-메틸-2-(피리미딘-2-일)페닐)(2-((퀴녹살린-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
39			30	28	(±)-(2-((4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온
40			5000	1203	(±)-2-((4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-메틸-5-페닐아이속사졸-4-일)메탄온
41			35	23	(±)-(2-((4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(2-에톡시나프탈렌-1-일)메탄온
42			1277	253	(±)-(2-((4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(2-에톡시페닐)메탄온

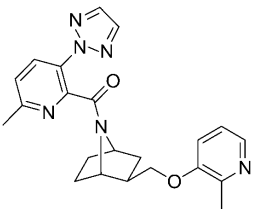
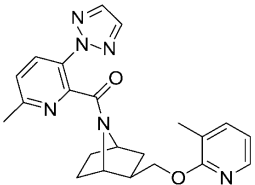
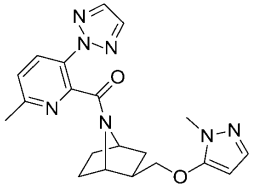
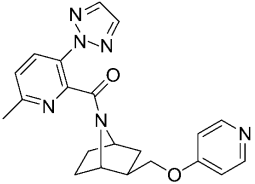
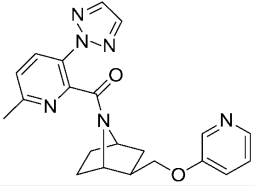
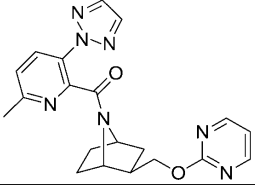
[2150]

실시예 번호	화합물	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	화합물명
43			222	92	(±)-(2-(((4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(2-플루오로-6-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온
44			400	104	(±)-(2-(((4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(5-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온
45			79	59	(±)-(2-(((4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(5-메틸-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온
46			111	10	(±)-(2-(((4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(2-(티오펜-2-일)페닐)메탄온
47		460		418	(±)-(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)(2-(((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

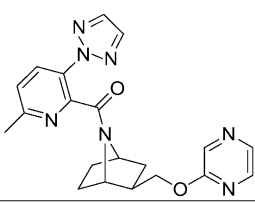
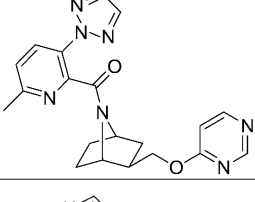
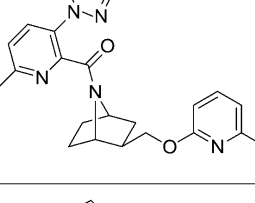
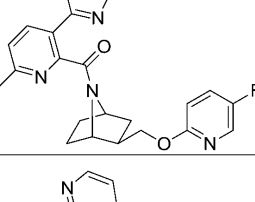
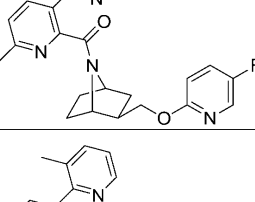
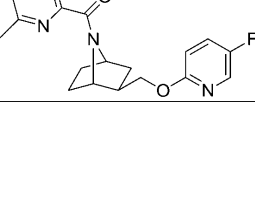
[2151]

실시예 번호	화합물	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	화합물명
48		3900		4700	(±)-(3-에톡시-6-메틸피리딘-2-일)(2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
49		81	69	192	(±)-(2-((5-브로모피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)메탄온
50		460		4400	(±)-(2-((5-브로모피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-플루오로-2-메톡시페닐)메탄온
51		974		1800	(±)-(2-((5-브로모피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-에톡시-6-메틸피리딘-2-일)메탄온
52		350		2300	(±)-(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)(2-((피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
53		2200		>10000	(±)-(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)(2-((피리다진-3-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

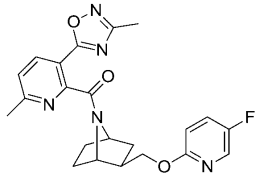
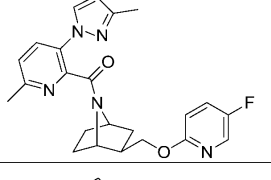
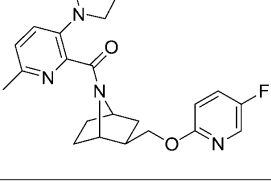
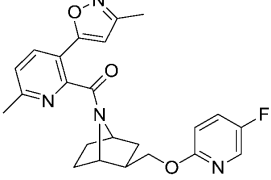
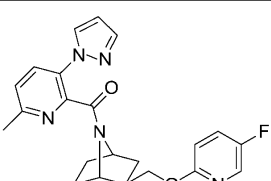
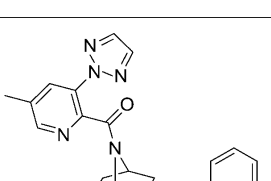
[2152]

실시예 번호	화합물	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	화합물명
54		3500		2200	(±)-(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)(2-((2-메틸피리딘-3-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
55		119	150	202	(±)-(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)(2-((3-메틸피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
56		>10000		>10000	(±)-(2-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)메탄온
57		1000		7300	(±)-(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)(2-((피리딘-4-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
58		88	117	2400	(±)-(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)(2-((피리딘-3-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
59		2600		4900	(±)-(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)(2-((피리미딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

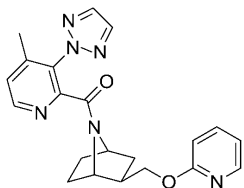
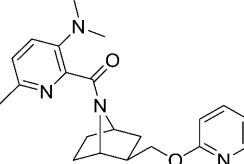
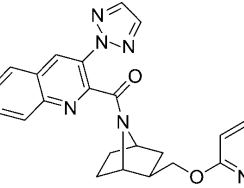
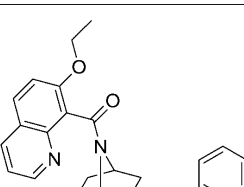
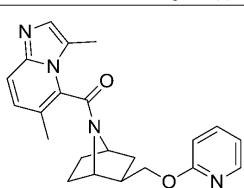
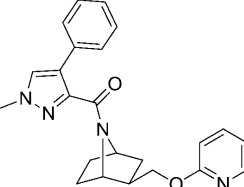
[2153]

실시예 번호	화합물	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	화합물명
60		7800		>10000	(±)-(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)(2-((피라진-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
61		2800		>10000	(±)-(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)(2-((피리미딘-4-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
62		74	46	188	(±)-(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)(2-(((6-메틸피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
63		25	25	339	(±)-(2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(6-메틸-3-(옥사졸-2-일)피리딘-2-일)메탄온
64		18	24	81	(±)-(2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)메탄온
65		1440		6200	(±)-(3,6'-다이메틸-[2,3'-바이피리딘]-2'-일)(2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

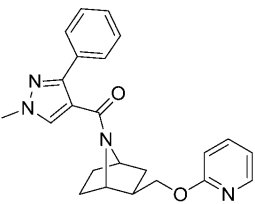
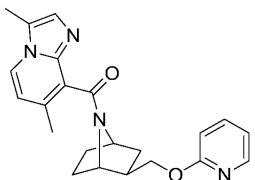
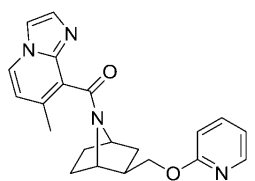
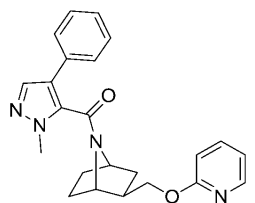
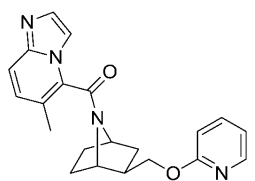
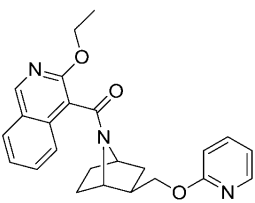
[2154]

실시예 번호	화합물	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	화합물명
66		197	293	620	(±)-(2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(6-메틸-3-(3-메틸-1,2,4-옥사다리아졸-5-일)피리딘-2-일)메탄온
67		48	69	258	(±)-(2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(6-메틸-3-(3-메틸-1H-피라졸-1-일)피리딘-2-일)메탄온
68		27	22	576	(±)-(2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(6-메틸-3-(피롤리딘-1-일)피리딘-2-일)메탄온
69		40	64	174	(±)-(2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(6-메틸-3-(3-메틸아이소사졸-5-일)피리딘-2-일)메탄온
70		88	62	624	(±)-(2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(6-메틸-3-(1H-피라졸-1-일)피리딘-2-일)메탄온
71		1200		3700	(±)-(5-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)(2-((피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

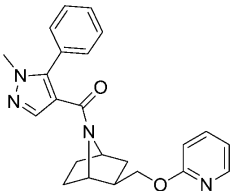
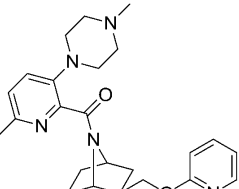
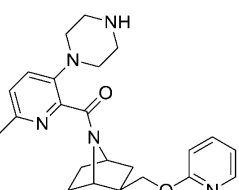
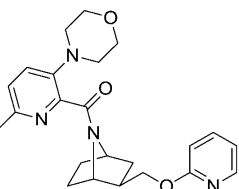
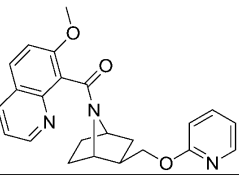
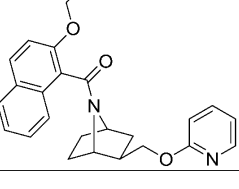
[2155]

실시예 번호	화합물	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	화합물명
72		137	162	2400	(±)-(4-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
73		278		7900	(±)-(3-(다이메틸아미노)-6-메틸피리딘-2-일)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
74		359		1700	(±)-(3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)퀴놀린-2-일)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
75		18	7	220	(±)-(7-에톡시퀴놀린-8-일)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
76		>10000		>10000	(±)-(3,6-다이메틸이미다조[1,2-a]피리딘-5-일)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
77		103	66	867	(±)-(1-메틸-4-페닐-1H-피라졸-3-일)((1S,2R,4R)-2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

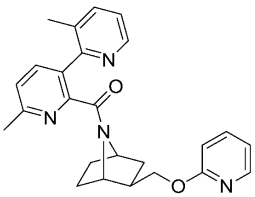
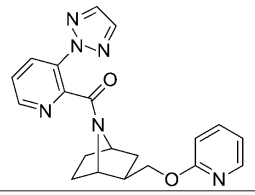
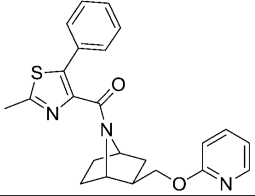
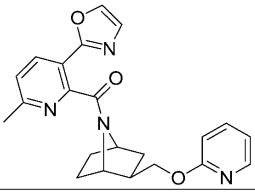
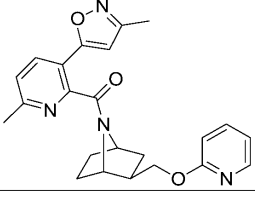
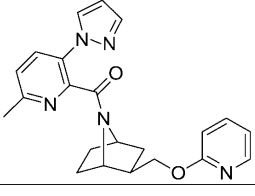
[2156]

실시예 번호	화합물	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	화합물명
78		418		3100	(±)-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)((1S,2R,4R)-2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
79		2400		8500	(±)-((3,7-다이메틸이미다조[1,2-a]피리딘-8-일)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
80		1100		>10000	(±)-(7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-8-일)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
81		916		2900	(±)-(1-메틸-4-페닐-1H-피라졸-5-일)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
82		>10000		>10000	(±)-((6-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-5-일)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
83		17	13	277	(±)-(3-에톡시아이소퀴놀린-4-일)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

[2157]

실시예 번호	화합물	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	화합물명
84		2600		9700	(±)-(1-메틸-5-페닐-1H-피라졸-4-일)(-2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
85		>10000		>10000	(±)-(6-메틸-3-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
86		>10000		>10000	(±)-(6-메틸-3-(피페라진-1-일)피리딘-2-일)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
87		4200		>10000	(±)-(6-메틸-3-모르폴리노피리딘-2-일)((1S,2R,4R)-2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
88		47	49	690	(±)-(7-메톡시퀴놀린-8-일)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
89		11	10	38	(±)-(2-에톡시나프탈렌-1-일)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

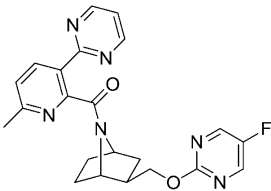
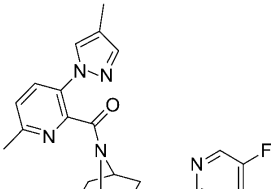
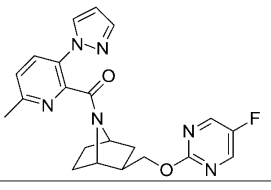
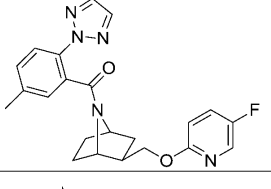
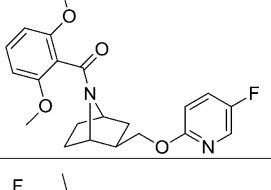
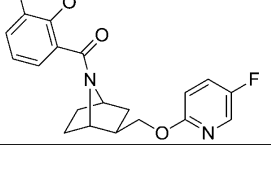
[2158]

실시예 번호	화합물	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	화합물명
90		3000		>10000	(±)-(3,6'-다이메틸-[2,3'-바이피리딘]-2'-일)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
91		624		3300	(±)-(3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
92		20	11	218	(±)-(2-메틸-5-페닐티아졸-4-일)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
93		40	73	836	(±)-(6-메틸-3-(옥사졸-2-일)피리딘-2-일)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
94		170	200	2100	(±)-(6-메틸-3-(3-메틸아이속사졸-5-일)피리딘-2-일)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
95		247		3700	(±)-(6-메틸-3-(1H-피라졸-1-일)피리딘-2-일)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

