



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 공개특허공보(A)**

(11) 공개번호 10-2022-0041843  
(43) 공개일자 2022년04월01일

- |  |  |
|--|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)<br/> <i>C07D 413/12</i> (2006.01) <i>A61K 31/4439</i> (2006.01)<br/> <i>A61K 31/506</i> (2006.01) <i>A61P 1/16</i> (2006.01)<br/> <i>A61P 43/00</i> (2006.01) <i>C07D 401/12</i> (2006.01)<br/> <i>C07D 401/14</i> (2006.01) <i>C07D 403/12</i> (2006.01)<br/> <i>C07D 413/14</i> (2006.01) <i>C07D 417/12</i> (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류<br/> <i>C07D 413/12</i> (2013.01)<br/> <i>A61K 31/4439</i> (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2022-7003262<br/>                 (22) 출원일자(국제) 2020년07월24일<br/>                 심사청구일자 없음<br/>                 (85) 번역문제출일자 2022년01월27일<br/>                 (86) 국제출원번호 PCT/AU2020/050763<br/>                 (87) 국제공개번호 WO 2021/012018<br/>                 국제공개일자 2021년01월28일</p> <p>(30) 우선권주장<br/>                 2019902614 2019년07월24일 오스트레일리아(AU)</p> | <p>(71) 출원인<br/>                 신세라 테라퓨틱스 피티와이 엘티디<br/>                 오스트레일리아, 빅토리아 3000, 멜버른, 31 퀸스 스트리트, 레벨 9</p> <p>(72) 발명자<br/>                 폴린 버나드 루크<br/>                 오스트레일리아, 빅토리아 3052, 돈베일, 45 헤즈 로드</p> <p>르 지앙<br/>                 오스트레일리아, 빅토리아 3107, 템플스투우 로워, 40 에릭 애비뉴</p> <p>양 슈신<br/>                 오스트레일리아, 빅토리아 3056, 브룬스웁, 유닛 507/37-43 브리스 스트리트</p> <p>(74) 대리인<br/>                 특허법인한얼</p> |
|--|--|

전체 청구항 수 : 총 28 항

(54) 발명의 명칭 **억제제 화합물**

**(57) 요약**

본 개시내용은 헤테로사이클릭 화합물 및 이의 제조 방법에 관한 것이다. 본 개시내용은 과도하거나 그렇지 않으면 목적하지 않은 Des1 및/또는 섬유성 활성화에 의해 매개된 질환 또는 상태의 치료시 유리한 치료학적 활성을 가질 수 있는 화합물을 제공한다.

(52) CPC특허분류

*A61K 31/506* (2013.01)  
*A61P 1/16* (2018.01)  
*A61P 11/00* (2018.01)  
*A61P 43/00* (2018.01)  
*C07D 401/12* (2013.01)  
*C07D 401/14* (2013.01)  
*C07D 403/12* (2013.01)  
*C07D 413/14* (2013.01)  
*C07D 417/12* (2013.01)

---

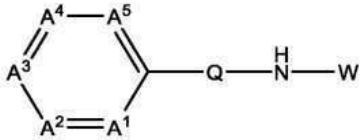
명세서

청구범위

청구항 1

화학식(I')의 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물:

[화학식 I']



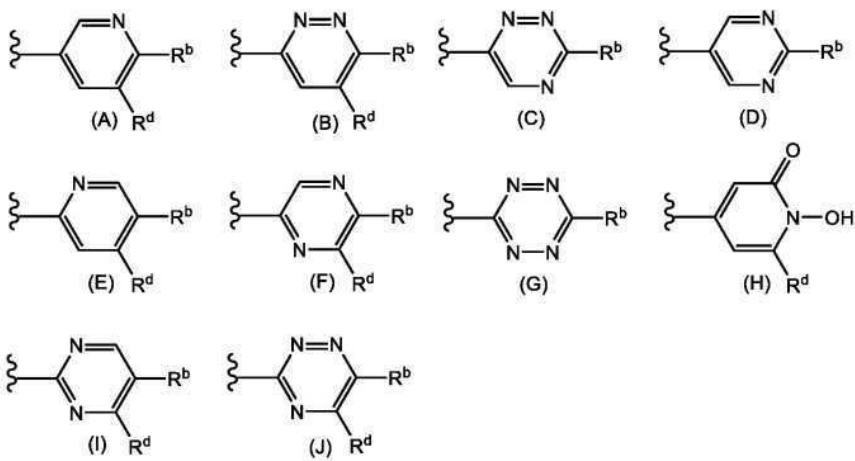
상기 화학식 I'에서:

A<sup>1</sup> 내지 A<sup>5</sup>는 C-R<sup>a</sup> 및 N으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 A<sup>1</sup> 내지 A<sup>5</sup> 중 임의의 0, 1, 2, 3 또는 4개는 N일 수 있고;

각각의 R<sup>a</sup>는 독립적으로 H 또는 R<sup>aa</sup>이고, 여기서 R<sup>aa</sup>는 할로, 알킬, 할로알킬, 사이클로알킬, 할로사이클로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 사이클로알콕시, 사이클로아미노, 할로사이클로아미노, 알콕실알킬, 및 알콕시알콕시로부 터 선택되고;

Q는 2, 3 또는 4개의 환 헤테로원자를 갖는 5-원의 헤테로방향족 환이고, 이중 적어도 하나는 N이어야만 하고, 나머지는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 수소 원자를 지닌 환 탄소 원자, 또는 수소 원자를 지닌 환 질소 원자는, 존재하는 경우, 할로, 할로알킬 및 알킬로부터 선택된 Q<sup>a</sup>으로 임의 치환될 수 있고;

W는 다음으로부터 선택된 6-원의 N-함유 헤테로사이클이고:



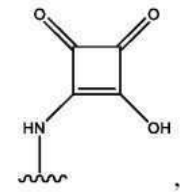
여기서

R<sup>b</sup>는 다음으로부터 선택되고:

-OH, 단, R<sup>b</sup>가 OH인 경우, W는 (E) 또는 (I)이고;

-K-NR<sup>c</sup>-Y, 또는 이의 호변이성체(tautomer),

$-(\text{CH}_2)_p\text{-NH-OH}$ , 및



여기서

K는 SO, SO<sub>2</sub>, C(=X') 또는 NHC(=X')이고, 여기서 X'는 O 또는 NH이고;

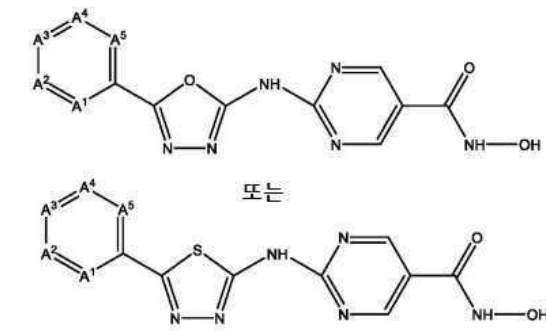
R<sup>c</sup>는 H, C<sub>1-6</sub>알킬; 또는 하이드록시C<sub>1-6</sub>알킬이고;

Y는 OH, NHR<sup>e</sup>(여기서 R<sup>e</sup>는 H, C<sub>1-6</sub>알킬, -(C=O)H 또는 -(C=O)C<sub>1-6</sub>알킬이다), 하이드록시C<sub>1-6</sub>알킬 또는 (SC<sub>1-6</sub>알킬)C<sub>1-6</sub>알킬이고;

p는 0 또는 1이고;

R<sup>d</sup>는 H, OH, 할로, C<sub>1-6</sub>알킬 및 C<sub>1-6</sub>알콕시로부터 선택되고;

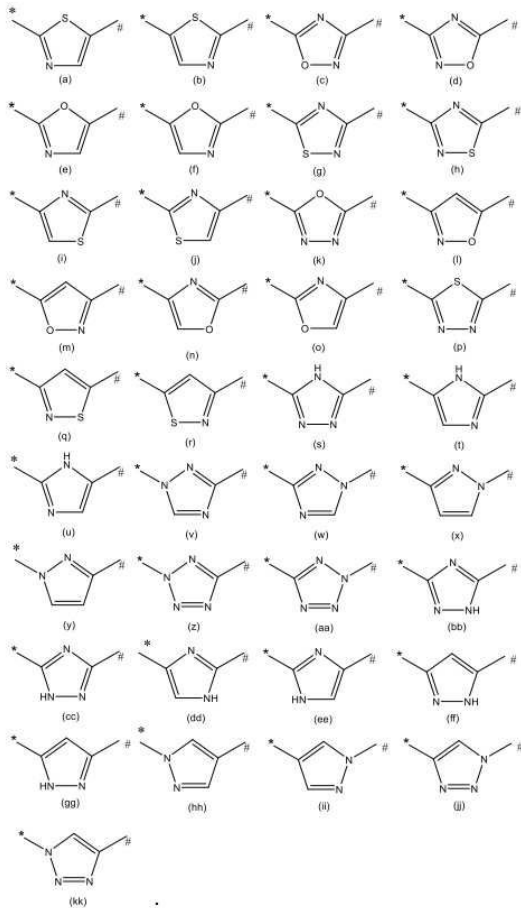
단, 화합물은 다음의 화학식을 갖지 않는다:



여기서, A<sup>1</sup> 내지 A<sup>5</sup> 중 임의의 4개는 C-H이고, 다른 것은 C-R<sup>a</sup>이고, 여기서 R<sup>a</sup>는 H, 할로, CH<sub>3</sub> 또는 OCH<sub>3</sub>이다.

## 청구항 2

제1항에 있어서, Q가 헤테로사이클릭 화학식 (a) 내지 (kk)로부터 선택되고, 이는 허용가능한 경우(#로 표시된 결합이 NH에 부착되고 \*로 표시된 결합이 A<sup>1</sup> 내지 A<sup>5</sup>로 정의된 아릴 환에 부착된 경우) 그룹 Q<sup>a</sup>로 임의 치환될 수 있는 화합물:



**청구항 3**

제1항 또는 제2항에 있어서, Q<sup>a</sup>가 할로, C<sub>1-6</sub>알킬, 및 할로C<sub>1-6</sub>알킬로부터 선택되는 화합물.

**청구항 4**

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, A<sup>1</sup> 내지 A<sup>5</sup>의 각각이 C-R<sup>a</sup>인 화합물.

**청구항 5**

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>4</sup> 및 A<sup>5</sup> 중 1, 2, 3 또는 4개가 N인 화합물.

**청구항 6**

제5항에 있어서,

A<sup>5</sup> 또는 A<sup>1</sup>이 N이거나;

A<sup>2</sup> 또는 A<sup>4</sup>가 N이거나;

A<sup>1</sup> 및 A<sup>5</sup>가 둘 모두 N이거나;

A<sup>2</sup> 및 A<sup>4</sup>가 둘 모두 N이거나;

A<sup>1</sup> 및 A<sup>4</sup>, 또는 A<sup>2</sup> 및 A<sup>5</sup>가 둘 모두 N이거나;

A<sup>1</sup> 및 A<sup>2</sup>, 또는 A<sup>4</sup> 및 A<sup>5</sup>가 둘 모두 N인 화합물.

**청구항 7**

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, A<sup>3</sup>이 C-R<sup>aa</sup>인 화합물.

**청구항 8**

제7항에 있어서, R<sup>aa</sup>가 할로, 할로알킬 또는 할로알콕시인 화합물.

**청구항 9**

제8항에 있어서, R<sup>aa</sup>가 Cl, CF<sub>3</sub> 또는 OCF<sub>3</sub>인 화합물.

**청구항 10**

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, W가 (A), (B), (C), (D), (F), (G), (H) 및 (J)로부터 선택되는 화합물.

**청구항 11**

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, R<sup>d</sup>가 H, OH, Cl, F, Br, I, CH<sub>3</sub> 또는 OCH<sub>3</sub>인 화합물.

**청구항 12**

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, Q가, Q<sup>a</sup>로 임의 치환된, (f)인 화합물.

**청구항 13**

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, W가 (A)인 화합물.

**청구항 14**

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, R<sup>b</sup>가 K-NR<sup>c</sup>-Y, 또는 이의 호변이성체, 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NH-OH인 화합물.

**청구항 15**

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, R<sup>b</sup>가 K-NR<sup>c</sup>-Y, 또는 이의 호변이성체인 화합물.

**청구항 16**

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, R<sup>b</sup>가 K-NR<sup>c</sup>-Y, 또는 이의 호변이성체이고, 여기서:

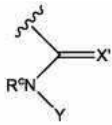
K가 SO<sub>2</sub>, C(=O), C(=NH), 또는 NHC(=O)이고,

R<sup>c</sup>가 H, C<sub>1-6</sub>알킬(예컨대, C<sub>1-3</sub>알킬, 예를 들면, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 또는 (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 또는 하이드록시C<sub>1-6</sub>알킬(예컨대, 하이드록시C<sub>1-3</sub>알킬; 예를 들면, -(CH<sub>2</sub>)OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH, -CH(OH)CH<sub>2</sub>OH, CH(OH)CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OH, -CH(OH)(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>OH, -(CH(OH))<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 및 -(CH(OH))<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH)이고;

Y가 OH, NH<sub>2</sub>, NHC<sub>1-3</sub>알킬, NHC(=O)H, NH(C(=O))C<sub>1-3</sub>알킬, 하이드록시C<sub>1-6</sub>알킬(예컨대, 하이드록시C<sub>1-3</sub>알킬; 예를 들면, -(CH<sub>2</sub>)OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH, -CH(OH)CH<sub>2</sub>OH, CH(OH)CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OH, -CH(OH)(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>OH, -(CH(OH))<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 및 -(CH(OH))<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH); 또는 (SC<sub>1-6</sub>알킬)C<sub>1-6</sub>알킬(예컨대, (SC<sub>1-3</sub>알킬)C<sub>1-3</sub>알킬, 예를 들면, -(CH<sub>2</sub>)SCH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>, -CH(SCH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>, CH(SCH<sub>3</sub>)CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>SCH<sub>3</sub>, -CH(SCH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH(SCH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>, -(CH(SCH<sub>3</sub>))<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 및 -(CH(SCH<sub>3</sub>))<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>)인 화합물.

**청구항 17**

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, R<sup>b</sup>가 다음의 화합물, 또는 이의 호변이성체인 화합물:



여기서

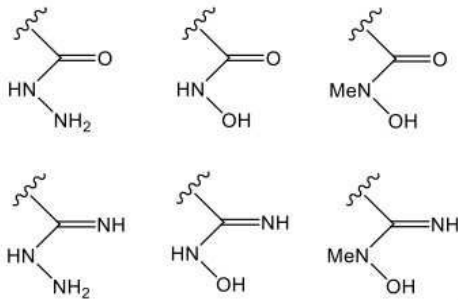
X'는 O 또는 NH이고,

R<sup>c</sup>는 H 또는 C<sub>1-6</sub>알킬; 또는 하이드록시C<sub>1-6</sub>알킬이고;

Y는 OH 또는 NHR<sup>c</sup>이다.

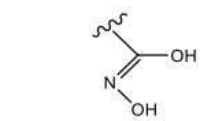
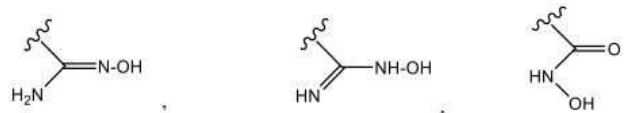
**청구항 18**

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, R<sup>b</sup>가 다음으로부터 선택된 화합물, 또는 이의 호변이성체인 화합물:



**청구항 19**

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, R<sup>b</sup>가



또는 이인 화합물.

**청구항 20**

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, R<sup>b</sup>가 OH이고 W가 (E) 또는 (I)인 화합물.

**청구항 21**

제1항에 있어서, 본원에 기술된 화합물 1 내지 120 중 어느 하나인 화합물.

**청구항 22**

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 및 약제학적으로 허용되는 첨가제를 포함하는 조성물.

**청구항 23**

Des1을 억제하거나 그렇지 않으면 이와 상호작용하는 제제(agent)로서 사용하기 위한 또는 섬유증(fibrosis) 또는 섬유성 질환(fibrotic disease)을 치료하는데 있어서 제제로서 사용하기 위한, 제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

**청구항 24**

치료요법(therapy)에서 사용하기 위한, 제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 제22항에 따른 조성물.

**청구항 25**

이를 필요로 하는 대상체(subject)에게 제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 투여함을 포함하여, 상기 대상체에서 Des1 억제가 유리한 질환 또는 상태(condition)를 치료하는 방법.

**청구항 26**

Des1 억제가 유리한 질환을 치료하기 위한 의약(medicament)의 제조시의, 제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 용도.

**청구항 27**

이를 필요로 하는 대상체에게 제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 투여함을 포함하여, 상기 대상체에서 섬유증 또는 섬유성 질환을 치료하는 방법.

**청구항 28**

섬유증 또는 섬유성 질환을 치료하기 위한 의약의 제조시의, 제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 용도.

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001]

**분야**

[0002]

본 발명은 일반적으로, 그러나 전적으로는 아닌, 화합물 및 치료요법(therapy)에서, 예를 들면, 스핑고지질(sphingolipid) 생합성 경로에서 하나 이상의 효소, 예컨대, 디하이드로세라미드 데사투라제와 상호작용하는 효소 상호작용제(enzyme interacting agent)로서 이의 용도에 관한 것이다. 본 개시내용은 또한 연구 도구로서 이러한 화합물의 용도, 치료요법에서의 이의 용도, 상기 화합물을 포함하는 조성물 및 제제, 이의 제조, 및 상기 화합물을 사용한 치료 방법에 관한 것이다.

**배경 기술**

[0003]

**배경**

[0004]

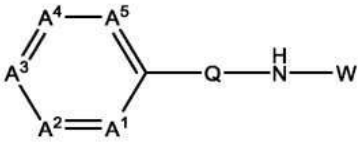
본 명세서에서 임의의 선행 공보(또는 이로부터 유래된 정보), 또는 공지된 임의의 사항에 대한 참고는, 선행 공보(또는 이로부터 유래된 정보) 또는 공지된 사항이 본 명세서가 관련된 노력 분야에서 일반적인 상식의 일부를 형성한다는 인식 또는 입장 또는 임의의 형태의 시사가 아니며, 이로서 고려되지 않아야 한다.

[0005]

이의 일반적인 18개 탄소 아미노 알코올 골격에 의해 정의된 화합물의 부류인, 스핑고지질은, 세포-세포 및 세포-기저(substratum) 상호작용을 매개하며, 세포 단백질 및 수용체의 거동을 매개하고, 신호 변환(signal transduction)에 관여한다. 스핑고지질은 팔미토일-CoA 및 세린으로부터 탄소 골격, 알코올 및 아미노 그룹이 변형되어 다양한 생물활성 화합물, 예를 들면, 디하이드로세라미드, 세라미드, 스핑고신 및 스핑고신-1-포스페이트를 형성하는 경로를 통해 새로이(de novo) 합성된다 (반응식 1). 스핑고지질 생합성 경로에서의 교란은 많은 생리학적 및 병리생리학적 공정, 예를 들면, 암(cancer), 당뇨병(diabetes), 섬유증(fibrosis), 염증(inflammation), 바이러스 감염(viral infection) 및 알츠하이머 질환(Alzheimer's disease)에 관련되어 있다.



[0012] [화학식 I']



[0013]

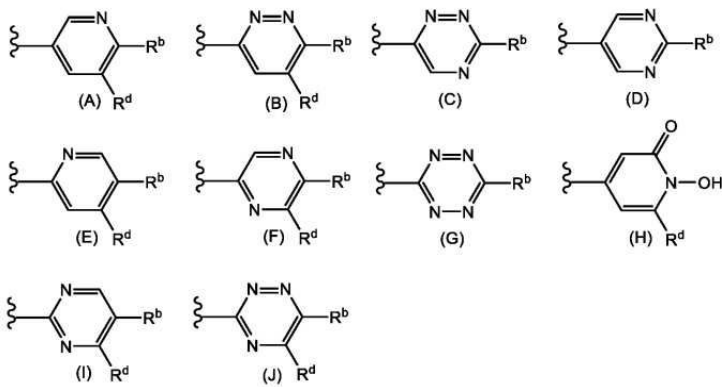
[0014] 상기 화학식 I'에서:

[0015] A<sup>1</sup> 내지 A<sup>5</sup>는 C-R<sup>a</sup> 및 N으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 A<sup>1</sup> 내지 A<sup>5</sup> 중 임의의 0, 1, 2, 3 또는 4개는 N일 수 있고;

[0016] 각각의 R<sup>a</sup>는 독립적으로 H 또는 R<sup>aa</sup>이고, 여기서 R<sup>aa</sup>는 할로, 알킬, 할로알킬, 사이클로알킬, 할로사이클로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 사이클로알콕시, 사이클로아미노, 할로사이클로아미노, 알콕실알킬, 및 알콕시알콕시로부 터 선택되고;

[0017] Q는 2, 3 또는 4개의 환 헤테로원자를 갖는 5-원의 헤테로방향족 환이고, 이중 적어도 하나는 N이어야만 하고, 나머지는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 수소 원자를 지닌 환 탄소 원자, 또는 수소 원자를 지닌 환 질소 원자는, 존재하는 경우, 할로, 할로알킬 및 알킬로부터 선택된 Q<sup>a</sup>로 임의 치환될 수 있고;

[0018] W는 다음으로부터 선택된 6-원의 N-함유 헤테로사이클이고:



[0019]

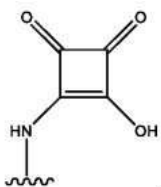
[0020] 여기서

[0021] R<sup>b</sup>는 다음으로부터 선택되고:

[0022] -OH, 단, R<sup>b</sup>가 OH인 경우, W는 (E) 또는 (I)이고;

[0023] -K-NR<sup>c</sup>-Y, 또는 이의 호변이성체(tautomer),

[0024] -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NH-OH, 및



[0025]

[0026] 여기서

[0027] K는 SO, SO<sub>2</sub>, C(=X') 또는 NHC(=X')이고, 여기서 X'는 O 또는 NH이고;

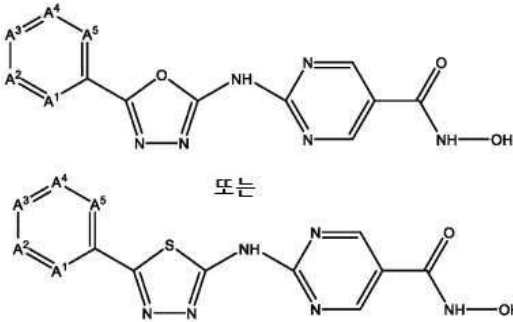
[0028] R<sup>c</sup>는 H, C<sub>1-6</sub>알킬; 또는 하이드록시C<sub>1-6</sub>알킬이고;

[0029] Y는 OH, NHR<sup>e</sup>(여기서 R<sup>e</sup>는 H, C<sub>1-6</sub>알킬, -(C=O)H 또는 -(C=O)C<sub>1-6</sub>알킬이다), 하이드록시C<sub>1-6</sub>알킬 또는 (SC<sub>1-6</sub>알킬)C<sub>1-6</sub>알킬이고;

[0030] p는 0 또는 1이고;

[0031] R<sup>d</sup>는 H, OH, 할로, C<sub>1-6</sub>알킬 및 C<sub>1-6</sub>알콕시로부터 선택되고;

[0032] 단, 화합물은 다음의 화학식을 갖지 않는다:

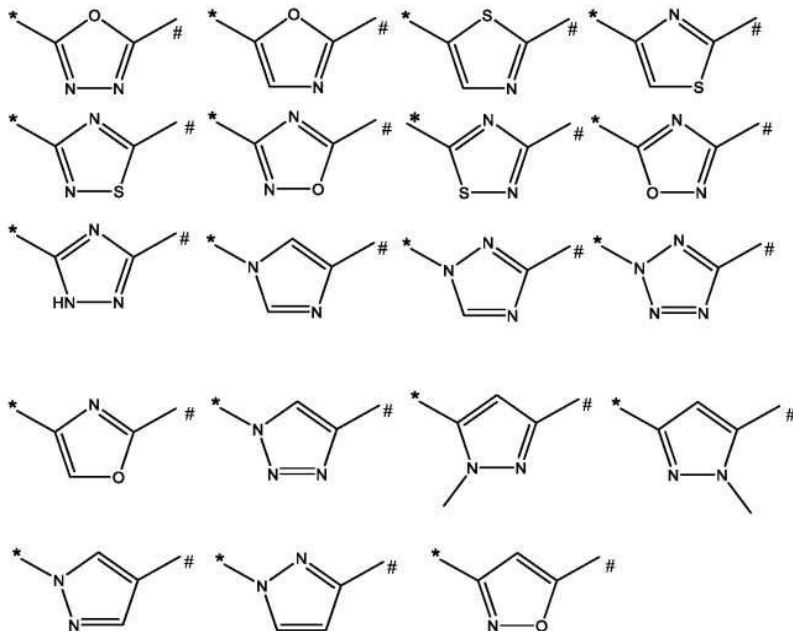


[0033]

[0034] 여기서, A<sup>1</sup> 내지 A<sup>5</sup> 중 임의의 4개는 C-H이고, 다른 것은 C-R<sup>a</sup>이고, 여기서 R<sup>a</sup>는 H, 할로, CH<sub>3</sub> 또는 OHH<sub>3</sub>이다.

[0035] 다른 양태에서, 화학식(I'')의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 제공되고, 여기서 화학식(I')의 R<sup>b</sup> 및 R<sup>d</sup>는 뒤바뀐다.

[0036] 일부 구현예에서, 5-원의 헤테로방향족 환은 2 또는 3개의 환 헤테로원자를 갖는다. 일부 구현예에서 Q는 다음으로부터 선택된다:



[0037]

[0038] 여기서 #는 NH에 부착된 결합을 나타내고 \*는 A<sup>1</sup> 내지 A<sup>5</sup>로 정의된 아틸 또는 헤테로아틸 환에 부착된 결합을 나타낸다.

[0039] 일부 구현예에서 Q<sup>a</sup>는 할로, C<sub>1-6</sub>알킬(즉, C<sub>1</sub> 알킬, C<sub>2</sub> 알킬, C<sub>3</sub> 알킬, C<sub>4</sub> 알킬, C<sub>5</sub> 알킬 또는 C<sub>6</sub> 알킬), 및 할로 C<sub>1-6</sub>알킬(즉, 할로C<sub>1</sub> 알킬, 할로C<sub>2</sub> 알킬, 할로C<sub>3</sub> 알킬, 할로C<sub>4</sub> 알킬, 할로C<sub>5</sub> 알킬 또는 할로C<sub>6</sub> 알킬)로부터 선택된다.

- [0040] 일부 구현예에서,  $A^1$  내지  $A^5$ 의 각각은  $C-R^a$ 이다. 이의 일부 추가의 구현예에서  $C-R^a$  중 1개 또는 2개는  $C-R^{aa}$ 이고, 나머지는  $C-H$ 이다. 일부 추가의 구현예에서, 적어도  $A^3$ 는  $C-R^{aa}$ 이다.
- [0041] 일부 구현예에서,  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^4$  및  $A^5$  중 0, 1, 2, 3 또는 4개는  $N$ 이다. 이의 일부 구현예에서,  $A^3$ 은  $C-R^{aa}$ 이다.
- [0042] 일부 구현예에서, 적어도  $A^3$ 은  $C-R^{aa}$ 이다. 일부 추가의 구현예에서,  $A^3$ 은  $C-R^{aa}$ 이고  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^4$  및  $A^5$ 는 각각  $C-H$ 이다. 일부 구현예에서  $A^3$ 은  $C-R^{aa}$ 이고  $A^4$  또는  $A^2$  중 하나는 동일하거나 상이한  $C-R^{aa}$ 이다. 일부 구현예에서,  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ ,  $A^4$  또는  $A^5$  중 임의의 1개 또는 2개는  $N$ 일 수 있다. 일부 구현예에서  $A^3$ 은  $C-R^{aa}$ 이고  $A^1$  또는  $A^5$ 는  $N$ 이다. 이의 추가의 구현예에서,  $A^3$ 은  $C-R^{aa}$ 이고  $A^1$  또는  $A^5$ 는  $N$ 이고 나머지  $A$ 는  $C-H$ 이다.
- [0043] 일부 구현예에서,  $A^5$  또는  $A^1$ 은  $N$ 이거나;  $A^2$  또는  $A^4$ 는  $N$ 이거나;  $A^1$  및  $A^5$ 는 둘 모두  $N$ 이거나;  $A^2$  및  $A^4$ 는 둘 모두  $N$ 이거나;  $A^1$  및  $A^4$ , 또는  $A^2$  및  $A^5$ 는 둘 모두  $N$ 이거나;  $A^1$  및  $A^2$  또는  $A^4$  및  $A^5$ 는 둘 모두  $N$ 이다. 이러한 구현예의 일부에서,  $A^3$ 은  $C-R^{aa}$ 이다.
- [0044] 일부 구현예에서,  $W$ 는 1 또는 2개의 환 질소 원자, 즉, (A), (B), (D), (E), (F), (H) 및 (I)를 함유한다. 일부 구현예에서,  $R^b$ 가  $OH$ 가 아닌 경우,  $W$ 는 화학식 (E)의 그룹이 아니다. 일부 구현예에서,  $R^b$ 가  $OH$ 가 아닌 경우,  $W$ 는 화학식 (I)의 그룹이 아니다. 일부 구현예에서,  $R^b$ 가  $OH$ 가 아닌 경우,  $W$ 는 화학식 (I) 또는 (E)의 그룹이 아니다. 일부 구현예에서,  $R^b$ 가  $OH$ 가 아닌 경우,  $W$ 는  $R^b$ 를 지닌 환 탄소 원자에 인접하거나, 오르토-인 적어도 하나의  $N$  환 원자를 갖는 그룹이다.
- [0045] 이의 일부 추가의 구현예에서,  $R^b$ 는  $OH$ 이고  $W$ 는 (E) 또는 (I)이다.
- [0046] 일부 구현예에서,  $R^b$ 는  $K-NR^c-Y$ , 또는 이의 호변이성체, 또는  $-(CH_2)_p-NH-OH$ 이다. 추가의 구현예에서,  $NHR^e$ 는  $NH_2$ ,  $NHC_{1-3}$ 알킬,  $NHC(=O)H$ ,  $NH(C(=O)C_{1-3})$ 알킬이다.
- [0047] 일부 구현예에서,  $R^b$ 는  $K-NR^c-Y$ , 또는 이의 호변이성체, 또는  $-(CH_2)_p-NH-OH$ 이고,  $W$ 는 (A), (B), (C), (D), (F), (G), (H), (J) 중 하나이다. 추가의 구현예에서,  $NHR^e$ 는  $NH_2$ ,  $NHC_{1-3}$ 알킬,  $NHC(=O)H$ ,  $NH(C(=O)C_{1-3})$ 알킬이다.
- [0048]  $R^d$ 는  $H$ ,  $OH$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$ ,  $I$ ,  $C_1$ 알킬,  $C_2$ 알킬,  $C_3$ 알킬,  $C_4$ 알킬,  $C_5$ 알킬,  $C_6$ 알킬,  $C_1$ 알콕시,  $C_2$ 알콕시,  $C_3$ 알콕시,  $C_4$ 알콕시,  $C_5$ 알콕시,  $C_6$ 알콕시로부터 선택될 수 있다. 일부 추가의 구현예에서,  $R^d$ 는  $H$ ,  $OH$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$ ,  $I$ ,  $CH_3$  또는  $OCH_3$ 이다.
- [0049] 다른 양태에서, 본 개시내용은 화학식 (I') 및/또는 (I'')의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 및 약제학적으로 허용되는 첨가제를 포함하는 조성물을 제공한다.
- [0050] 본 개시내용은 또한 Des1을 억제하거나 그렇지 않으면 이와 상호작용하는 제제로서 사용하기 위한, 화학식 (I') 및/또는 (I'')의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 상기 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 포함하는 조성물을 제공한다.
- [0051] 본 개시내용은 치료요법에서 사용하기 위한, 예를 들면, Des1 억제가 유리한 질환 또는 상태를 치료하고/하거나, 섬유증(fibrosis) 또는 섬유성 질환을 치료하기 위한, 화학식 (I') 및/또는 (I'')의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 이러한 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 포함하는 조성물을 제공한다.
- [0052] 본원에 개시된 추가의 양태는 이를 필요로 하는 대상체(subject)에게 화학식 (I') 및/또는 (I'')의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 투여함을 포함하여, 상기 대상체에서 Des1 억제가 유리한 질환 또는 상태를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0053] 일부 구현예에서, 질환 또는 상태는 증식성, 염증성 또는 섬유성 질환이다.