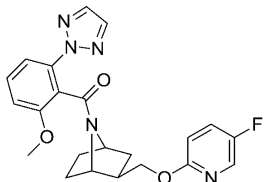
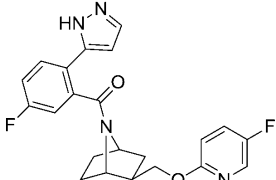
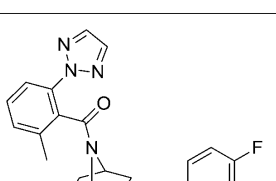
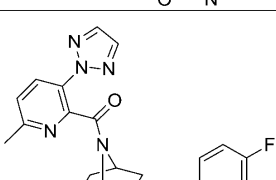
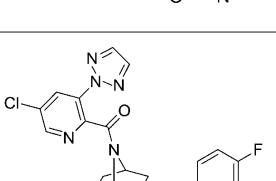
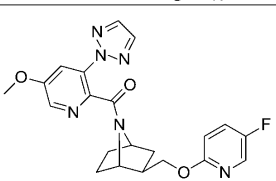
[2159]

실시예 번호	화합물	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	화합물명
96		70	76	950	(±)-(6-메틸-3-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)피리딘-2-일)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
97		35	32	840	(±)-(6-메틸-3-(피롤리딘-1-일)피리딘-2-일)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
98		>10000		>10000	(±)-(3,6'-다이메틸-[2,3'-바이피리딘]-2'-일)(2-((5-플루오로피리미딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
99		1500		2900	(±)-(2-((5-플루오로피리미딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(6-메틸-3-(3-메틸아이속사졸-5-일)피리딘-2-일)메탄온
100		950		1800	(±)-(2-((5-플루오로피리미딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(6-메틸-3-(옥사졸-2-일)피리딘-2-일)메탄온
101		650		1200	(±)-(2-((5-플루오로피리미딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(6-메틸-3-(피롤리딘-1-일)피리딘-2-일)메탄온

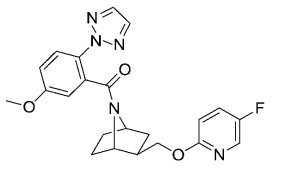
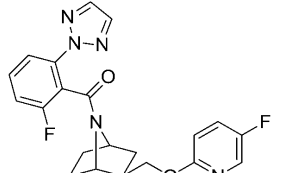
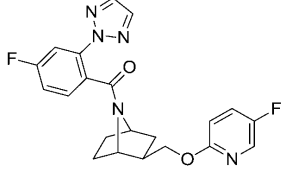
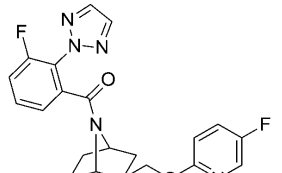
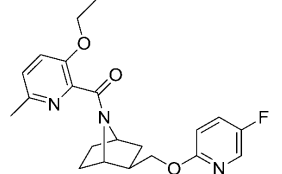
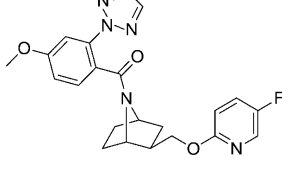
[2160]

실시예 번호	화합물	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	화합물명
102					(±)-(2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(6-메틸-3-(피리딘-2-일)페탄온
103		1700		3600	(±)-(2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(6-메틸-3-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)피리딘-2-일)메탄온
104		1100		4600	(±)-(2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(6-메틸-3-(1H-피라졸-1-일)피리딘-2-일)메탄온
105					(±)-(2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온
106		300		154	(±)-(2,6-다이메톡시페닐)(2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
107		440		2200	(±)-((3-플루오로-2-메톡시페닐)(2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

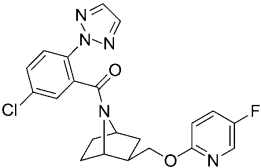
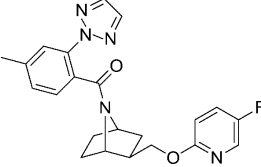
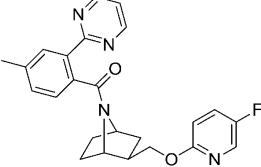
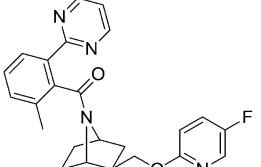
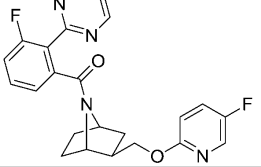
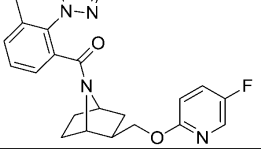
[2161]

실시예 번호	화합물	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	화합물명
108		10	12	12	(±)-(2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(2-메톡시-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온
109		29	20	99	(±)-(5-플루오로-2-(1H-피라졸-5-일)페닐)(2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
110		54	67	94	(±)-(2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(2-메틸-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온
111		19	19	198	(±)-(2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)메탄온
112		480		1000	(±)-(5-클로로-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)(2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
113		3400		4800	(±)-(2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(5-메톡시-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)메탄온

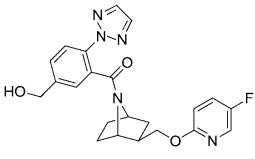
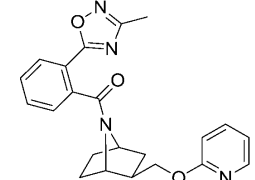
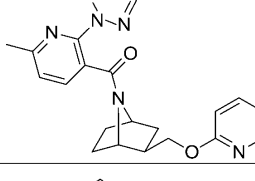
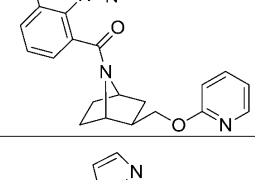
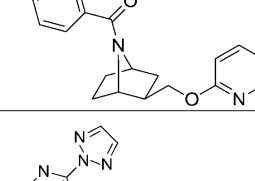
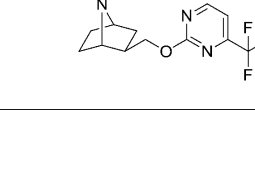
[2162]

실시예 번호	화합물	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	화합물명
114		20	48	73	(±)-(2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(5-메톡시-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온
115		57	78	108	(±)-(2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
116		142	250	315	(±)-(4-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
117		62	82	245	(±)-(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
118		440		2200	(±)-(3-메톡시-6-메틸피리딘-2-일)(2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
119		500		1300	(±)-(2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(4-메톡시-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온

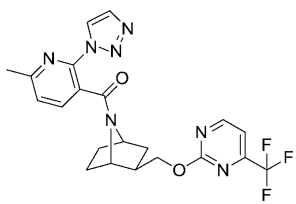
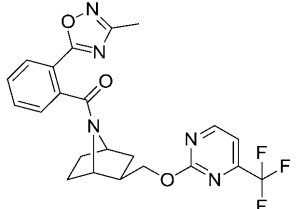
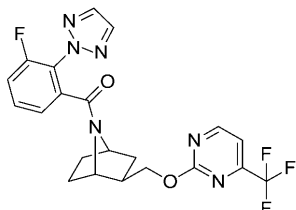
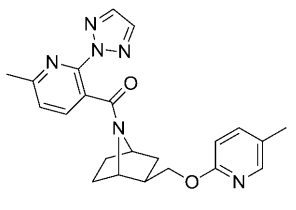
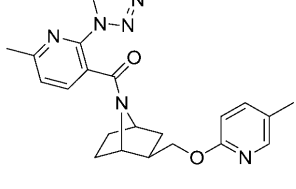
[2163]

실시예 번호	화합물	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	화합물명
120		15	14	124	(±)-(5-클로로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
121		78	68	340	(±)-(2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(4-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온
122		118	154	1000	(±)-(2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(4-메틸-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온
123		400		286	(±)-(2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(2-메틸-6-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온
124		83	75	355	(±)-(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)-(2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
125		47	29	132	(±)-(2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온

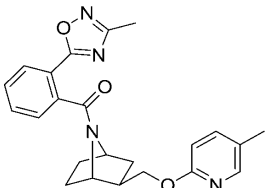
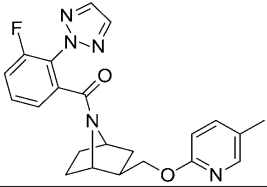
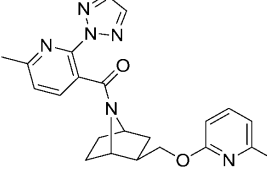
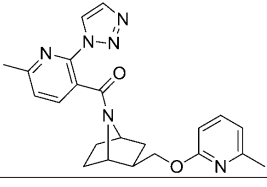
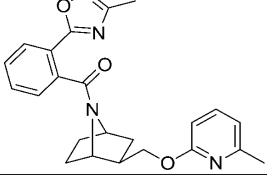
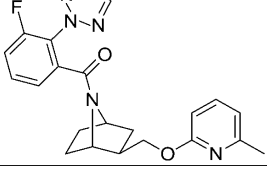
[2164]

실시예 번호	화합물	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	화합물명
126		23	27	231	(±)-(2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(5-(하이드록시메틸)-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온
127			190	1100	(±)-(2-(3-메틸-1,2,4-옥사다리아졸-5-일)페닐)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
128			5700	10000	(±)-(6-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
129			190	1000	(±)-(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
130			3700	7200	(±)-(6-메틸-2-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)피리딘-3-일)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
131			10000	10000	(±)-(6-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)(2-(((4-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

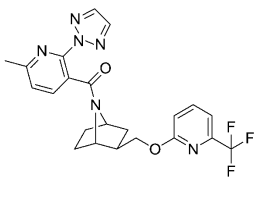
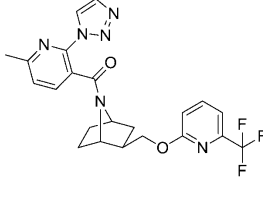
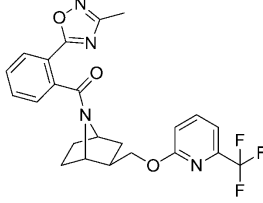
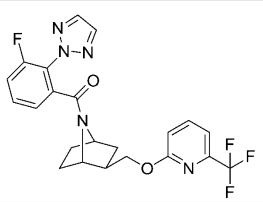
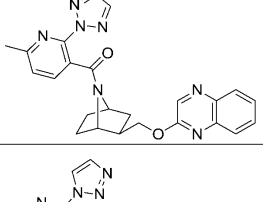
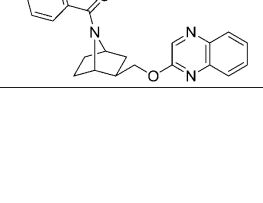
[2165]

실시예 번호	화합물	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	화합물명
132			10000	7400	(±)-(6-메틸-2-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)피리딘-3-일)(2-(((4-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
133			1400	950	(±)-(2-(3-메틸-1,2,4-옥사다리아졸-5-일)페닐)(2-(((4-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
134			1500	690	(±)-(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-(((4-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
135			5400	3900	(±)-(6-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)(2-(((5-메틸피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
136			6800	1200	(±)-(6-메틸-2-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)피리딘-3-일)(2-(((5-메틸피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

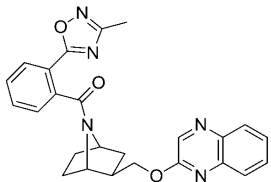
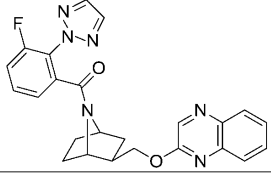
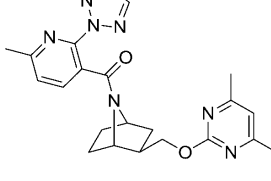
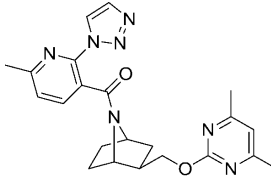
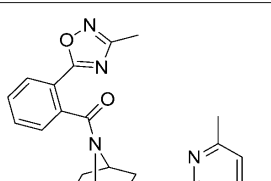
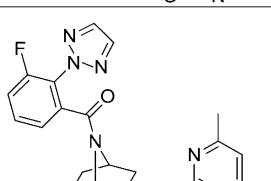
[2166]

실시예 번호	화합물	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	화합물명
137			950	425	(±)-(2-(3-메틸-1,2,4-옥사다리아졸-5-일)페닐)(2-(((5-메틸피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
138			606	250	(±)-(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아azol-2-일)페닐)(2-(((5-메틸피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
139			4400	6500	(±)-(6-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아azol-2-일)피리딘-3-일)(2-(((6-메틸피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
140			3100	2300	(±)-(6-메틸-2-(1H-1,2,3-트리아azol-1-일)피리딘-3-일)(2-(((6-메틸피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
141			280	300	(±)-(2-(3-메틸-1,2,4-옥사다리아졸-5-일)페닐)(2-(((6-메틸피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
142			207	300	(±)-(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아azol-2-일)페닐)(2-(((6-메틸피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

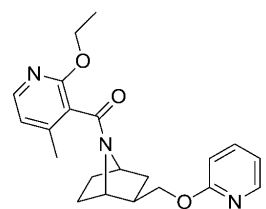
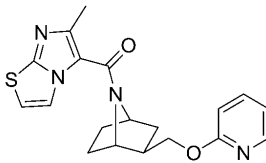
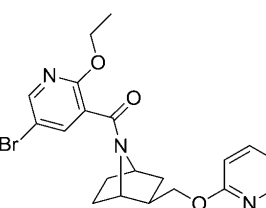
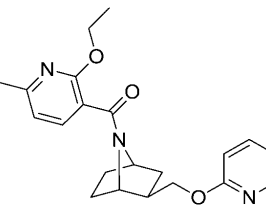
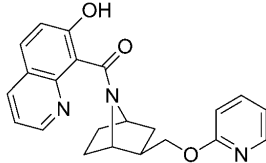
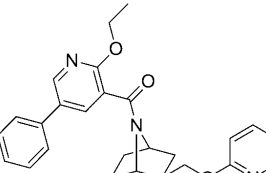
[2167]

실시예 번호	화합물	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	화합물명
143			3900	4600	(±)-(6-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)(2-((6-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
144			3600	3200	(±)-(6-메틸-2-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)피리딘-3-일)(2-((6-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
145			340	330	(±)-(2-(3-메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)페닐)(2-((6-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
146			180	196	(±)-(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-((6-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
147					(±)-(6-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)(2-((퀴녹살린-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
148			6300	3200	(±)-(6-메틸-2-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)피리딘-3-일)(2-((퀴녹살린-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