- [0054] 본원에 개시된 여전히 다른 양태는 Des1 억제제가 유리한 질환을 치료하기 위한 의약(medicament)의 제조시의, 화학식 (I') 및/또는 (I'')의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 용도를 제공한다.
- [0055] 본원에 개시된 여전히 다른 양태는 섬유증 또는 섬유성 질환의 치료용 의약의 제조시의, 화학식 (I') 및/또는 (I'')의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 용도를 제공한다.
- [0056] 본원에 개시된 여전히 다른 양태는 이를 필요로 하는 대상체에게 화학식 (I') 및/또는 (I'')의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 투여함을 포함하여, 상기 대상체에서 섬유증 또는 섬유성 질환을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0057] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 화합물은 또한 예를 들면, Des1의 역할 및 활성의 시험시, 연구 도구로서, 및/또는 Des1 활성 또는 이의 억제에 대한 검정 또는 모델에서 후보물, 비교 또는 대조군 분자로서, 및/또는 섬유증의 예방 또는 치료를 위한 항-섬유성 활성(anti-fibrotic activity)과 같은, 하나 이상의 잠재적인 치료학적 적용을 위한 검정 또는 모델에서 후보물, 비교 또는 대조군 분자로서 유용할 수 있다.

**도면의 간단한 설명**

[0058] 도 1은 화합물 8(도 1의 A) 및 화합물 46(도 1의 B)의 존재 또는 부재하에서 0.01, 0.1, 3 및 10  $\mu$ M에서 TGF- $\beta$ 1(5ng/ml)로 자극시킨 신장 혈관사이 세포(renal mesangial cell) 내 프롤린의 혼입을 그래프적으로 나타낸다. 데이터는 마이크로그램의 단백질에 대해 표준화시킨 분당 미가공(raw)  $^3$ H-프롤린 수(count)의 평균 +/- 표준 편차를 나타낸다. 데이터는 3개의 별개의 실험으로부터 유도된다. 다수의 차이에 대해 교정하기 위한 터키 사후 분석(Tukeys pos hoc analysis)을 사용한 일원(one way) ANOVA. \*\*\*, \*\*\*\* = 제로(zero) 0 대조군과 비교하여  $p < 0.001$  &  $0.0001$ . ##, ###, #### = TGF- $\beta$ 1 단독과 비교하여  $p < 0.01$ ,  $0.001$  및  $0.0001$ .

도 2는 화합물 8(도 2의 A) 및 화합물 46(도 2의 B)의 존재하에서 IPF 공여체(donor) 내 TGF- $\beta$ 1-매개된  $\alpha$ SMA 발현의 농도-의존적 억제를 나타낸다. 그래프는 억제 퍼센트(PIN) 및 남아있는 세포(%)에 대해 표준화된 데이터를 나타낸다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

- [0059] **설명**
- [0060] 이어오는 당해 명세서 및 청구범위 전체에서, 문맥이 달리 요구하지 않는 한, 단어 "포함하다(comprise)" 및 "포함하다(comprises)" 및 "포함하는(comprising)"은 기술된 정수 또는 단계 또는 정수의 그룹을 포함하나 임의의 다른 정수 또는 단계 또는 정수 또는 단계의 그룹을 배제하지 않음을 내포하는 것으로 이해될 것이다.
- [0061] 이어오는 당해 명세서 및 청구범위 전체에서, 문맥이 달리 기술하지 않는 한, 어구 "~ 로 필수적으로 이루어진 (consisting essentially of)", 및 "~ 로 필수적으로 이루어지다(consists essentially of)"와 같은 변형은 기술된 성분(들)이 필수적임을, 즉 본 발명의 필수적인 성분임을 나타내는 것으로 이해될 것이다. 이러한 어구는 본 발명의 특성에 실질적으로 영향을 미치지 않는 다른 인용되지 않은 성분의 존재를 허용하지만 정의된 방법의 본질적이고 신규한 특성에 영향을 미칠 수 있는 추가의 명시되지 않는 성분은 배제한다.
- [0062] 본원에 기술된 모든 양태, 구현예 및 실시예는 용어 "발명"에 포함되고 고려된다.
- [0063] 전체적으로 사용된 바와 같은 단수 형태("a", "an" 및 "the")는 내용이 달리 명확하기 기술하지 않는 한 적절하게는 복수의 양태를 포함하는 것으로 의도된다.
- [0064] 내용이 달리 나타내지 않는 한, 후술된 특징은 본 발명의 임의의 양태 또는 구현예에 독립적으로 적용될 수 있다.
- [0065] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "할로"(또는 "할로젠")은 플루오로(불소), 클로로(염소), 브로모(브롬) 또는 요오도(요오드)를 나타낸다.
- [0066] 본원에 사용된 바와 같은, 단독으로 또는 알콕시, 할로알킬 등과 같은 복합 용어로 사용된, 용어 "알킬"(또는 "알크")은 포화된 직쇄, 또는 측쇄 알킬, 바람직하게는  $C_{1-20}$  알킬, 예컨대  $C_{1-10}$  또는  $C_{1-6}$ 을 나타낸다. 직쇄 및 측쇄 알킬은 메틸, 에틸,  $n$ -프로필, 이소프로필,  $n$ -부틸, 2급-부틸,  $t$ -부틸,  $n$ -펜틸, 1,2-디메틸프로필, 1,1-디메틸-프로필, 헥실, 4-메틸펜틸, 1-메틸펜틸, 2-메틸펜틸, 3-메틸펜틸, 1,,1-디메틸부틸, 2,2-디메틸부틸, 3,3-

디메틸부틸, 1,2-디메틸부틸, 1,3-디메틸부틸, 1,2,2,-트리메틸프로필, 1,1,2-트리메틸프로필, 헵틸, 5-메틸헥실, 1-메틸헥실, 2,2-디메틸펜틸, 3,3-디메틸펜틸, 4,4-디메틸펜틸, 1,2-디메틸펜틸, 1,3-디메틸펜틸, 1,4-디메틸펜틸, 1,2,3-트리메틸부틸, 1,1,2-트리메틸부틸, 1,1,3-트리메틸부틸, 옥틸, 6-메틸헵틸, 1-메틸헵틸 및 1,1,3,3-테트라메틸부틸을 포함한다. 알킬 그룹이 일반적으로 "프로필", 부틸" 등으로 지칭되는 경우, 이는 적절하게는 임의의 직쇄 또는 측쇄 이성체를 지칭할 수 있는 것으로 이해될 것이다. R<sup>a</sup>에 대해 정의된 바와 같은 단독으로 또는 알콕시, 할로알킬 또는 할로알콕시 등의 그룹의 부분으로서, 알킬 그룹은 비치환되거나 하나 이상의(예컨대, 허용된 바와 같은 1, 2, 3, 4, 5개 등), 동일하거나 상이한, 임의의 치환체에 의해 치환될 수 있다.

[0067] 용어 "사이클로알킬"은 임의의 비-방향족 모노사이클릭, 비사이클릭 및 폴리사이클릭(예를 들면, 융합되거나 브릿지된(bridged)) 탄화수소 잔기, 예컨대, C<sub>3-20</sub>(예를 들면, C<sub>3-10</sub> 또는 C<sub>3-8</sub> 또는 C<sub>3-6</sub>) 모노사이클릭 5-6-원의 또는 비사이클릭 9 내지 10원의 환 시스템을 포함한다. 적합한 예는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 사이클로옥틸, 사이클로노닐, 사이클로데실, 사이클로펜테닐, 사이클로헥세닐, 사이클로옥테닐, 사이클로헨타디에닐, 사이클로헥사디에닐, 사이클로옥타테트라에닐 및 데칼리닐을 포함한다. 사이클로알킬 그룹은 본원에 정의된 바와 같은 하나 이상의 임의의 치환체로 임의 치환될 수 있다. 일부 구현예에서, 모노사이클로알킬 그룹은 브릿지 그룹으로 치환되어 비사이클릭 브릿지된 그룹을 형성할 수 있다.

[0068] "할로사이클로알킬"은 하나 이상의, 동일하거나 상이한 할로젠 원자로 1회 이상 독립적으로 치환된, 본원에 정의된 바와 같은 사이클로알킬 그룹을 지칭한다. 하나 이상의 탄소 원자(예컨대, 1, 2개 이상)은 하나 이상의 할로젠 원자로 독립적으로 치환된다. 일부 구현예에서, 임의의 하나의 탄소 환 원자에 부착된 2개의 수소 원자는 동일하거나 상이한 할로젠 원자로 대체된다. 일부 구현예에서 임의의 탄소 환 원자에 부착된 하나의 할로젠 원자는 할로젠 원자로 대체된다. 일부 비-제한적 예는 클로로-, 요오도-, 플루오로 또는 브로모-사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 및 사이클로헥실, 및 디클로로-, 디요오도-, 디플루오로 또는 디브로모-사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 및 사이클로헥실을 포함한다.

[0069] 단독으로 또는 복합 형태로 사용된 경우 "사이클로알콕시"는 산소 원자에 의해 연결된 경우, 본원에 정의된 바와 같은 사이클로알킬을 나타낸다. 일부 비-제한적 예는 OC<sub>3-6</sub> 사이클로알킬(예컨대, 사이클로프로필옥시, 사이클로부틸옥시, 사이클로펜틸옥시 및 사이클로헥실옥시)를 포함한다.

[0070] 용어 "사이클로아미노"는 본원에 정의된 바와 같은 사이클로알킬 그룹을 지칭하고, 여기서 탄소 원자는 질소 원자로 대체된다. 사이클로아미노 그룹은 탄소 환 원자 또는 질소 환 원자를 통해 연결될 수 있다. 일부 구현예에서, 그룹을 연결시키는 탄소 원자는 질소로 대체되는데, 즉, 사이클로아미노 그룹은 질소 원자를 통해 연결된다. 일부 예시적인 그룹은 3, 4, 5, 및 6-원의 환, 예컨대, 아지리디닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 및 피페리디닐을 포함한다. 사이클로아미노 그룹이 탄소 원자를 통해 부착된 구현예에서, 환 질소는 비치환되거나, 1 또는 2개의, 동일하거나 상이한, C<sub>1-6</sub>알킬 그룹, 예컨대, C<sub>1</sub>알킬, C<sub>2</sub>알킬, C<sub>3</sub>알킬, C<sub>4</sub>알킬, C<sub>5</sub>알킬, C<sub>6</sub>알킬로 치환될 수 있다.

[0071] 용어 "할로사이클로아미노"는 하나 이상의 동일하거나 상이한 할로젠 원자로 1회 이상 독립적으로 치환된 사이클로아미노 그룹을 지칭한다. 하나 이상의 탄소 원자(예컨대, 1개, 2개 이상)는 하나 이상의 할로젠 원자로 독립적으로 치환된다. 일부 구현예에서, 임의의 하나의 탄소 원자에 부착된 모든 수소 원자는 동일하거나 상이한 할로젠 원자로 대체된다. 일부 구현예에서, 임의의 하나의 탄소 원자에 부착된 2개의 수소 원자는 동일하거나 상이한 할로젠 원자로 대체된다. 일부 구현예에서 임의의 하나의 탄소 원자에 부착된 하나의 수소 원자는 할로젠 원자로 대체된다. 일부 비-제한적 예는 클로로-, 요오도-, 플루오로 또는 브로모-아지리디닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 및 피페리디닐, 및 디클로로-, 디요오도-, 디플루오로 또는 디브로모- 아지리디닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 및 피페리디닐을 포함한다.

[0072] 단독 또는 복합 형태로 사용된 경우 "알콕시"는 산소 원자에 연결된 경우, 알킬을 나타낸다. 일부 비-제한적 예는: OC<sub>1-6</sub> 알킬(예컨대, OMe, OEt, *On*-Pr, *Oi*-Pr, *On*-Bu, *Oi*-Bu, *Ot*-Bu)을 포함한다.

[0073] "할로알킬"은 하나 이상의, 동일하거나 상이한 할로젠 원자로 1회 이상 독립적으로 치환된, 본원에 정의된 바와 같은 알킬 그룹을 지칭한다. "알킬"이 하나 이상의 탄소 원자를 포함하는 경우, 탄소 원자의 일부(예컨대, 1개, 2개 이상) 또는 모두는 하나 이상의 할로젠 원자로 독립적으로 치환된다. 일부 구현예에서, 임의의 하나의 탄소

원자에 부착된 수소 원자는 동일하거나 상이한 할로젠 원자로 치환된다. 일부 구현예에서, 임의의 하나의 탄소 원자에 부착된 2개의 수소 원자는 동일하거나 상이한 할로젠 원자로 대체된다. 일부 구현예에서 임의의 하나의 탄소 원자에 부착된 하나의 수소 원자는 할로젠 원자로 대체된다. 알킬 그룹은 직쇄 또는 측쇄일 수 있다. "할로알킬"의 일부 비-제한적인 예는 할로C<sub>1-6</sub>알킬, 예를 들면:  $-(CH_2)_qCF_3$ ,  $-(CH_2)_qCCl_3$ ,  $-(CH_2)_qCBr_3$ ,  $-(CH_2)_qCHF_2$ ,  $-(CH_2)_qCHCl_2$ ,  $-(CH_2)_qCHBr_2$ ,  $-(CH_2)_qCH_2F$ ,  $-(CH_2)_qCH_2Cl$ , 및  $-(CH_2)_qCH_2Br$ 를 포함하고, 여기서 q는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이다.

[0074] "할로알콕시"는 산소 원자에 연결된 경우, 상기 정의된 바와 같은 할로알킬 그룹을 지칭한다. 일부 비-제한적 예는 O(할로C<sub>1-6</sub> 알킬), 예를 들면:  $-O(CH_2)_qCF_3$ ,  $-O(CH_2)_qCCl_3$ ,  $-O(CH_2)_qCBr_3$ ,  $-O(CH_2)_qCHF_2$ ,  $-O(CH_2)_qCHCl_2$ , 및  $-O(CH_2)_qCHBr_2$ ,  $-O(CH_2)_qCH_2F$ ,  $-O(CH_2)_qCH_2Cl$ , 및  $-O(CH_2)_qCH_2Br$ 를 포함하고, 여기서 q는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이다.

[0075] "알콕시알킬"은 알콕시 그룹으로 1회 이상 독립적으로 치환된, 본원에 정의된 바와 같은, 알킬 그룹을 지칭한다. "알킬"이 하나 이상의 탄소 원자를 포함하는 경우, 탄소 원자의 일부(예컨대, 1개, 2개 이상) 또는 모두는 하나 이상의 동일하거나 상이한 알콕시 그룹으로 독립적으로 치환될 수 있다. 알킬 그룹은 직쇄 또는 측쇄일 수 있고 알콕시 그룹은 직쇄 또는 측쇄일 수 있다. "알콕시알킬"의 일부 비-제한적 예는 C<sub>1-6</sub>알콕시C<sub>1-6</sub>알킬, 예를 들면, C<sub>1-3</sub>알콕시C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-6</sub>알콕시C<sub>1-3</sub>알킬, 및 C<sub>1-3</sub>알콕시C<sub>1-3</sub>알킬을 포함한다. 일부 추가의 비-제한적 예는  $-(CH_2)_qO(CH_2)_tH$ 를 포함하고, 여기서 q는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고 q의 임의의 값에 대하여, t는 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이다.

[0076] "알콕시알콕시"는 알콕시 그룹으로 1회 이상 독립적으로 치환된, 본원에 정의된 바와 같은 알콕시 그룹을 지칭한다. 일부 비-제한적 예는 동일하거나 상이한 C<sub>1-6</sub> 알콕시 그룹(예컨대, C<sub>1-3</sub>알콕시)으로 1회 이상 독립적으로 치환된 C<sub>1-6</sub> 알콕시(예컨대, C<sub>1-3</sub>알콕시)를 포함한다. 일부 비-제한적 예는  $-OCH_2OCH_3$ ,  $-O(CH_2)_2OCH_3$ ,  $-O(CH_2)_3OCH_3$ ,  $-OCH_2OCH_2CH_3$ ,  $-O(CH_2)_2OCH_2CH_3$ ,  $-O(CH_2)_3OCH_2CH_3$ ,  $-OCH_2O(CH_2)_2CH_3$ ,  $-O(CH_2)_2O(CH_2)_2CH_3$ ,  $-O(CH_2)_3O(CH_2)_2CH_3$ 를 포함한다.

[0077] "하이드록시알킬"은 하이드록시 그룹으로 1회 이상(예컨대, 1, 2 또는 3회) 독립적으로 치환된, 본원에 정의된 바와 같은 알킬 그룹을 지칭한다. 일부 비-제한적 예는 하이드록시C<sub>1-6</sub>알킬, 즉, 하이드록실 그룹으로 1회 이상(예컨대, 1, 2 또는 3회) 치환된 C<sub>1-6</sub>알킬을 포함한다. 알킬 그룹은 직쇄 또는 측쇄될 수 있다. 추가의 예에서, 하이드록시알킬은 하이드록시C<sub>1-3</sub>알킬, 즉, 하이드록시 그룹으로 1회 이상(예컨대, 1, 2 또는 3회) 치환된 C<sub>1-3</sub>알킬을 지칭한다. 일부 비-제한된 예는  $-(CH_2)OH$ ,  $-(CH_2)_2OH$ ,  $-CH(OH)CH_2OH$ ,  $CH(OH)CH_3$ ,  $-(CH_2)_3OH$ ,  $-CH(OH)(CH_2)_2OH$ ,  $-CH_2CH(OH)CH_2OH$ ,  $-(CH(OH))_2CH_3$  및  $-(CH(OH))_2CH_2OH$ 를 포함한다.

[0078] "(SC<sub>1-6</sub>알킬)C<sub>1-6</sub>알킬"은  $-SC_{1-6}$ 알킬 그룹으로 1회 이상(예컨대, 1, 2 또는 3회) 독립적으로 치환된 본원에 정의된 바와 같은, C<sub>1-6</sub>알킬 그룹을 지칭한다. 일부 비-제한적 예는  $-SC_{1-6}$ 알킬 그룹으로 1회 이상(예컨대, 1, 2 또는 3회) 치환된 C<sub>1-3</sub>알킬을 포함한다. 알킬 그룹은 직쇄 또는 측쇄될 수 있다. 추가의 예에서, 일부 비-제한적 예는  $-(CH_2)SCH_3$ ,  $-(CH_2)_2SCH_3$ ,  $-CH(SCH_3)CH_2SCH_3$ ,  $CH(SCH_3)CH_3$ ,  $-(CH_2)_3SCH_3$ ,  $-CH(SCH_3)(CH_2)_2SCH_3$ ,  $-CH_2CH(SCH_3)CH_2SCH_3$ ,  $-(CH(SCH_3))_2CH_3$  및  $-(CH(SCH_3))_2CH_2SCH_3$ 를 포함한다.

[0079] 본원에 정의된 바와 같이, 그룹은 임의 치환될 수 있는데, 즉, 이는 비치환될 수 있거나 하나 이상의, 동일하거나 상이한 임의의 치환체로 추가로 치환될 수 있다. 단독으로 또는 복합 용어로, 또는 용어의 정의, 예를 들어, 사이클로알킬 또는 사이클로아미노에서 이를 참고하여 사용된, "알킬" 또는 "알크(alk)"에 대한 임의의 치환체(이는 하기 나타난 경우 추가로 치환될 수 있다)는 다음을 포함한다:

[0080] 알킬(예컨대, C<sub>1-6</sub>알킬, 예를 들면, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸),

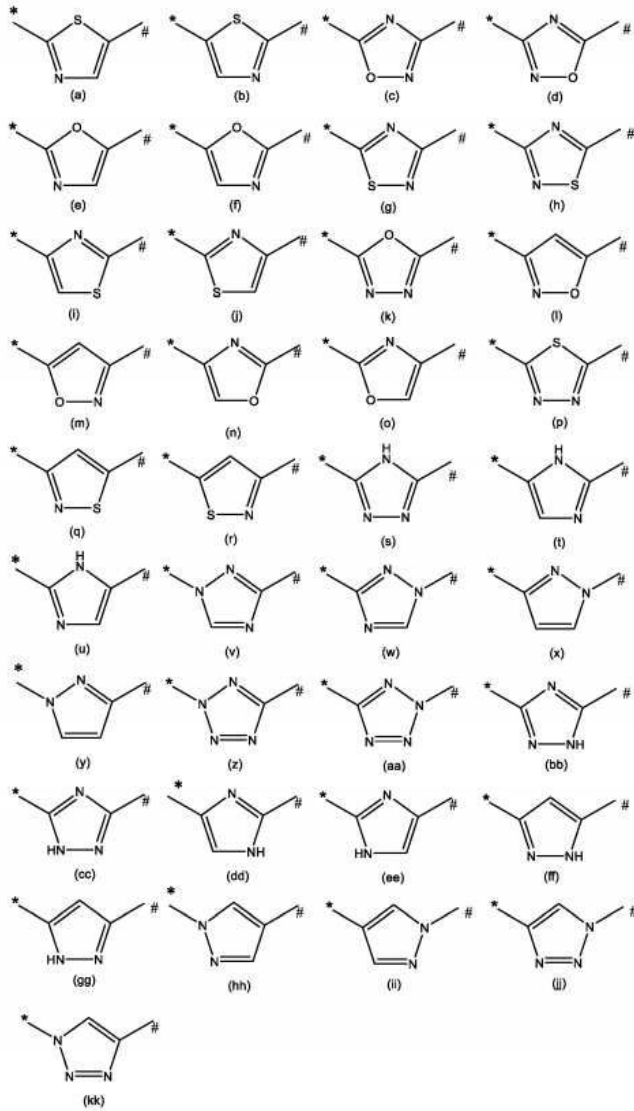
[0081] 사이클로알킬(예컨대, C<sub>3-6</sub>사이클로알킬, 예를 들면, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실),

[0082] 하이드록시알킬(예컨대, 하이드록시C<sub>1-6</sub>알킬, 예를 들면, 하이드록시메틸, 하이드록시에틸, 하이드록시프로필),

- [0083] 알콕시알킬(예컨대, C<sub>1-6</sub>알콕시C<sub>1-6</sub>알킬, 예를 들면, 메톡시메틸, 메톡시에틸, 메톡시프로필, 에톡시메틸, 에톡시에틸, 에톡시프로필),
- [0084] 알콕시(예컨대, C<sub>1-6</sub>알콕시, 예를 들면, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 부톡시),
- [0085] 알콕시알콕시(예컨대, C<sub>1-6</sub>알콕시C<sub>1-6</sub>알콕시, 예를 들면, 메톡시메톡시, 메톡시에톡시, 메톡시프로폭시, 에톡시메톡시, 에톡시에톡시, 에톡시프로폭시, 프로폭시메톡시, 프로폭시에톡시, 프로폭시프로폭시),
- [0086] 사이클로알콕시(예컨대, 사이클로프로폭시, 사이클로부톡시, 사이클로펜톡실, 사이클로헥실옥시),
- [0087] 할로,
- [0088] 할로알킬(이는 모노-, 디-, 및 트리할로, 예컨대, 할로C<sub>1-6</sub>알킬, 예를 들면, 트리플루오로메틸, 트리클로로메틸, 트리브로모메틸을 포함한다),
- [0089] 할로알콕시(이는 모노-, 디-, 및 트리할로, 예컨대, 할로C<sub>1-6</sub>알콕시, 예를 들면, 트리플루오로메톡시, 트리클로로메톡시, 트리브로모메톡시를 포함한다),
- [0090] 하이드록시,
- [0091] 티올(-SH),
- [0092] 알킬티오(예컨대, -SC<sub>1-6</sub>알킬),
- [0093] 페닐(이는 자체적으로, 예컨대, C<sub>1-6</sub>알킬, 할로, 하이드록시, 하이드록시C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-6</sub>알콕시, C<sub>1-6</sub>알콕시C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-6</sub>알콕시C<sub>1-6</sub>알콕시, 할로C<sub>1-6</sub>알킬, 할로C<sub>1-6</sub>알콕시, 시아노, 니트로, -OC(O)C<sub>1-6</sub>알킬, -NH<sub>2</sub>, -NHC<sub>1-6</sub>알킬, -NHC(O)C<sub>1-6</sub>알킬 및 -N(C<sub>1-6</sub>알킬)(C<sub>1-6</sub>알킬) 중 하나 이상에 의해 추가로 치환될 수 있다),
- [0094] 벤질(여기서 벤질 자체는 예컨대, C<sub>1-6</sub>알킬, 할로, 하이드록시, 하이드록시C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-6</sub>알콕시, C<sub>1-6</sub>알콕시C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-6</sub>알콕시C<sub>1-6</sub>알콕시, 할로C<sub>1-6</sub>알킬, 할로C<sub>1-6</sub>알콕시, 시아노, 니트로, -OC(O)C<sub>1-6</sub>알킬, -NH<sub>2</sub>, -NHC<sub>1-6</sub>알킬, -NHC(O)C<sub>1-6</sub>알킬 및 -N(C<sub>1-6</sub>알킬)(C<sub>1-6</sub>알킬) 중 하나 이상에 의해 추가로 치환될 수 있다),
- [0095] 페녹시(여기서 페닐 자체는 예컨대, C<sub>1-6</sub>알킬, 할로, 하이드록시, 하이드록시C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-6</sub>알콕시, C<sub>1-6</sub>알콕시C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-6</sub>알콕시C<sub>1-6</sub>알콕시, 할로C<sub>1-6</sub>알킬, 할로C<sub>1-6</sub>알콕시, 시아노, 니트로, -OC(O)C<sub>1-6</sub>알킬, -NH<sub>2</sub>, -NHC<sub>1-6</sub>알킬, -NHC(O)C<sub>1-6</sub>알킬 및 -N(C<sub>1-6</sub>알킬)(C<sub>1-6</sub>알킬) 중 하나 이상에 의해 추가로 치환될 수 있다),
- [0096] 벤질옥시(여기서 벤질 자체는 예컨대, C<sub>1-6</sub>알킬, 할로, 하이드록시, 하이드록시C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-6</sub>알콕시, C<sub>1-6</sub>알콕시C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-6</sub>알콕시C<sub>1-6</sub>알콕시, 할로C<sub>1-6</sub>알킬, 할로C<sub>1-6</sub>알콕시, 시아노, 니트로, -OC(O)C<sub>1-6</sub>알킬, -NH<sub>2</sub>, -NHC<sub>1-6</sub>알킬, -NHC(O)C<sub>1-6</sub>알킬 및 -N(C<sub>1-6</sub>알킬)(C<sub>1-6</sub>알킬) 중 하나 이상에 의해 추가로 치환될 수 있다),
- [0097] -NH<sub>2</sub>,
- [0098] 알킬아미노(예컨대, -NHC<sub>1-6</sub>알킬, 예를 들면, 메틸아미노, 에틸아미노, 프로필아미노 등), 디알킬아미노(예컨대, -NH(C<sub>1-6</sub>알킬)<sub>2</sub>, 예를 들면, 디메틸아미노, 디에틸아미노, 디프로필아미노), 아실아미노(예컨대, -NHC(O)C<sub>1-6</sub>알킬, 예를 들면, -NHC(O)CH<sub>3</sub>),
- [0099] 페닐아미노(즉, -NH페닐, 여기서 페닐 자체는 예컨대, C<sub>1-6</sub>알킬, 할로, 하이드록시, 하이드록시C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-6</sub>알콕시, C<sub>1-6</sub>알콕시C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-6</sub>알콕시C<sub>1-6</sub>알콕시, 할로C<sub>1-6</sub>알킬, 할로C<sub>1-6</sub>알콕시, 시아노, 니트로, -OC(O)C<sub>1-6</sub>알킬, -NH<sub>2</sub>, -NHC<sub>1-6</sub>알킬, -NHC(O)C<sub>1-6</sub>알킬 및 -N(C<sub>1-6</sub>알킬)C<sub>1-6</sub>알킬) 중 하나 이상에 의해 추가로 치환될 수 있다),
- [0100] 니트로,
- [0101] 시아노,
- [0102] 포르밀,