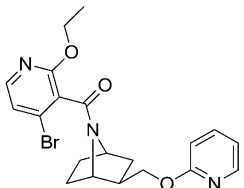
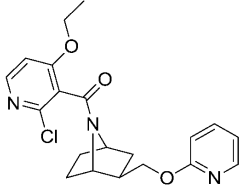
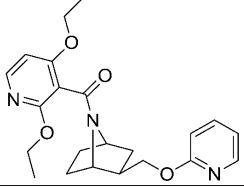
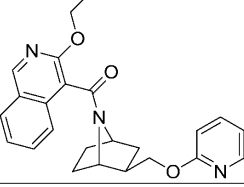
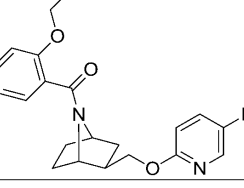
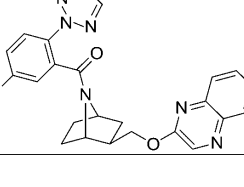
[2168]

실시예 번호	화합물	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	화합물명
149			220	2000	(±)-(2-(3-메틸-1,2,4-옥사다리아졸-5-일)페닐)(2-(4-퀴놀살린-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
150			180	990	(±)-(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-(4-퀴놀살린-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
151			10000	10000	(±)-(2-(((4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(6-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)메탄온
152			10000	5900	(±)-(2-(((4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(6-메틸-2-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)피리딘-3-일)메탄온
153			1100	440	(±)-(2-(((4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(2-(3-메틸-1,2,4-옥사다리아졸-5-일)페닐)메탄온
154			690	300	(±)-(2-(((4,6-다이메틸피리미딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온

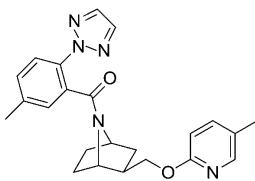
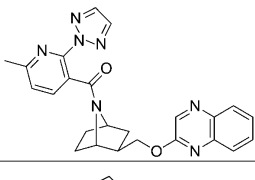
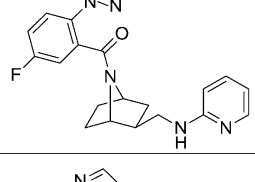
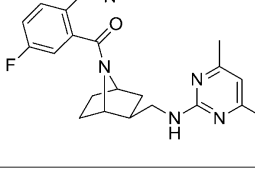
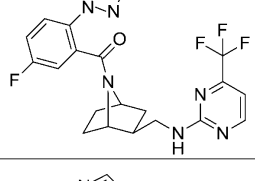
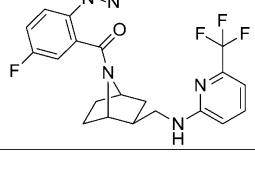
[2169]

실시예 번호	화합물	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	화합물명
155		1570		3600	(±)-(2-에톡시-4-메틸피리딘-3-일)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
156		>10000		>10000	(±)-(6-메틸이피다조[2,1-b]티아졸-5-일)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
157		94	134	537	(±)-(5-브로모-2-에톡시피리딘-3-일)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
158		2930		1780	(±)-(2-에톡시-6-메틸피리딘-3-일)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
159		262		786	(±)-(7-하이드록시퀴놀린-8-일)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
160		8700		>10000	(±)-(2-에톡시-5-페닐피리딘-3-일)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

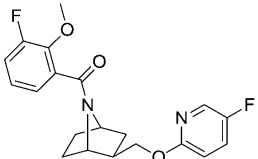
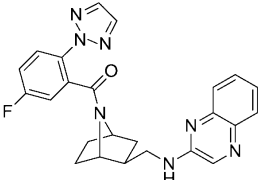
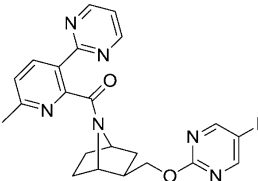
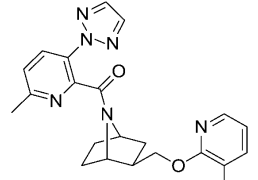
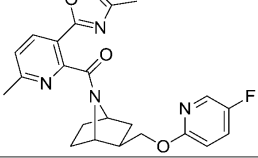
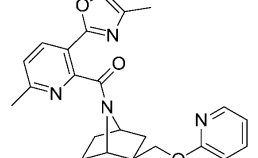
[2170]

실시예 번호	화합물	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	화합물명
161		478		1450	(±)-(4-브로모-2-에톡시피리딘-3-일)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
162		8500		>10000	(±)-(2-클로로-4-에톡시피리딘-3-일)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
163		150	153	150	(±)-(2,4-다이에톡시피리딘-3-일)(2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
164		9	7	195	(3-에톡시아이소퀴놀린-4-일)((1S,2R,4R)-2-((피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
165			409	550	(±)-(2-에톡시페닐)(2-(((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
166			107	1177	(±)-(5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-((퀴놀린-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

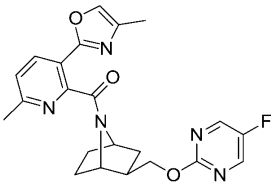
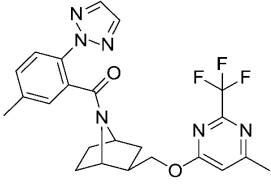
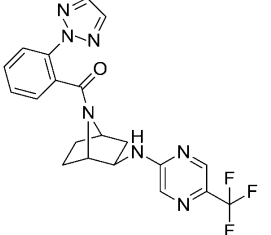
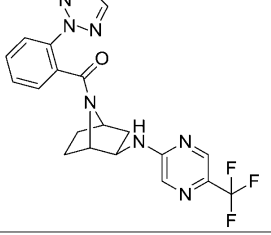
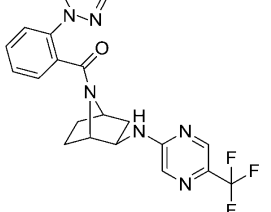
[2171]

실시예 번호	화합물	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	화합물명
167			9	14	(±)-5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-((5-메틸피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
168			2300	7300	(±)-(6-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)(2-((퀴놀살린-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
169			9000	2526	(±)-(5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-((피리딘-2-일)아미노)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
170			1965	512	(±)-(2-((4,6-다이메틸피리미딘-2-일)아미노)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온
171			1935		(±)-(5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-((4-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
172			686		(±)-(5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-((6-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

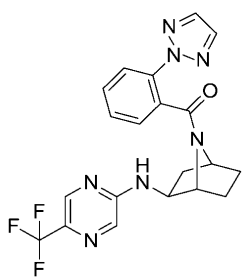
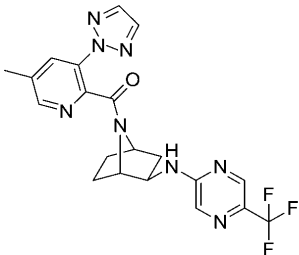
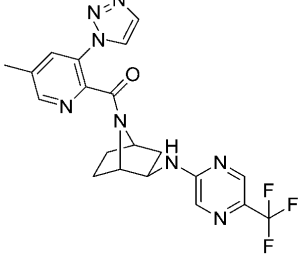
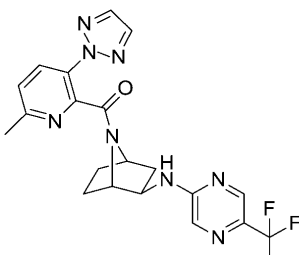
[2172]

실시예 번호	화합물	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	화합물명
173		1260		3000	(±)-(3-플루오로-2-메톡시페닐)(2-((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
174		373		1000	(±)-(5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-((퀴녹살린-2-일아미노)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
175		2500		4000	(±)-(2-((5-플루오로피리미딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)메탄온
176		119	150	202	(±)-(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)(2-(((3-메틸피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
177		535		4000	(±)-(2-((5-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(6-메틸-3-(4-메틸옥사졸-2-일)피리딘-2-일)메탄온
178		964		>10000	(6-메틸-3-(4-메틸옥사졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,2R,4R)-2-(피리딘-2-일옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

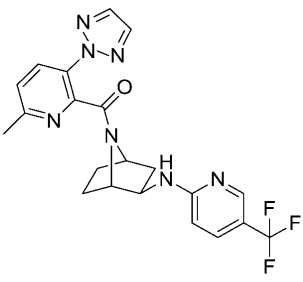
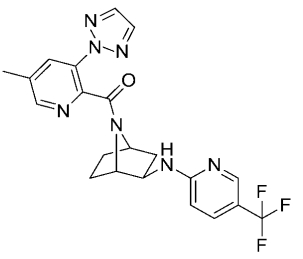
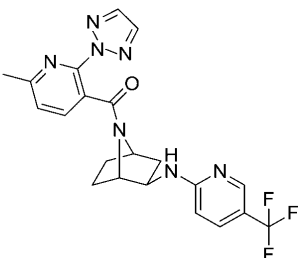
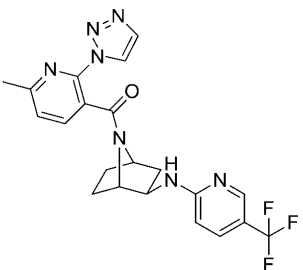
[2173]

실시예 번호	화합물	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	화합물명
179		2400		5400	((1S,2R,4R)-2-(((5-플루오로피리미딘-2-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(6-메틸-3-(4-메틸옥사졸-2-일)피리딘-2-일)메탄온
180			33	32	(±)-(5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-(((6-메틸-2-(트라이플루오로메틸)피리딘-4-일)옥시)메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
181		35	28	728	(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
182		47	38	1100	(±)-((2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
183A		>10000		>10000	(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

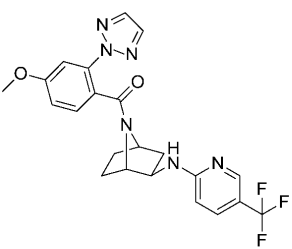
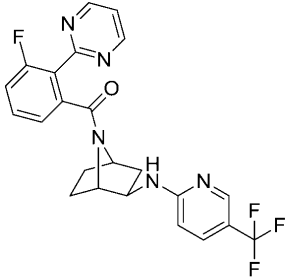
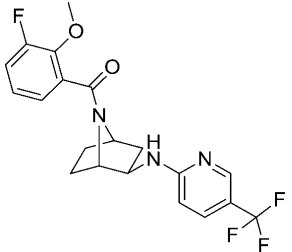
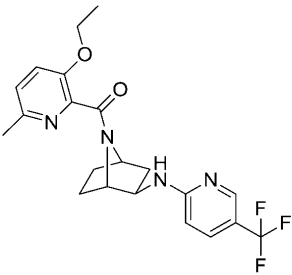
[2174]

실시예 번호	화합물	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	화합물명
183B		35	28	728	(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1R,2S,4S)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
184		189	349	4100	(±)-(5-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)(2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
185		1500		2700	(±)-(5-메틸-3-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)피리딘-2-일)(2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
186		134	164	1200	(±)-(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)(2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

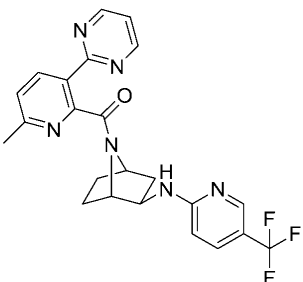
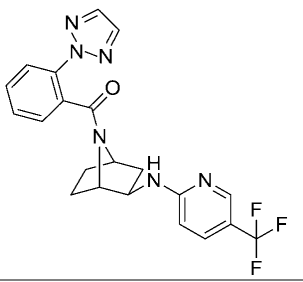
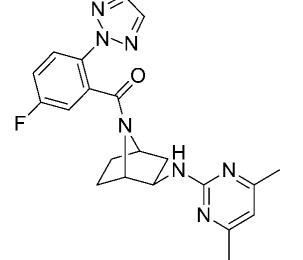
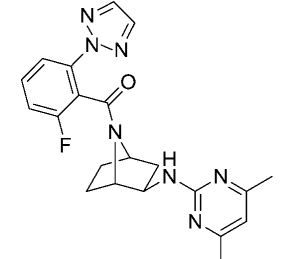
[2175]

실시예 번호	화합물	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	화합물명
187		81	48	620	(±)-(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)(2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
188		295		1500	(±)-(5-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)(2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
189		766		1500	(±)-(6-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)(2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
190		589		1200	(±)-(6-메틸-2-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)피리딘-3-일)(2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

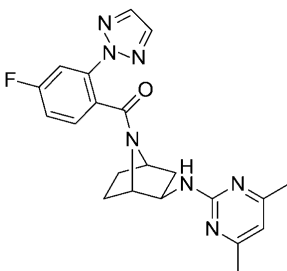
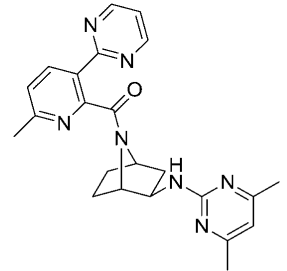
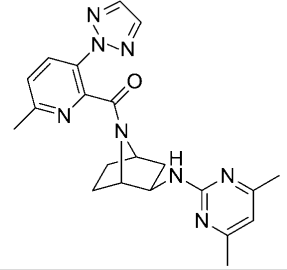
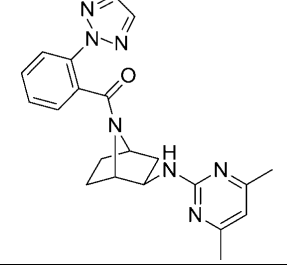
[2176]

실시예 번호	화합물	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	화합물명
191		257		8800	(±)-(4-메톡시-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
192		60	52	1500	(±)-(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)(2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
193		2900		>10000	(±)-((3-플루오로-2-메톡시페닐)(2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
194		450		800	(±)-(3-에톡시-6-메틸피리딘-2-일)(2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