- [0103] 아실, 예를 들면, -C(O)-알킬(예컨대, -C(O)C<sub>1-6</sub>알킬, 예를 들면, 아세틸),
- [0104] -O-C(O)-알킬(예컨대, -OC(O)C<sub>1-6</sub>알킬, 예를 들면, 아세틸옥시),
- [0105] 벤조일(여기서 벤질 자체는 예컨대, C<sub>1-6</sub>알킬, 할로, 하이드록시, 하이드록시C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-6</sub>알콕시, C<sub>1-6</sub>알콕시C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-6</sub>알콕시C<sub>1-6</sub>알콕시, 할로C<sub>1-6</sub>알킬, 할로C<sub>1-6</sub>알콕시, 시아노, 니트로, -OC(O)C<sub>1-6</sub>알킬, -NH<sub>2</sub>, -NHC<sub>1-6</sub>알킬, -NHC(O)C<sub>1-6</sub>알킬 및 -N(C<sub>1-6</sub>알킬)(C<sub>1-6</sub>알킬) 중 하나 이상에 의해 추가로 치환될 수 있다),
- [0106] 벤조일옥시(여기서 벤질 자체는 예컨대, C<sub>1-6</sub>알킬, 할로, 하이드록시, 하이드록시C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-6</sub>알콕시, C<sub>1-6</sub>알콕시C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-6</sub>알콕시C<sub>1-6</sub>알콕시, 할로C<sub>1-6</sub>알킬, 할로C<sub>1-6</sub>알콕시, 시아노, 니트로, -OC(O)C<sub>1-6</sub>알킬, -NH<sub>2</sub>, -NHC<sub>1-6</sub>알킬, -NHC(O)C<sub>1-6</sub>알킬 및 -N(C<sub>1-6</sub>알킬)(C<sub>1-6</sub>알킬) 중 하나 이상에 의해 추가로 치환될 수 있다),
- [0107] CO<sub>2</sub>H,
- [0108] CO<sub>2</sub>알킬(예컨대, CO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>알킬, 예를 들면, 메틸 에스테르, 에틸 에스테르, 프로필 에스테르, 부틸 에스테르), CO<sub>2</sub>페닐(여기서 페닐 자체는 예컨대, C<sub>1-6</sub>알킬, 할로, 하이드록시, 하이드록시C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-6</sub>알콕시, C<sub>1-6</sub>알콕시C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-6</sub>알콕시C<sub>1-6</sub>알콕시, 할로C<sub>1-6</sub>알킬, 할로C<sub>1-6</sub>알콕시, 시아노, 니트로, -OC(O)C<sub>1-6</sub>알킬, -NH<sub>2</sub>, -NHC<sub>1-6</sub>알킬, -NHC(O)C<sub>1-6</sub>알킬 및 -N(C<sub>1-6</sub>알킬)(C<sub>1-6</sub>알킬) 중 하나 이상에 의해 추가로 치환될 수 있다),
- [0109] CO<sub>2</sub>벤질(여기서 벤질 자체는 예컨대, C<sub>1-6</sub>알킬, 할로, 하이드록시, 하이드록시C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-6</sub>알콕시, C<sub>1-6</sub>알콕시C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-6</sub>알콕시C<sub>1-6</sub>알콕시, 할로C<sub>1-6</sub>알킬, 할로C<sub>1-6</sub>알콕시, 시아노, 니트로, -OC(O)C<sub>1-6</sub>알킬, -NH<sub>2</sub>, -NHC<sub>1-6</sub>알킬, -NHC(O)C<sub>1-6</sub>알킬 및 -N(C<sub>1-6</sub>알킬)(C<sub>1-6</sub>알킬) 중 하나 이상에 의해 추가로 치환될 수 있다),
- [0110] -CONH<sub>2</sub>,
- [0111] -C(O)NH페닐(여기서 페닐 자체는 예컨대, C<sub>1-6</sub>알킬, 할로, 하이드록시, 하이드록시C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-6</sub>알콕시, C<sub>1-6</sub>알콕시C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-6</sub>알콕시C<sub>1-6</sub>알콕시, 할로C<sub>1-6</sub>알킬, 할로C<sub>1-6</sub>알콕시, 시아노, 니트로, -OC(O)C<sub>1-6</sub>알킬, -NH<sub>2</sub>, -NHC<sub>1-6</sub>알킬, -NHC(O)C<sub>1-6</sub>알킬 및 -N(C<sub>1-6</sub>알킬)(C<sub>1-6</sub>알킬) 중 하나 이상에 의해 추가로 치환될 수 있다),
- [0112] -C(O)NH벤질(여기서 벤질 자체는 예컨대, C<sub>1-6</sub>알킬, 할로, 하이드록시, 하이드록시C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-6</sub>알콕시, C<sub>1-6</sub>알콕시C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-6</sub>알콕시C<sub>1-6</sub>알콕시, 할로C<sub>1-6</sub>알킬, 할로C<sub>1-6</sub>알콕시, 시아노, 니트로, -OC(O)C<sub>1-6</sub>알킬, -NH<sub>2</sub>, -NHC<sub>1-6</sub>알킬, -NHC(O)C<sub>1-6</sub>알킬 및 -N(C<sub>1-6</sub>알킬)(C<sub>1-6</sub>알킬) 중 하나 이상에 의해 추가로 치환될 수 있다),
- [0113] -C(O)NH알킬(예컨대, C(O)NHC<sub>1-6</sub>알킬, 예를 들면, 메틸 에스테르, 에틸 에스테르, 프로필 에스테르, 부틸 아미드),
- [0114] -C(O)NH디알킬(예컨대, C(O)NH(C<sub>1-6</sub>알킬)<sub>2</sub>),
- [0115] 아미노알킬(예컨대, HNC<sub>1-6</sub>알킬-, C<sub>1-6</sub>알킬HN-C<sub>1-6</sub>알킬- 및 (C<sub>1-6</sub>알킬)<sub>2</sub>N-C<sub>1-6</sub>알킬-), 티오알킬(예컨대, HSC<sub>1-6</sub>알킬-),
- [0116] 카복시알킬(예컨대, HO<sub>2</sub>CC<sub>1-6</sub>알킬-),
- [0117] 카복시에스테르알킬(예컨대, C<sub>1-6</sub>알킬O<sub>2</sub>CC<sub>1-6</sub>알킬-),
- [0118] 아미도알킬(예컨대, H<sub>2</sub>N(O)CC<sub>1-6</sub>알킬-, H(C<sub>1-6</sub>알킬)N(O)CC<sub>1-6</sub>알킬-),
- [0119] 포르밀알킬(예컨대, H(O)CC<sub>1-6</sub>알킬-),
- [0120] 아실알킬(예컨대, C<sub>1-6</sub>알킬(O)CC<sub>1-6</sub>알킬-),
- [0121] 니트로알킬(예컨대, O<sub>2</sub>NC<sub>1-6</sub>알킬-),

- [0122] CH<sub>2</sub>를 C=O로 대체, 및
- [0123] 여기서 2개의 탄소 원자(1,2 또는 1,3)는 하나의 말단에 의해 각각의 -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O- 또는 -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH- 그룹으로 치환되고, 여기서 n은 1 또는 2이다.
- [0124] 일부 구현예에서, 각각의 R<sup>a</sup>는 H, 클로로, 플루오로, 브로모, 요오도, 할로C<sub>1-6</sub>알킬, (예컨대, 플루오로C<sub>1-6</sub>알킬, 예를 들면, -CHF<sub>2</sub> 및 -CF<sub>3</sub>), C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-6</sub>알콕시 C<sub>3-6</sub>사이클로알킬, 아지리디닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리딘릴, 할로아지리디닐, 할로아제티디닐, 할로피롤리디닐, 할로피페리딘릴 및 할로C<sub>1-6</sub>알콕시(예컨대, 플루오로C<sub>1-6</sub>알콕시, 예를 들면, -OCHF<sub>2</sub> 및 -OCF<sub>3</sub>)로부터 독립적으로 선택된다. 추가의 구현예에서, 각각의 R<sup>a</sup>는 H, 클로로, 플루오로, 브로모, 요오도, 할로C<sub>1-3</sub>알킬, C<sub>1-3</sub>알킬, C<sub>1-3</sub>알콕시, C<sub>3-6</sub>사이클로알킬 및 할로C<sub>1-3</sub>알콕시로부터 독립적으로 선택된다.
- [0125] 일부 구현예에서, A<sup>1</sup> 내지 A<sup>5</sup> 중 각각은 C-R<sup>a</sup>이다. 여전히 추가의 구현예에서, A<sup>3</sup>은 C-H가 아니다. 이의 일부 추가의 구현예에서, C-R<sup>a</sup> 중 1개 또는 2개는 C-R<sup>aa</sup>이고, 여기서 R<sup>aa</sup>는 H가 아니고, 나머지는 C-H이다. 여전히 추가의 구현예에서, R<sup>aa</sup>는 F, Cl, I, Me, 사이클로프로필, 디플루오로아제티디닐, OMe, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub> OCHF<sub>2</sub> 및 OCF<sub>3</sub>로부터 선택된다.
- [0126] 일부 구현예에서, 적어도 A<sup>3</sup>은 C-R<sup>aa</sup>이고, 이의 추가의 구현예에서, A<sup>3</sup>은 C-H가 아니다. 일부 추가의 구현예에서 A<sup>3</sup>은 C-R<sup>aa</sup>이고 A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>4</sup> 및 A<sup>5</sup>는 각각 C-H이다. 일부 구현예에서 A<sup>3</sup>은 C-R<sup>aa</sup>이고 A<sup>4</sup> 또는 A<sup>2</sup> 중 하나는 동일하거나 상이한 C-R<sup>aa</sup>이다. 여전히 추가의 구현예에서, 각각의 R<sup>aa</sup>는 F, Cl, I, Me, 사이클로프로필, 디플루오로아제티디닐, OMe, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub> OCHF<sub>2</sub> 및 OCF<sub>3</sub>로부터 독립적으로 선택된다.
- [0127] 일부 구현예에서, A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup>, A<sup>4</sup> 또는 A<sup>5</sup> 중 1개 또는 2개는 N일 수 있다. 일부 구현예에서, A<sup>5</sup> 또는 A<sup>1</sup>은 N이거나; A<sup>2</sup> 또는 A<sup>4</sup>는 N이거나; A<sup>1</sup> 및 A<sup>5</sup>는 둘 모두 N이거나; A<sup>2</sup> 및 A<sup>4</sup>는 둘 모두 N이거나; A<sup>1</sup> 및 A<sup>4</sup>, 또는 A<sup>2</sup> 및 A<sup>5</sup>는 둘 모두 N이거나; A<sup>1</sup> 및 A<sup>2</sup>, 또는 A<sup>4</sup> 및 A<sup>5</sup>는 둘 모두 N이다. 일부 이러한 구현예에서 A<sup>3</sup>은 C-R<sup>aa</sup>이다. 여전히 추가의 구현예에서, R<sup>aa</sup>는 F, Cl, I, Me, 사이클로프로필, 디플루오로아제티디닐, OMe, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub> OCHF<sub>2</sub> 및 OCF<sub>3</sub>로부터 선택된다.
- [0128] 일부 구현예에서 Q는 2, 3 또는 4개의 환 헤테로원자를 갖는 5-원의 헤테로방향족 환이고, 이 중 적어도 하나는 N이어야만 하고 나머지 헤테로원자는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되고 헤테로사이클릭 화학식 (a) 내지 (kk)로부터 선택되고, 이는 허용가능한 경우 그룹 Q<sup>a</sup>로 임의로 치환될 수 있다(여기서 #로 표시된 결합은 NH에 부착되고 \*로 표시된 결합은 A<sup>1</sup> 내지 A<sup>5</sup>로 정의된 아릴 환에 부착된다):



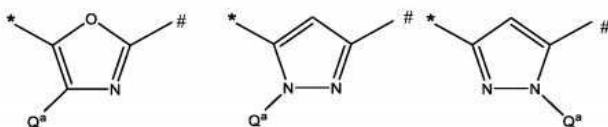
[0129]

[0130]

여기서 Q는 수소 원자를 지닌 탄소 또는 질소 환 원자를 함유하고(예컨대, (a), (b), (e), (f), (i), (j), (l), (m), (n), (o), (q), (r), (t), (u), (v), (w), (x), (y), (bb), (cc), (dd), (ee), (ff), (gg), (hh) 및 (ii)), 이러한 탄소 또는 질소 원자는 할로, 할로알킬 및 알킬로부터 선택된 그룹 Q<sup>a</sup>로 임의 치환될 수 있다(즉, 수소 원자가 대체된다). 예를 들면, Q<sup>a</sup>는 Cl, F, Br, I, C<sub>1-6</sub>알킬(예컨대, 메틸, 에틸, *n*- 및 *i*-프로필, *n*-, *sec*- 및 *t*-부틸, 펜틸, 헥실), 및 할로C<sub>1-6</sub>알킬(예컨대, (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>CF<sub>3</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>CCl<sub>3</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>CBr<sub>3</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>CHF<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>CHCl<sub>2</sub>, 및 (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>CHBr<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>F, (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>Cl, 및 (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>Br, 여기서 q는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이다)로부터 선택될 수 있다. 추가의 구현예에서, Q<sup>a</sup>는 Cl, F, Br, I, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, CBr<sub>3</sub>, 및 CCl<sub>3</sub>로부터 선택된다. 일부 구현예에서 상기 탄소 또는 질소 환 원자는 비치환된다. 다른 구현예에서, 상기 탄소 또는 질소 환 원자는 Q<sup>a</sup>로 치환된다.

[0131]

Q<sup>a</sup>로 치환된 탄소 또는 질소 환 원자를 갖는 Q의 일부 추가의 비-제한적인 예는 다음을 포함한다:

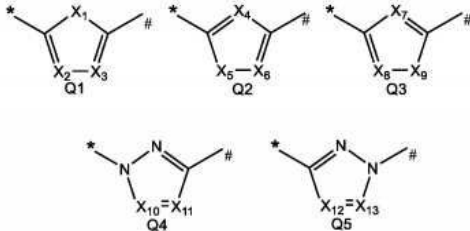


[0132]

[0133] 추가의 구현예는 Q<sup>a</sup>가 예를 들면 Cl, F, Br, I, C<sub>1-6</sub>알킬(예컨대, 메틸, 에틸, n- 및 i-프로필)인 경우를 포함한다. 일부 추가의 구현예에서 Q<sup>a</sup>는 메틸이다.

[0134] 일부 구현예에서, Q는 2 또는 3개의 환 헤테로원자를 갖는 5-원의 헤테로방향족 환이고, 이 중 적어도 하나는 N 이어야만 하고 나머지는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 탄소 또는 질소 환 원자는 상술한 바와 같이 임의로 치환될 수 있다.

[0135] 일부 구현예에서, Q는 Q<sub>1</sub>, Q<sub>2</sub>, Q<sub>3</sub>, Q<sub>4</sub> 또는 Q<sub>5</sub> 중 하나 이상으로부터 선택된다:



[0136]

[0137] 여기서

[0138] X<sub>1</sub>은 O, S 또는 NH이고 X<sub>2</sub> 및 X<sub>3</sub>은 독립적으로 CH 또는 N이고, 단 둘 다가 CH는 아니고(화학식 (a), (b), (e), (f), (k), (p), (s), (t) 및 (u));

[0139] X<sub>5</sub>은 O, S 또는 NH이고 X<sub>4</sub> 및 X<sub>6</sub>은 독립적으로 CH 또는 N이고, 단 둘 다가 CH가 아니고(화학식 (c), (g), (j), (f), (m), (o), (r), (cc), (ee) 및 (gg));

[0140] X<sub>9</sub>은 O, S 또는 NH이고 X<sub>7</sub> 및 X<sub>8</sub>은 독립적으로 CH 또는 N이고, 단 둘 다가 CH가 아니고(화학식 (d), (h), (i), (l), (n), (q), (bb), (dd) 및 (ff));

[0141] X<sub>10</sub> 내지 X<sub>13</sub>은 독립적으로 CH 또는 N이고(화학식 (v), (w), (x) 및 (y));

[0142] 여기서 Q는 비치환되거나 Q<sup>a</sup>로 치환될 수 있다.

[0143] 일부 구현예에서, Q는 3개의 환 헤테로원자를 갖는다(화학식 (c), (d), (g), (h), (k) (p), (s), (v), w), (jj) 및 (kk)). 이의 일부 예에서, Q는 2개의 환 질소 원자 및 하나의 환 산소 원자를 갖는다. 이의 다른 예에서, Q는 2개의 환 질소 원자 및 하나의 환 황 원자를 갖는다. 이의 다른 예에서, Q는 3개의 환 질소 원자를 갖는다.

[0144] 추가의 예에서, Q는 2개의 환 헤테로원자를 갖는다(화학식 (a), (b), (e), (f), (i) (j) (l), (m), (n), (o), (q), (r), (t), (u), (x), (y), (hh) 및 (ii)). 이의 일부 예에서, Q는 하나의 환 질소 원자 및 하나의 환 산소 원자를 갖는다. 이의 다른 예에서, Q는 하나의 환 질소 원자 및 하나의 환 황 원자를 갖는다. 이의 다른 예에서, Q는 2개의 환 질소 원자를 갖는다.

[0145] 다른 구현예에서, Q는 1 또는 2개의 질소 환 원자 및 하나의 환 산소 원자를 갖는다(화학식 (c), (d), (e), (f), (k) (l) (m), (n) 및 (o)).

[0146] 다른 구현예에서, Q는 1 또는 2개의 질소 환 원자 및 하나의 환 황 원자를 갖는다(화학식 (a), (b), (g), (h), (i) (j) (p), (q) 및 (r)).

[0147] 다른 구현예에서, Q는 2 또는 3 또는 4개의 질소 환 원자를 갖고 0 또는 S 환 원자를 갖지 않는다(화학식 (s), (t), (u), (v), (w), (x), (y), (z), (aa), (bb), (cc), (dd), (ee), (ff), (gg) (hh), (ii), (jj) 및 (kk)).

[0148] 일부 구현예에서, Q는 (c), (d), (f), (g), (h), (i), (j), (k) 및 (p)로부터 선택된다.

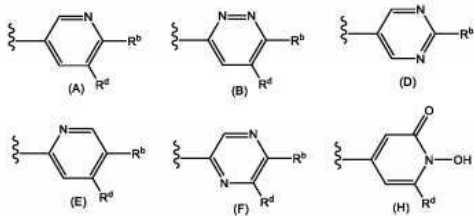
[0149] 일부 구현예에서, Q는 (c), (d), (f), (h), (i), (j), (k) 및 (p)로부터 선택된다.

[0150] 일부 구현예에서, Q는 (c), (d), (f), (i), (j), (k) 및 (p)로부터 선택된다.

[0151] 일부 구현예에서, Q는 옥사디아졸릴 그룹(화학식 (c), (d) 및 (k))이다.

[0152] 일부 구현예에서, Q는 (d), (f), (i), (k), (l), (n), (v), (y), (ee), (ff) (hh) 및 (kk)로부터 선택된다. 일부 추가의 구현예에서, Q는 (f) 및 (k)로부터 선택된다.

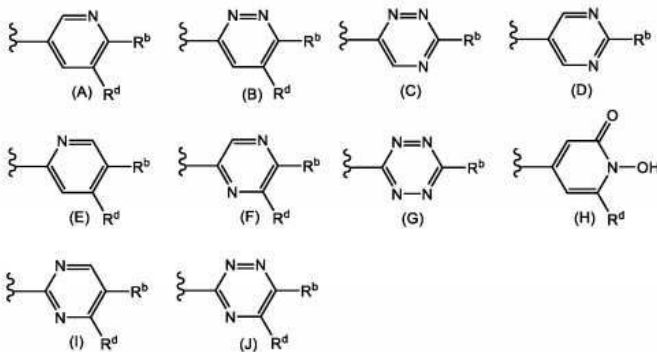
[0153] 일부 구현예에서, 예를 들면, Q가 (f), (i), (k) (n) 및 (v)로부터 선택되는, 상술한 바와 같은 Q의 임의의 하나의 구현예, 및 예를 들면, 환 탄소 또는 질소 원자가 Q<sup>a</sup>로 임의 치환된 경우 W는 1 또는 2개의 질소 환 원자를 함유한다. 일부 구현예에서, W는 C-R<sup>b</sup>에 대해 오르토- 위치에서 적어도 1개의 질소 환 원자를 함유하는데, 즉, 화학식 (A), (B), (C), (D), (F), (G), 또는 (J)를 갖는다. 임의의 하나의 이러한 구현예의 추가의 예에서, R<sup>d</sup>는 H, OH, C, Br, F, I, CH<sub>3</sub> 또는 OCH<sub>3</sub>이다. 일부 추가의 구현예에서, W는 다음으로부터 선택되고:



[0154]

[0155] R<sup>d</sup>는 H, OH, F, I, Cl, Br, CH<sub>3</sub> 또는 OCH<sub>3</sub>이다. R<sup>b</sup>는 K-NR<sup>c</sup>-Y, 또는 이의 호변이성체일 수 있다.

[0156] 일부 구현예, 예를 들면, Q가 (f), (i), (k) (n) 및 (v)로부터 선택된 경우와 같이, 상술한 바와 같은 Q의 임의의 하나의 구현예, 및 예를 들면, 환 탄소 또는 질소 원자가 Q<sup>a</sup>로 임의 치환된 경우, W는 다음으로부터 선택된 6-원의 N-함유 헤테로사이클(방향족 또는 비-방향족)이다:



[0157]

[0158] 여기서

[0159] R<sup>d</sup>는 H, OH, F, CL, I, Br, CH<sub>3</sub> 또는 OCH<sub>3</sub>이고; R<sup>b</sup>는 -K-NR<sup>c</sup>-Y, 또는 이의 호변이성체이다.

[0160] 일부 구현예, 예를 들면, 상술한 구현예 중 임의의 하나에서, R<sup>b</sup>는 -K-NR<sup>c</sup>-Y, 또는 이의 호변이성체이고, 여기서:

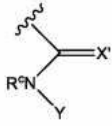
[0161] K는 SO<sub>2</sub>, C(=O), C(=NH), 또는 NHC(=O)이고,

[0162] R<sup>c</sup>는 H, C<sub>1-6</sub>알킬(예컨대, C<sub>1-3</sub>알킬, 예를 들면, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 또는 (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 또는 하이드록시C<sub>1-6</sub>알킬(예컨대, 하이드록시C<sub>1-3</sub>알킬; 예를 들면, -(CH<sub>2</sub>)OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH, -CH(OH)CH<sub>2</sub>OH, CH(OH)CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OH, -CH(OH)(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>OH, -(CH(OH))<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 및 -(CH(OH))<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH)이고;

[0163] Y는 OH, NH<sub>2</sub>, NHC<sub>1-6</sub>알킬, NHC(=O)H, NH(C(=O))C<sub>1-6</sub>알킬, 하이드록시C<sub>1-6</sub>알킬(예컨대, 하이드록시C<sub>1-3</sub>알킬; 예를 들면, -(CH<sub>2</sub>)OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH, -CH(OH)CH<sub>2</sub>OH, CH(OH)CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OH, -CH(OH)(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>OH, -(CH(OH))<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 및 -(CH(OH))<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH); 또는 (SC<sub>1-6</sub>알킬)C<sub>1-6</sub>알킬(예컨대, (SC<sub>1-3</sub>알킬)C<sub>1-3</sub>알킬, 예를 들면,

$-(CH_2)SCH_3$ ,  $-(CH_2)_2SCH_3$ ,  $-CH(SCH_3)CH_2SCH_3$ ,  $CH(SCH_3)CH_3$ ,  $-(CH_2)_3SCH_3$ ,  $-CH(SCH_3)(CH_2)_2SCH_3$ ,  $-CH_2CH(SCH_3)CH_2SCH_3$ ,  $-(CH(SCH_3))_2CH_3$  및  $-(CH(SCH_3))_2CH_2SCH_3$ 이다.

[0164] 일부 구현예에서  $R^b$ 는 다음과 같거나:



[0165] ,

[0166] 여기서

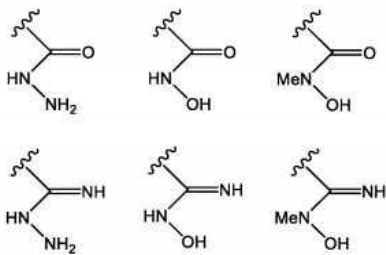
[0167]  $X'$ 는 O 또는 NH이고,

[0168]  $R^c$ 는 H 또는  $C_{1-6}$ 알킬; 또는 하이드록시 $C_{1-6}$ 알킬이고;

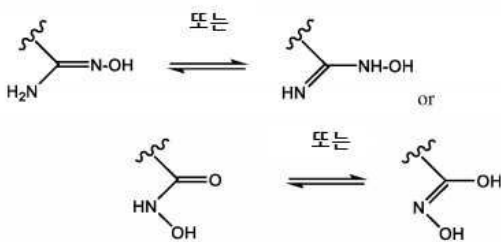
[0169]  $Y$ 는 OH 또는  $NH_2$ 이다.

[0170] 또는  $W$ 는 화학식 (H)의 것이다.

[0171] 여전히 추가의 구현예에서,  $R^b$ 는:



[0172] 또는 이의 호변이성체로부터 선택된다. 예로서, 일부 추가의 구현예에서,  $R^b$ 는



[0173] 중 어느 하나일 수 있다.

[0174] 아미딘 그룹은 실질적으로 순수한(예컨대, >90%, 또는 95% 또는 99%) *E*- 또는 *Z*-이성체로 존재할 수 있거나, *E*- 및 *Z*-이성체의 혼합물일 수 있다.

[0175] 일부 추가의 구현예에서,  $Q$ 는 화학식 (f) 또는 (k)이고,  $R^b$ 는  $-C(=X')-NR^c-Y$ 이고, 여기서  $X'$ 는 O 또는 NH이고,  $R^c$ 는 H 또는 Me이고,  $Y$ 는 OH 또는  $NH_2$ 이다.

[0176] 일부 구현예에서,  $W$ 는 모이어티(moiety)  $C(=O)-N-OH$ 를 포함하고, 예컨대,  $W$ 는 화학식 (H)를 갖거나 여기서  $R^b$ 는  $C(=O)-NR'-OH$ , 또는  $NHC(=O)-NR'-OH$ (여기서,  $R'$ 는 H,  $C_{1-6}$ 알킬 또는 하이드록시 $C_{1-6}$ 알킬이다)를 포함한다. 여전히 추가의 구현예에서,  $R^d$ 는 H, OH, F, Cl, I, Br,  $CH_3$  또는  $OCH_3$ 이다.

[0177] 일부 구현예에서,  $R^b$ 는 OH이고  $W$ 는 (E) 또는 (I)이다.  $R^d$ 는 H, OH, F, Cl, Br, I,  $C_1$ 알킬,  $C_2$ 알킬,  $C_3$ 알킬,  $C_4$ 알킬,  $C_5$ 알킬,  $C_6$ 알킬,  $C_1$ 알콕시,  $C_2$ 알콕시,  $C_3$ 알콕시,  $C_4$ 알콕시,  $C_5$ 알콕시,  $C_6$ 알콕시로부터 선택될 수 있다. 일부

추가구현예에서, R<sup>d</sup>는 H, OH, F, Cl, Br, I, CH<sub>3</sub> 또는 OCH<sub>3</sub>이다.

[0178] 일부 구현예에서, R<sup>b</sup>는 K-NR<sup>c</sup>-Y, 또는 이의 호변이성체이거나, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NH-OH이다. 추가구현예에서, NHR<sup>c</sup>는 NH<sub>2</sub>, NHC<sub>1-3</sub>알킬, NHC(=O)H, NH(C(=O)C<sub>1-3</sub>알킬)이다. R<sup>d</sup>는 H, OH, F, Cl, Br, I, C<sub>1</sub>알킬, C<sub>2</sub>알킬, C<sub>3</sub>알킬, C<sub>4</sub>알킬, C<sub>5</sub>알킬, C<sub>6</sub>알킬, C<sub>1</sub>알콕시, C<sub>2</sub>알콕시, C<sub>3</sub>알콕시, C<sub>4</sub>알콕시, C<sub>5</sub>알콕시, C<sub>6</sub>알콕시로부터 선택될 수 있다. 일부 추가구현예에서, R<sup>d</sup>는 H, OH, F, Cl, Br, I, CH<sub>3</sub> 또는 OCH<sub>3</sub>이다.

[0179] 일부 구현예에서, R<sup>b</sup>는 K-NR<sup>c</sup>-Y, 또는 이의 호변이성체이거나, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NH-OH이고, W는 (A), (B), (C), (D), (F), (G), (H), (J) 중 하나이다. 추가구현예에서, NHR<sup>c</sup>는 NH<sub>2</sub>, NHC<sub>1-3</sub>알킬, NHC(=O)H, NH(C(=O)C<sub>1-3</sub>알킬)이다. R<sup>d</sup>는 H, OH, F, Cl, Br, I, C<sub>1</sub>알킬, C<sub>2</sub>알킬, C<sub>3</sub>알킬, C<sub>4</sub>알킬, C<sub>5</sub>알킬, C<sub>6</sub>알킬, C<sub>1</sub>알콕시, C<sub>2</sub>알콕시, C<sub>3</sub>알콕시, C<sub>4</sub>알콕시, C<sub>5</sub>알콕시, C<sub>6</sub>알콕시로부터 선택될 수 있다. 일부 추가구현예에서, R<sup>d</sup>는 H, OH, F, Cl, Br, I, CH<sub>3</sub> 또는 OCH<sub>3</sub>이다.

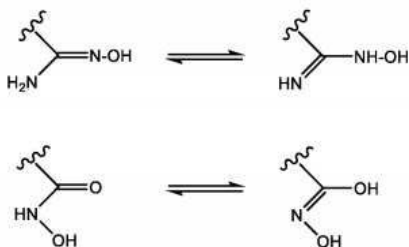
[0180] 일부 구현예, 예를 들면, 상술한 바와 같은 Q의 일부 구현예, 및 예를 들면, 환 탄소 또는 질소 원자가 Q<sup>a</sup>로 임의 치환된 경우, W는 (E) 또는 (I)이고 R<sup>b</sup>는 OH이다. 이의 여전히 추가구현예에서, R<sup>d</sup>는 H, OH, F, Cl, I, Br, CH<sub>3</sub> 또는 OCH<sub>3</sub>이다.

[0181] 일부 구현예에서, W가 화학식(I)인 경우, R<sup>b</sup>는 -(C=O)-NH-OH가 아니다.

[0182] 본 개시내용은 또한 화학식 (I'')의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 용매화물을 제공하고, 여기서 화학식 (I')의 R<sup>b</sup> 및 R<sup>d</sup>는 뒤바뀐다.

[0183] 다른 양태에서, 화학식 (I')의 화합물, 및 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 용매화물 및 화학식 (I'')의 화합물, 및 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 용매화물을 포함하는 화학식 (IA)의 화합물이 제공되고, 여기서, 화학식 (I')의 R<sup>b</sup> 및 R<sup>d</sup>는 뒤바뀐다. (I')에 대해 기술된 구현예 중 어느 하나는 (II')에 적용된다. 일부 구현예에서, W는 OH 그룹을 지니는 환 탄소에 인접하거나 이에 대하여 오르토인 N 환 원자를 함유하지 않는다.

[0184] 특정 조건, 예컨대, 용매, 염 형태, pH 등 하에서, 호변이성화(tautomerism)될 수 있는 화합물의 경우, 하나의 호변이성체는 다른 것보다 바람직한 형태일 수 있지만 조건 하의 이러한 변화는 다른 호변이성체의 형성을 야기할 수 있다. 적절한 경우, 화학식 (I')의 호변이성체의 경우, 예를 들어, 특정의 R<sup>b</sup> 그룹이 존재할 수 있고 본원의 개시내용에 의해 또한 포함됨이 이해될 것이다. 달리 정의되지 않는 한, 하나의 호변이성체 형태로 나타난 화합물은 다른 호변이성체 형태의 개시내용이다. 일부 예시적인 호변이성체성 R<sup>b</sup> 그룹은 다음을 포함한다:



[0185]

[0186] 호변이성체는 적절하게는 실질적으로 순수한(예컨대, > 90%, 또는 95% 또는 99%) E- 또는 Z- 이성체 또는 이성체의 혼합물로서 E- 및 Z-형태로 존재할 수 있는 것으로 인식될 것이다.

[0187] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 화합물은 실시예 1 내지 120에 개시되거나 기술된 화합물로 나타난 바와 같은 임의의 A<sup>1</sup> 내지 A<sup>5</sup>, R<sup>a</sup>, R<sup>aa</sup>, Q, W, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup> 및 R<sup>e</sup> 중 임의의 하나 이상을 갖는다. 따라서, 예를 들면, 화합물 1 내지 120 중 어느 하나에 나타난 바와 같은, A<sup>1</sup> 내지 A<sup>5</sup> 및 Q, A<sup>1</sup> 내지 A<sup>5</sup> 및 W, Q 및 W, R<sup>b</sup> 및 W의 임의의 조

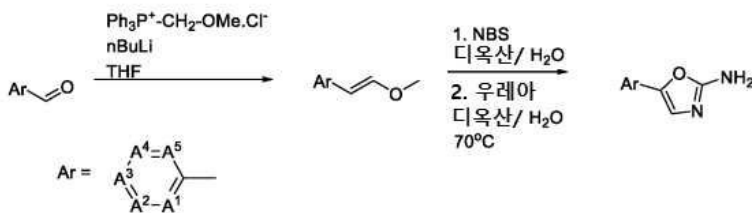
합을 갖는 화합물이 본원에 명쾌하게 개시되어 있다.

[0188] 본 개시내용의 특징의 화합물은 비대칭 중심을 지니므로 하나 이상의 입체이성체 형태, 예를 들면, 거울상이성체 및 부분입체이성체로 존재할 수 있음이 또한 인식될 것이다. 따라서, 본 발명은 광학적으로 활성인 화합물 및 하나 이상의 비대칭 중심에서 실질적으로 순수한 이성체인 화합물, 예컨대, 약 90% ee 이상, 예를 들면, 약 95% 또는 97% ee 이상 또는 99% ee 이상을 갖는 거울상이성체 뿐만 아니라, 이의 라세미 혼합물(racemic mixture)을 포함하는 혼합물, 예를 들면, 이의 라세미 혼합물에 관한 것이다. 이러한 이성체는 비대칭 합성에 의해, 예를 들면, 키랄 중간체를 사용하여 제조할 수 있거나, 시약, 효소, 또는 혼합물은 통상의 방법, 예를 들면, 크로마토그래피, 재결정, 또는 용해제(resolving agent)의 사용에 의해 분해될 수 있다.

[0189] 일부 구현예에서, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup> 및 R<sup>e</sup> 중 적어도 하나는 적어도 하나의 키랄 중심을 지닌다. 추가의 이러한 구현예에서, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup> 및 R<sup>c</sup> 중 하나에서, R<sup>d</sup> 및 R<sup>e</sup>는 키랄 중심을 지닌다. 일부 구현예에서, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup> 또는 R<sup>e</sup> 중 하나는 하나의 키랄 중심을 가지고 화합물은 거울상이성체의 혼합물, 예컨대, 라세미 혼합물로서 존재하거나, 화합물은 실질적으로 거울상이성체적으로 순수한, 즉, 실질적으로 R- 또는 S-형태로 존재한다. 하나의 예는 R<sup>b</sup>가 -CH<sub>2</sub>C<sup>\*</sup>H(OH)CH<sub>2</sub>OH인 것이고, 여기서 C<sup>\*</sup>는 키랄 중심이다. R<sup>b</sup> = -CH<sub>2</sub>C<sup>\*</sup>H(OH)CH<sub>2</sub>OH를 지닌 화합물은 거울상이성체의 혼합물(예컨대, 라세미 혼합물)로서 존재할 수 있거나 실질적으로 거울상이성체적으로 순수한 R- 또는 S-형태로 존재할 수 있다.

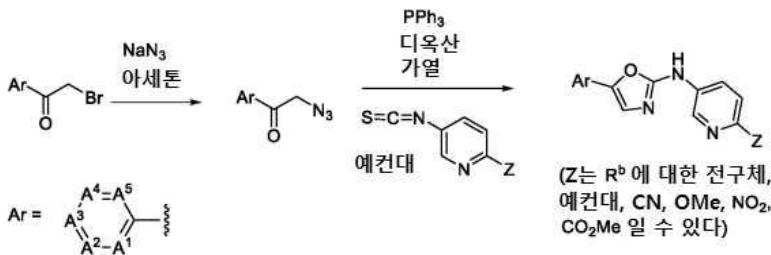
[0190] 본 개시내용의 화합물은 임의의 적합한 방법을 사용하여 제조할 수 있다. 실시예 단락은 통상의 기술 및 지식을 사용하여, 예를 들면, 출발 물질 및 시약, 용매 등을 변화시킴으로써, 및 당해 분야에 공지된 바와 같은 헤테로사이클의 제조 방법(참고: 예를 들면, Aurelio, L., *et al*, *J. Med. Chem.*, 2016, 59, 965-984; Sharma, S., *Sulfur Reports*, 1989, 8, 327-469)에 의해, 본 개시내용의 화합물의 제조에 대해 추가로 추론될 수 있는 다수의 방법을 설정하고 있다. 일부 비-제한적인 구현예에서, 화합물은 R<sup>a</sup>-치환된 페닐 및 Q 모이어티(또는 이의 전구체(들)를 포함하는 전구체를 적절한 W 모이어티 또는 이의 전구체와 커플링시킴으로써 제조할 수 있다. 다른 비-제한적인 구현예에서, 화합물은 R<sup>a</sup>-치환된 페닐 및 W 모이어티(또는 이의 전구체(들)를 포함하는 전구체 화합물의 내부 폐환(Q' 모이어티를 생산하기 위해)에 의해 제조할 수 있다. 본원에 사용된 바와 같은, "전구체"는 하나 이상의 화학적 변형(transformation) 및/또는 커플링에 의해 목적인 화합물 또는 모이어티로 전환될 수 있는 화학적 실체 또는 모이어티를 포함한다. 화학식 (I') 및/또는 이에 대한 전구체의 다양한 화합물의 제조를 위한 일부 예시적으로 일반화된 반응식은 하기 반응식 A 내지 V에 설정되어 있다.

[0191] [반응식 A]



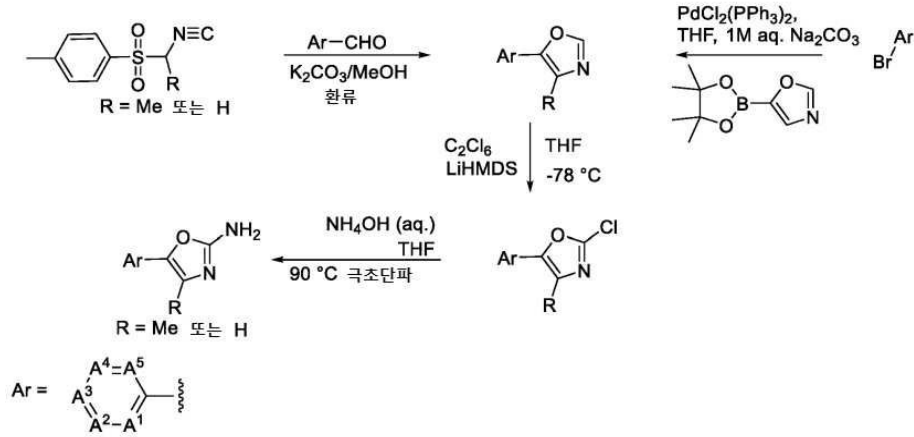
[0192]

[0193] [반응식 B]



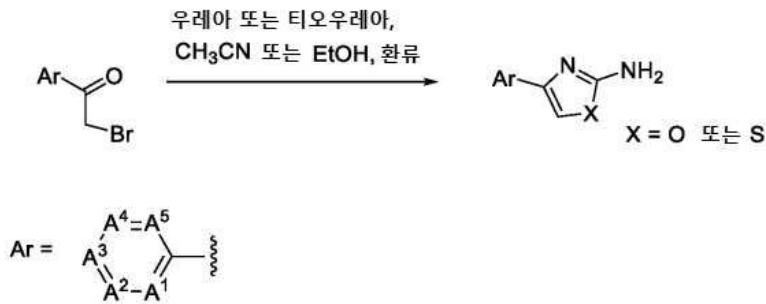
[0194]

[0195] [반응식 C]



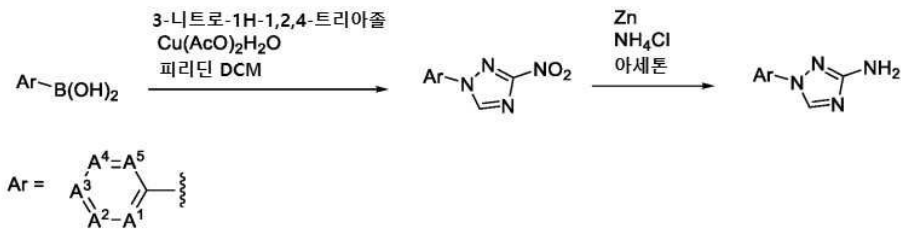
[0196]

[0197] [반응식 D]



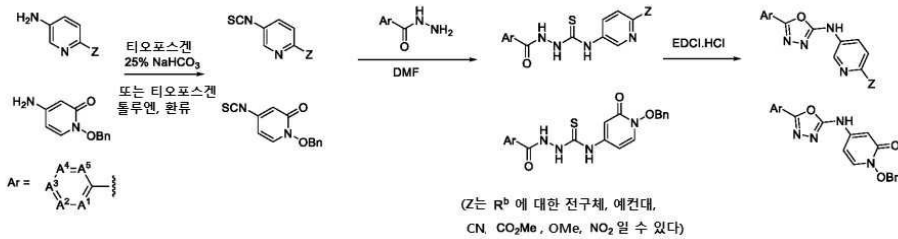
[0198]

[0199] [반응식 E]



[0200]

[0201] [반응식 F]



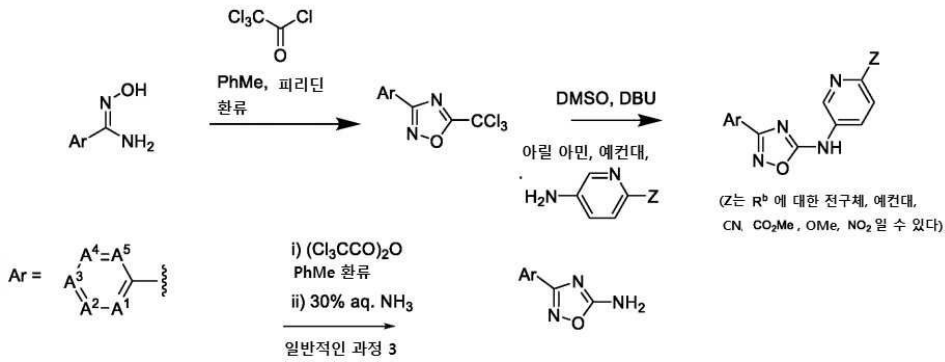
[0202]

[0203] [반응식 G]



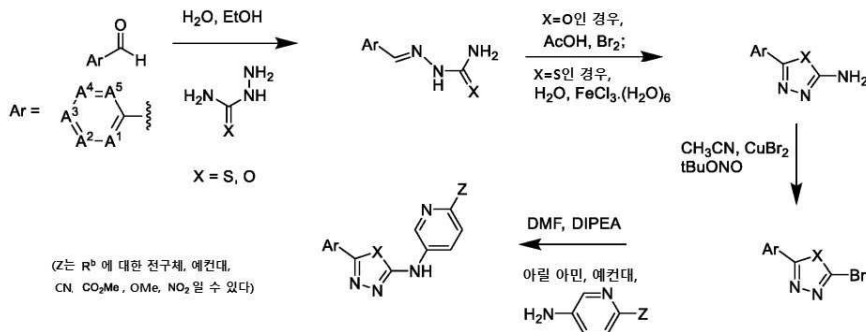
[0204]

[0205] [반응식 H]



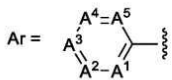
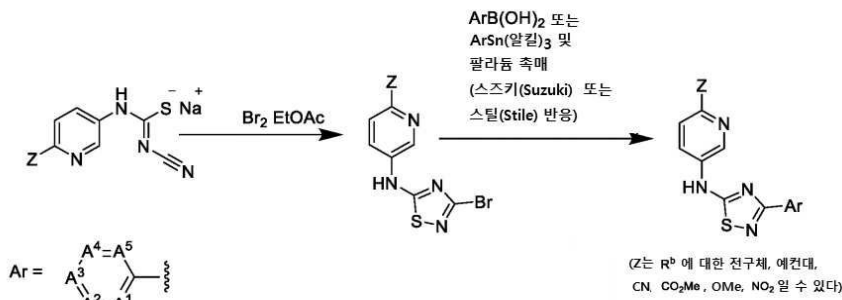
[0206]

[0207] [반응식 I]



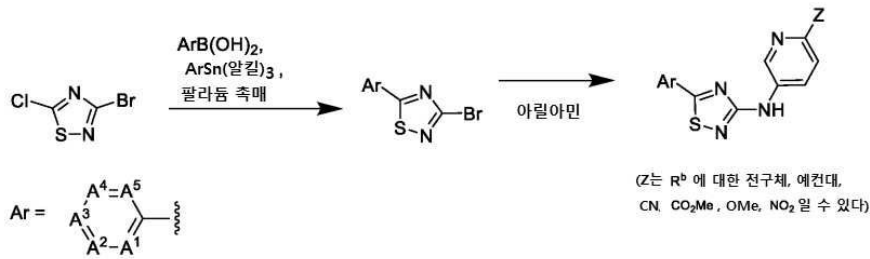
[0208]

[0209] [반응식 J]



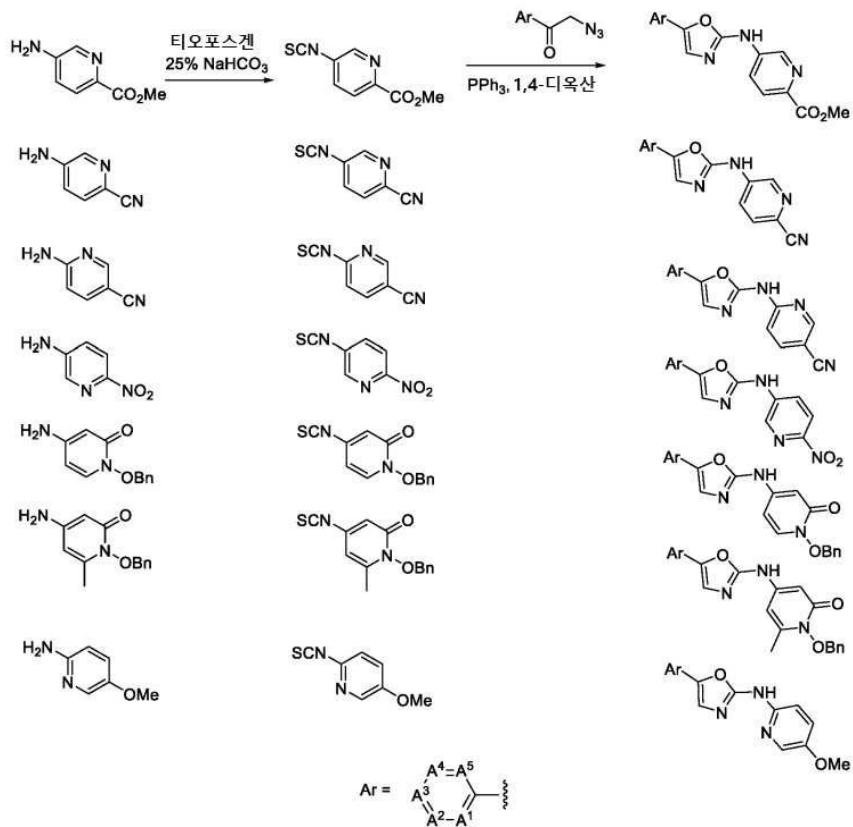
[0210]

[0211] [반응식 K]



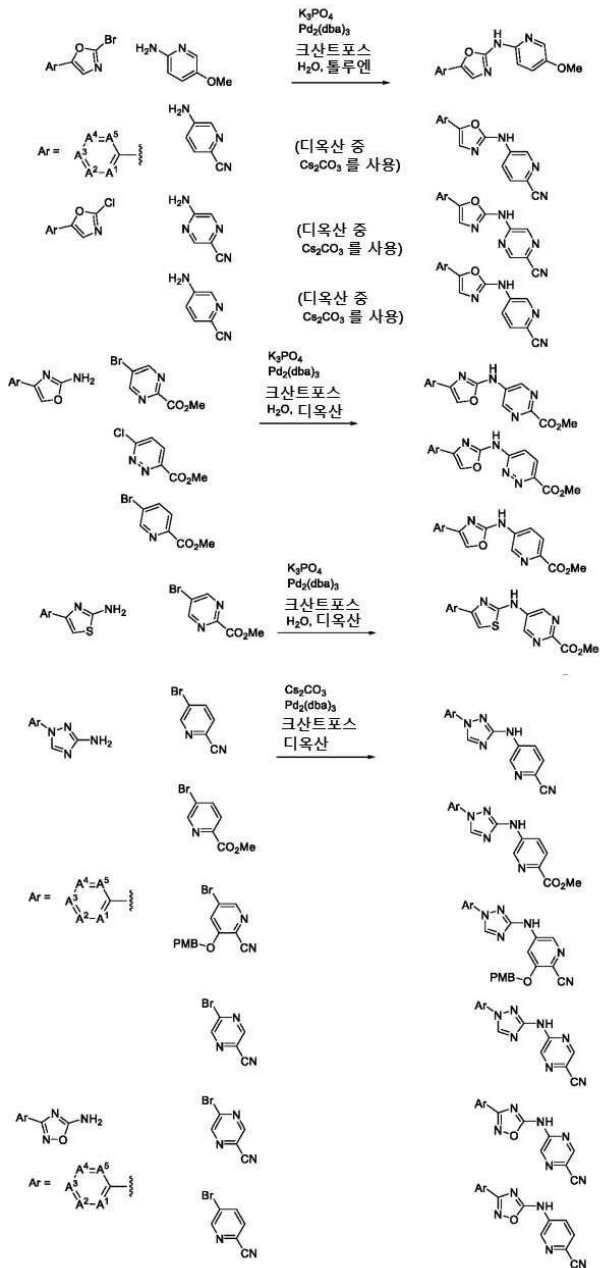
[0212]

[0213] [반응식 L]

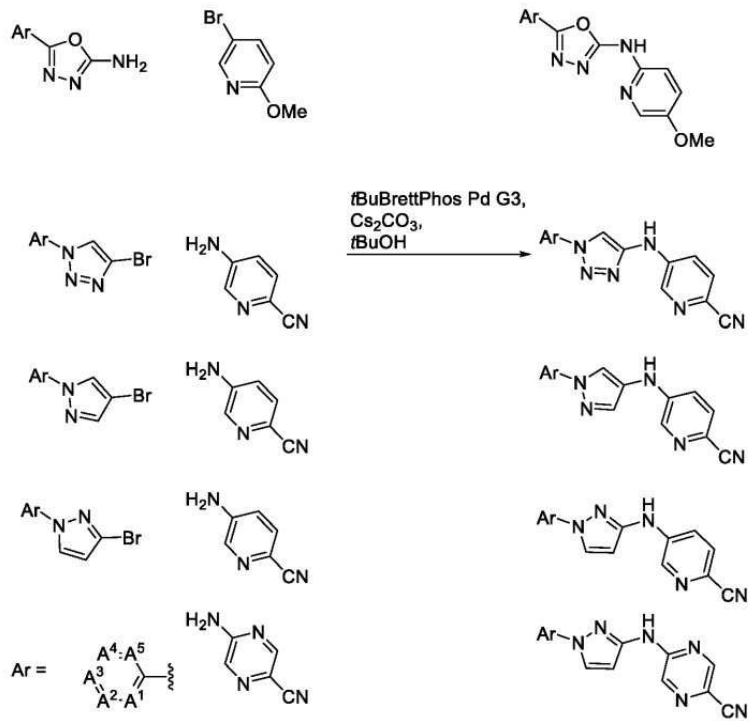


[0214]

[0215] [반응식 M]

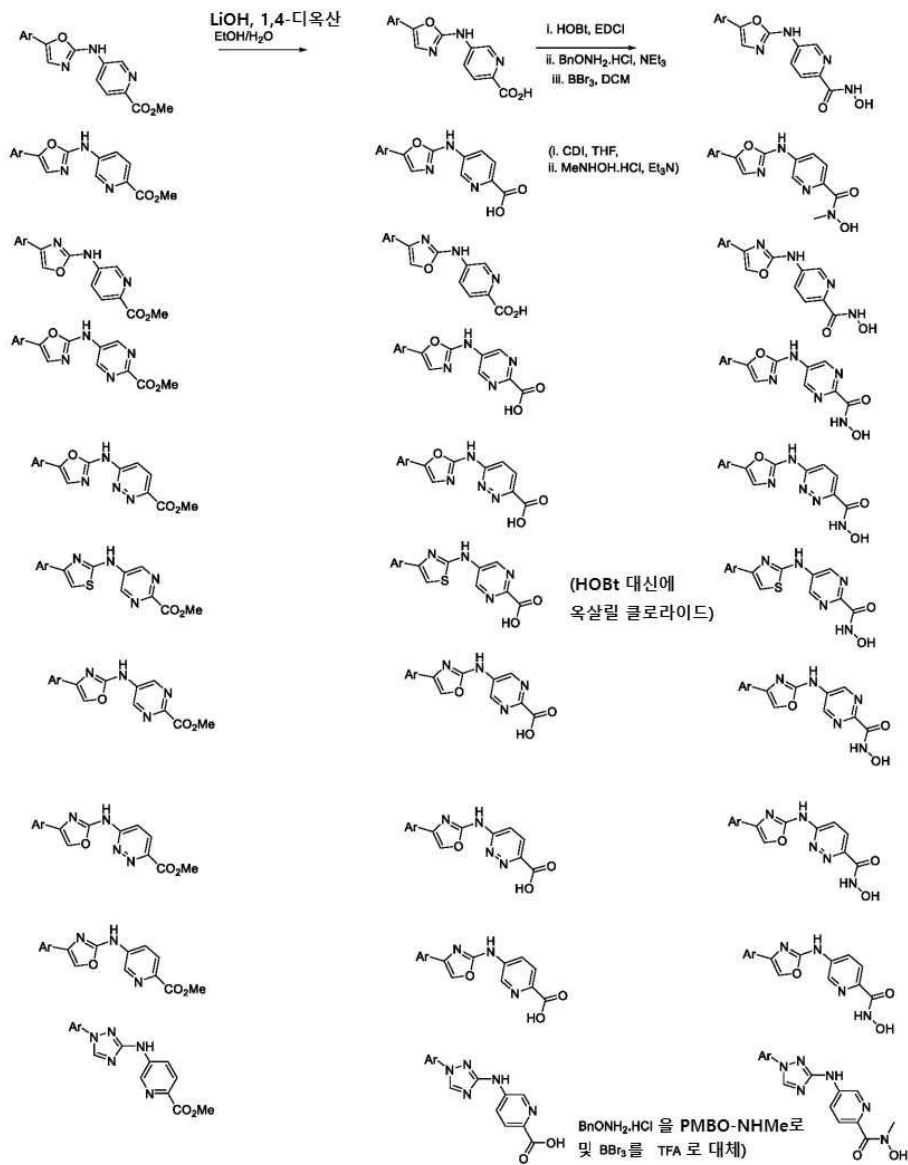


[0216]

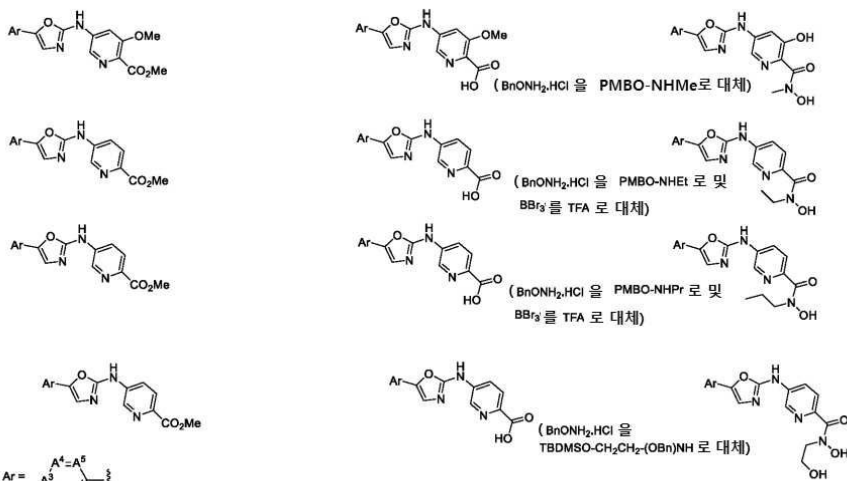


[0217]

[0218] [반응식 N]



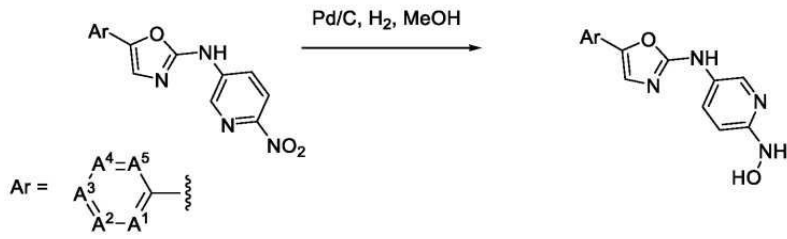
[0219]



[0220]

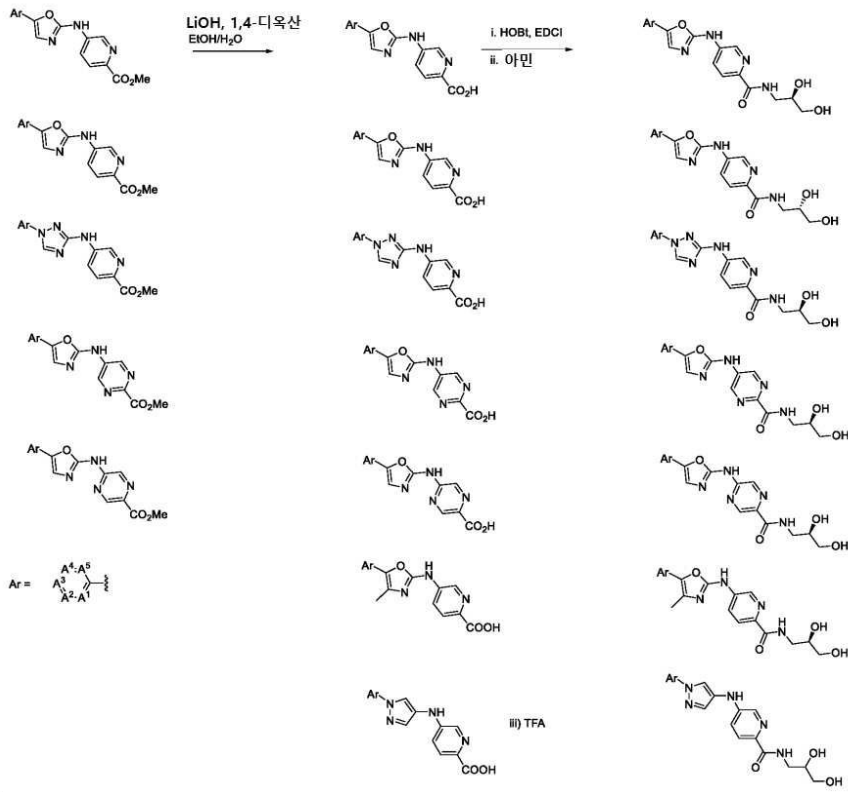


[0221] [반응식 O]



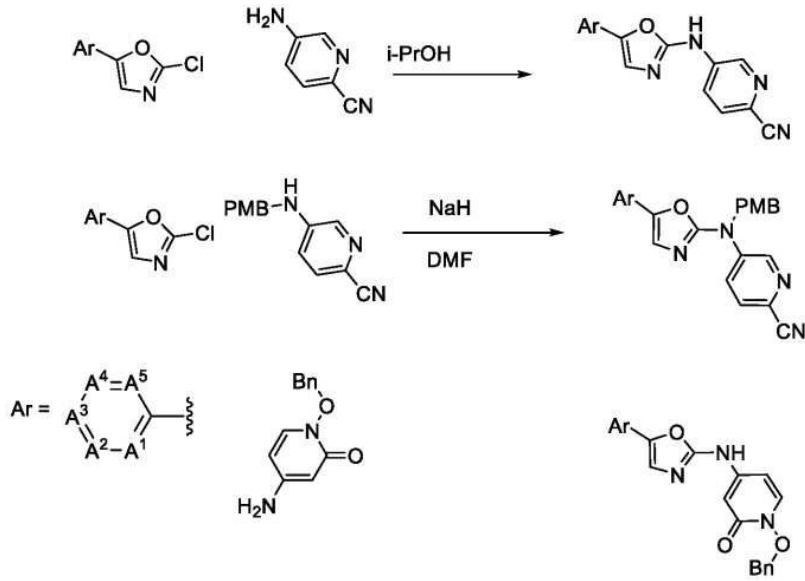
[0222] .

[0223] [반응식 P]



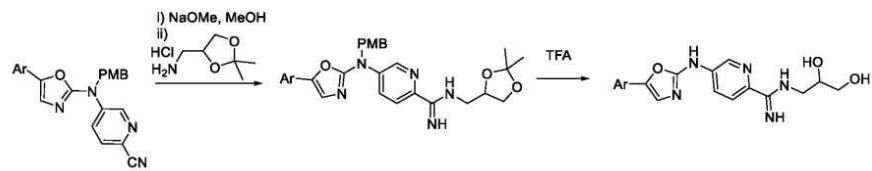
[0224] .

[0225] [반응식 Q]



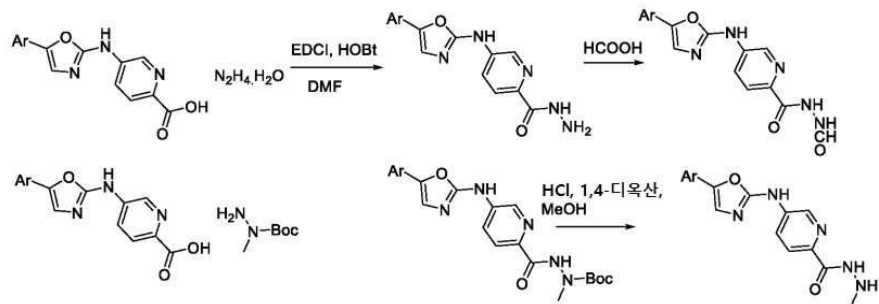
[0226]

[0227] [반응식 R]



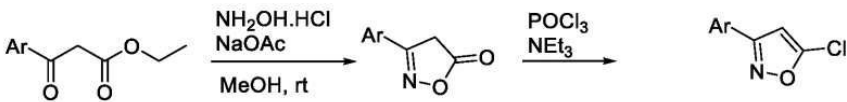
[0228]

[0229] [반응식 S]



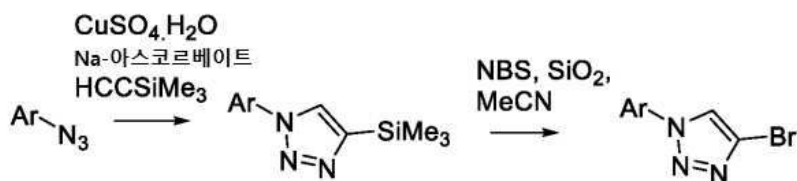
[0230]

[0231] [반응식 T]



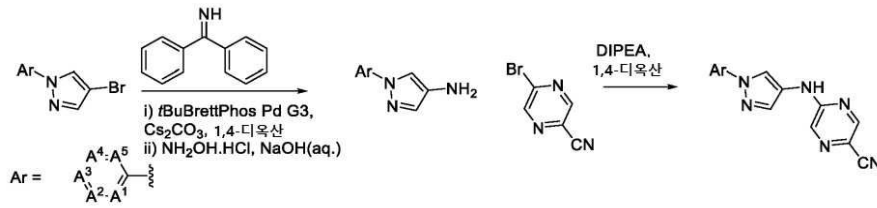
[0232]

[0233] [반응식 U]



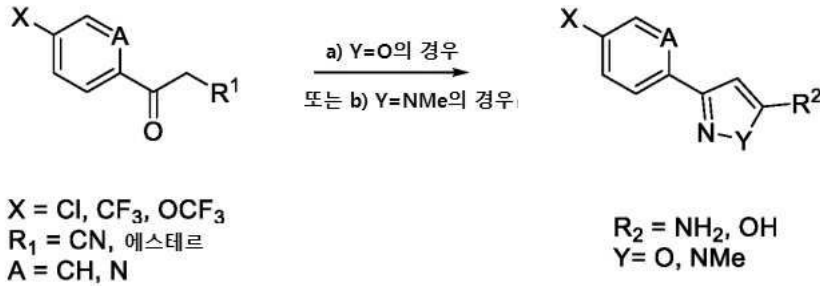
[0234]

[0235] [반응식 V]



[0236]

[0237] [반응식 W]



a) NH<sub>2</sub>OH·HCl, NaOAc, MeOH, 실온에서 2시간 내지 밤새

b) MeNHNH<sub>2</sub>·HCl, Et<sub>3</sub>N, EtOH, 환류 18시간

[0238]

[0239] 본 개시내용의 화합물의 제조 공정 동안에, 시작된 반응 또는 변형 조건에 대해 반응성이거나 민감할 수 있는 특성의 작용 그룹을 보호하는 것이 필요하거나 바람직할 수 있음이 인식될 것이다. 이러한 그룹의 예는 OH(디올 포함), NH<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>H, SH 및 C=O일 수 있다. 이러한 작용 그룹에 적합한 보호 그룹은 당해 분야에 공지되어 있고 표준 실시예에 따라서 사용될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "보호 그룹"은 특정 조건 하에서 불활성인 특수한 작용 그룹이 일시적으로 되도록 하는 도입된 작용기(functionality)를 지칭한다. 이러한 보호 그룹 및 이의 확립 및 적절한 단계에서 후속적인 제거 방법은 문헌: *Protective Groups in Organic Chemistry*, 3<sup>rd</sup> Edition, T.W.Greene and P. G. Wutz, John Wiley and Sons, 1999에 기술되어 있으며, 이의 전체 내용은 본원에 참고로 포함된다. 보호된 그룹의 예시적인 형태는 다음을 포함한다:

[0240] 아미노(NH<sub>2</sub>)의 경우 - 카바메이트(예를 들면, Cbz, Boc, Fmoc), 벤질아민, 아세트아미드(예컨대, 아세트아미드, 트리플루오로아세트아미드);

[0241] 카보닐의 경우 - 아세탈, 케탈, 디옥산, 디티안, 및 하이드라존;

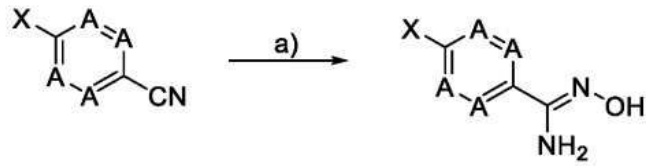
[0242] 하이드록시의 경우 - 에테르(예컨대, 알킬 에테르, 알콕실알킬 에테르, 알릴 에테르, 실릴 에테르, 벤질 에테르, 예를 들면, *p*-메톡시벤질, 테트라하이드로피라닐 에테르), 카복실산 에스테르, 아세탈(예컨대, 아세토니드 및 벤질리텐 아세탈);

[0243] 티오(SH)의 경우 -에테르(예컨대, 알킬 에테르, 벤질 에테르), 에스테르; 및

[0244] CO<sub>2</sub>H의 경우 - 에스테르(예컨대, 알킬 에스테르, 벤질 에스테르).