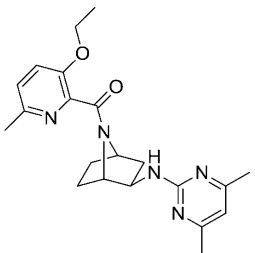
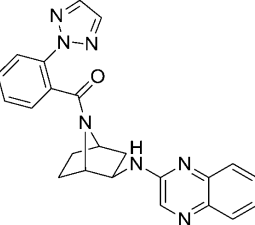
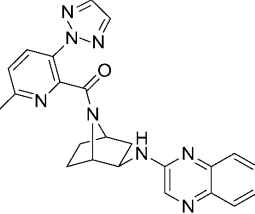
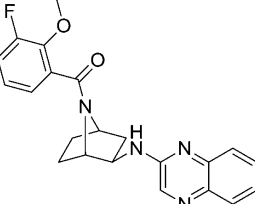
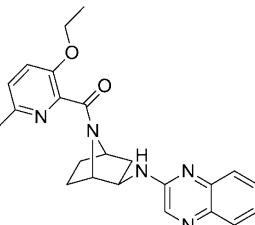
[2177]

실시예 번호	화합물	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	화합물명
195		57	37	325	(±)-(6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)(2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
196		59	61	1500	(±)-(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
197			9000	862	(±)-(2-((4,6-다이메틸피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온
198			1411	704	(±)-(2-((4,6-다이메틸피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온

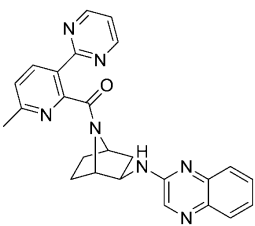
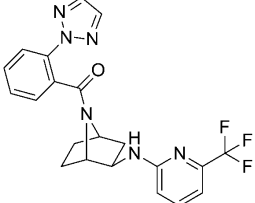
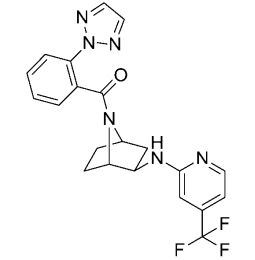
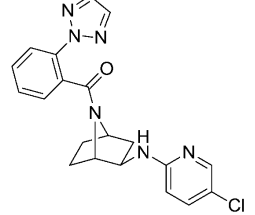
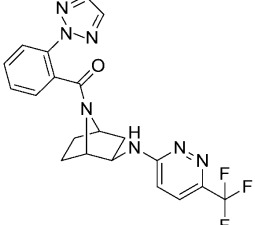
[2178]

실시예 번호	화합물	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	화합물명
199			1634	553	(±)-(2-((4,6-다이메틸피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(4-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온
200		1100		552	(±)-(2-((4,6-다이메틸피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(6-메틸-3-(피리딘-2-일)피리딘-2-일)메탄온
201		3700		1100	(±)-(2-((4,6-다이메틸피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)메탄온
202		760		444	(±)-(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-((4,6-다이메틸피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

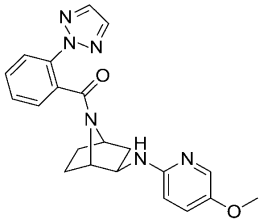
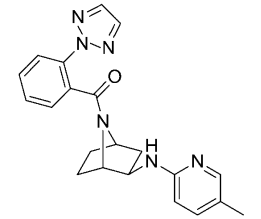
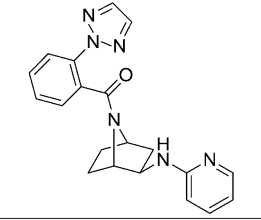
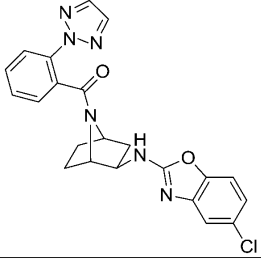
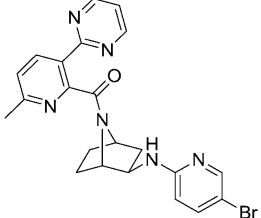
[2179]

실시예 번호	화합물	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	화합물명
203		>10000		490	(±)-(2-((4,6-다이메틸피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-에톡시-6-메틸피리딘-2-일)메탄온
204		33	25	220	(±)-(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-(퀴녹살린-2-일아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
205		79	50	168	(±)-(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)(2-(퀴녹살린-2-일아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
206		1200		1500	(±)-(3-플루오로-2-메톡시페닐)(2-(퀴녹살린-2-일아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
207		120	95	64	(±)-(3-에톡시-6-메틸피리딘-2-일)(2-(퀴녹살린-2-일아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

[2180]

실시예 번호	화합물	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	화합물명
208		26	30	90	(±)-(6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)(2-(퀴놀살린-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
209		1100		736	(±)-(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-((6-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
210		211		128	(±)-((2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-((4-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
211		110	55	1800	(±)-(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-((5-클로로피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
212		734		4900	(±)-(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-((6-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

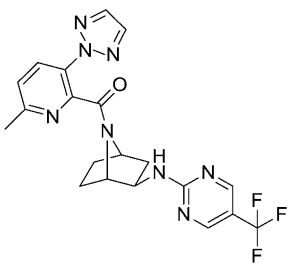
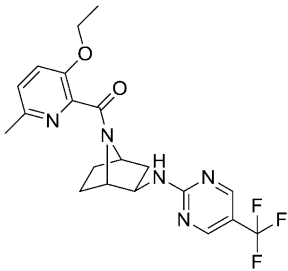
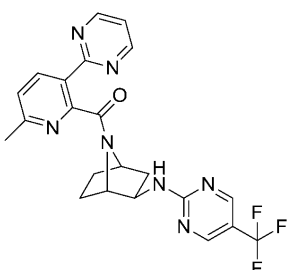
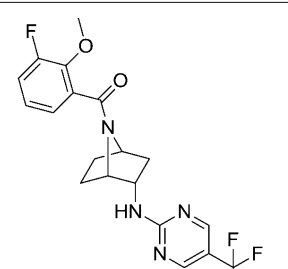
[2181]

실시예 번호	화합물	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	화합물명
213		2800		7500	(±)-(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-((5-메톡시피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
214		500		3100	(±)-(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-((5-메틸피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
215		1700		9000	(±)-(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-(피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
216		99	71	475	(±)-(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-((5-클로로벤조[d]옥사졸-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
217		59	40	770	(±)-(2-((5-브로모피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)메탄온

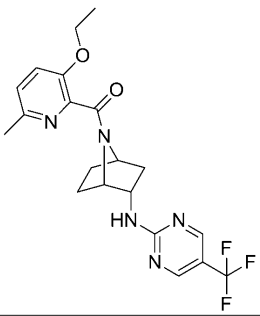
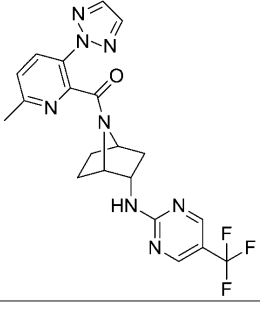
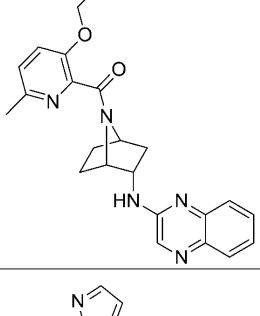
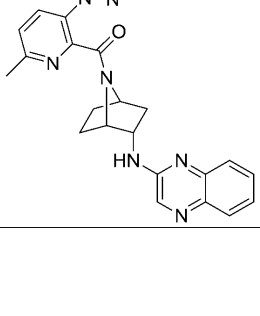
[2182]

실시예 번호	화합물	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	화합물명
218		2700		6700	(±)-(2-((5-브로모피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-플루오로-2-메톡시페닐)메탄온
219		257		1700	(±)-(2-((5-브로모피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-에톡시-6-메틸피리딘-2-일)메탄온
220		38	26	1100	(±)-(2-((5-브로모피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)메탄온
221		172	200	3300	(±)-(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
222		4800		>10000	(±)-(3-플루오로-2-메톡시페닐)(2-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

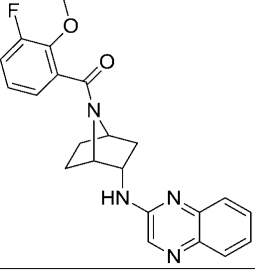
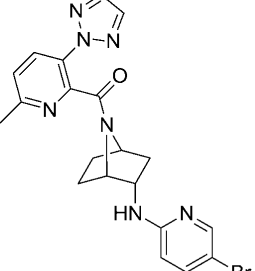
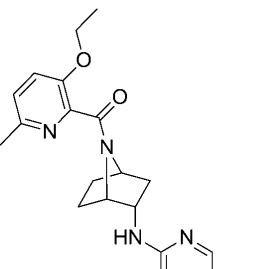
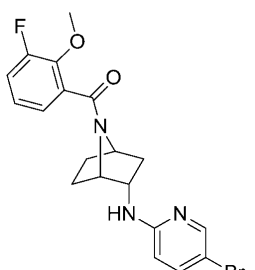
[2183]

실시예 번호	화합물	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	화합물명
223		550		4000	(±)-(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)(2-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
224		2500		7400	(±)-(3-메톡시-6-메틸피리딘-2-일)(2-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
225		530		3300	(±)-(6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)(2-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
226		>10000		>10000	(±)-(3-플루오로-2-메톡시페닐)(2-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

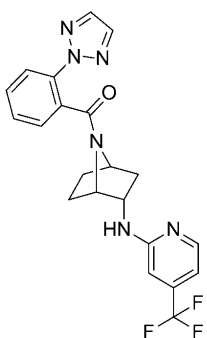
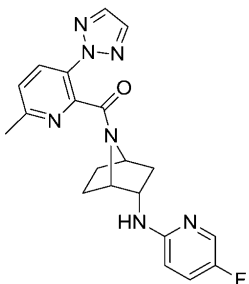
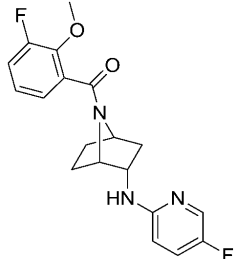
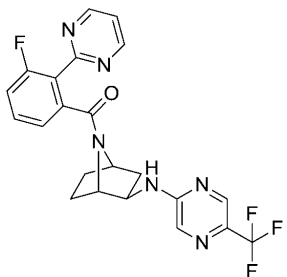
[2184]

실시예 번호	화합물	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	화합물명
227		>10000		>10000	(±)-(3-에톡시-6-메틸피리딘-2-일)(2-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
228		>10000		>10000	(±)-(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)(2-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
229		>10000		>10000	(±)-(3-에톡시-6-메틸피리딘-2-일)(2-(퀴녹살린-2-일아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
230		>10000		>10000	(±)-(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)(2-(퀴녹살린-2-일아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

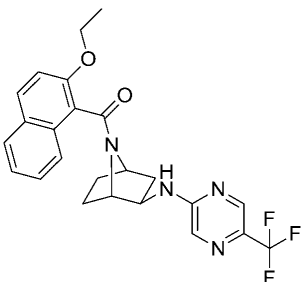
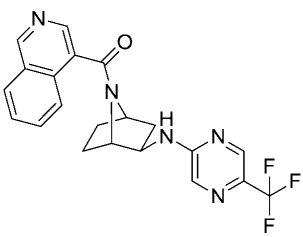
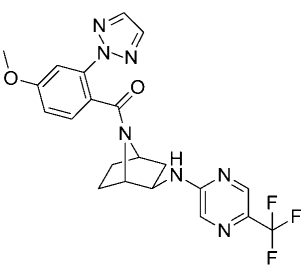
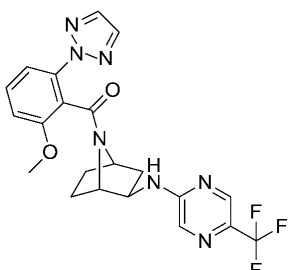
[2185]

실시예 번호	화합물	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	화합물명
231		>10000		>10000	(±)-(3-플루오로-2-메톡시페닐)(2-(퀴놀살린-2-일아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
232					(±)-(2-((5-브로모피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)메탄온
233					(±)-(2-((5-브로모피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-에톡시-6-메틸피리딘-2-일)메탄온
234					(±)-(2-((5-브로모피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-플루오로-2-메톡시페닐)메탄온

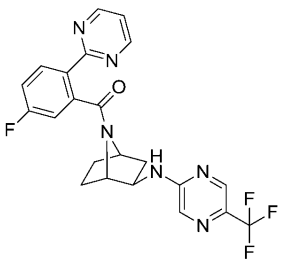
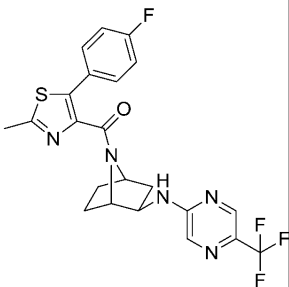
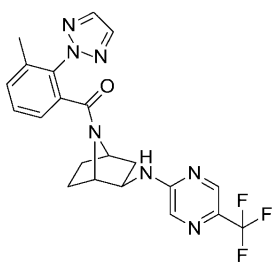
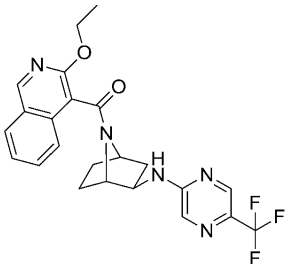
[2186]

실시예 번호	화합물	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	화합물명
235		>10000		>10000	(±)-((2-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)페닐)(2-((4-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
236		>10000		>10000	(±)-2-((5-플루오로피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)피리딘-2-일)메탄온
237		>10000		>10000	(±)-(3-플루오로-2-메톡시페닐)(2-((5-플루오로피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
238		15	15	763	(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

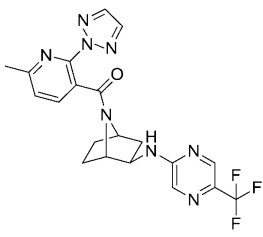
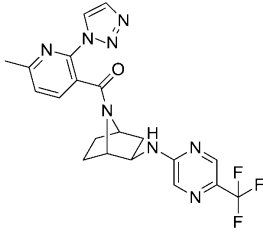
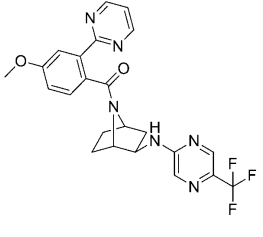
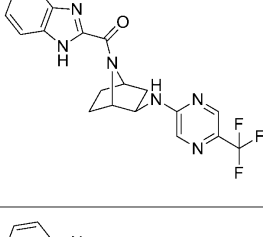
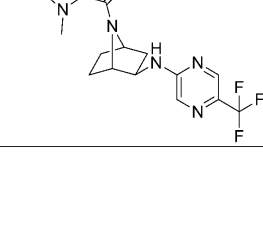
[2187]

실시예 번호	화합물	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	화합물명
239		22	19	490	(2-에톡시나프탈렌-1-일)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
240		400		2100	아이소퀴놀린-4-일((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
241		135	159	5100	(4-메톡시-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
242		31	41	239	(2-메톡시-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

[2188]

실시예 번호	화합물	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	화합물명
243		35	45	725	(5-(4-플루오로페닐)-2-메틸티아졸-4-일)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
244		74	46	235	(5-(4-플루오로페닐)-2-메틸티아졸-4-일)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
245		10	7	288	(3-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
246		30	17	1027	(3-에톡시아이소퀴놀린-4-일)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

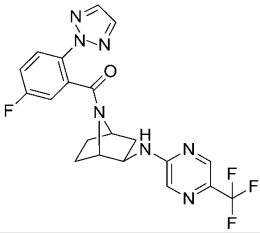
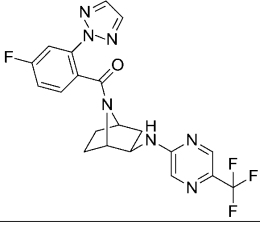
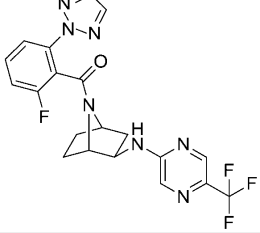
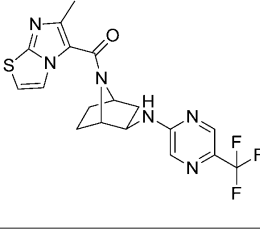
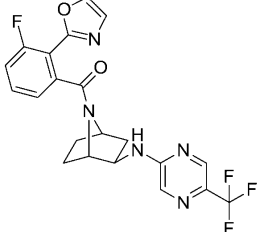
[2189]

실시예 번호	화합물	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	화합물명
247		420		1130	(6-메틸-2-((2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
248		153	119	>10000	(6-메틸-2-((1H-1,2,3-트리아졸-1-일)피리딘-3-일)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
249		57	54	5600	(4-메톡시-2-((피리딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
250		5650		>10000	(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
251		520		5300	(1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

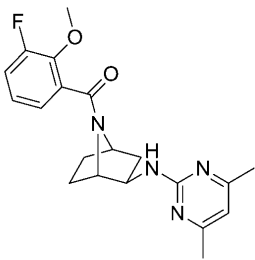
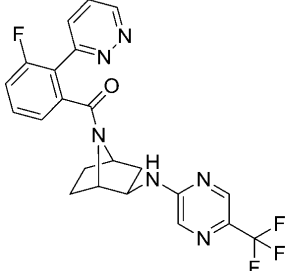
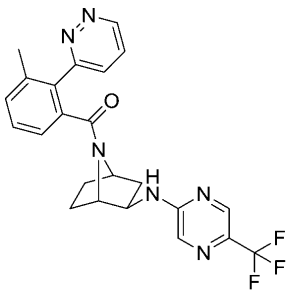
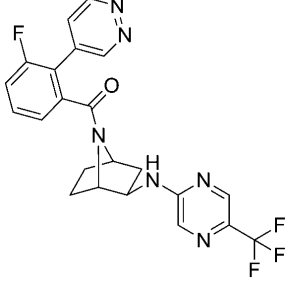
[2190]

실시예 번호	화합물	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	화합물명
252		45	27	1230	(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
253		155	152	9600	(4-(다이플루오로메톡시)-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
254		23	20	377	(3-플루오로-2-(3-메틸-1,2,4-옥사다리아졸-5-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
255		32	29	265	(5-메톡시-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

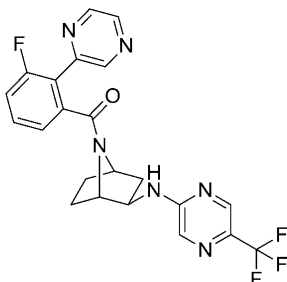
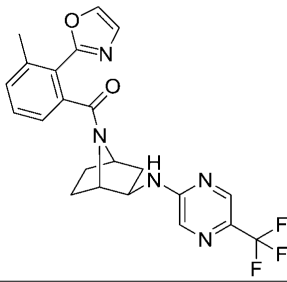
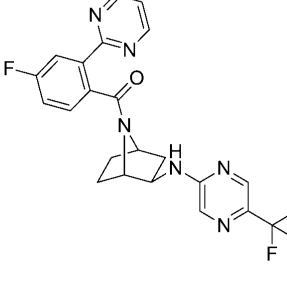
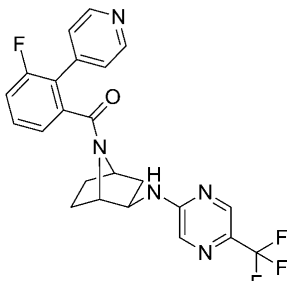
[2191]

실시예 번호	화합물	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	화합물명
256		84	60	1100	(5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
257		85	102	3200	(4-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
258		42	48	690	(2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
259		>10000		>10000	(6-메틸이미다조[2,1-b]티아졸-5-일)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
260		14	10	519	(3-플루오로-2-(옥사졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

[2192]

실시예 번호	화합물	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	화합물명
261		>10000		5000	(2-((4,6-다이메틸피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-플루오로-2-메톡시페닐)메탄온
262		106	175	4200	(3-플루오로-2-(피리다진-3-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
263		44	41	1100	(3-메틸-2-(피리다진-3-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
264		1400		>10000	(3-플루오로-2-(피리다진-4-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

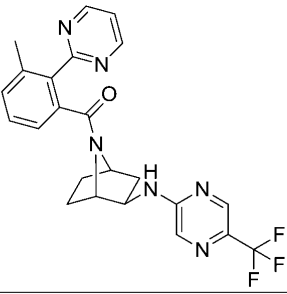
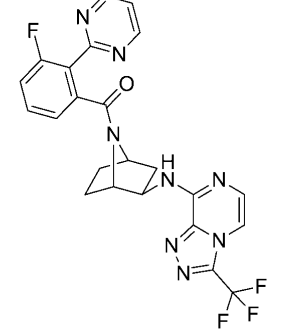
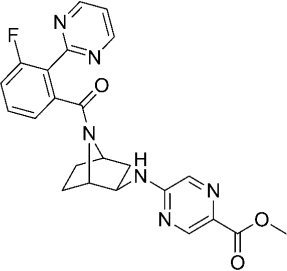
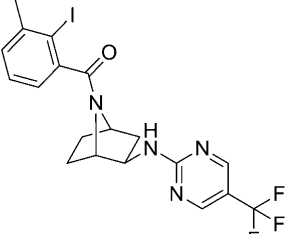
[2193]

실시예 번호	화합물	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	화합물명
265		20	23	188	(3-플루오로-2-(피라진-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
266		6	7	121	(3-메틸-2-(옥사졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
267		33	61	1700	(4-플루오로-2-(피리딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
268		450		3700	(3-플루오로-2-(피리딘-4-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

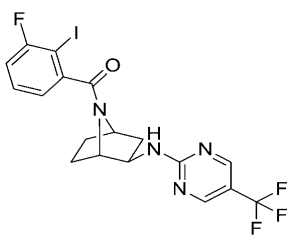
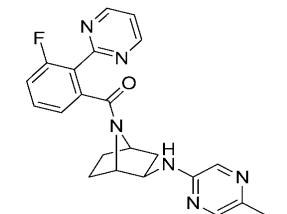
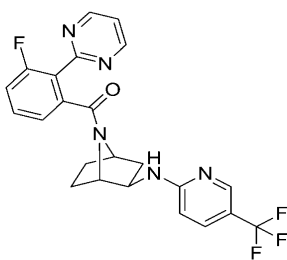
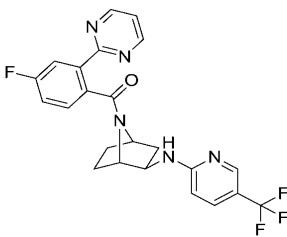
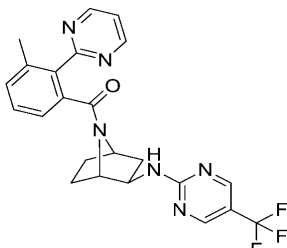
[2194]

실시예 번호	화합물	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	화합물명
269		48	111	1700	(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
270		325		145	((1S,2R,4R)-2-((3-브로모피리다조[1,2-a]피라진-8-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온
271		41	42	2300	(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
272		21	26	742	(3-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

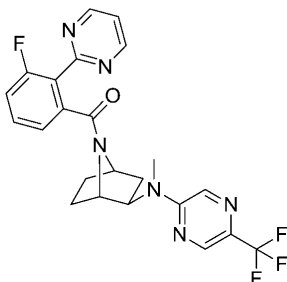
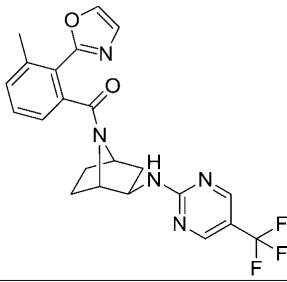
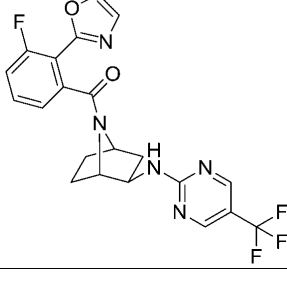
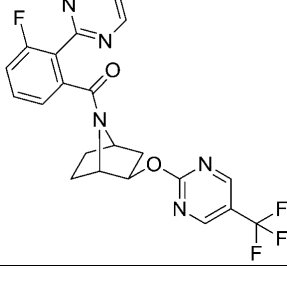
[2195]

실시예 번호	화합물	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	화합물명
273		17	12	328	(3-메틸-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
274		>10000		2560	(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((3-(트라이플루오로메틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-8-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
275		>10000		>10000	메틸 5-(((1S,2R,4R)-7-(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)벤조일)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)아미노)피라진-2-카르복실레이트
276		133	97	2500	(2-요오도-3-메틸페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

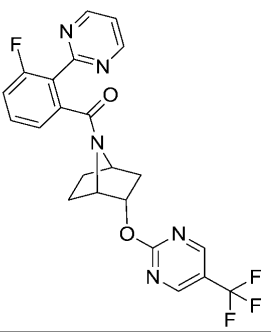
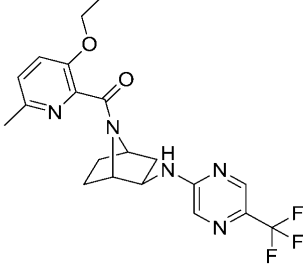
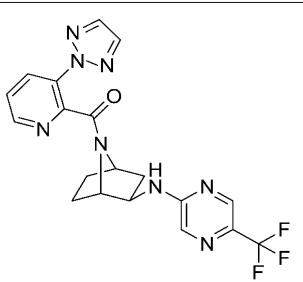
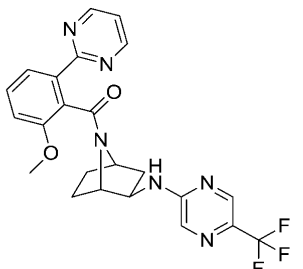
[2196]

실시예 번호	화합물	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	화합물명
277		457		7400	(3-플루오로-2-요오도페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
278		87	77	934	(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-메틸피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
279		18	9	990	(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
280		39	37	1300	(4-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
281		21	17	1200	(3-메틸-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

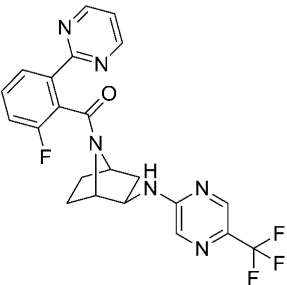
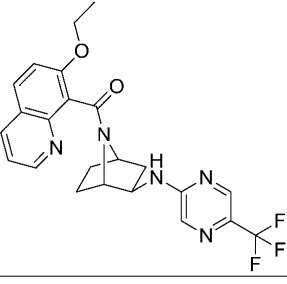
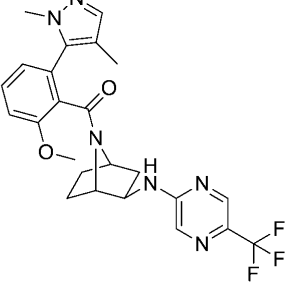
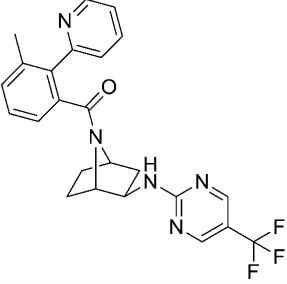
[2197]

실시예 번호	화합물	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	화합물명
282		486		>10000	(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-(메틸(5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
283		14	9	417	(3-메틸-2-(옥사졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
284		29	27	1700	(3-플루오로-2-(옥사졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
285		720		>10000	(±)-(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)(2-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

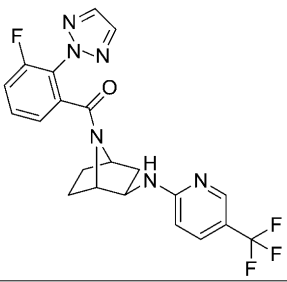
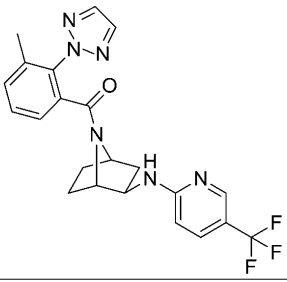
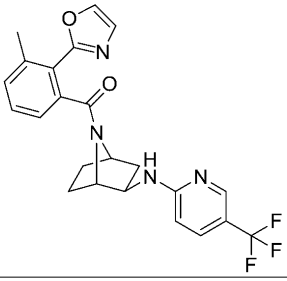
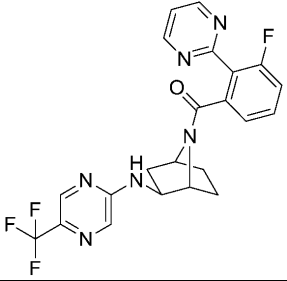
[2198]