[0245] 본 개시내용의 화합물의 제조를 위한 추가의 일반적인 과정 및/또는 이에 대한 전구체는 하기 설정된다.

[0246] 일반적인 과정 1: 아미드옥심에 대한 일반적인 과정 (반응식 GP 1)



X = Cl, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>-N-, 등.  
A = CH, N

[0247]

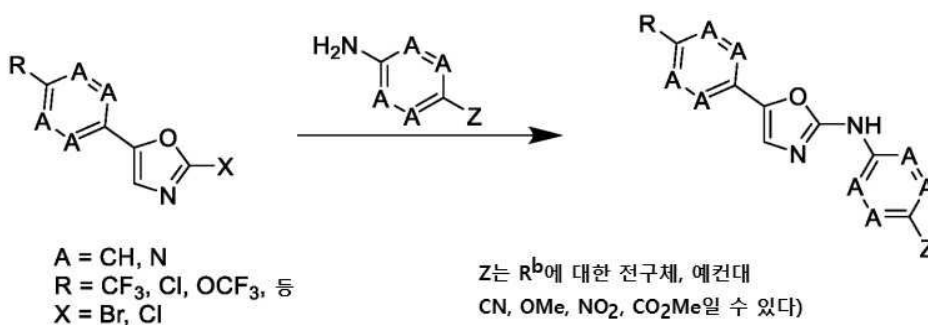
[0248] 반응식 GP 1: a) 방법 1) aq. NH<sub>2</sub>OH (50%), EtOH, 실온-환류, 1 내지 8 시간; 방법 2) NH<sub>2</sub>OH · HCl, Et<sub>3</sub>N, 무수 MeOH 또는 EtOH, 환류, 1 내지 16시간; 방법 3) NH<sub>2</sub>OH · HCl, Et<sub>3</sub>N, 무수 MeOH, 환류, 1 내지 3시간. (대안적인 후처리)

[0249] 방법 1: NH<sub>2</sub>OH(aq. 50%, 1.05 equiv.)를 EtOH 중 니트릴(1.0 equiv.)의 용액에 실온에서 적가하고 혼합물을 당해 온도에서 1시간 동안 교반하거나 8시간 동안 환류시켰다. 용매를 진공하에 제거함으로써 표제의 아미드옥심을 백색 고체로서 정량적 수율로 수득하였다.

[0250] 방법 2: NH<sub>2</sub>OH · HCl(3-8 eq.) 및 Et<sub>3</sub>N(3-8 eq.)를 무수 MeOH 또는 EtOH 중 니트릴의 현탁액에 가하였다. 혼합물을 환류에서 1 내지 16시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 휘발물을 제거하고 고체를 물 속에 현탁시키고 여과로 수집한 다음 웰(well)을 H<sub>2</sub>O로 세척하였다. 고체를 Et<sub>2</sub>O 및 DCM로 세척하고 건조시켜 표제 화합물을 제공하였다. 필요한 경우, 화합물을 제조 HPLC로 추가로 정제할 수 있다.

[0251] 방법 3: NH<sub>2</sub>OH · HCl(3-8 eq.) 및 Et<sub>3</sub>N(3-8 eq.)을 무수 MeOH 중 니트릴의 현탁액에 가하였다. 혼합물을 환류에서 1 내지 3시간 동안 교반하였다. LCMS 또는 TLC는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 반응물을 실온으로 냉각시키고 침전된 고체를 여과로 수집한 다음 웰을 H<sub>2</sub>O로 세척하였다. 고체가 실온에서 형성되지 않는 경우, 반응물을 물로 희석(적어도 3배, MeOH 용적)한 다음 여과하여 침전을 유도하였다. 고체를 Et<sub>2</sub>O로 세척하고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 나타낸 바와 같이, 이후 건조시켜 표제 화합물을 제공하였다. 필요한 경우, 화합물을 제조(preparative) HPLC로 추가로 정제할 수 있다.

[0252] 일반적인 과정 2: 친핵성 치환 (반응식 GP 2)



[0253]

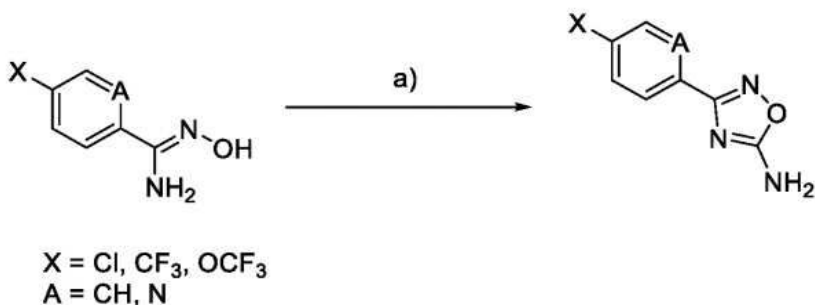
[0254] 반응식 GP 2: 방법 1) 아릴아민, 2-프로판올, 환류, 16시간; 방법 2) 아민, NaH(광 오일(mineral oil) 중 60% 분산액), 실온, 16시간.

[0255] 방법 1: 무수 2-프로판올 중 옥사졸 클로라이드 또는 브로마이드(1.0 eq.) 및 방향족 아민 또는 헤테로방향족 아민(1.5 내지 2.0 eq.)의 혼합물을 환류에서 16시간 동안 교반하였다. 냉각 시, 반응 혼합물을 진공 속에서 농축시켰다. 수득되는 조 물질(crude)을 H<sub>2</sub>O 속에 현탁시키고, 여과하고 Et<sub>2</sub>O로 세척하였다. 필요한 경우, 여과된 고체를 역-상 크로마토그래피(H<sub>2</sub>O, MeCN 10 내지 100%)로 정제하여 목적인 생성물을 수득하였다.

[0256] 방법 2: NaH(1.5-3.0 equiv., 광 오일 중 60% 분산액)을 DMF 중 방향족 아민 또는 헤테로방향족 아민(1.5-2.0 equiv.)에 0°C에서 질소 대기하에 가하였다. 혼합물을 0.5 시간 동안 당해 온도에서 교반하였다. DMF 중 클로라

이드(1.0 equiv.)의 용액을 혼합물에 적가하였다. 실온에서 추가로 16시간 후, 고체를 여과로 수집하고, 물, DCM, Et<sub>2</sub>O로 세척하고 진공 하에 건조시켰다. 필요한 경우, 여과된 고체를 역-상 크로마토그래피(H<sub>2</sub>O, MeCN 10 내지 100%)로 정제하여 목적인 생성물을 수득하였다.

[0257] 일반적인 과정 3: 아미노-옥사디아졸에 대한 일반적인 과정 (반응식 GP 3)

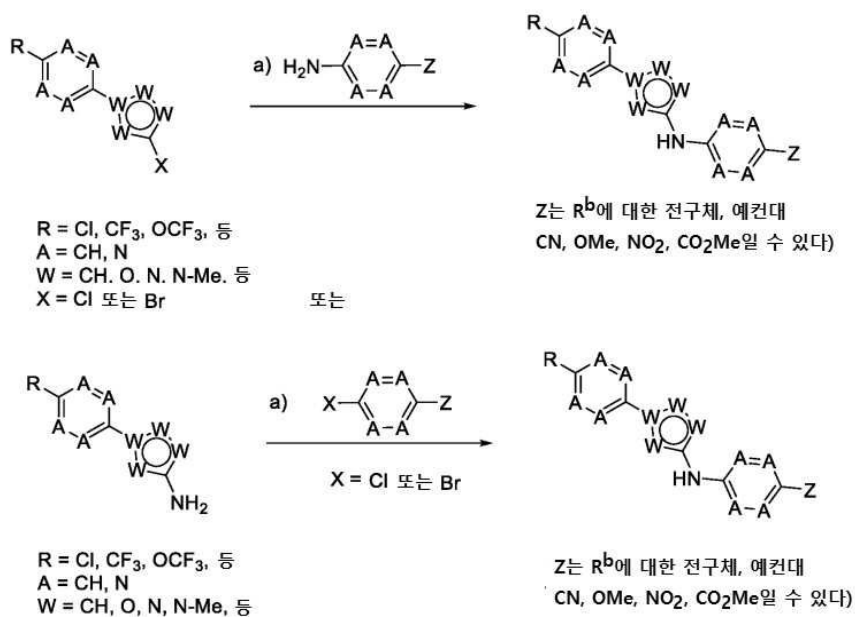


[0258]

[0259] 반응식 GP 3: a) i. 트리클로로아세트산 무수물, 톨루엔, 환류, 5 내지 8시간; ii. aq. NH<sub>3</sub>(28 내지 30%), 실온, 밤새.

[0260] 트리클로로아세트산 무수물(1.1 equiv.)을 톨루엔 중 아미드옥심(1.0 equiv.)의 현탁액에 적가하고 혼합물을 5 내지 8시간 동안 환류시켰다. 휘발물을 진공하에 제거함으로써 트리클로로메틸옥사디아졸 중간체(추가 정제없이 사용됨)를 수득하고, 이를 이후에 NH<sub>3</sub>(28 내지 30%)의 수용액에 적가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 고체를 여과하고 물(3 × 20 mL)에 이어 PE/DCM(1:1, 3 × 20 mL)로 세척함으로써 표제 화합물을 수득하였다.

[0261] 일반적인 과정 4: 부크발트-하르트빅(Buchwald-Hartwig) 커플링을 위한 일반적인 과정 (반응식 GP 4)



[0262]

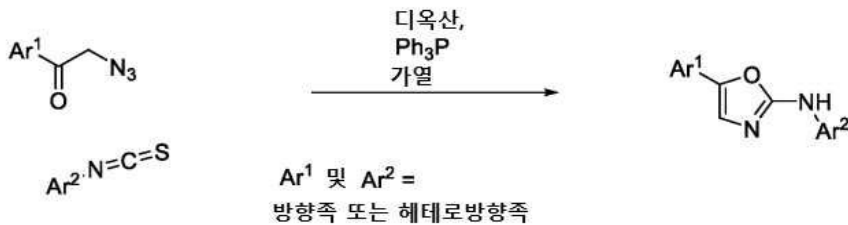
[0263] 반응식 GP 4: a) 방법 1) Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, 크산트포스, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 1,4-디옥산, 95 내지 110°C, 5 내지 16시간; 방법 2) tBuBrettphos Pd G3, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, tBuOH, 80 내지 100°C, 5 내지 16시간.

[0264] **방법 1:** 재-밀봉가능한(re-sealable) 슈렌크 튜브(Schlenk tube)에 아민(1.0 eq.), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(0.02 내지 0.20 eq., 전형적으로 5 mol%), 크산트포스(0.04 내지 0.40 eq., 전형적으로 10 mol%), (헤테로)아릴할라이드(전형적으로 0.5 내지 5.0 eq., 전형적으로 1.0 내지 1.5 eq.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.5-3.0 eq.), 및 1,4-디옥산을 충전시켰다. 혼합물을 탈기(degassing)하고 3회 주기의 배기 및 N<sub>2</sub>를 사용한 역충전(backfilling)에 적용시키고, 반응물을

95 내지 110℃에서 5 내지 16시간 동안 교반하였다. 휘발물을 증발시켰다. 이후에, 혼합물을 H<sub>2</sub>O 속에 현탁시키고, 여과하고, H<sub>2</sub>O, 수성 칼륨 에틸 크산테이트 용액(10%) 및 DCM으로 세척하여 표제 화합물을 수득하였다. 필요한 경우, 화합물을 용출제로서 경유(petroleum spirit), DCM, EtOAc 및/또는 MeOH의 혼합물을 사용한 컬럼 크로마토그래피, 또는 역-상 크로마토그래피를 통해 정제하였다.

[0265] **방법 2:** 질소 친핵체, (헤테로)아릴할라이드, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.5 내지 3 eq.) 및 tBuBrettphos Pd G3(0.02 내지 0.20 eq., 전형적으로 5 mol%) 예비촉매(precatalyst)를 밀봉된 용기 속에 N<sub>2</sub> 대기 하에 두고, N<sub>2</sub> 살포된(sparged) tBuOH를 가하고 용기(vessel)를 밀봉하고 나타낸 온도까지 나타낸 시간 동안 가열하였다. 달리 나타내지 않는 한, 반응물을 이후 냉각시키고, 물 및 EtOAc로 희석시키고, 염수를 필요한 경우 가하여 상 분리를 보조하고, 상을 분리하고, 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 실리카 상으로 농축시킨 다음, 실리카 겔 섬광 크로마토그래피로 나타낸 용매, 전형적으로 경유, DCM, EtOAc 및/또는 MeOH의 혼합물을 사용하여 정제하였다.

[0266] **일반적인 과정 5: 아지도 케톤으로부터 옥사졸 형성 (반응식 GP 5)**

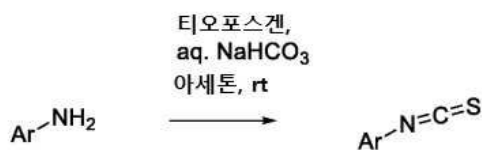


[0267]

[0268] **반응식 GP 5:** Ph<sub>3</sub>P, 1,4-디옥산, 환류, 1 내지 8시간.

[0269] 무수 1,4-디옥산(0.15 M) 중 적절한 2-아지도-케톤(1 eq.), 및 이소티오시아네이트(1 eq.) 및 PPh<sub>3</sub>(1 eq.)의 용액을 90℃까지 나타낸 시간 동안, 전형적으로 1 내지 8시간 동안 가열하였다. 냉각시, 혼합물을 고체로 농축시키고 유기 용매, 예컨대, DCM, EtOAc 또는 Et<sub>2</sub>O로 연마하였다. 생성물을 여과로 수집하고 동일한 유기 용매로 추가로 세척하였다. 필요한 경우, 생성물을 실리카 겔 또는 역상(C18) 위에서 정제할 수 있다.

[0270] **일반적인 과정 6: 이소티오시아네이트 형성 (반응식 GP 6)**



[0271]

[0272] **반응식 GP 6:** 티오포스겐, aq. 25% NaHCO<sub>3</sub>, 아세톤, 실온

[0273] 아세톤:25% NaHCO<sub>3</sub>(aq.) (기질 중 0.25 M)의 3:2 혼합물 중 적절한 방향족 아민(1 eq.)의 현탁액에 아세톤(1.5 M) 중 티오포스겐(1.2 eq.)을 0℃에서 가하고 혼합물을 실온에서 나타낸 시간 동안, 전형적으로 1 내지 24시간 동안 교반하였다. 반응 진행을 <sup>1</sup>H NMR, LCMS, 또는 TLC로 모니터링하였다. 출발 아민이 완전히 소모되면, 혼합물을 EtOAc로 희석시키고 H<sub>2</sub>O로 세척하였다. 유기 층을 MgSO<sub>4</sub> 위에서 건조시키고, 농축시켜 조 생성물을 수득하고, 이는 대부분의 경우 정제없이 사용할 수 있다. 필요한 경우, 조 이소티오시아네이트를 실리카 겔 상에서 경유 및 EtOAc 또는 DCM 및 EtOAc의 혼합물을 사용하여 추가로 정제함으로써 순수한 생성물을 수득할 수 있다.

[0274] 일반적인 과정 7: 옥사디아졸 형성 (반응식 GP 7)

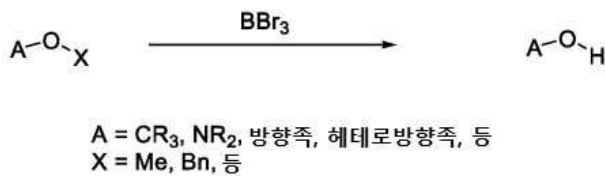


[0275]

[0276] 반응식 GP 7: i) DMF의 THF, 실온; ii) EDCI.HCl, 60°C, 2시간.

[0277] 적절한 방향족 이소티오시아네이트(1 eq., 0.2 내지 0.5 M 농도) 및 하이드라지드(1 eq.)의 DMF 또는 THF 용액을 실온에서 나타낸 시간 동안, 전형적으로 2 내지 18시간 동안 교반하였다. EDCI·HCl(1.2 equiv.)를 이후에 가하고 혼합물을 60°C에서 2시간 동안 교반하였다. 냉각시, 물(유기 용매의 1 내지 2배 용적)을 가하고 혼합물을 실온에서 0.5 시간 동안 교반하였다. 수득되는 침전물을 여과하고 물 및 때때로 유기 용매, 예컨대, DCM 또는 Et<sub>2</sub>O로 세척하고, 용해시켜, 목적한 옥사디아졸을 수득하였다.

[0278] 일반적인 과정 8: BBr<sub>3</sub>를 사용한 알킬 탈보호 (반응식 GP 8)

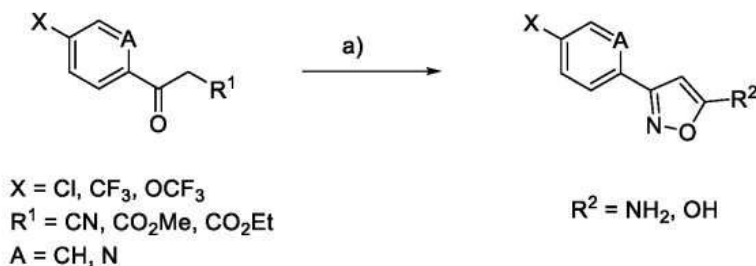


[0279]

[0280] 반응식 GP 8: BBr<sub>3</sub>, DCM, 실온.

[0281] BBr<sub>3</sub>(유기 용매 중의 또는 순수한(neat) 상업적으로 이용가능한 용액으로서 3 내지 20 당량)를 무수 DCM(0.2 내지 0.5 M 농도) 중 보호된 기질의 용액에 N<sub>2</sub> 하에 0°C에서 적가하였다. 수득되는 반응물을 실온에서 나타낸 시간 동안, 전형적으로 2 내지 18시간 동안 교반한 다음, 포화된 수성 NaHCO<sub>3</sub> 용액을 플라스크에 부어 BBr<sub>3</sub>를 퀀칭(quenching)시키고 2시간 동안 교반하였다. 때때로 대부분의 유기 용매를 진공 하에 제거한 후 포화된 NaHCO<sub>3</sub> 용액으로 퀀칭시켰다. 휘발성 용매를 제거한 후, 생성물을 여과로 단리하고 물로 세척하였다. 일부 예에서, 생성물을 제조 HPLC를 사용하여 정제하였다.

[0282] 일반적인 과정 9: 이속사졸 형성 (반응식 GP 9)



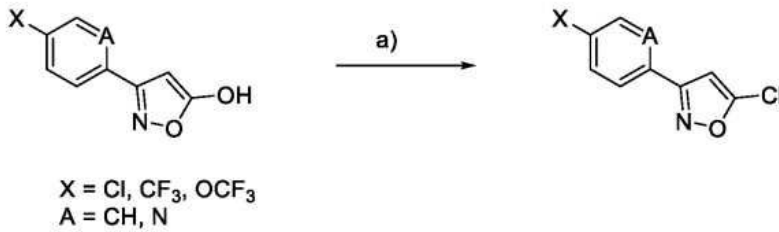
[0283]

[0284] 반응식 GP 9: a) NH<sub>2</sub>OH·HCl, NaOAc, MeOH, 실온, 2 내지 16시간.

[0285] NH<sub>2</sub>OH·HCl(3.0 equiv.) 및 NaOAc(3.0 equiv.)를 CH<sub>3</sub>OH 속에서 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, β-케토니트릴/-에스테르(1.0 equiv.)를 혼합물에 가하였다. 반응 혼합물을 출발 물질이 TLC 검출에 의해 판단된 것으로서 완전히 소모될 때까지 반응하도록 두었다. 물을 반응물에 가하고 이를 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층을 염수 및 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 세척하였다. 조 반응 혼합물을 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피로 경유, DCM,

EtOAc 및/또는 MeOH의 혼합물을 사용하여 정제하였다.

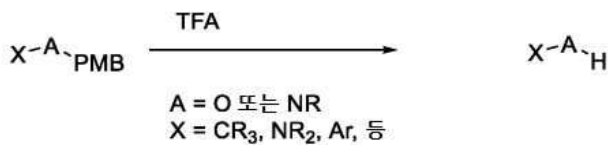
[0286] 일반적인 과정 10: 클로로-이속사졸 형성 (반응식 GP 10)



[0287] 반응식 GP 10: a) POCl<sub>3</sub>, Et<sub>3</sub>N, 0-60°C, 36 내지 50시간.

[0289] 트리에틸아민(0.6 equiv.)을 0°C에서 POCl<sub>3</sub>(10 equiv.) 중 이속사졸-5(4H)-온(1.0 equiv.)의 교반 현탁액에 첨가하였다. 혼합물을 60°C에서 나타난 시간 동안, 전형적으로 36 내지 50시간 동안 교반하고, 얼음에 붓고, 10% aq. KOH를 첨가하여 pH 6 내지 7로 조심스럽게 염기성화하고, DCM으로 추출하였다. 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 위에서 건조시키고 여과하였다. 용매를 증발시키고, 생성물을 컬럼 크로마토그래피(경유: EtOAc, 10:1)로 정제하여 목적인 클로로이속사졸을 수득하였다.

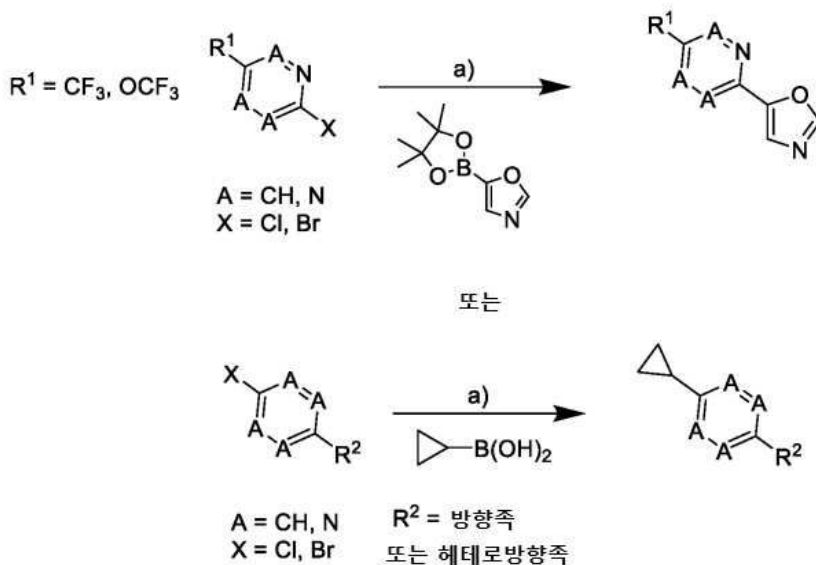
[0290] 일반적인 과정 11: TFA를 사용한 PMB 탈보호 (반응식 GP 11)



[0291] 반응식 GP 11: TFA, Et<sub>3</sub>SiH, 1 내지 18시간.

[0293] 보호된 기질을 TFA(0.2-0.5 M 농도) 및 Et<sub>3</sub>SiH(5% 용적)의 혼합물 속에서 나타난 온도, 전형적으로 실온에서, 그러나 때때로 환류에서 교반하였다. 일부 예에서, 아니솔을 Et<sub>3</sub>SiH 대신 사용하였다. 반응 공정을 LCMS로 모니터링하였다. 출발 물질의 완전한 소모시, 전형적으로 1 내지 18시간 후, 휘발성 용매를 진공하에 증발 건조시키고 잔사를 제조 HPLC 상에서 정제하여 목적인 탈보호된 생성물을 제공하였다. 대안적으로, 반응이 현탁액을 생성하는 경우, 생성물을 여과로 단리한 다음, 물, 및 유기 용매로 세척하여, 용해를 허용하였다.

[0294] 일반적인 과정 12: 스크키(Suzuki) 커플링 (반응식 GP 12)

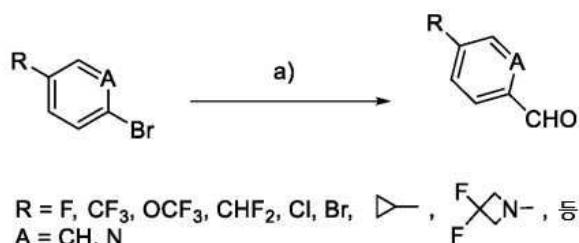


[0296] **반응식 GP 12:** a) 방법 1) PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, THF: 1M aq. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3.5:1.5), 환류, 16시간; 방법 2) Pd(OAc)<sub>2</sub>, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, 트리사이클로헥실포스핀, 톨루엔/H<sub>2</sub>O, 100℃, 16시간.

[0297] **방법 1:** THF(3.5 mL) 및 1 M aq. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.5 mL)의 탈기된 이상 용액(biphasic solution)에, (헤테로)아릴할라이드(1.0 eq.), 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)옥사졸(THF 중 1.0 M, 1.1 eq.) 및 PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(0.1 eq.)를 가하고 혼합물을 100℃로 가열하고 16시간 동안 교반하였다. 완료 시, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고 유기 층을 탈지면(cotton wool)을 통해 여과하고, 포화된 NaHCO<sub>3</sub>로 세척하였다. 유기 층을 무수 MgSO<sub>4</sub> 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 섬광 컬럼 크로마토그래피(PhMe, 0 내지 20% EtOAc)를 통한 정제에 적용시켜 목적한 생성물을 수득하였다.

[0298] **방법 2:** 톨루엔/물(10:1, 0.1 내지 0.2 M) 중 (헤테로)아릴할라이드(1.0 equiv.), 보론산(1.3 equiv.), 인산칼륨(3.0 equiv.) 및 트리사이클로헥실포스핀(0.01 equiv.)의 용액에 질소 대기 하에서 Pd(OAc)<sub>2</sub>(0.005 equiv.)를 가하였다. 혼합물을 100℃로 밤새 가열한 다음 실온으로 냉각하였다. 물을 가하고 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 합한 유기물을 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 위에서 건조시키고 진공하에 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적한 화합물을 수득하였다.

[0299] **일반적인 과정 13: 알데하이드의 합성 (반응식 GP 13)**

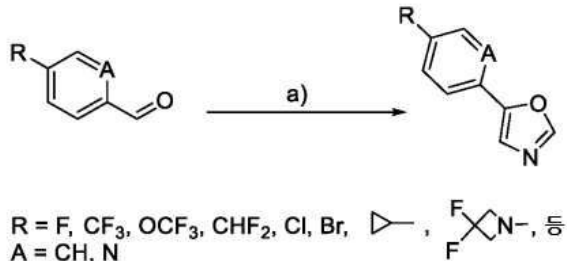


[0300] **반응식 GP 13:** a) 방법 1) n-BuLi, THF, -78℃, DMF; 방법 2) i-PrMgCl, DMF, DCM, -20 내지 6℃.

[0302] **방법 1:** n-BuLi(헥산 중 1.6 M, 1.1 equiv.)를 무수 THF(0.5 M) 중 브로마이드(1.0 equiv.)의 용액에 10분에 걸쳐 -78℃에서 질소 대기 하에 가하였다. 추가로 0.5 시간 후, DMF(3.0 내지 6.0 equiv.)를 가하고 혼합물을 1 시간 동안 -78℃에서 교반한 다음 2시간에 걸쳐 0℃로 되도록 하였다. 포화된 수성 NH<sub>4</sub>Cl 용액을 가하고 수성 상을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 상을 MgSO<sub>4</sub> 위에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고 섬광 크로마토그래피에 실리카 겔(2% 내지 10%, EtOAc/경유) 사에서 적용시켰다.

[0303] **방법 2:** i-PrMgCl(2M in Et<sub>2</sub>O, 1.15 equiv.)를 DCM(0.3 내지 0.5 M) 중 브로마이드(1.0 equiv.)의 용액에 -2℃에서 3분에 걸쳐 가하였다. 0 내지 6℃에서 40분 동안 교반한 후, 혼합물을 -20℃로 냉각시키고 DMF(2.0 equiv.)를 한번에 가하였다. 혼합물을 0℃로 20분에 걸쳐 가온한 다음 포화된 수성 NaHCO<sub>3</sub>를 한번에 가하여 퀀칭시킨 다음 셀라이트 패드(Celite pad)를 통해 여과하고, EtOAc로 추출하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 위에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 목적한 생성물을 수득하였다. 필요한 경우, 화합물을 컬럼 크로마토그래피를 통해 경유, DCM, EtOAc 및/또는 MeOH의 혼합물로 정제하였다.

[0304] **일반적인 과정 14: 옥사졸의 합성 (반응식 GP 14)**

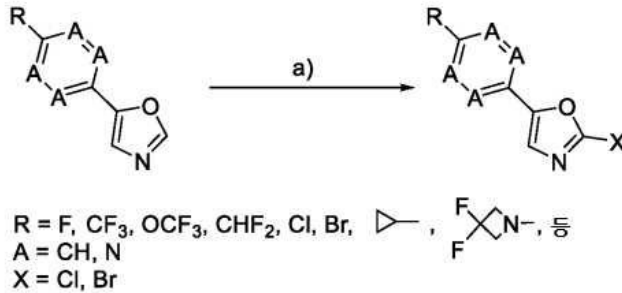


[0305] **반응식 GP 14:** a) 방법 1) n-BuLi, THF, -78℃, DMF; 방법 2) i-PrMgCl, DMF, DCM, -20 내지 6℃.

[0306] 반응식 GP 14: a) TosMIC, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, 환류, 5시간.

[0307] MeOH 중 아릴 알데하이드(1.0 equiv.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.2 equiv.), TosMIC(1.1 equiv.)의 현탁액을 환류까지 나타낸 시간 동안 가열하였다. 휘발물을 진공 하에 제거한 다음, H<sub>2</sub>O를 가한 다음, Et<sub>2</sub>O로 추출하였다. 합한 유기 층을 MgSO<sub>4</sub> 위에서 건조시키고 감압하에 농축시켰다. 수득되는 조 잔사를 설파 크로마토그래피에 실리카 겔(3%-20%, EtOAc/경유) 상에 적용시켜 나타낸 옥사졸을 수득하였다.