실시예 번호	화합물	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	화합물명
286		>10000		>10000	(±)-(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)(2-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
287		472		767	(3-에톡시-6-메틸피리딘-2-일)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
288		94	128	1900	(3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
289		13	32	173	(2-메톡시-6-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

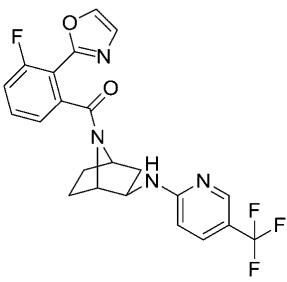
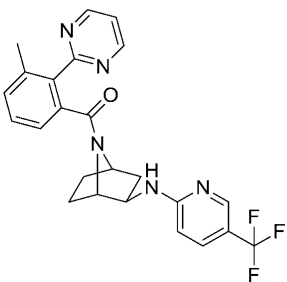
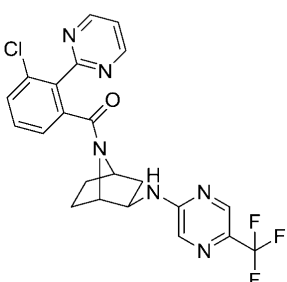
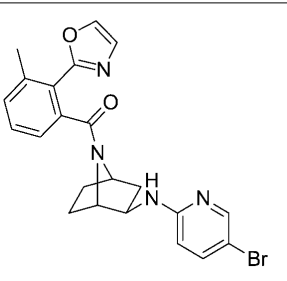
[2199]

실시예 번호	화합물	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	화합물명
290		21	19	558	(2-플루오로-6-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-(5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
291		15	35	425	(7-에톡시퀴놀린-8-일)((1S,2R,4R)-2-(5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
292		>10000		>10000	(2-(1,4-다이메틸-1H-피라졸-5-일)-6-메톡시페닐)((1S,2R,4R)-2-(5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
293		23	37	1100	(3-메틸-2-(피리딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-(5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

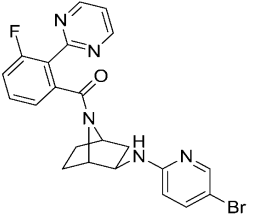
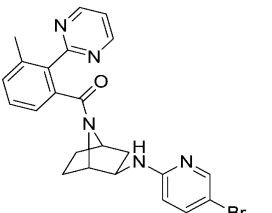
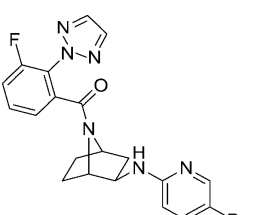
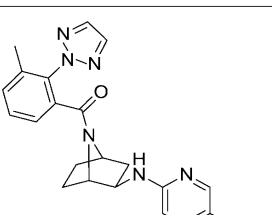
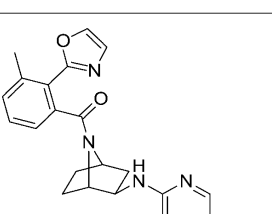
[2200]

실시예 번호	화합물	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	화합물명
294		21	15	1200	(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
295		9	8	257	(3-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
296		5	6	114	(3-메틸-2-(옥사졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
297		402	>10000	>10000	(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1R,2S,4S)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

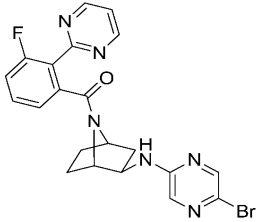
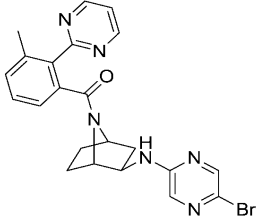
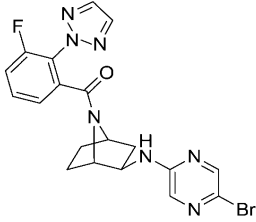
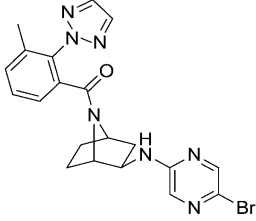
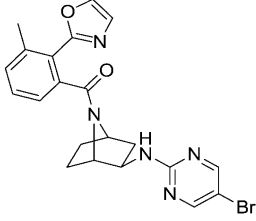
[2201]

실시예 번호	화합물	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	화합물명
298		18	18	500	(3-플루오로-2-(옥사졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
299		16	7	234	(3-메틸-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
300		9	9	93	(3-클로로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
302		5	5	188	((1S,2R,4R)-2-((5-브로모피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-메틸-2-(옥사졸-2-일)페닐)메탄온

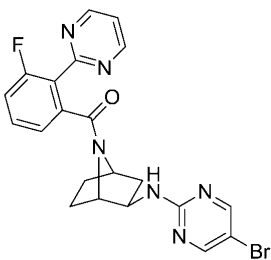
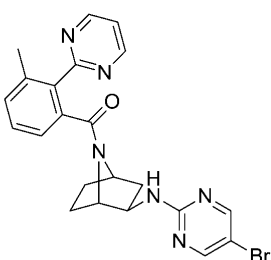
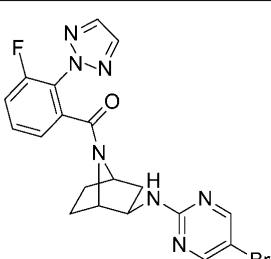
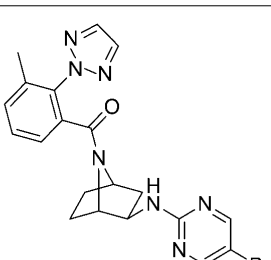
[2202]

실시예 번호	화합물	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	화합물명
303		22	16	1300	((1S,2R,4R)-2-((5-브로모피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온
304		12	16	455	((1S,2R,4R)-2-((5-브로모피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-메틸-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온
305		24	12	980	((1S,2R,4R)-2-((5-브로모피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온
306		11	4	396	((1S,2R,4R)-2-((5-브로모피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온
308		6	4	173	((1S,2R,4R)-2-((5-브로모피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-메틸-2-(옥사졸-2-일)페닐)메탄온

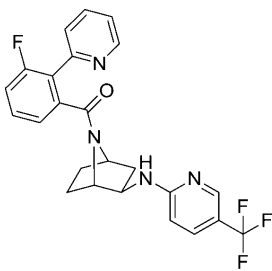
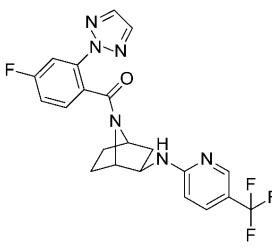
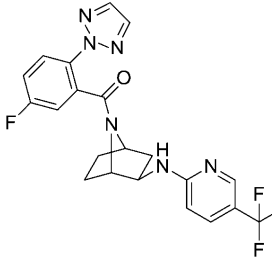
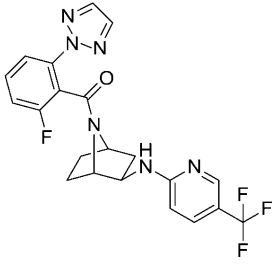
[2203]

실시예 번호	화합물	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	화합물명
309		19	22	1100	((1S,2R,4R)-2-((5-브로모피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온
310		9	7	381	((1S,2R,4R)-2-((5-브로모피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-메틸-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온
311		17	21	1000	((1S,2R,4R)-2-((5-브로모피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온
312		6	9	360	((1S,2R,4R)-2-((5-브로모피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온
314		6	14	349	((1S,2R,4R)-2-((5-브로모피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-메틸-2-(옥사졸-2-일)페닐)메탄온

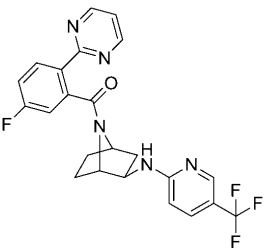
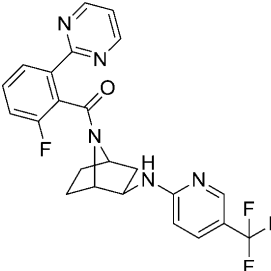
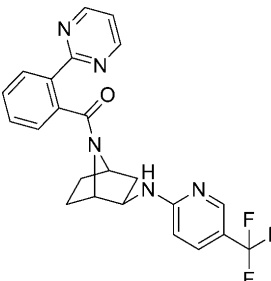
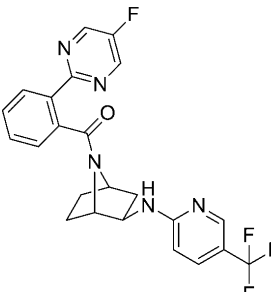
[2204]

실시예 번호	화합물	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	화합물명
315		30	52	1850	((1S,2R,4R)-2-((5-브로모피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온
316		20	59	796	((1S,2R,4R)-2-((5-브로모피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-메틸-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온
317		31	70	1600	((1S,2R,4R)-2-((5-브로모피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온
318		9	13	768	((1S,2R,4R)-2-((5-브로모피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온

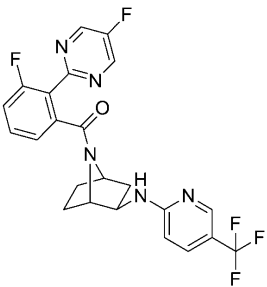
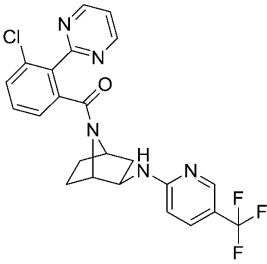
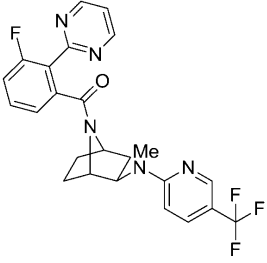
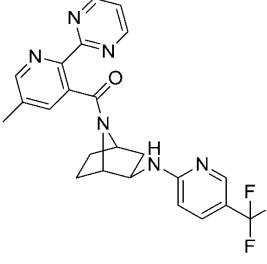
[2205]

실시예 번호	화합물	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	화합물명
320		32	14	260	(3-플루오로-2-(피리딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
368		78	71	2600	(4-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
369		67	45	629	(5-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
370		104	142	508	(2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

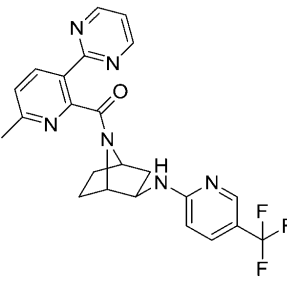
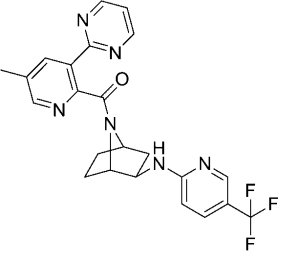
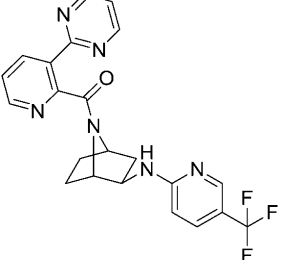
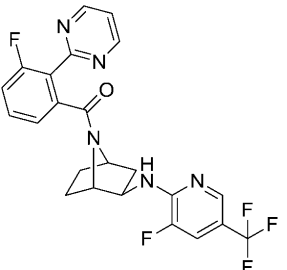
[2206]

실시예 번호	화합물	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	화합물명
371		42	27	615	(5-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
372		19	13	420	(2-플루오로-6-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
373		34	36	679	(2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
374		41	31	921	(2-(5-플루오로피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

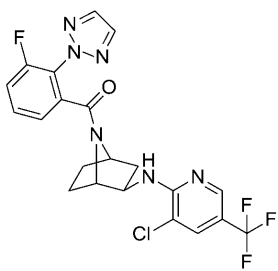
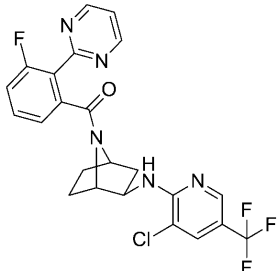
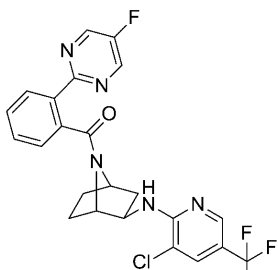
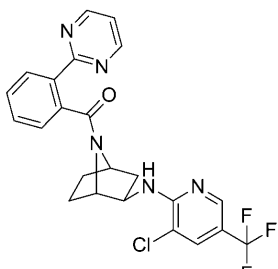
[2207]

실시예 번호	화합물	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	화합물명
375		49	89	2200	(3-플루오로-2-(5-플루오로피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
376		10	4	110	(3-클로로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
377		224	141	9000	(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-(메틸(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
378		310		>10000	(5-메틸-2-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일)((1S,2R,4R)-2-(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

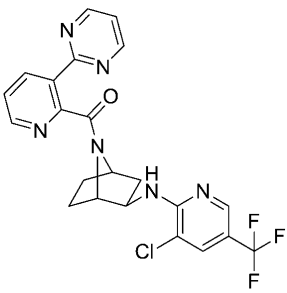
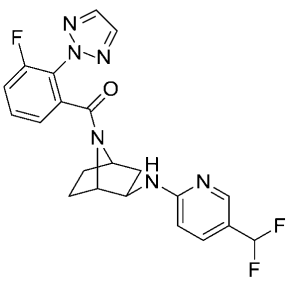
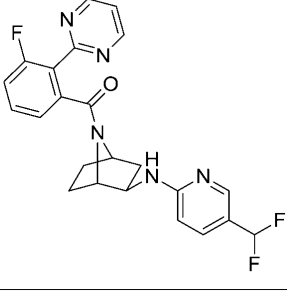
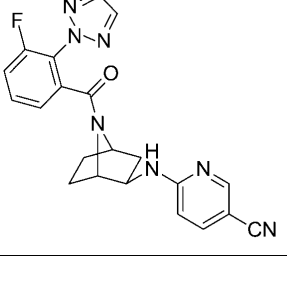
[2208]

실시예 번호	화합물	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	화합물명
379		25	24	336	(6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
380		28	48	8500	(5-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
381		25	25	790	(3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
382		18	15	1100	(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