[0308] 일반적인 과정 15: 옥사졸의 할로젠화 (반응식 GP 15)



[0309]

[0310] 반응식 GP 15: a) 방법 1) LiHMDS, C<sub>2</sub>Cl<sub>6</sub>, THF, -78℃ 내지 실온; 방법 2) *t*-BuOLi, BrCF<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>Br, DMF/*m*-크실렌, 실온 내지 60℃;

[0311] **방법 1:** LiHMDS(THF 중 1.0 M, 1.05-1.2 equiv.)를 무수 THF(0.1-0.2 M) 중 옥사졸(1.0 equiv.)의 용액에 -78℃에서 N<sub>2</sub> 대기 하에 가하였다. 추가로 0.5 시간 후, THF(2M) 중 C<sub>2</sub>Cl<sub>6</sub>(1.5 equiv.)의 용액을 가하였다. 수득되는 반응 혼합물을 -78℃에서 다른 2시간 동안 교반하고 실온으로 14시간에 걸쳐 가온되도록 하였다. 반응물을 포화된 수성 NaHCO<sub>3</sub> 용액으로 퀴칭시켰다. 수성 상을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 상을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 위에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고 설파 크로마토그래피에 실리카 겔(2% 내지 10%, EtOAc/경유) 상에서 적용시켰다.

[0312] **방법 2:** BrCF<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>Br(2.0 equiv.) 및 *t*-BuOLi(2.0 equiv.)를 DMF/*m*-크실렌(1:1 비, 0.3-0.5 M) 중 옥사졸(1.0 equiv.)의 용액에 가하였다. 수득되는 혼합물을 60℃에서 3시간 동안 교반하고 포화된 수성 NaHCO<sub>3</sub> 용액으로 퀴칭시켰다. 수성 상을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 상을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 위에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고 설파 크로마토그래피에 실리카 겔(3% 내지 10%, EtOAc/경유) 상에서 적용시켰다.

[0313] <sup>1</sup>H NMR 스펙트럼을 400 MHz에서 기록하였다. <sup>13</sup>C NMR 스펙트럼을 101 MHz에서 기록하였다. 모든 화학적 이동(chemical shift)을 내부 표준으로서 잔류성 비-중수소화된 용매(예컨대, 클로로포름)를 사용하여 교정하고 트리메틸실란(δ = 0)에 대해 백만분율(parts per million)(δ)로 기록하였다. 박층 크로마토그래피(TLC)를 Merck Kieselgel 60 F254 실리카 겔로 코팅된 0.25 mm 두께의 플레이트를 사용하여 수행하고, UV 광(254 nm 및 365 nm)으로 가시화하였다. 액체 크로마토그래피 질량 분광법(LCMS)을 APCI 또는 ESI LCMS를 사용하여 수행하였다. 각각의 방법은 254 nm 및 214 nm 검출기 및 역 상 C8(2) 5 μ 50 × 4.6 mm 100A 컬럼을 사용하였다. 컬럼 온도는 30℃이었다. 사용된 용출 용매는 용매 A(0.1% 포름산이 들어있는 H<sub>2</sub>O) 및 용매 B(0.1% 포름산이 들어있는 MeCN)이었다. LCMS (ESI) 방법: 구배는 [95% 용매 A/5% 용매 B]로 1분 동안 시작하여, [100% 용매 B]로 1.5분에 이르고, 1.3분 동안 유지시킨 다음 [95% 용매 A/5% 용매 B]로 1.2분 동안 교환하였다. 고 해상 질량 스펙트럼(High resolution mass spectra)(HRMS)을 전자스프레이(ESI) 이온 또는 대기 압 화학 이온화(APCI) 공급원이 맞춰지고, 모세관 압력이 4000 V인 비행 시간(time-of-flight) 질량 분광기 또는 정밀한 질량 분광기(exactive mass spectrometer) 둘 다에서 기록하였다.

[0314] 본 개시내용을 이론에 얽매이지 않고, 일부 구현예에서, 본원에 기술된 화합물은 Des1과 상호작용시킬 수 있으며 Des1 활성화에 의해 매개된 질환 또는 상태에 유용할 수 있다. 본원에 사용된 바와 같은, 본 개시내용의 화합물의 맥락에서 적어도 사용된 경우, 용어 "상호작용"은 화합물과 효소의 연합(예컨대, 디하이드로세라미드 내로 Δ4 이중 결합을 도입시켜 세라미드를 생성함)으로 효소의 생물학적 활성을 부분적으로 또는 완전히 억제, 지연 또는 방지함을 포함한다. 이는 임의의 수단, 예를 들면, 효소의 하나 이상의 부위에서 화학적으로 또는 연합적

으로 결합시키거나, 다른 내인성 분자와의 반응을 촉진시키거나 효소 내 분해 또는 구조적 변화를 유발하도록 하는 방식으로 연합시킴을 통해 일어날 수 있다. 화합물과 하나 이상의 효소의 상호작용의 결정은 당해 분야의 임의의 적합한 방법, 예를 들면, 효소 활성 억제를 측정하는 방법, 예를 들면, 실시예에 기술된 과정에 따라 결정할 수 있다. 일부 구현예에서, 화합물은 사용된 과정에 따라서, 이것이 적어도 측정가능하거나 그렇지 않으면 효소 활성 억제의 측정가능한 수준을 입증하는 경우 효소와 상호작용하는 것으로 고려될 수 있다. 선택적 상호작용, 예컨대, 선택적 억제제는 다른 효소 및/또는 결합 부위보다 완전히 또는 부분적인 선호도로 화합물과 효소 및/또는 이의 결합 부위의 상호작용을 지칭한다.

[0315] 일부 구현예에서, 화합물은 다른 것보다 하나의 Des 동형을 선택적으로 억제할 수 있다. 예를 들면, 하나 이상의 화합물은 선택적인 Des1 억제제일 수 있다. 다른 구현예에서, 하나 이상의 화합물은 선택적인 Des2 억제제일 수 있다.

[0316] 추가의 구현예에서, 하나 이상의 화합물은 약 100 μM 미만의 Des(예컨대, Des1 및/또는 Des2) 활성과 관련하여 IC<sub>50</sub>을 억제할 수 있다. 추가의 구현예에서, 하나 이상의 화합물은 약 50 μM 미만의 Des(예컨대, Des1 및/또는 Des2) 활성과 관련하여 IC<sub>50</sub>을 억제할 수 있다. 추가의 구현예에서, 하나 이상의 화합물은 약 10 내지 5 μM 범위의 Des(예컨대, Des1 및/또는 Des2) 활성과 관련하여 IC<sub>50</sub>을 억제할 수 있다. 추가의 구현예에서, 하나 이상의 화합물은 약 1 μM 미만의 Des(예컨대, Des1 및/또는 Des2) 활성과 관련하여 IC<sub>50</sub>을 억제할 수 있다. 추가의 구현예에서, 하나 이상의 화합물은 약 0.1 μM 미만의 Des(예컨대, Des1 및/또는 Des2) 활성과 관련하여 IC<sub>50</sub>을 억제할 수 있다. 여전히 추가의 구현예에서, 하나 이상의 화합물은 약 0.01 μM 미만의 Des(예컨대, Des1 및/또는 Des2) 활성과 관련하여 IC<sub>50</sub>을 억제할 수 있다. 여전히 추가의 구현예에서, 하나 이상의 화합물은 약 0.001 μM 미만의 Des(예컨대, Des1 및/또는 Des2) 활성과 관련하여 IC<sub>50</sub>을 억제할 수 있다. 여전히 추가의 구현예에서, 하나 이상의 화합물은 약 0.0001 μM 미만의 Des(예컨대, Des1 및/또는 Des2) 활성과 관련하여 IC<sub>50</sub>을 억제할 수 있다. 여전히 추가의 구현예에서, 하나 이상의 화합물은 약 1.0 내지 10 μM, 또는 0.1 내지 1.0 μM, 또는 0.01 내지 0.1 μM, 또는 0.001 내지 0.01 μM, 또는 0.0001 내지 0.001 μM의 범위에서 Des(예컨대, Des1 및/또는 Des2) 활성과 관련하여 IC<sub>50</sub>을 억제할 수 있다.

[0317] 일부 구현예에서, 화학식 (I') 및/또는 (II")의 하나 이상의 화합물은 목적하지 않거나 과도한 Des 활성화에 의해 매개된 질환의 치료 및/또는 예방에 이를 유용하도록 하고/하거나 Des 효소 활성의 억제가 치료학적으로 유리한 Des(예컨대, Des1 및/또는 Des2)의 억제 활성을 입증한다. 일부 구현예에서, 화학식 (I') 및/또는 (II")의 화합물은 Des1의 억제 활성을 입증한다. 일부 구현예에서 Des 활성, 예를 들면, Des1 활성은 섬유증 또는 증식성 질환에 연결시킬 수 있다. 따라서, 본 개시내용을 이론에 제한하지 않고, 일부 구현예에서, Des 억제, 예를 들면, Des1 억제는 섬유증 또는 섬유성 질환을 치료하는데 유용할 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 화합물은 항 증식성 활성을 입증하고/하거나 항-섬유성 활성(anti-fibrotic activity)을 입증한다.

[0318] Des1 억제성을 지닌 일부 화합물은 또한 항-증식 활성을 갖는 것으로 입증되었다(참고: Aurelio, L. *et al*, 상기 참고). 일부 구현예에서, 하나 이상의 화학식 (I') 및/또는 (II")의 화합물은 항증식 활성을 입증한다. 여전히 추가의 예에서, 항증식 활성은 단일 세포주 또는 유형에 대해 관찰될 수 있거나 2개 이상의 상이한 세포주 또는 암 유형에서 관찰될 수 있다. 따라서, 본 개시내용의 하나 이상의 화합물은 단일 암 유형 또는 2개 이상의 암 유형에 대한 치료요법에서 유용할 수 있다.

[0319] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 화합물은 Des1에 의해 매개된, 예를 들면 과도하거나 목적하지 않은 Des1 활성이 관련된, 예를 들면, 목적하지 않은 세포 증식이 관련된 질환 또는 상태, 예를 들면, 암 및/또는 전이의 치료 또는 억제, 또는 섬유성 질환의 치료에 유용할 수 있고, 치료 또는 억제 유효량으로 대상체(subject)에게 투여될 수 있다. 치료 또는 억제 유효량은 목적인 투여 요법에 따라 투여된 경우, 목적인 치료학적 치료 또는 억제 효과를 적어도 부분적으로 획득하고, 치료되는 특수한 장애 또는 상태, 또는 이의 병리학(pathology)의 하나 이상의 증상의 발생 빈도의 경감, 제거 또는 감소, 이의 발생의 예방 또는 지연, 이의 진전의 억제, 또는 이의 발생 또는 진전의 정지 또는 역전(부분적으로 또는 함께)시키는 것 중 하나 이상을 포함하는 것으로 의도된다. 본원에 사용된 바와 같은, "목적하지 않은 세포 증식을 억제하는"은 예를 들면, 암 성장 또는 전이에서 발생할 수 있는, 과도하거나, 조절되지 않거나, 유해하거나 그렇지 않으면 목적하지 않은 세포 증식의 속도 또는 정도를 예방, 정지, 지체, 또는 그렇지 않으면 지연 또는 역전시킴을 포함한다.

[0320] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 화합물 및/또는 이의 염 또는 용매화물은 따라서 예를 들면, 암 상태, 예를 들

면, 호르몬-관련된 암, 예를 들면, 유방 암(breast cancer) 및 전립선 암(prostate cancer), 및 이의 전이에서 발견된, 목적하지 않은 세포 증식을 치료하는데 있어서 항-증식제로서 유용할 수 있다. 본원에 기술된 화합물에 의한 치료에 처리될 수 있는 다른 암 상태는 폐, 결장, 췌장 및 뇌 암 뿐만 아니라 림프종(lymphoma)을 포함한다. 본원에 기술된 화합물은 원발성 암(primary cancer)을 치료하고/하거나 전이(즉, 2차 암)를 치료 또는 억제 및/또는 억제하는데 있어서 유용성을 가질 수 있다.

[0321] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 화합물, 예를 들면, 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 용매화물은 섬유증 및/또는 섬유성 질환의 치료에 유용할 수 있다. 본원에 사용된 바와 같은, 섬유증 및 섬유성 질환은 기관 또는 조직에서 과도한 섬유성 연결 조직의 형성, 예를 들면, 손상에 대한 반응성 또는 회복 반응, 예를 들면, 기관 이식, 또는 병리학적 상태, 예를 들면, 정상외 유기 또는 조직 기능을 방해할 수 있는, 염증(inflammation)을 포함한다. 섬유증은 혈관, 심장, 폐, 간, 피부 또는 신장 조직에서 발견될 수 있고, 폐 섬유증(pulmonary fibrosis), 간 경화증(liver cirrhosis), 전신 경피증(systemic sclerosis), 진행성 신장 질환(progressive kidney disease) 및 다양한 심혈관 질환과 관련된 심장 섬유증(cardiac fibrosis)을 포함할 수 있다.

[0322] 본 개시내용의 하나 이상의 구현예에 의해 치료될 수 있는 섬유성 질환 또는 상태의 일부 예는 다음을 포함한다: 폐 섬유증(pulmonary fibrosis, lung fibrosis), 예를 들면, 특발성 폐 섬유증(including idiopathic pulmonary fibrosis) 및 낭성 섬유증(cystic fibrosis); 예를 들면, 만성 간 질환으로부터 야기된 간 섬유증(liver fibrosis)(경변증(cirrhosis)), 또는 B형, C형 또는 D형 간염 바이러스 감염; 심장 섬유증(cardiac fibrosis, heart fibrosis), 예를 들면, 심근내막섬유증(endomyocardial fibrosis), 심방 섬유증(atrial fibrosis), 및 심근 경색(myocardial infarction)(심장 마비(heart attack))로부터 야기된 섬유증; 예를 들면, 당뇨병성 신장증(diabetic nephropathy)으로부터 야기된 신장 섬유증(kidney fibrosis); 원발 쓸개관 간경화증(primary biliary cirrhosis), 담낭 섬유증(gall bladder fibrosis), 피부 또는 진피 섬유증(skin or dermal fibrosis), 예를 들면, 경피증(scleroderma), 비후 흉터(hypertrophic scarring) 및 켈로이드(keloid); 골수 섬유증(bone marrow fibrosis), 및 장 섬유증(intestinal fibrosis), 예를 들면, 크론 질환(Crohn's disease).

[0323] 일부 구현예에서, 예를 들면, Des 1을 억제하거나 그렇지 않으면 이와 상호작용하는, 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 용매화물을 포함하는, 본 개시내용의 하나 이상의 화합물은 대사 질환, 특히 비-알코올성 지방간 질환(non-alcoholic fatty liver disease) 및 비-알코올성 지방간염(non-alcoholic steatohepatitis)(NASH)(NAFLD/NASH)의 치료에 유용할 수 있다(참고: 예를 들면 B. Chaurasia *et al.*, *Science*, **2019**, *365*(6451), 386-392). 본 개시내용의 하나 이상의 화합물로 치료될 수 있는 질환의 추가의 예는 심혈관 질환(cardiovascular disease), 고혈압(hypertension), 제2형 당뇨병(type-2 diabetes), 낭성 섬유증(cystic fibrosis), 만성 신장 질환(chronic kidney disease), 당뇨병성 신장병(diabetic nephropathy), 경화증(scleroderma), 암(예를 들면, 그러나 이에 한정되지 않는, 전립선 암(prostate cancer), 유방 암(breast cancer), 뇌 암(brain cancer), 간세포 암종(hepatocellular carcinoma), 다발 골수종(multiple myeloma), 급성 림프구 골수종(acute lymphoid myeloma) 및 결장 암(colon cancer)), 신경변성 질환(neurodegenerative disease), 특발성 폐 섬유증(idiopathic pulmonary fibrosis), 만성 폐쇄성 폐 질환(chronic obstructive pulmonary disease), 및 바이러스 질환(viral disease)(Magaye, R., R. *et al. Cell. Mol. Life Sci.* **2019**, *76*, 1107-1134; Vieira, C. R. *et al., Chem. Biol.* **2010**, *17*, 766-775)을 포함할 수 있다.

[0324] 치료될 대상체는 포유동물 대상체: 사람, 영장류, 가축 동물(예를 들면, 소, 말, 양, 돼지 및 염소), 반려 동물(예를 들면, 개, 고양이, 토끼, 기니아 피크), 및 포획된 야생 동물(captive wild animal)을 포함한다. 실험 동물, 예를 들면, 토끼, 마우스, 랫트, 기니아 피크 및 햄스터는 편리한 시험 시스템을 제공할 수 있으므로 또한 고려된다. 비-포유동물 중, 예를 들어, 조류, 양서류 및 어류 또한 본 발명의 특징의 구현예에서 고려될 수 있다.

[0325] 적합한 투여량 및 투여 요법은 주치의에 의해 결정될 수 있고 치료되는 특수한 상태, 상태의 중증도 뿐만 아니라 대상체의 일반적인 연령, 건강 및 체중에 의존할 수 있다. 적합한 투여량은 1 µg 내지 1 g의 범위의 화합물, 염 또는 용매화물, 예를 들면, 1 µg 내지 1mg(예를 들면, 100 µg, 250 µg, 500 µg, 750 µg), 1mg 내지 10mg(예를 들면, 2, 5 또는 7mg), 10mg 내지 50mg(예를 들면, 15, 20, 25, 30, 또는 40mg), 50mg 내지 100mg(예를 들면, 60, 70, 80, 90 mg) 또는 100 mg 내지 500 mg(예를 들면, 200, 250, 300, 400mg)의 범위에 있을 수 있다. 투여량은 1일 1회, 또는 다수(예컨대, 2, 3, 또는 4회), 또는 주당 1회 이상, 격주 또는 매달 투여될 수 있다. 투여는 급성 질환 또는 상태를 치료하기 위한 제한된 기간, 예를 들면 1, 2, 3, 또는 4주, 또는 2 또는 3개월에 걸쳐, 또는 만성 장애 또는 상태를 치료하기 위해 연장된 기간에 걸쳐, 예를 들면, 3개월 이상, 예컨대, 6

또는 12개월, 1 내지 2년 이상 이루어질 수 있다.

- [0326] 활성 성분은 단일 용량 또는 일련의 용량으로 투여될 수 있다. 활성 성분을 단독으로 투여하는 것이 가능하지만, 이것이 조성물, 바람직하게는 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 첨가제와의 약제학적 조성물로 존재하는 것이 바람직할 수 있다. 조성물은 또한 하나 이상의 치료제 및/또는 항증식제 또는 항암제와 함께 패키징(package)되거나 제공될 수 있다. 조합물의 구성성분은 동시에 또는 별개의 시간에, 적절하게는, 단독 조성물 또는 별개의 조성물로서 서로 함께 투여될 수 있다. 따라서, 본원에 고려된 조성물은 본 개시내용의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을, 유일한 치료제로서 또는 항-증식/항-암 또는 항-섬유성 체제로서 함유할 수 있거나, 하나 이상의 추가의 치료제 또는 항-증식제/항암제 또는 항-섬유성 체제를 함유할 수 있다. 따라서, 본 개시내용은 과도하거나 목적하지 않은 스펅고신 키나제 활성이 관련된 질환 또는 상태를 치료하거나, 예컨대, 암을 치료하거나 전이를 억제 또는 예방하거나, 섬유성 질환을 치료하는데 있어서, 목적하지 않은 세포 증식을 억제하기 위한 의약의 제조시의, 화학식 (I') 또는 (I'')의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 용도에 관한 것이다.
- [0327] 이러한 조성물의 제형은 당해 분야의 기술자에게 잘 공지되어 있고, 예를 들면, 문헌: *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 21<sup>st</sup> Edition, Mack Publishing, 2005을 참고한다. 조성물은 임의의 적합한 첨가제, 담체, 희석제 또는 부형제를 함유할 수 있다. 이는 모든 통상의 용매, 분산 매질, 충전제, 고체 담체, 코팅제, 향진균제 및 항세균제, 진피 칩투제, 계면활성제, 등장성 및 흡수제 등을 포함한다. 본 발명의 조성물은 또한 다른 보충적 생리학적 활성제를 포함할 수 있음이 이해될 것이다.
- [0328] 첨가제는 조성물의 다른 성분과 상용성(compatible)이고 대상체에게 유해하지 않은 의미에서 약제학적으로 허용되어야만 한다. 조성물은 경구, 직장, 비강, 국소(예를 들면, 진피, 협측(buccal) 및 설하), 질 또는 비경구(예를 들면, 피하, 근육내, 정맥내 또는 진피내) 투여용으로 적합한 것을 포함한다. 조성물은 편리하게는 단위 투여형으로 제공될 수 있고 약제학 분야에서 잘 공지된 임의의 방법으로 제조할 수 있다. 이러한 방법은 하나 이상의 보조 성분을 구성하는 첨가제와 활성 성분을 연합시키는 단계를 포함한다. 일반적으로, 조성물은 활성 성분을 액체 첨가제 또는 미분된 고체 첨가제 또는 둘 다와 균일하게 및 친밀하게 연합시킨 다음 필요한 경우 생성물을 성형시킴으로써 제조한다.
- [0329] 본 개시내용의 화합물을 포함하는 조성물은 대상체에게 임의의 적합한 방법, 예를 들면, 경구적으로, 비경구적으로, 국소적으로, 직장으로, 질내로, 또는 흡입에 의해 투여될 수 있다.
- [0330] 경구 투여용으로 적합한 본 발명의 조성물은 별개의 단위, 예를 들면, 예정된 양의 활성 성분을 각각 함유하는 캡슐제, 사체제(sachet) 또는 정제로서; 산제 또는 과립제로서; 수성 또는 비-수성 액체 중 액체 또는 현탁제로서; 또는 수중유 액체 에멀전제(oil-in-liquid emulsion) 또는 유중수 액체 에멀전(water-in-oil liquid emulsion)으로서 제시될 수 있다.
- [0331] 정제는 임의로 하나 이상의 보조 성분과 함께 압착 또는 성형시켜 제조할 수 있다. 압착된 정제는 적합한 기계 속에서, 결합제(예컨대, 불활성 희석제), 방부성 분해제(preservative disintegrant)(예컨대, 나트륨 전분 글리콜레이트, 가교-결합된 폴리비닐 피롤리돈, 가교-결합된 나트륨 카복시메틸 셀룰로스) 표면-활성제 또는 분산제와 임의로 혼합된, 자유-유동하는 형태의 활성 성분, 예를 들면, 분말 또는 과립을 압착시켜 제조할 수 있다. 성형된 정제는 적합한 기계 속에서 불활성 액체 희석제로 습윤화시킨 분말화된 화합물의 혼합물을 성형시켜 제조할 수 있다. 정제는 임의로 코팅 또는 스코어링(scoring)할 수 있고 제형화하여 예를 들면, 목적인 방출 프로파일을 제공하기 위하여 하이드록시프로필메틸 셀룰로스를 다양한 비율로 사용한 이 속의 활성 성분의 느린 또는 제어된 방출을 제공할 수 있다. 정제는 장 코팅과 함께 임의로 제공되어 위장(stomach) 이외에 위(gut) 부분 내 방출을 제공할 수 있다.
- [0332] 입 속에서 국소 투여하기에 적합한 조성물은 풍미된 기재(flavoured base), 일반적으로 슈크로스 및 아카시아 속에 활성 성분을 포함하는 로젠지제 또는 트라가칸트 검; 활성 성분을 불활성 기재, 예를 들면, 젤라틴 및 글리세린, 또는 슈크로스 및 아카시아 검 속에 포함하는 파스틸(pastille); 및 활성 성분을 적합한 액체 담체 속에 포함하는 구강청결제를 포함한다.
- [0333] 피부에 대한 국소 투여용으로 적합한 조성물은 임의의 적합한 담체 또는 기재 속에 용해되거나 현탁된 화합물을 포함할 수 있고 로션제, 겔제, 크림제, 페이스트제, 연고제 등의 형태로 존재할 수 있다. 적합한 담체는 광 오일, 프로필렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌, 폴리옥시프로필렌, 유화 왁스, 소르비탄 모노스테아레이트, 폴리소르베이트 60, 세틸 에스테르 왁스, 스테아릴 알코올, 2-옥틸도데칸올, 벤질 알코올 및 물을 포함한다. 경피 전달용

장치, 예를 들면, 패치(patch)를 또한 사용하여 본 발명의 화합물을 투여할 수 있다.

- [0334] 직장 투여용 조성물은 예를 들면, 코코아 버터, 글리세린, 젤라틴 또는 폴리에틸렌 글리콜을 포함하는 적합한 염기와의 좌제로서 제공될 수 있다.
- [0335] 질 투여용으로 적합한 조성물은 페서리제(pessary), 탐폰(tampon), 크림제, 겔제, 페이스트제(paste), 발포제(foam) 또는 활성 성분 외에 적절한 것으로 당해 분야에 공지된 바와 같은 이러한 담체를 함유하는 스프레이 제형(spray formulation)으로서 제시될 수 있다.
- [0336] 비경구 투여용으로 적합한 조성물은 조성물이 의도된 수용체의 혈액과 등장성이 되도록 하는 항산화제, 완충제, 살균제 및 용질을 함유할 수 있는 수성 및 비-수성 등장성 멸균 주사 용액; 및 현탁제 및 증점제를 포함할 수 있는 수성 및 비-수성 멸균 현탁액을 포함한다. 조성물은 사용 직전에, 단위-용량 또는 다중-용량의 밀봉된 용기, 예를 들면, 앰플 및 바이알 속에 제시될 수 있고, 멸균 액체 담체, 예를 들면, 주사용 수의 첨가 만을 필요로 하는 냉동-건조된(동결건조된) 상태로 저장할 수 있다. 즉석 주사 용액 및 현탁액은 이미 기술된 유형의 멸균 분말, 과립 및 정제로부터 제조될 수 있다.
- [0337] 바람직한 단위 투여량 조성물은 활성 성분의 본원에 상기 기술된 바와 같은 1일 용량 또는 단위, 1일 서브-용량(sub-dose), 또는 이의 적절한 분획을 함유하는 것이다.
- [0338] 상기 특별히 언급한 활성 성분 외에, 본 개시내용의 조성물은 다른 첨가제 또는 문제의 조성물의 유형과 관련하여, 갖는 당해 분야에 통상적인 제제를 포함할 수 있고, 예를 들어, 경구 투여용으로 적합한 것은 이러한 추가의 제제, 예를 들면, 결합제, 감미제, 증점제, 풍미제, 붕해제, 코팅제, 방부제, 윤활제 및/또는 시간 지연제를 포함할 수 있는 것으로 이해하여야 한다. 적합한 감미제는 슈크로스, 락토스, 글루코스, 아스파르탐 또는 사카린을 포함한다. 적합한 붕해제는 옥수수 전분, 메틸셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 크산탄 검, 벤토나이트, 알긴산 또는 아가를 포함한다. 적합한 풍미제는 페퍼민트 오일, 노루발풀의 오일, 체리, 오렌지 또는 라스베리 향을 포함한다. 적합한 코팅제는 아크릴산 및/또는 메타크릴산 및/또는 이의 에스테르의 중합체 또는 공중합체, 왁스, 지방 알코올, 제인(zein), 셸락(shellac) 또는 글루텐을 포함한다. 적합한 방부제는 나트륨 벤조에이트, 비타민 E, 알파-토코페롤, 아스코르브산, 메탈 파라벤, 프로필 파라벤 또는 나트륨 비설파이트를 포함한다. 적합한 윤활제는 스테아르산마그네슘, 스테아르산, 올긴산나트륨, 염화나트륨 또는 활석을 포함한다. 적합한 시간 지연제는 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트를 포함한다.
- [0339] 본 개시내용은 또한 화학식 (I') 및 (I'')의 전구약물(prodrug)에 관한 것이다. 화학식 (I') 또는 (I'')의 화합물의 전구약물인 임의의 화합물은 본 발명의 영역 및 청구 내에 있다. 용어 "전구약물"은 이의 가장 광범위한 의미로 사용되고 생체 내(in vivo)에서 효소적으로 또는 가수분해적으로, 본 발명의 화합물로 전환되는 이의 유도체를 포함한다. 이러한 유도체는 당해 분야의 기술자에게 용이하게 일어날 수 있고, 예를 들면, 유리 티올 또는 하이드록시 그룹이 에스테르, 예를 들면, 포스포네이트, 설포네이트 및 카복시 에스테르, 예를 들면, 아세테이트, 또는 티오에스테르로 전환되거나 유리 아미노 그룹이 아마이드, 예를 들면, 카복시, 포스포네이트 또는 설포네이트 아마이드로 전환되는 화합물을 포함한다. 본 발명의 화합물을 아실화하기 위한, 예를 들면, 에스테르 및 아마이드 전구약물을 제조하기 위한 과정은 당해 분야에 잘 공지되어 있고 화합물을 적절한 카복실 산, 무수물 또는 클로라이드로 적합한 촉매 또는 염기의 존재하에서 처리함을 포함할 수 있다. 카복실산(카복시) 그룹의 에스테르가 또한 고려된다. 적합한 에스테르는 C<sub>1-6</sub>알킬 에스테르; C<sub>1-6</sub>알콕시메틸 에스테르, 예를 들면 메톡시메틸 또는 에톡시메틸; C<sub>1-6</sub>알카노일옥시메틸 에스테르, 예를 들면, 피발로일옥시메틸; 프탈리딜 에스테르; C<sub>3-8</sub>사이클로알콕시카보닐C<sub>1-6</sub>알킬 에스테르, 예를 들면, 1-사이클로헥실카보닐옥시에틸; 1,3-디옥솔렌-2-오닐메틸 에스테르, 예를 들면, 5-메틸-1,3-디옥솔렌-2-오닐메틸; 및 C<sub>1-6</sub>알콕시카보닐옥시에틸 에스테르, 예를 들면, 1-메톡시카보닐옥시에틸을 포함한다. 아미노 작용성 그룹의 전구약물은 아마이드(참고: 예를 들면, *Adv. BioSci.*, 1979, 20, 369, Kyncl, J. et al), 엔아민(참고: 예를 들면, *J. Pharm. Sci.*, 1971, 60, 1810, Caldwell, H. et al), 슈프 염기(Schiff base)(참고: 예를 들면, 미국 특허 제2,923,661호 및 *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1981, 19, 1004, Smyth, R. et al), 옥사졸리딘(참고: 예를 들면, *J. Pharm. Sci.*, 1983, 72, 1294, Johansen, M. et al), 만니히 염기(Mannich base)(참고: 예를 들면, *J. Pharm. Sci.* 1980, 69, 44, Bundgaard, H. et al and *J. Am. Chem. Soc.*, 1959, 81, 1198, Gottstein, W. et al), 하이드록시메틸 유도체(참고: 예를 들면, *J. Pharm. Sci.*, 1981, 70, 855, Bansal, P. et al) 및 N-(아실옥시)알킬 유도체 및 카바메이트(참고: 예를 들면, *J. Med. Chem.*, 1980, 23, 469, Bodor, N. et al, *J. Med. Chem.*, 1984, 27, 1037, Firestone, R. et al, *J. Med. Chem.*, 1967, 10, 960, Kreiger, M. et al, 미국 특허 제5,684,018호 및 *J. Med. Chem.*, 1988, 31, 318-

322, Alexander, J. *et al*)을 포함한다. 적합한 전구약물의 선택 및 제조를 위한 다른 통상의 과정은 당해 분야에 공지되어 있고, 예를 들면, 제W0 00/23419호; *Design of Prodrugs*, H. Bundgaard, Ed., Elsevier Science Publishers, 1985; *Methods in Enzymology*, 42: 309-396, K. Widder, Ed, Academic Press, 1985; *A Textbook of Drug Design and Development*, Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard, Eds, Chapter 5, p113-191 (1991); *Advanced Drug Delivery Reviews*, 8; 1-38 (1992); *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 77:285 (1988), H. Bundgaard, *et al*; *Chem Pharm Bull*, 32692 (1984), N. Kakeya *et al* and *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*, Chapter 8, pp352-401, Academic press, Inc., 1992에 기술되어 있다.

[0340] 본 개시내용의 화합물의 적합한 약제학적으로 허용된 염은 약제학적으로 허용되는 무기산, 예를 들면, 염산, 황산, 인산, 질산, 카본산, 붕산, 설��파산, 및 브롬화수소산의 염, 또는 약제학적으로 허용되는 유기산, 예를 들면, 아세트산, 프로피온산, 부티르산, 타르타르산, 말레산, 하이드록시말레산, 푸마르산, 말레산, 시트르산, 락트산, 점액산, 글루콘산, 벤조산, 석신산, 옥살산, 페닐아세트산, 메탄설폰산, 톨루엔설폰산, 벤젠설폰산, 살리사이클산, 아스파르트산, 글루탐산, 에데트산, 스테아르산, 팔미트산, 올레산, 라우르산, 판토텐산, 탄닌산, 아스코르브산, 펜티조산, 4-4'-메틸렌비스-3-하이드록시-2-나프토산, *o*-(*p*-하이드록시벤조일)벤조산, 4'-4''-디하이드록시트리페닐메탄-2-카복실산 및 발레산의 염을 포함할 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 염기 염은 약제학적으로 허용되는 양이온, 예를 들면, 나트륨, 칼륨, 리튬, 칼슘, 마그네슘, 암모늄 및 알킬암모늄과 함께 형성된 것을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 염기성 질소-함유 그룹은 저급 알킬 할라이드와 같은 이러한 제제, 예를 들면, 메틸, 에틸, 프로필, 및 부틸 클로라이드, 브로마이드 및 요오다이드 또는 디알킬 설페이트, 예를 들면, 디메틸 및 디에틸 설페이트로 4급화될 수 있다.

[0341] 임의의 양태, 구현예 또는 실시예에서 본원에 기술된 임의의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염의 예는 하이드로클로라이드 염이다.

[0342] 본 개시내용의 화합물은 유리 화합물 또는 염으로서, 또는 용매화물로서 결정성 형태일 수 있고, 형태 둘 다는 본 개시내용의 영역 내에 있는 것으로 의도된다. 용어 "용매화물"은 용질, 즉, 본 개시내용의 화합물의 하나 이상의 분자, 및 용매의 하나 이상의 분자에 의해 형성된 복합체 또는 응집체를 지칭한다. 적합한 용매는 당해 분야에서 잘 이해되며 예를 들면, 즉, 수화물을 형성하기 위한, 물, 및 일반적인 유기 용매, 예를 들면, 알코올 (MeOH, 에탄올, 이소프로판올) 및 아세트산을 포함한다. 용매화 방법, 예를 들면, 적절한 용매로부터의 재결정화는 일반적으로 당해 분야에 공지되어 있다.

[0343] 화학식 (I')의 특정 화합물이 비대칭 중심을 지닐 수 있으므로 하나 이상의 입체이성체 형태, 예를 들면, 거울상이성체 및 부분입체이성체로 존재할 수 있음이 또한 인식될 것이다. 따라서, 본 발명은 또한 광학적으로 활성인 화합물 및 하나 이상의 비대칭 중심에서 실질적으로 순수한 이성체 형태의 화합물, 예컨대, 약 90% ee, 예를 들면, 약 95% 또는 97% ee 또는 99% ee 이상인 거울상이성체 뿐만 아니라, 이성체의 혼합물, 예를 들면, 이의 라세미 혼합물에 관한 것이다. 이러한 이성체는 비대칭 합성에 의해, 예를 들면, 키랄 중간체를 사용하여 제조할 수 있고, 효소, 또는 혼합물은 통상의 방법, 예컨대, 크로마토그래피, 재결정화, 또는 용해제의 사용에 의해 분해될 수 있다.

[0344] 본 개시내용의 화합물은 또한 수의과용 조성물에서 사용하기 위해 제시될 수 있다. 이는 당해 분야에 공지된 임의의 적합한 수단으로 제조될 수 있다. 이러한 조성물의 예는 다음을 위해 채택된 것을 포함한다:

[0345] 경구 투여, 외부 적용(예컨대, 드렌치제(drench), 예를 들면, 수성 및 비-수성 액제 또는 현탁제), 정제, 거환제(bolus), 산제, 과립제, 사료와 혼합시키기 위한 펠렛제(pellet), 혀에 적용하기 위한 페이스트제;

[0346] 비경구 투여, 예컨대, 멸균 액제 또는 현탁제로서 피하, 근육내 또는 정맥제 주사;

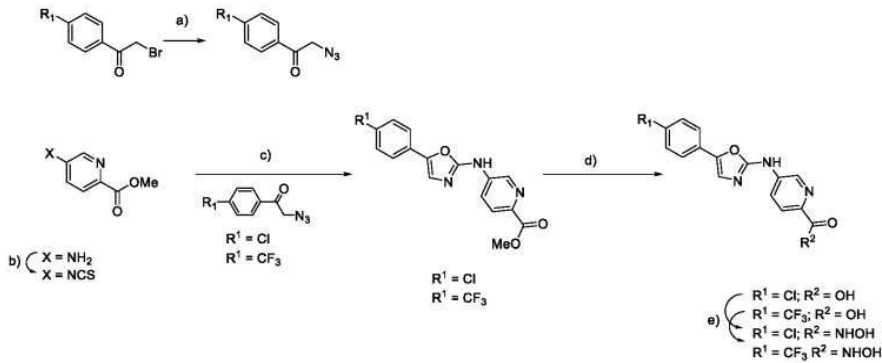
[0347] 국소 적용, 예컨대, 크림제, 연고제, 젤제, 로션제 등.

[0348] 다음의 실시예는 본 개시내용의 일부 구현예를 설명할 목적으로 제공되지만 앞서 기술된 일반론에 제한되는 것으로 해석되지 않아야 한다.

[0349] **실시예**

[0350] **실시예 1**

[0351] 1. 5-((5-(4-클로로페닐)옥사졸-2-일)아미노)-*N*-하이드록시피콜린아미드 (반응식 1)



[0352]

[0353] **반응식 1:** a)  $NaN_3$ , 아세톤, 실온, 1시간; b) 티오포스겐, 25%  $NaHCO_3$ , 아세톤 실온 1시간; c)  $PPh_3$ , 1,4-디옥산, 90°C 1.5시간; d)  $LiOH \cdot H_2O$ , 1,4-디옥산: EtOH:  $H_2O$ (2:2:1), 100°C 3.5시간; e) i. HOBt, EDCI, DMF 실온 2시간 ii. *o*-벤질하이드록실아민.HCl,  $Et_3N$ ; iii)  $BBr_3$ , DCM 실온 2 내지 3시간.

[0354]

아세톤(6 mL) 및 25%  $NaHCO_3(aq.)$ (4 mL) 중 메틸 5-아미노피콜리네이트(0.380 g, 2.50 mmol)의 현탁액에 아세톤 (2 mL) 중 티오포스겐(0.230 mL, 3.00 mmol)의 용액을 0°C에서 가하고 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc(30 mL)로 희석시키고  $H_2O$ (2 x 15 mL)로 세척하였다. 유기 층을  $MgSO_4$  위에서 건조시키고 농축시켜 메틸 5-이소티오시아네이토피콜리네이트를 크림 반-고체(cream semi-solid)(0.387 g, 80% 수율)로서 수득하였다.  $^1H$  NMR (401 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.66 - 8.55 (m, 1H), 8.15 (dd,  $J = 8.4, 0.6$  Hz, 1H), 7.64 (dd,  $J = 8.4, 2.4$  Hz, 1H), 4.02 (s, 3H).  $^{13}C$  NMR (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  164.7 (C=O), 147.0 (CH), 145.3 (C), 141.5 (C), 133.2 (CH), 132.8 (C), 126.0 (CH), 53.3 ( $CH_3$ ). LCMS  $R_f$  (min) = 5.52, MS  $m/z = 195.1 [M + H]^+$ .

[0355]

아세톤(10 mL) 중 2-브로모-4'-클로로아세트페논(0.20 g, 0.75 mmol) 및  $NaN_3$ (0.097 g, 1.5 mmol)의 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이후에, 반응 혼합물을 진공 속에서 농축시키고 잔사를 DCM(30 mL) 속에 재용해시키고  $H_2O$ (2 x 15 mL)로 세척하였다. 유기 층을  $MgSO_4$  위에서 건조시키고 오렌지 반-고체(0.14 g)로 농축시켰다. 2-아지도-1-(4-클로로페닐)에탄-1-온(0.094 g, 0.41 mmol)을 이후에 무수 1,4-디옥산(4 mL) 속에 용해하고 메틸 5-이소티오시아네이토피콜리네이트(0.080 g, 0.41 mmol) 및  $PPh_3$ (0.11 g, 0.41 mmol)를 가하고 혼합물을 90°C까지 1.5시간 동안 가열하였다. 이후에, 혼합물을 고체로 농축시키고 DCM으로 연마하여, 메틸 5-((5-(4-클로로페닐)옥사졸-2-일)아미노)피콜리네이트를 크림색 고체(0.089 g, 73% 수율)로서 수득하였다.  $^1H$  NMR (401 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  11.14 (s, 1H, NH), 8.82 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 8.30 (dd,  $J = 8.7, 2.7$  Hz, 1H), 8.11 - 8.05 (m, 1H), 7.63 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.52 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 3.85 (s, 3H).  $^{13}C$  NMR (101 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  164.9 (C=O), 155.5 (C), 143.8 (C), 139.5 (C), 138.9 (C), 138.5 (CH), 131.7 (C), 129.2 (CH), 126.6 (C), 126.0 (CH), 124.5 (CH), 123.4 (CH), 122.5 (CH), 52.0 ( $CH_3$ ).

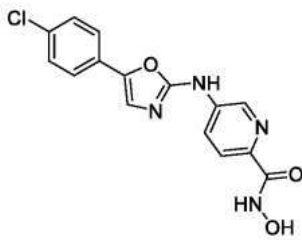
[0356]

$H_2O$ (0.75 mL) 중  $LiOH \cdot H_2O$ (0.031 g, 0.74 mmol)를 1,4-디옥산(1.5 mL) 및 EtOH(1.5 mL) 중 메틸 5-((5-(4-클로로페닐)옥사졸-2-일)아미노)피콜리네이트(0.081 g, 0.25 mmol)의 용액에 가하고 혼합물을 환류에서 3.5시간 동안 가열하였다. 휘발물을 진공 하에 제거하고 현탁액에 NaCl(0.5 g)에 이어서, 1.0 M HCl(aq.)을 0°C에서 적가하였다. 수득되는 침전물을 여과하고  $H_2O$ (3 mL)로 세척하여, 5-((5-(4-클로로페닐)옥사졸-2-일)아미노)피콜린산을 황색 고체로서 수득하고 이를  $H_2O$ 로부터 재결정화시켰다(0.67 g, 86% 수율).  $^1H$  NMR (401 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  10.87 (s, 1H, NH), 8.73 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 8.15 (dd,  $J = 8.6, 2.5$  Hz, 1H), 7.96 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.62 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.51 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H).  $^{13}C$  NMR (101 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  166.7 (C=O), 155.9 (C), 143.5 (C), 137.4 (CH), 131.6 (C), 129.1 (CH), 126.7 (C), 124.8 (CH), 124.4

(CH), 123.4 (CH), 123.0 (CH).

[0357] \* 오버랩핑(overlapping) 4급 탄소 공명(resonance)

[0358] 무수 DMF(1.5 mL) 중 5-((5-(4-클로로페닐)옥사졸-2-일)아미노)피콜린산(0.040 g, 0.13 mmol), HOBt·H<sub>2</sub>O(0.021 g, 0.15 mmol) 및 EDCI·HCl(0.032 g, 0.17 mmol)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 당해 시간 후, *O*-벤질하이드록실아민 하이드로클로라이드(0.10 g, 0.64 mmol) 및 Et<sub>3</sub>N(0.090 mL, 0.64 mmol)을 가하고 혼합물을 실온에서 추가로 16시간 동안 교반하였다. DMF를 진공 속에서 제거하고, 톨루엔(2 mL x 3)으로 세척하여 당해 공정을 보조하였다. 이후에, H<sub>2</sub>O(2 mL)를 가하고 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하도록 두었다. 수득되는 침전물을 여과하고 H<sub>2</sub>O(1 mL)로 세척하여, 회색 고체(0.035 g)를 제공하고 이를 DCM 중 25% EtOAc로 용출시키는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 *N*-(벤질옥시)-5-((5-(4-클로로페닐)옥사졸-2-일)아미노)피콜린아미드를 백색 고체(0.017 g, 32% 수율)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.83 (s, 1H, NH), 11.02 (s, 1H, NH), 8.76 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.28 (dd, *J* = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.46 (s, 2H), 7.42 - 7.32 (m, 3H), 4.93 (s, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 161.6 (C=O), 155.7 (C), 143.7 (C), 142.1 (C), 138.5 (C), 137.2 (CH), 136.0 (C), 131.8 (C), 129.2 (CH), 128.8 (CH), 128.3 (CH), 128.3 (CH), 126.6 (C), 124.5 (CH), 123.4 (CH), 123.4 (CH), 123.0 (CH), 77.1 (CH<sub>2</sub>). LCMS *R*<sub>f</sub> (min) = 3.58, MS *m/z* = 420.8 [M + H]<sup>+</sup>.



[0359] .

[0360] 헵탄(0.22 mL, 0.22 mmol) 중 BBr<sub>3</sub> 1.0 M을 무수 DCM(1 mL) 중 *N*-(벤질옥시)-5-((5-(4-클로로페닐)옥사졸-2-일)아미노)피콜린아미드(0.047 g, 0.11 mmol)의 용액에 0°C에서 가하고 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 휘발물을 진공 속에서 제거하고 잔사를 포화된 NaHCO<sub>3</sub>(aq.)(3 mL) 속에 현탁시키고 실온에서 20분 동안 교반하였다. 침전물을 여과하고 H<sub>2</sub>O(10 mL) 및 Et<sub>2</sub>O(2 mL)로 세척하여, 표제 화합물을 갈색 고체(0.030 g, 81% 수율)로서 수득하였다. Mp 264-269°C dec. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.20 (s, 1H, NH), 10.97 (s, 1H, OH), 8.96 (s, 1H, NH), 8.75 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.26 (dd, *J* = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 161.4 (C=O), 155.7 (C), 143.6 (C), 142.7 (C), 138.0 (C), 137.1 (CH), 131.6 (C), 129.1 (CH), 126.6 (C), 124.4 (CH), 123.4 (CH), 123.3 (CH), 122.6 (CH). LCMS *R*<sub>f</sub> (min) = 5.73, MS *m/z* = 329.0 [M - H]<sup>-</sup>. HRMS (ESI) C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>C<sub>1</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup> [M + H]<sup>+</sup>에 대한 계산치: 331.0592, 실측치: 331.0593.

[0361] 2. *N*-하이드록시-5-((5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피콜린아미드 (반응식 1)

[0362] (중간체 A - 2-아지도-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에탄-1-온) 나트륨 아지드(2 equiv.)를 아세톤(10 mL) 중 2-브로모-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에탄-1-온(0.400 g, 1.498 mmol)의 용액에 가하고 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 아지드 중간체의 형성시, 혼합물을 잔사로 농축시킨 후 DCM(30 mL)과 H<sub>2</sub>O(10 mL) 사이에 분배시켰다. 유기 층을 수집하고 수성 층을 DCM(3 x 20 mL)으로 역 추출(back extracting)하였다. 합한 유기 층을 MgSO<sub>4</sub> 위에서 건조시키고 농축시켜 2-아지도-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에탄-1-온을 오렌지색 반-고체(0.327 g, 95.3% 수율)로서 수득하였다.

[0363] 무수 1,4-디옥산(8 mL) 중 2-아지도-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에탄-1-온(0.279 g, 1.22 mmol), 메틸 5-이소티오시아네이트피콜리네이트(0.250 g, 1.22 mmol) 및 PPh<sub>3</sub>(0.320 g, 1.22 mmol)의 용액을 90°C로 1.5시간 동안 가열하였다. 냉각시, 혼합물을 고체로 농축시키고 DCM(5 mL)으로 연마하여, 메틸 5-((5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피콜리네이트를 회백색 고체(0.256 g, 58% 수율)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.25 (s, 1H, NH), 8.83 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.31 (dd, *J* = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.82 (s, 4H), 7.80 (s, 1H), 3.85 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 164.9 (C=O), 156.1 (C), 143.5 (C), 139.7 (C), 138.9 (C), 138.6 (CH), 131.4 (C), 127.1 (C), 126.2 (q, *J* = 3.9 Hz, CF<sub>3</sub>), 126.1 (CH), 125.3 (CH), 123.2\* (CH), 122.8 (CH), 52.1 (CH<sub>3</sub>). LCMS *R*<sub>f</sub> (min) = 5.98, MS *m/z* = 364.1 [M + H]<sup>+</sup>.

[0364] \* 오버랩핑 CH 공명(피리딘 환으로부터의 CH 및 옥사졸로부터의 CH)

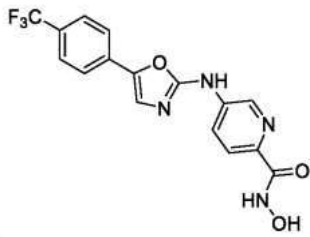
[0365] (중간체 B - 5-((5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피콜린산)

[0366] H<sub>2</sub>O(1 mL) 중 LiOH.H<sub>2</sub>O(0.052 g, 1.2 mmol)를 1,4-디옥산(2 mL) 및 EtOH(2 mL) 중 메틸 5-((5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피콜리네이트(0.15 g, 0.41 mmol)의 용액에 가하고 혼합물을 환류에서 3시간 동안 가열하였다. 휘발물을 진공 속에서 제거하고 현탁액에 NaCl(0.5 g)에 이어서, 1.0 M HCl(aq.)을 0°C에서 적가하였다. 수득되는 침전물을 여과하고 H<sub>2</sub>O(3 mL)로 세척하여, 5-((5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피콜린산을 황색 고체로서 수득하고 이를 H<sub>2</sub>O(0.12 g, 84% 수율)로부터 재결정화시켰다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.07 (s, 2H, OH, NH), 8.78 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.81 (s, 4H), 7.77 (s, 1H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 166.3 (C=O), 156.4 (C), 143.6 (C), 138.5 (C), 138.3 (CH), 131.6 (C), 127.6 (C), 127.3 (C), 126.3 (q, *J* = 3.7 Hz, CF<sub>3</sub>), 125.8 (CH), 125.4 (CH), 123.4\* (CH), 123.2 (CH).

[0367] \* 오버랩핑 CH 공명(피리딘 환으로부터의 CH 및 옥사졸로부터의 CH)

[0368] 무수 DMF(2 mL) 중 5-((5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피콜린산(0.050 g, 0.14 mmol), HOBt.H<sub>2</sub>O(0.022 g, 0.17 mmol) 및 EDCI.HCl(0.034 g, 0.18 mmol)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이 시간 후, *O*-벤질하이드록실아민 하이드로클로라이드(0.11 g, 0.69 mmol) 및 Et<sub>3</sub>N(0.10 mL, 0.69 mmol)을 가하고 혼합물을 실온에서 추가로 16시간 동안 교반하였다. 이후에, 혼합물을 EtOAc(20 mL)로 희석시키고 H<sub>2</sub>O(3 x 10 mL)로 세척하였다. 합한 유기 층을 MgSO<sub>4</sub> 위에서 건조시키고 회색 고체(0.092 g)로 농축시키고 이를 경유(4 mL)로 연마하여, *N*-(벤질옥시)-5-((5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피콜린아미드를 백색 고체(0.024 g, 39% 수율)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.84 (s, 1H, NH), 11.12 (s, 1H, NH), 8.77 (s, 1H), 8.34 - 8.25 (m, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.82 (s, 4H), 7.79 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 7.43 - 7.31 (m, 3H), 4.93 (s, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 161.5 (C=O), 156.2 (C), 143.3 (C), 142.2 (C), 138.4 (C), 137.2 (CH), 136.0 (C), 131.5 (C), 128.7 (CH), 128.3 (CH), 128.2 (CH), 127.0 (C), 126.1 (q, *J* = 3.8 Hz, CF<sub>3</sub>), 125.3 (CH), 123.5 (CH), 123.1\* (CH), 123.0 (CH), 77.1 (CH<sub>2</sub>). LCMS *R*<sub>f</sub> (min) = 3.58, MS *m/z* = 454.8 [M + H]<sup>+</sup>.

[0369] \* 오버랩핑 CH 공명(피리딘 환으로부터의 CH 및 옥사졸로부터의 CH)

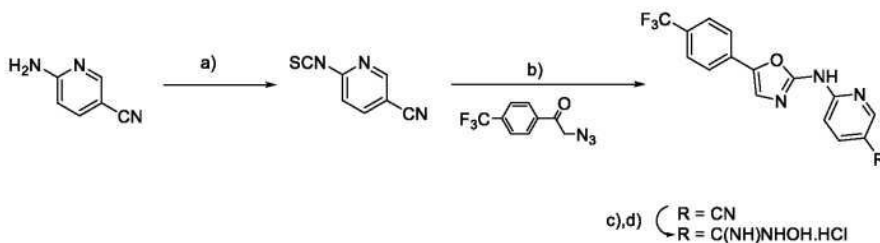


[0370]

[0371] 헵탄(0.33 mL, 0.33 mmol) 중 BBr<sub>3</sub> 1.0 M을 무수 DCM(1.5 mL) 중 *N*-(벤질옥시)-5-((5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피콜린아미드(0.050 g, 0.11 mmol)의 용액에 0°C에서 가하고 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 휘발물을 진공 속에서 제거하고 잔사를 포화된 NaHCO<sub>3</sub>(aq.)(3 mL) 속에서 현탁시키고 실온에서 20분 동안 교반하였다. 침전물을 여과하고 H<sub>2</sub>O(10 mL) 및 Et<sub>2</sub>O(2 mL)로 세척하여, 표제 화합물을 황색 고체(0.021 g, 53% 수율)로서 제공하였다. Mp 184-188°C. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.22 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, NH), 11.07 (s, 1H, OH), 8.97 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, NH), 8.76 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.31 - 8.24 (m, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.81 (s, 4H), 7.78 (s, 1H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 161.4 (C=O), 156.3 (C), 143.2 (C), 142.8 (C), 137.9 (C), 137.2 (CH), 131.5 (C), 127.3 (C), 126.1 (q, *J* = 3.9 Hz, CF<sub>3</sub>), 125.3 (CH), 123.5 (CH), 123.1\* (CH), 122.6 (CH). LCMS *R*<sub>f</sub> (min) = 3.66, MS *m/z* = 364.8 [M + H]<sup>+</sup>. HRMS (ESI) C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup> [M + H]<sup>+</sup>에 대한 계산치: 365.0856, 실측치: 365.0856.

[0372] \* 오버랩핑 CH 공명(피리딘 환으로부터의 CH 및 옥사졸로부터의 CH)

[0373] 3. *N'*-하이드록시-6-((5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)니코틴아미드아미드 하이드로클로라이드 (반응식 2)



[0374]

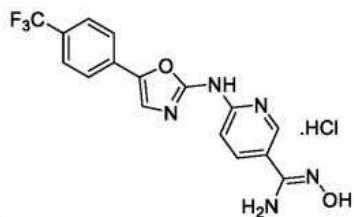
[0375] **반응식 2:** a) 티오포스젠, 25% NaHCO<sub>3</sub>, THF 실온 0.5시간; b) PPh<sub>3</sub>, 1,4-디옥산, 90°C 1.5시간; c) HONH<sub>2</sub>·HCl, Et<sub>3</sub>N, EtOH, 80°C 6시간; d) 1,4-디옥산 중 HCl 4.0 M, EtOAc, 실온 16시간.

[0376] THF(4 mL) 및 25% NaHCO<sub>3</sub>(aq.)(5 mL) 중 6-아미노-3-피리딘카보니트릴(0.300 g, 2.52 mmol)의 현탁액에 THF(1 mL) 중 티오포스젠(0.210 mL, 2.77 mmol)의 용액을 0°C에서 가하고 혼합물을 실온에서 0.5 시간 동안 교반하였다. 이후에, 혼합물을 DCM(20 mL)으로 희석시키고 H<sub>2</sub>O(2 x 10 mL)로 세척하였다. 합한 유기 층을 MgSO<sub>4</sub> 위에서 건조시키고 암색 갈색 오일로 농축시키고 이를 100% DCM로 용출시키는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여, 6-이소티아시아네이트니코니노니트릴을 담갈색 반-고체(0.117 g, 29% 수율)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.71 (s, 1H), 7.97 (dd, *J* = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 153.3 (CH), 149.9 (C), 145.9 (C), 142.0 (CH), 119.5 (CH), 116.0 (C), 107.9 (C). LCMS *R*<sub>f</sub> (min) = 3.11, MS *m/z* = 161.9 [M + H]<sup>+</sup>.

[0377] 무수 1,4-디옥산(3 mL) 중 2-아지도-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에탄-1-온(중간체 A)(0.074 g, 0.33 mmol), 6-이소티아시아네이트피콜리노니트릴(0.052 g, 0.32 mmol) 및 PPh<sub>3</sub>(0.085 g, 0.32 mmol)의 용액을 90°C로 1.5시간

간 동안 가열하였다. 냉각시, 혼합물을 갈색 고체로 농축시키고 이를 DCM(4 mL)으로 연마하여, 6-((5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)니코티노니트릴을 백색 고체(0.11 g, 100% 수율)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.77 (s, 1H, NH), 8.74 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.24 (dd, *J* = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.83 (s, 4H), 7.82 (s, 1H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 155.2 (C), 154.3 (C), 152.3 (CH), 143.9 (C), 141.9 (CH), 131.3 (C), 126.1 (q, *J* = 3.9 Hz, CF<sub>3</sub>), 125.1 (CH), 123.3<sup>\*</sup> (CH), 122.8 (C), 117.7 (C), 110.3 (CH), 101.2 (C). LCMS *R*<sub>f</sub> (min) = 3.24, MS *m/z* = 129.0 [M - H]<sup>-</sup>.

[0378] \* 2개의 오버랩핑 CH 공명(피리딘 환으로부터의 CH 및 옥사졸 환으로부터의 CH)



[0379]

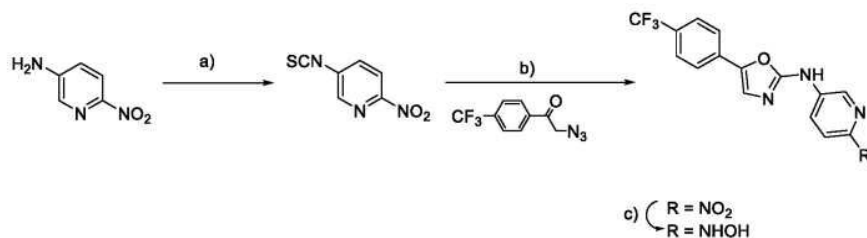
[0380] EtOH(3 mL) 중 6-((5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)니코티노니트릴(0.050 g, 0.15 mmol), HONH<sub>2</sub>.HCl(0.042 g, 0.60 mmol) 및 Et<sub>3</sub>N(0.085 mL, 0.60 mmol)의 용액을 환류에서 16시간 동안 가열하였다. 냉각시, 혼합물을 H<sub>2</sub>O(5 mL)로 희석시키고 수득되는 침전물을 여과하고 H<sub>2</sub>O(3 mL)로 세척하여, 크림색 고체(0.045 g)를 제공하였다. 이후에, 당해 물질을 EtOAc(1 mL) 속에서 희석시키고 1,4-디옥산(0.030 mL, 0.12 mmol) 중 4.0 M HCl을 가하고 실온에서 16시간 동안 교반함으로써 염화시켰다. 수득되는 침전물을 여과하고 EtOAc(3 mL)로 세척하여, 황색 고체(0.027 g)를 수득하고 이를 AA 30-100B 용매 시스템 속에서 RP-HPLC를 사용하여 추가로 정제함으로써 표제 화합물을 담황색 고체(0.012 g, 22% 수율)로서 수득하였다. Mp 257-261°C. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.24 (s, 1H, NH), 9.77 (s, 1H, OH), 8.58 (s, 1H), 8.05 (s, 2H), 7.81 (s, 4H), 7.77 (s, 1H), 6.04 (s, 2H, NH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 155.7 (C), 154.3 (C), 146.0<sup>\*</sup> (CH), 143.7 (C), 137.4 (CH), 131.4<sup>†</sup> (C), 126.1 (q, *J* = 3.7 Hz, CF<sub>3</sub>), 125.6 (C), 125.1 (CH), 123.3<sup>‡</sup> (CH), 122.9 (C). LCMS *R*<sub>f</sub> (min) = 4.91, MS *m/z* = 362.0 [M - H]<sup>-</sup>. HRMS (ESI)에 대한 계산치: C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup> [M + H]<sup>+</sup> 364.1016, 실측치: 364.1012.

[0381] \* 소실 공명(Missing resonance): CH 신호는 <sup>13</sup>C NMR에 의한 신호 대 노이즈 비 이하이다, 실측치: HSQC를 사용함

[0382] † 오버랩핑 4급 탄소 공명

[0383] ‡ 오버랩핑 CH 공명(-CF<sub>3</sub> 치환된 환)

[0384] 4. *N*-(6-(하이드록시아미노)피리딘-3-일)-5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-아민 (반응식 3)



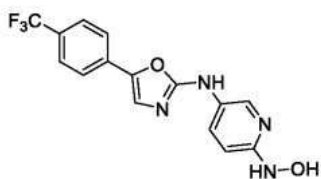
[0385]

[0386] 반응식 3: a) 티오포스젠, 25% NaHCO<sub>3</sub>, DCM 실온 16시간; b) PPh<sub>3</sub>, 1,4-디옥산, 90°C 1.5시간; c) Pd/C, H<sub>2</sub>, MeOH 실온 16시간.

[0387] DCM(1.5 mL) 및 25% NaHCO<sub>3</sub>(aq.)(1.5 mL) 중 6-니트로피리딘-3-아민(0.050 g, 0.36 mmol)의 현탁액에 순수한 (neat) 티오포스겐(0.030 mL, 0.40 mmol)을 0°C에서 가하고 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이러한 기간 후, 혼합물을 DCM(30 mL)으로 희석시키고 H<sub>2</sub>O(2 x 15 mL)로 세척하였다. 유기 층을 MgSO<sub>4</sub> 위에서 건조시키고 농축시켜 5-이소티오시아네이트-2-니트로피리딘을 크림색 고체(0.051 g, 79% 수율)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.73 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.54 (dd, *J* = 8.6, 0.5 Hz, 1H), 3.03 (dd, *J* = 8.6, 2.5 Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 153.4 (C), 145.8 (CH), 143.4 (C), 135.6 (CH), 135.5 (C), 119.3 (CH). LCMS *R*<sub>f</sub> (min) = 5.43, MS *m/z* = 180.1 [M + H]<sup>+</sup>.

[0388] 1,4-디옥산 중 2-아지도-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에탄-1-온(중간체 A)(0.425 g, 1.86 mmol), 5-이소티오시아네이트-2-니트로피리딘(0.336 g, 1.86 mmol) 및 PPh<sub>3</sub>(0.486 g, 1.86 mmol)의 용액을 90°C로 1.5시간 동안 가열하였다. 냉각시, 혼합물을 암갈색 고체로 농축시키고 이를 DCM(5 mL)으로 연마시켜, *N*-(6-니트로피리딘-3-일)-5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-아민을 갈색 고체(0.432 g, 67% 수율)로서 수득하였다. Mp 319-324°C. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.62 (s, 1H, NH), 8.74 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.47 (dd, *J* = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 8.39 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.83 (s, 4H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 155.7 (C), 149.9 (C), 143.9 (C), 141.1 (C), 136.7 (CH), 131.3 (C), 127.7 (C), 126.2 (q, *J* = 3.8 Hz, CF<sub>3</sub>), 125.2 (CH), 124.9 (CH), 123.4<sup>\*</sup> (CH), 120.0 (CH). LCMS *R*<sub>f</sub> (min) = 3.96, MS *m/z* = 350.8 [M + H]<sup>+</sup>. HRMS (ESI) C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup> [M + H]<sup>+</sup>에 대한 계산치: 351.0700, 실측치: 351.0703.