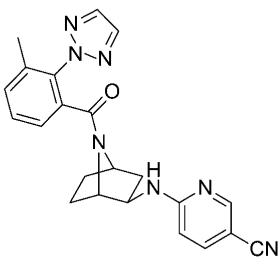
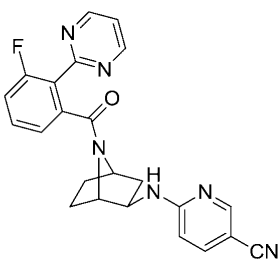
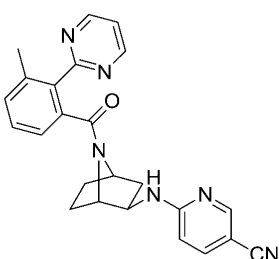
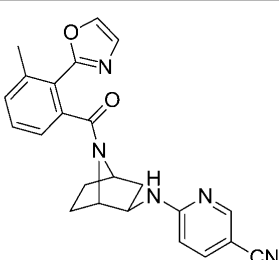
[2209]

실시예 번호	화합물	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	화합물명
383		33	16	767	((1S,2R,4R)-2-((3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온
384		15	12	612	((1S,2R,4R)-2-((3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온
385		37	44	696	((1S,2R,4R)-2-((3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(2-(5-플루오로피리미딘-2-일)페닐)메탄온
386		20	29	499	((1S,2R,4R)-2-((3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온

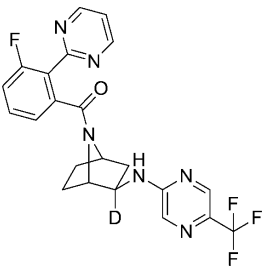
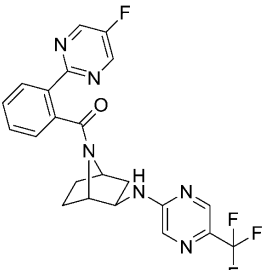
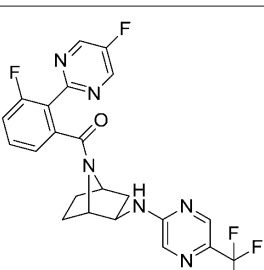
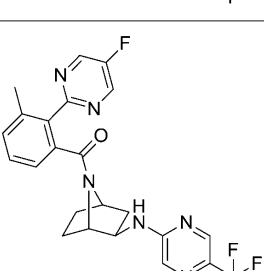
[2210]

실시예 번호	화합물	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	화합물명
387		40	33	1100	((1S,2R,4R)-2-((3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)메탄온
388		130	118	1100	((1S,2R,4R)-2-((5-(다이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온
389		123	168	741	((1S,2R,4R)-2-((5-(다이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온
390		1500	1400	>10000	6-(((1S,2R,4R)-7-(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)아미노)니코티노네르

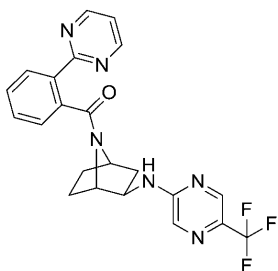
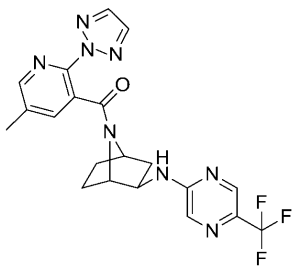
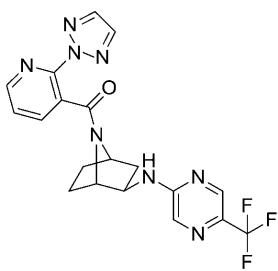
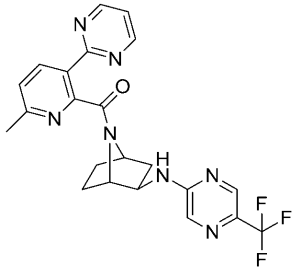
[2211]

실시예 번호	화합물	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	화합물명
391		220	315	4400	6-(((1S,2R,4R)-7-(3-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조일)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)아미노)니코티노니트릴
392		1000	1400	>10000	6-(((1S,2R,4R)-7-(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)벤조일)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)아미노)니코티노니트릴
393		500	323	8300	6-(((1S,2R,4R)-7-(3-메틸-2-(피리미딘-2-일)벤조일)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)아미노)니코티노니트릴
394		187	250	2100	6-(((1S,2R,4R)-7-(3-메틸-2-(옥사졸-2-일)벤조일)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)아미노)니코티노니트릴

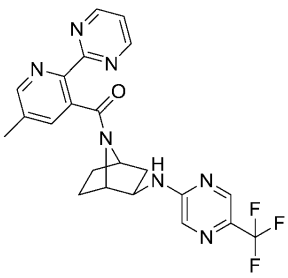
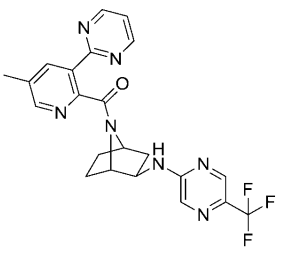
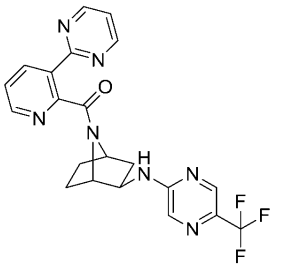
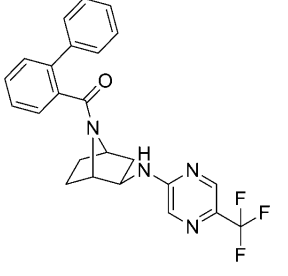
[2212]

실시예 번호	화합물	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	화합물명
395		17	14	899	(3-플루오로-2-((피리미딘-2-일)페닐) ((1S,2R,4R)-(2- ² H)- (5- (트라이플루오로메틸)피 라진-2-일)아미노)-7- 아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
397		50	24	985	(2-(5- 플루오로피리미딘-2- 일)페닐)((1S,2R,4R)-2- (5- (트라이플루오로메틸)피 라진-2-일)아미노)-7- 아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
398		61	81	2100	(3-플루오로-2-(5- 플루오로피리미딘-2- 일)페닐)((1S,2R,4R)-2- (5- (트라이플루오로메틸)피 라진-2-일)아미노)-7- 아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
399		10	9	300	(2-(5- 플루오로피리미딘-2- 일)-3- 메틸페닐)((1S,2R,4R)- 2-(5- (트라이플루오로메틸)피 라진-2-일)아미노)-7- 아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

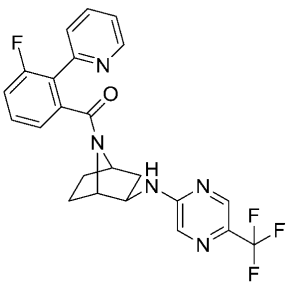
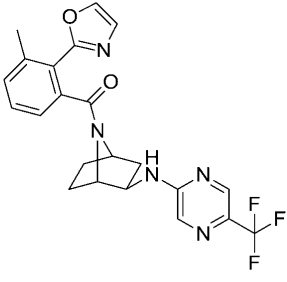
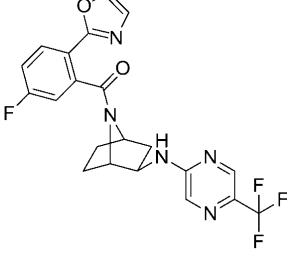
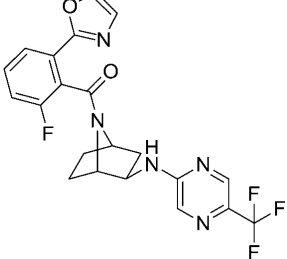
[2213]

실시예 번호	화합물	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	화합물명
400		27	19	571	(2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
401		196	394	>10000	(5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
402		575		>10000	(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
403		88	67	431	(6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

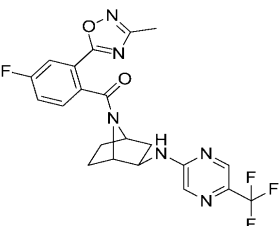
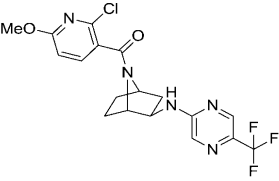
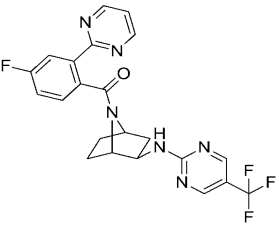
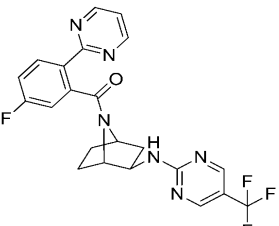
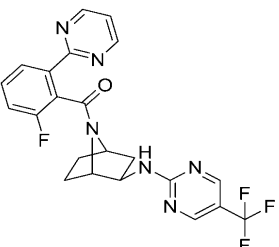
[2214]

실시예 번호	화합물	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	화합물명
404		419		>10000	(5-메틸-2-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄올
405		53	59	>10000	(5-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄올
406		59	44	972	(3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄올
407		18	17	104	[1,1'-바이페닐]-2-일((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄올

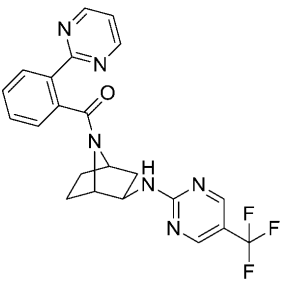
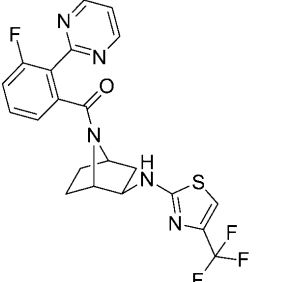
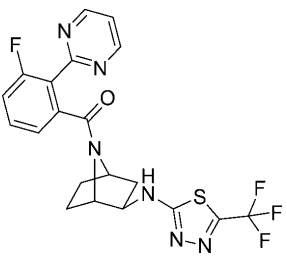
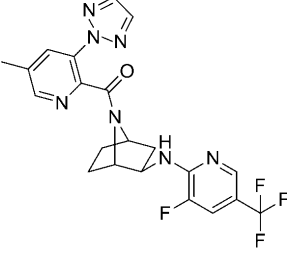
[2215]

실시예 번호	화합물	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	화합물명
408		12	19	150	(3-플루오로-2-(피리딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
409		6	7	121	(3-메틸-2-(옥사졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
410		67	90	1000	(5-플루오로-2-(옥사졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
411		53	31	622	(2-플루오로-6-(옥사졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

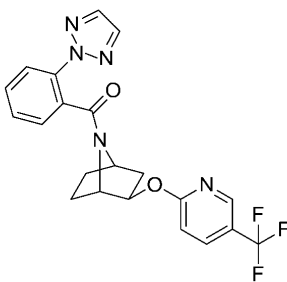
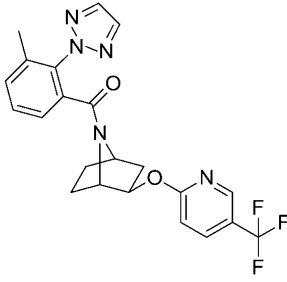
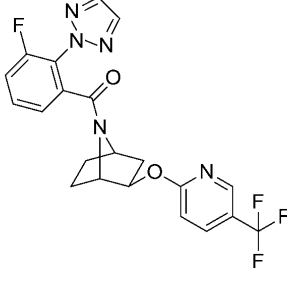
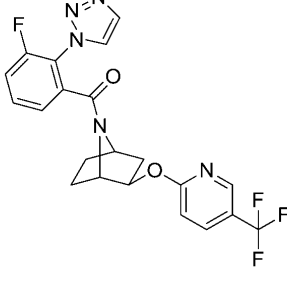
[2216]

실시예 번호	화합물	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	화합물명
412		126	329	4800	(4-플루오로-2-(3-메틸-1,2,4-옥사다리아졸-5-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
413		>10000		>10000	(2-클로로-6-메톡시피리딘-3-일)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
414		160	81	5800	(4-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
415		102	70	2100	(5-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
416		138	85	2100	(2-플루오로-6-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

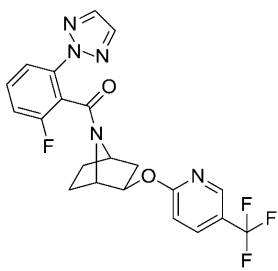
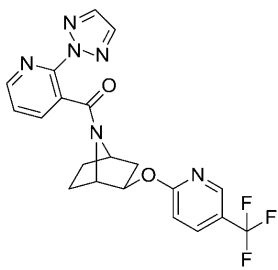
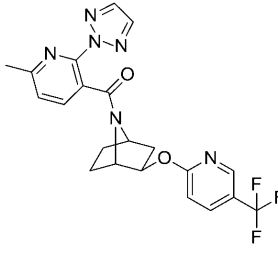
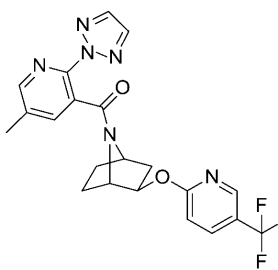
[2217]

실시예 번호	화합물	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	화합물명
417		52	41	1900	(2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
418		459		2500	(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((4-(트라이플루오로메틸)티아졸-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
419		853		7400	(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((5-(트라이플루오로메틸)-1,3,4-티아다리아졸-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
420		100	114	884	((1S,2R,4R)-2-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(5-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)메탄온

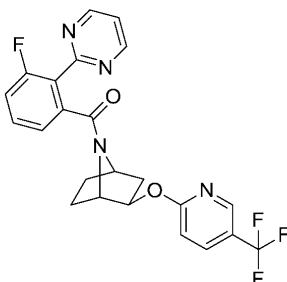
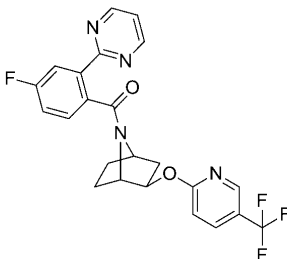
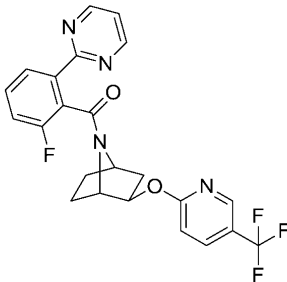
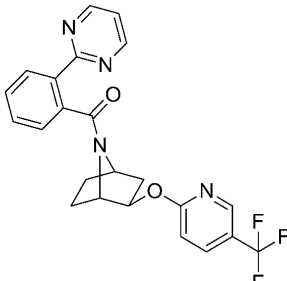
[2218]

실시예 번호	화합물	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	화합물명
421		205	154	4200	(R/S)-(2-(2H-1,2,3- 트라이아졸-2-일)페닐)- 2-((5- (트라이플루오로메틸)피 리딘-2-일)옥시)-7- 아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
422		91	57	2150	(R/S)-(3-메틸-2-(2H- 1,2,3-트라이아졸-2- 일)페닐)-2-((5- (트라이플루오로메틸)피 리딘-2-일)옥시)-7- 아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
423		202	174	4867	(R/S)-(3-플루오로-2- (2H-1,2,3-트라이아졸- 2-일)페닐)-2-((5- (트라이플루오로메틸)피 리딘-2-일)옥시)-7- 아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
424		2700		>10000	(R/S)-(3-플루오로-2- (1H-1,2,3-트라이아졸- 1-일)페닐)-2-((5- (트라이플루오로메틸)피 리딘-2-일)옥시)-7- 아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

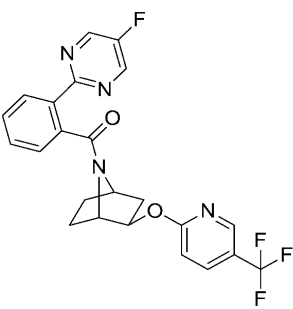
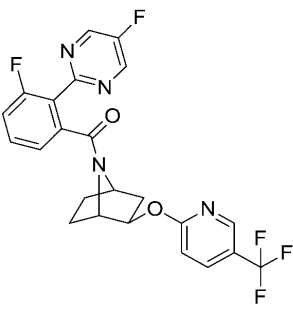
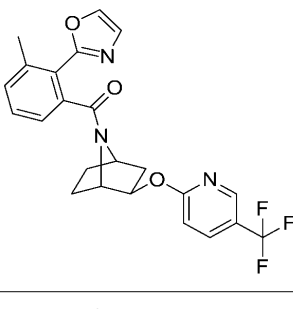
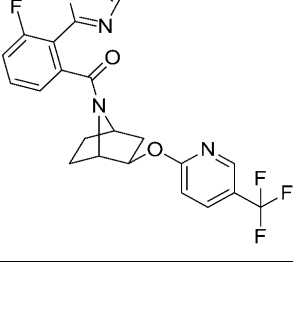
[2219]

실시예 번호	화합물	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	화합물명
425		587		5100	(R/S)-(2-(플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
426		5400		>10000	(R/S)-(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
427		560		>10000	(R/S)-(6-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
428		1100		>10000	(R/S)-(5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

[2220]

실시예 번호	화합물	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	화합물명
429		77	120	6300	(R/S)-(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
430		245	300	>10000	(R/S)-(4-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
431		143	180	5100	(R/S)-(2-플루오로-6-(피리미딘-2-일)페닐)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
432		147	307	6000	(R/S)-(2-(피리미딘-2-일)페닐)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

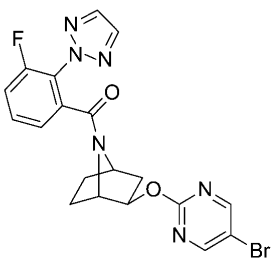
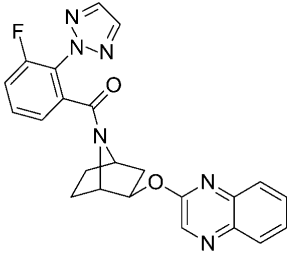
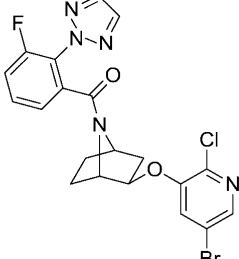
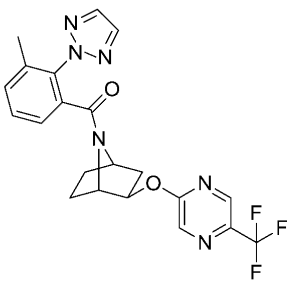
[2221]

실시예 번호	화합물	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	화합물명
433		107	73	2500	(R/S)-(2-(5-플루오로피리미딘-2-일)페닐)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
434		134	172	>10000	(R/S)-(3-플루오로-2-(5-플루오로피리미딘-2-일)페닐)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
435		50	29	520	(R/S)-(3-메틸-2-(옥사졸-2-일)페닐)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
436		143	116	3500	(R/S)-(3-플루오로-2-(옥사졸-2-일)페닐)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

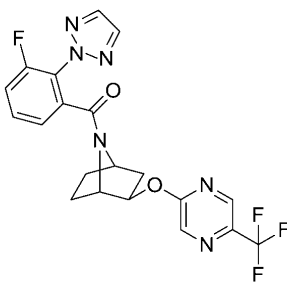
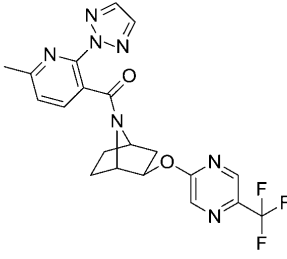
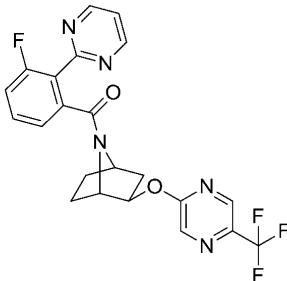
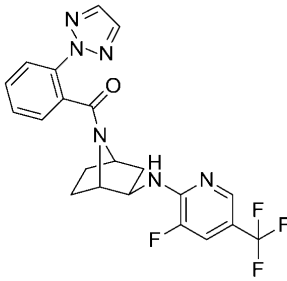
[2222]

실시예 번호	화합물	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	화합물명
437		>10000		>10000	(R/S)-(3-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)-2-((6-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
438		>10000		>10000	(R/S)-(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)-2-((6-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
439		>10000		>10000	(R/S)-(2-플루오로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)-2-((6-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
440		118	100	6000	(R/S)-2-((5-브로모피리딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온

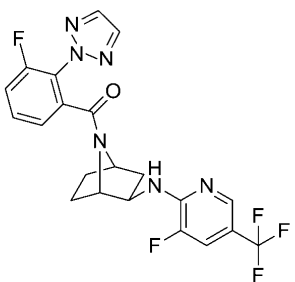
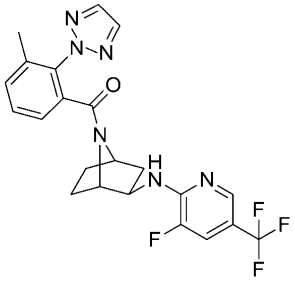
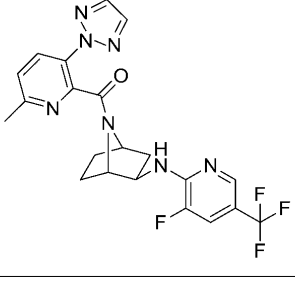
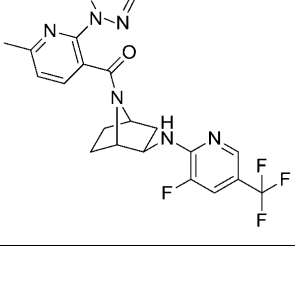
[2223]

실시예 번호	화합물	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	화합물명
441		1500		>10000	(R/S)-2-((5-브로모피리미딘-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온
442		349		1900	(R/S)-(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)-2-(퀴놀살린-2-일옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
443		>10000		>10000	(R/S)-2-((5-브로모-2-클로로피리딘-3-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온
444		165	237	4200	(R/S)-(3-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)-2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

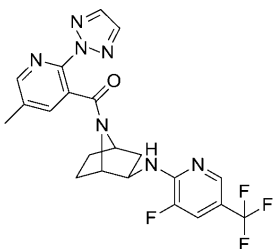
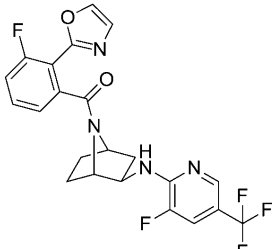
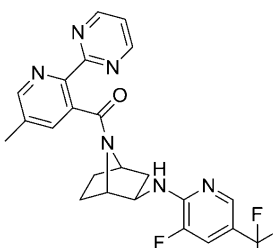
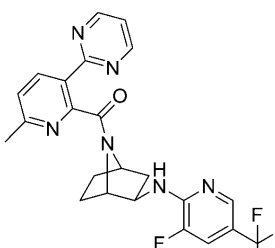
[2224]

실시예 번호	화합물	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	화합물명
445		460		>10000	(R/S)-(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)(2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
446		4700		>10000	(R/S)-(6-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)(2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
447		293		>10000	(R/S)-(3-플루오로-2-(피리미딘-2-일)페닐)(2-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
448		41	33	666	(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

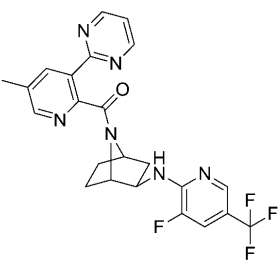
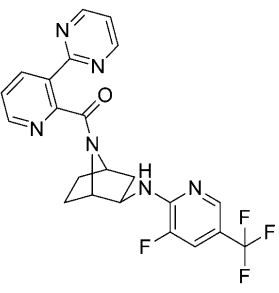
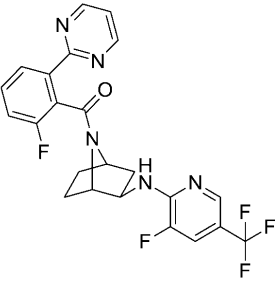
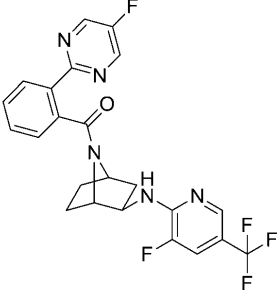
[2225]

실시예 번호	화합물	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	화합물명
449		34	41	873	(3-플루오로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
450		14	32	340	((1S,2R,4R)-2-((3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄온
451		82	84	517	((1S,2R,4R)-2-((3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(6-메틸-3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-2-일)메탄온
452		176	223	437	((1S,2R,4R)-2-((3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(6-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)메탄온

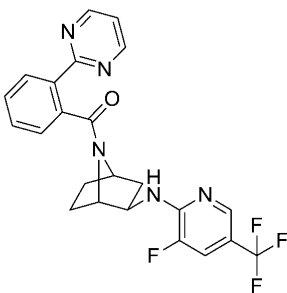
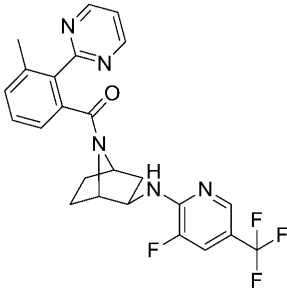
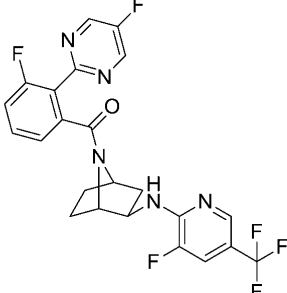
[2226]

실시예 번호	화합물	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	화합물명
453		210	305	>10000	((1S,2R,4R)-2-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(5-메틸-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)메탄온
454		18	23	590	(3-플루오로-2-(옥사졸-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온
455		464		>10000	((1S,2R,4R)-2-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(5-메틸-2-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일)메탄온
456		68	48	454	((1S,2R,4R)-2-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(6-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)메탄온

[2227]

실시예 번호	화합물	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	화합물명
457		55	98	9100	((1S,2R,4R)-2-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(5-메틸-3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)메탄온
458		46	45	932	((1S,2R,4R)-2-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-(피리미딘-2-일)피리딘-2-일)메탄온
459		26	71	530	((1S,2R,4R)-2-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(2-플루오로-6-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온
460		52	41	1300	((1S,2R,4R)-2-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(2-(5-플루오로피리미딘-2-일)페닐)메탄온

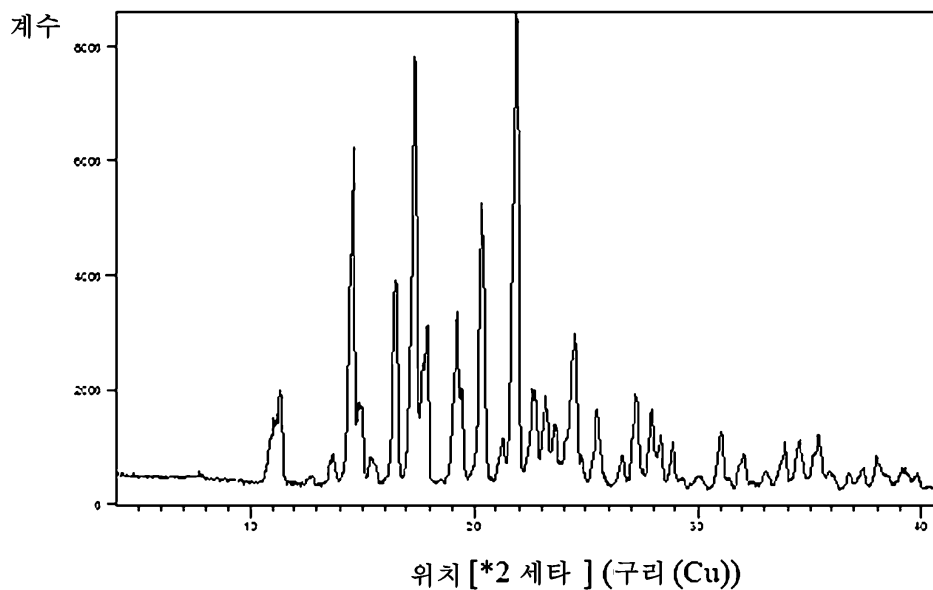
[2228]

실시예 번호	화합물	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	화합물명
461		30	24	760	((1S,2R,4R)-2-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온
462		18	31	339	((1S,2R,4R)-2-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)(3-메틸-2-(피리미딘-2-일)페닐)메탄온
463		53	50	1900	(3-플루오로-2-(5-플루오로피리미딘-2-일)페닐)((1S,2R,4R)-2-((3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메탄온

[2229]

도면

도면1



도면2

계수