[0389] \* 오버랩핑 공명(-CF<sub>3</sub> 치환된 환)

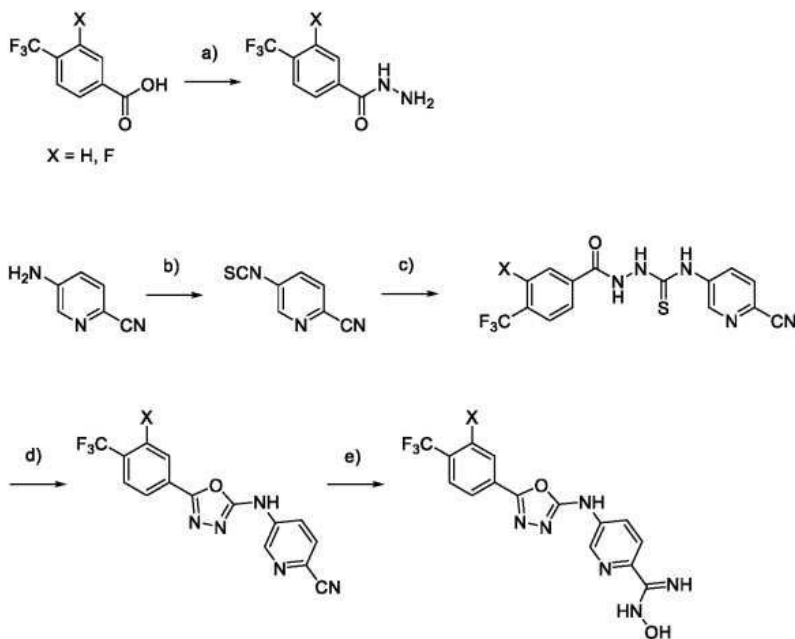


[0390]

[0391] Pd/C 10%(0.025 g)를 MeOH(1.5 mL) 중 *N*-(6-니트로피리딘-3-일)-5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-아민(0.040 g, 0.11 mmol)의 용액에 가하고 혼합물을 진공 하에 두고 H<sub>2</sub>로 3회 플러싱(flushing)하여 임의의 산소를 제거하였다. 이후에, 반응 혼합물을 실온에서 H<sub>2</sub> 가스하에 16시간 동안 교반하였다. 이러한 기간 후, 용액을 셀라이트를 통해 여과하여 Pd/C를 제거하고 연갈색 고체(0.028 g)로 농축시키고 이를 EtOAc(4 mL)로 연마하여, 표제 화합물을 크림색 고체(0.011 g, 29% 수율)로서 수득하였다. Mp 212-215°C. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.26 (s, 1H, NH), 8.51 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, NH), 8.42 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, OH), 8.34 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.92 (dd, *J* = 8.9, 2.7 Hz, 1H), 7.76 (ABq, *J* = 8.7 Hz, 4H), 7.66 (s, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 158.9 (C), 157.7 (C), 142.4 (C), 136.8 (CH), 131.8 (C), 128.9 (C), 127.6 (CH), 126.0 (q, *J* = 3.9 Hz, CF<sub>3</sub>), 125.6 (CH), 122.9 (C), 122.6<sup>\*</sup> (CH), 107.4 (CH). LCMS *R*<sub>f</sub> (min) = 4.89, MS *m/z* = 336.8 [M + H]<sup>+</sup>. HRMS (ESI) C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup> [M + H]<sup>+</sup>에 대한 계산치: 337.0907, 실측치: 337.0905.

[0392] \* 오버랩핑 공명(-CF<sub>3</sub> 치환된 환)

[0393] 5-((5-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일)아미노)-*N*-하이드록시-피리딘-2-카복스이미드아미드 (반응식 4, X=H)



[0394]

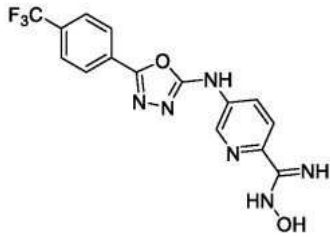
[0395] **반응식 4:** a) i.  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , MeOH, 0°C 내지 환류, 16시간; ii.  $\text{H}_2\text{NNH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ , MeOH, 0°C 내지 실온, 1시간; b) 티오포스젠, 톨루엔, 16시간; c) 아로일 하이드라지드, DMF, 실온, 16시간; d) EDCI·HCl, DMF, 60°C, 2시간; e)  $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , EtOH, 환류, 3시간.

[0396]

$\text{H}_2\text{SO}_4$ (3 mL)를 MeOH(250 mL) 중 4-(트리플루오로메틸)벤조산(10.000 g, 52.598 mmol)에 0°C에서 적가하고 혼합물을 16시간 동안 환류시켰다. 냉각시, 하이드라진 일수화물(73.700 mL)을 가하고 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이후에, 용액을 감압하에 농축시켰다. 빙수를 가하고 수득되는 침전물을 여과하고  $\text{H}_2\text{O}$ (10 mL) 및  $\text{Et}_2\text{O}$ (3 mL)로 세척하여, 4-(트리플루오로메틸)벤조하이드라지드를 백색 결정성 고체(0.847 g, 78.9% 수율)로서 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9.90 (s, 1H), 7.94 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.45 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 4.68 (s, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  164.6, 150.1, 132.4, 129.2, 121.2, 120.6. LCMS  $R_f$  (min) = 5.29, MS  $m/z = 220.1$  [M + H] $^+$ .

[0397]

티오포스젠(1.1 equiv.)을 톨루엔(40 mL) 중 5-아미노피콜리노니트릴(1.000 g, 8.394 mmol)의 현탁액에 가하고 혼합물을 환류에서 2시간 동안 교반하였다. 이후에, 휘발물을 진공 하에 제거하고 잔사를 무수 DMF(6 mL) 속에 재용해하였다. 이후에, 용액에 4-(트리플루오로메틸)벤조하이드라지드(1 equiv.)를 가하고 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이후에, EDCI·HCl(1.2 equiv.)을 가하고 혼합물을 60°C에서 2시간 동안 가열하였다. 냉각시,  $\text{H}_2\text{O}$ (5 mL)를 가하고 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 교반하였다. 수득되는 침전물을 여과하고  $\text{H}_2\text{O}$ (5 mL) 및 DCM(2 mL)으로 세척하여, 5-((5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)아미노)피콜리노니트릴을 황색 고체(1.165 g, 86.1% 수율)로서 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  11.75 (s, 1H), 8.85 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 8.29 (dd,  $J = 8.6, 2.4$  Hz, 1H), 8.12 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 8.06 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.97 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  159.93, 158.24, 140.94, 139.00, 130.40, 127.70, 127.07, 126.93, 125.08, 124.09, 118.32. LCMS  $R_f$  (min) = 3.381, MS  $m/z = 331.8$  [M + H] $^+$ .



[0398]

[0399]

EtOH(2 mL) 중 5-((5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)아미노)피콜리노니트릴(0.076 g, 0.229 mmol), NH<sub>2</sub>OH (2.5 equiv.) 및 Et<sub>3</sub>N(2.5 equiv.)의 용액을 환류로 4시간 동안 가열하였다. 반응의 완료시, 조 물질을 제조 HPLC를 사용하여 95% A:5% B 내지 100% B 용매 시스템을 사용하여 정제하였다. TFA 및 ACN을 회전 증발기를 통해 제거하고 H<sub>2</sub>O를 동결 건조기를 사용하여 제거하여, 표제 화합물을 백색 고체(0.036 g, 43.1% 수율)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.88 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 8.62 (s, 2H), 8.16 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.99 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 7.5 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 165.77, 164.00, 159.82, 159.69, 157.60, 143.84, 138.49, 137.54, 137.44, 127.29, 126.67, 126.52, 126.45, 125.17, 125.17, 124.22, 122.80, 122.46. LCMS R<sub>f</sub> (min) = 4.926, MS m/z = 364.8 [M + H]<sup>+</sup>. HRMS (ESI) C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup> [M + H]<sup>+</sup>에 대한 계산치: 365.097, 실측치: 365.0968.

[0400]

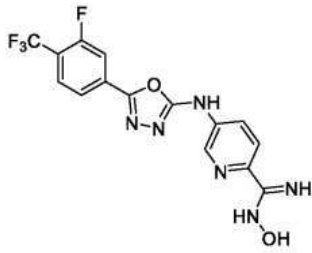
**6. 5-((5-[3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일)아미노)-N-하이드록시피리딘-2-카복스 이미드아미드 (반응식 4, X=F)**

[0401]

H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(0.270 mL)를 MeOH(25 mL) 중 3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)벤조산(1.000 g, 4.805 mmol)에 0°C에서 적 가하고 혼합물을 16시간 동안 환류시켰다. 냉각시, 하이드라진 일수화물(6.730 mL)을 가하고 혼합물 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 이후에, 용액을 감압하에 농축시켰다. 빙수를 가하고 수득되는 침전물을 여과하고 H<sub>2</sub>O(10 mL) 및 Et<sub>2</sub>O(3 mL)로 세척하여, 3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)벤조하이드라지드 백색 결정성 고체(0.869 g, 81.4% 수율)를 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.74 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 10.1 Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 4.15 (s, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 164.6, 150.1, 132.4, 129.2, 121.2, 120.6. LCMS R<sub>f</sub> (min) = 3.003, MS m/z = 222.9 [M + H]<sup>+</sup>.

[0402]

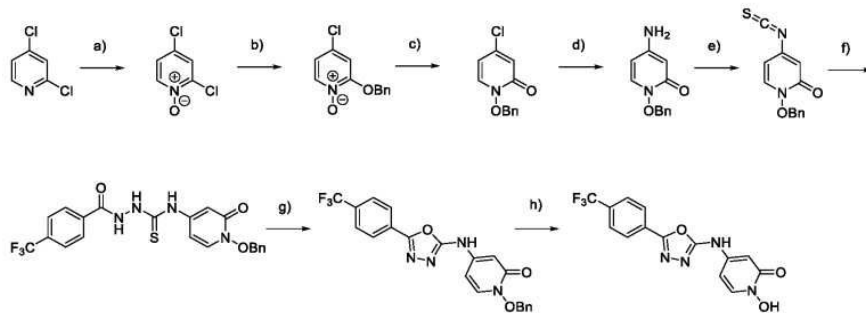
티오포스겐(1.1 equiv.)을 톨루엔(8 mL) 중 5-아미노-2-피리딘카보니트릴(0.134 g, 1.125 mmol)의 현탁액에 가 하고 혼합물을 환류로 2시간 동안 가열하였다. 이후에, 휘발물을 진공 하에 제거하고 잔사를 무수 DMF(6 mL) 속 에 재용해하였다. 이후에, 당해 용액에 3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)벤조하이드라지드(1 equiv.)를 가하고 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이후에, EDCI·HCl(1.2 equiv.)을 가하고 혼합물을 60°C에서 2시간 동안 가열하였다. 냉각시, H<sub>2</sub>O(5 mL)를 가하고 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 교반하였다. 수득되는 침전물을 여과하고 H<sub>2</sub>O(5 mL) 및 DCM(1 mL)으로 세척하여, 5-((5-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)-1,3,4-옥사디아 졸-2-일)아미노)피콜리노니트릴을 황색 고체(0.277 g, 70.5% 수율)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.86 (s, 1H), 8.30 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 15.0, 8.0 Hz, 2H), 7.96 (dd, J = 15.6, 9.9 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 174.82, 160.05, 140.90, 138.76, 130.27, 130.06, 129.35, 125.17, 124.06, 122.69, 118.22, 114.62, 114.40. LCMS R<sub>f</sub> (min) = 3.523, MS m/z = 349.8 [M + H]<sup>+</sup>.



[0403]

[0404] EtOH(2 mL) 중 5-((5-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)아미노)피롤리노니트릴 (0.100 g, 0.286 mmol), NH<sub>2</sub>OH·HCl(2.5 equiv.) 및 Et<sub>3</sub>N(2.5 equiv.)의 용액을 환류까지 4시간 동안 가열하였다. 반응 완료시, H<sub>2</sub>O(50 mL)를 가하고 용액을 EtOAc(3 x 15 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 MgSO<sub>4</sub> 위에서 건조시키고, 농축시켜 표제 화합물을 백색 고체(0.028 g, 26.9% 수율)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.30 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 8.80 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.10 (dd, *J* = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 8.04 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.93 (m, 3H), 5.80 (s, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 160.19, 157.77, 156.38, 149.26, 143.85, 137.19, 135.44, 129.84, 128.86, 124.62, 123.62, 122.11, 120.92, 119.84, 114.10, 113.87. LCMS *R*<sub>f</sub> (min) = 5.319. HRMS (ESI) C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>F<sub>4</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup> [M + H]<sup>+</sup>에 대한 계산치: 383.0874, 실측치: 383.0875.

[0405] 7. 1-하이드록시-4-((5-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일)아미노)-1,2-디하이드로피리딘-2-온 (반응식 5)



[0406]

[0407] **반응식 5:** a) H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.우레아, TFAA, DCM, 실온, 5시간; b) 벤질 알코올, *n*-BuLi, THF, 0°C, 10분; c) 톨루엔, 환류, 1시간; d) NaN<sub>3</sub>, DMSO, 80°C, 8 h; e) 티오포스젠, 톨루엔, 환류, 2시간; f) 4-트리플루오로메틸벤조하이드라지드, DMF, 실온, 16시간; g) EDCI·HCl, THF, 60°C, 2시간; h) BBr<sub>3</sub>, DCM, 0°C 내지 실온, 30시간.

[0408] H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.우레아(2 equiv.)를 무수 DCM(60 mL) 중 2,4-디클로로피리딘(2.000 g, 13.514 mmol)의 용액에 가하였다. 0 °C로 냉각시, 무수 DCM 중 TFAA(2 equiv.)의 용액을 적가하고 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화된 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>(15 mL)로 희석시키고 실온에서 0.5 시간 동안 교반한 다음 H<sub>2</sub>O(10 mL)로 붓고 DCM(3 x 10 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 1 M NaOH(15 mL)로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 위에서 건조시키고 크림색 반-고체로 농축시켰다. 이후에, 고체를 DCM 중 5% EtOH로 용출시키는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여, 황색 결정성 고체(2.068 g, 93.3% 수율)를 제공하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.29-8.23 (m, 1H), 7.51 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J* = 7.1, 2.9 Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 142.9, 140.9, 131.4, 127.0, 124.5. LCMS *R*<sub>f</sub> (min) = 1.88. MS *m/z* 164.0 [M + H]<sup>+</sup>.

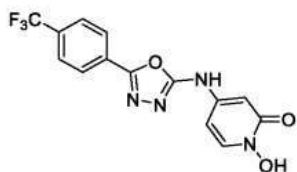
[0409] 사이클로헥산(1.1 equiv.) 중 *n*-BuLi 2.37 M을 무수 THF(10 mL) 중 벤질 알코올(1.5 equiv.)의 용액에 0°C에서 N<sub>2</sub> 하에 가하고 혼합물을 당해 온도에서 10분 동안 교반하였다. 혼합물을 무수 THF(10 mL) 중 2,4-디클로로피리딘-1-옥사이드(0.448 g, 2.732 mmol)의 용액으로 적가식으로 이동시키고 혼합물을 0°C에서 15분 동안 교반하였

다. 반응 혼합물을 H<sub>2</sub>O(10 mL)로 퀴칭시키고 EtOAc(2 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 H<sub>2</sub>O(2 x 10 mL)로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 위에서 건조시키고 오렌지 크림색 반-고체로 농축시켰다. 고체를 DCM 중 20% EtOAc로 용출시키는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여, 백색 결정성 고체(1.282 g, 88.4% 수율)를 수득하고, 이는 -20°C에서 저장할 수 있었다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.15 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J* = 7.9, 1.5 Hz, 2H), 7.40-7.30 (m, 3H), 6.88 (dd, *J* = 6.9, 2.7 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 157.87, 140.34, 134.09, 132.80, 128.99, 128.96, 127.75, 118.71, 112.02, 72.82. LCMS R<sub>f</sub> (min) = 2.975, MS *m/z* = 235.9 [M + H]<sup>+</sup>.

[0410] 톨루엔(10 mL) 중 2-(벤질옥시)-4-클로로피리딘-1-옥사이드(1.282 g, 5.440 mmol)의 용액을 100°C에서 3시간 동안 가열하였다. 이후에, 용매를 회전 증발을 통해 제거하였다. 잔류성 고체를 DCM 중 10% EtOAc로 용출시키는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 1-(벤질옥시)-4-클로로피리딘-2(1H)-온을 황색 결정성 고체(0.620 g, 48.3% 수율)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.38 (m, 5H), 7.01 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 5.92 (dd, *J* = 7.6, 2.7 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO) δ 157.66, 145.80, 136.66, 133.36, 130.16, 129.61, 128.90, 121.10, 106.10, 78.65. LCMS R<sub>f</sub> (min) = 3.222, MS *m/z* = 257.8 [M + Na]<sup>+</sup>.

[0411] NaN<sub>3</sub>(3 equiv.)를 DMSO(10 mL) 중 1-(벤질옥시)-4-클로로피리딘-2-온(0.500 g, 2.122 mmol)의 용액에 가하였다. 이후에, 용액을 80°C에서 28시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 1N HCl(2 mL)로 희석시켰다. 수득되는 혼합물을 증류수(20 mL)에 붓고 수성 층을 EtOAc(2 x 20 mL)로 세척하였다. 수성 층을 포화된 수성 NaHCO<sub>3</sub> 용액으로 서서히 중화시키고 EtOAc(2 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 수집하고, MgSO<sub>4</sub> 위에서 건조시키고 크림색 반-고체로 농축시켰다. 고체를 EtOAc 중 1% Et<sub>3</sub>N로 용출시키는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여, 4-아미노-1-(벤질옥시)피리딘-2(1H)-온을 황색 결정성 고체(0.220 g, 42.8% 수율)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.42-7.30 (m, 5H), 6.83 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.69 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 5.41 (dd, *J* = 7.6, 2.5 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.52 (s, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159.97, 155.23, 136.24, 134.18, 130.09, 129.16, 128.69, 97.51, 97.00, 78.58, 40.96. LCMS R<sub>f</sub> (min) = 2.920, MS *m/z* = 216.9 [M + H]<sup>+</sup>.

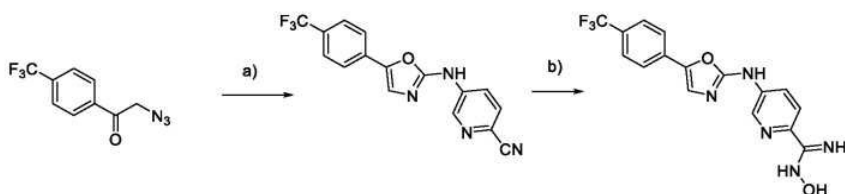
[0412] 티오포스겐(1.2 equiv.)을 무수 톨루엔(5 mL) 중 1-벤질옥시-4-아미노-2-피리딘-2-온(0.200 mg, 0.925 mmol)의 용액에 실온에서 적가하였다. 이후에, 용액을 환류로 2시간 동안 가열하였다. 반응 진행을 <sup>1</sup>H NMR로 모니터링하였다. 2시간 후, 출발 물질이 완전히 사라지고 새로운 생성물이 형성되어 <sup>1</sup>H NMR로 확인하였다. 톨루엔 및 티오포스겐을 진공 속에서 제거하고 잔사를 무수 DMF(5 mL) 속에 재용해하였다. 이후에, 용액에 4-(트리플루오로메틸)벤조하이드라지드(1 equiv.)를 가하고 혼합물 실온에서 16시간 동안 교반하였다. EDCI·HCl(1.2 equiv.)을 가하고 혼합물을 60°C까지 2시간 동안 가열하였다. 냉각시, H<sub>2</sub>O(5 mL)를 가하고 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 교반하였다. 수득되는 침전물을 여과하고 H<sub>2</sub>O(5 mL)로 세척하여, 1-(벤질옥시)-4-((5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)아미노)피리딘-2(1H)-온을 갈색 고체(0.176 g, 42.9% 수율)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.24 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.97 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.72 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J* = 6.6, 3.1 Hz, 2H), 7.44-7.40 (m, 3H), 6.91 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 6.23 (dd, *J* = 7.8, 2.9 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H). LCMS R<sub>f</sub> (min) = 3.359, MS *m/z* = 428.8 [M + H]<sup>+</sup>.



[0413]

[0414] BBr<sub>3</sub>(10 equiv.)를 무수 DCM(4 mL) 중 1-(벤질옥시)-4-((5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)아미노)피리딘-2(1H)-온(0.080 mg, 0.411 mmol)의 용액에 N<sub>2</sub> 하에 0°C에서 적가하였다. 반응물을 실온에서 30시간 동안 교반하였다. 이후에, 포화된 NaHCO<sub>3</sub> 용액을 플라스크에 부어 BBr<sub>3</sub>를 퀀칭시키고 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 조 물질을 제조 HPLC를 사용하여 95% A:5% B 내지 100% B 용매 시스템 속에서 정제하였다. TFA 및 ACN을 회전 증발을 통해 제거하고 H<sub>2</sub>O를 동결-건조를 통해 제거하여, 표제 화합물을 백색 고체(0.015 g, 29.0% 수율)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.17 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.97 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.85 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.33 (dd, *J* = 7.7, 2.9 Hz, 1H). LCMS R<sub>f</sub> (min) = 6.009. HRMS (ESI) C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup> [M + H]<sup>+</sup>에 대한 계산치: 339.0700, 실측치: 339.0697.

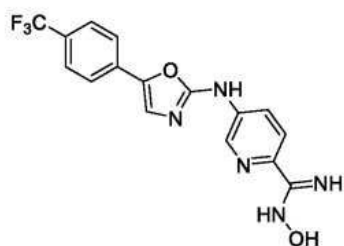
[0415] 8. 5-((5-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-1,3-옥사졸-2-일)아미노)-*N*-하이드록시-피리딘-2-카복스이미드아미드 (반응식 6)



[0416]

[0417] 반응식 6: a) PPh<sub>3</sub>, 5-이소티오시아네이트피콜리노니트릴, 1,4-디옥산, 95°C, 20분; b) HONH<sub>2</sub>·HCl, Et<sub>3</sub>N, EtOH, 환류, 4시간.

[0418] (중간체 C - 5-((5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피콜리노니트릴) 무수 1,4-디옥산(중간체 A)(10 mL) 중 2-아지도-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에탄-1-온의 용액에 5-이소티오시아네이트피콜리노니트릴 (1.15 equiv.) 및 PPh<sub>3</sub>(1.15 equiv.)를 가하고 혼합물을 95°C에서 20분 동안 가열하였다. 완료 시, 반응 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 조 잔사를 톨루엔 중 30% EtOAc로 용출시키는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 5-((5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피콜리노니트릴을 황색 결정성 고체(0.380 g, 66.9% 수율)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.42 (s, 1H), 8.86 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.34 (dd, *J* = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.83 (br s, 4H), 7.82 (s, 1H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 164.6, 150.1, 132.4, 129.2, 121.2, 120.6. LCMS R<sub>f</sub> (min) = 6.079, MS *m/z* = 329.1 [M-H]<sup>-</sup>.

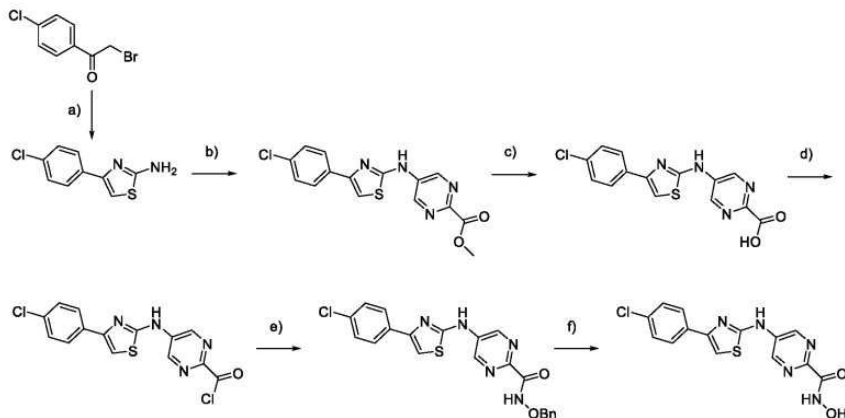


[0419]

[0420] Et<sub>3</sub>N(2.5 equiv.)를 EtOH(10 mL) 중 5-((5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피콜리노니트릴 (0.080 g, 0.242 mmol) 및 NH<sub>2</sub>OH·HCl(2.5 equiv.)의 용액에 가하고 혼합물을 환류에서 4시간 동안 가열하였다. 반응 완료시, 용액을 EtOAc(30 mL)로 희석하고 H<sub>2</sub>O(3 x 15 mL)로 세척하였다. 이후에, 수성 층을 수집하고

EtOAc(3 x 15 mL)로 역추출하였다. 합한 유기 층을 MgSO<sub>4</sub> 위에서 건조시키고 황색 고체로 농축시켰다. 이후에 조 생성물을 재용해하고, EtOH 속에서 재결정화시켜, 표제 화합물을 황색 결정성 고체(0.036 g, 40.9% 수율)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.89 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 8.78 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.13 (dd, *J* = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.80 (s, 4H), 7.76 (s, 1H), 5.76 (s, 2H). LCMS *R*<sub>f</sub> (min) = 5.935. HRMS (ESI) C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup> [M + H]<sup>+</sup>에 대한 계산치: 364.1025, 실측치: 364.1016.

[0421] 9. 5-([4-(4-클로로페닐)-1,3-티아졸-2-일]아미노)-*N*-하이드록시피리미딘-2-카복사미드 (반응식 7)



[0422]

[0423] **반응식 7:** a) 티오우레아, 아세트니트릴, 환류 밤새; b) 메틸 5-브로모피리미딘-2-카복실레이트, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, 크산트포스, H<sub>2</sub>O, 1,4-디옥산, 140°C, 16시간; c) LiOH·H<sub>2</sub>O, 1,4-디옥산: EtOH: H<sub>2</sub>O(2:2:1.5), 환류, 3시간; d) 옥살릴 클로라이드, DCM: DMF, 0°C 내지 실온, 3시간; e) *O*-벤질 하이드록실아민·HCl, 디PEA, DCM, 실온, 16시간; f) 헵탄 중 BBr<sub>3</sub> 1.0 M, DCM, 0°C.

[0424] 티오우레아(6.841 g, 89.871 mmol)를 아세트니트릴(50 mL) 중 2-브로모-1-(4-클로로페닐)에탄-1-온 (2.000 g, 7.489 mmol)의 용액에 가하고 혼합물을 환류까지 16시간 동안 가열하였다. 냉각시, 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 이후에, 혼합물을 H<sub>2</sub>O(10 mL) 및 DCM(5 mL)으로 세척하여 4-(4-클로로페닐)티아졸-2-아민을 담황색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.83 - 7.77 (m, 2H), 7.45 - 7.36 (m, 2H), 7.08 (s, 2H), 7.03 (s, 1H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 168.44, 148.65, 133.78, 131.62, 128.53, 127.28, 102.38. LCMS *R*<sub>f</sub> (min) = 3.112, MS *m/z* = 210.9 [M + H]<sup>+</sup>.

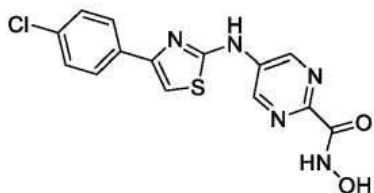
[0425] 제-밀봉가능한 슈렌크 튜브(Schlenk tube)에 Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(0.02 equiv.), 크산트포스(0.06 equiv.), 5-(4-클로로페닐)티아졸-2-아민(1.2 equiv.), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(미세 분말, 1.4 equiv.), 메틸 5-브로모피리미딘-2-카복실레이트(0.150 g, 0.691 mmol) 및 1,4-디옥산(4 mL)으로 충전시켰다. 혼합물을 탈기시키고 3회 주기의 증발 및 N<sub>2</sub>를 사용한 역 충전에 조심스럽게 적용시킨 후에, H<sub>2</sub>O(1.0 mmol)를 적가하였다. 이후에, 이를 밀봉하고 140°C 속에서 수욕 속에 침지시켰다. 15시간 후, 혼합물을 냉각시키고 여과하였다. 침전물을 H<sub>2</sub>O(5 mL) 및 DCM(2 mL)으로 세척하여, 메틸 5-((4-(4-클로로페닐)티아졸-2-일)아미노)피리미딘-2-카복실레이트를 회색 고체(0.13 g, 54.2% 수율)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO) δ 9.32 (s, 2H), 8.18 - 7.91 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.53 - 7.43 (m, 2H), 3.88 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 163.19, 155.43, 148.43, 144.37, 144.35, 137.93, 135.93, 134.84, 128.11, 127.79, 125.72, 125.57, 122.90, 52.49. LCMS *R*<sub>f</sub> (min) = 3.646, MS *m/z* = 344.8 [M-H]<sup>-</sup>.

[0426] H<sub>2</sub>O(1.5 mL) 중 LiOH·H<sub>2</sub>O(3 equiv.)를 1,4-디옥산(2 mL) 및 EtOH(2 mL) 중 메틸 5-((4-(4-클로로페닐)티아졸-2-일)아미노)피리미딘-2-카복실레이트(0.200 g, 0.577 mmol)의 용액에 가하고 혼합물을 3시간 동안 환류시켰다.

휘발물을 진공 속에서 제거하고 현탁액에 염수(3 mL)를 가한 다음, 6M HCl(2 mL)을 0°C에서 가하였다. 수득되는 침전물을 여과하고 H<sub>2</sub>O(3 mL)로 세척하여, 5-((4-(4-클로로페닐)티아졸-2-일)아미노)피리미딘-2-카복실산을 황색 고체(0.180 g, 93% 수율)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.14 (s, 1H), 9.32 (s, 2H), 7.99 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 164.70, 162.20, 149.48, 144.77, 137.53, 133.34, 132.79, 129.29, 127.95, 106.81.

[0427]

옥살릴 클로라이드(2.5 equiv.)를 무수 DCM(2 mL) 및 무수 DMF(1 방울) 중 5-((4-(4-클로로페닐)티아졸-2-일)아미노)피리미딘-2-카복실산(0.100 g, 0.301 mmol)의 용액에 0°C에서 가하고 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 속에서 제거하고 잔사를 무수 DCM 속에 재용해하였다. *o*-벤질하이드록실아민 하이드로클로라이드(5 equiv.) 및 DIPEA(5 equiv.)를 가하고 혼합물을 실온에서 추가로 16시간 동안 교반하였다. 완료 시, 모든 휘발물을 감압 하에 제거하였다. 이후에, H<sub>2</sub>O(2 mL)를 가하였다. 수득되는 침전물을 여과하고 DCM(2 mL), H<sub>2</sub>O(1 mL) 및 Et<sub>2</sub>O(1 mL)로 세척하여 *N*-(벤질옥시)-5-((4-(4-클로로페닐)티아졸-2-일)아미노)피리미딘-2-카복스아미드를 담황색 고체(0.062 g, 90.4% 수율)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO) δ 12.06 (s, 1H), 11.11 (s, 1H), 9.31 (s, 2H), 7.98 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.43 - 7.36 (m, 3H), 4.95 (s, 2H). LCMS R<sub>f</sub> (min) = 3.646, MS m/z = 435.8 [M-H]<sup>-</sup>. 조 물질을 추가의 정제없이 다음 단계에서 사용하였다.



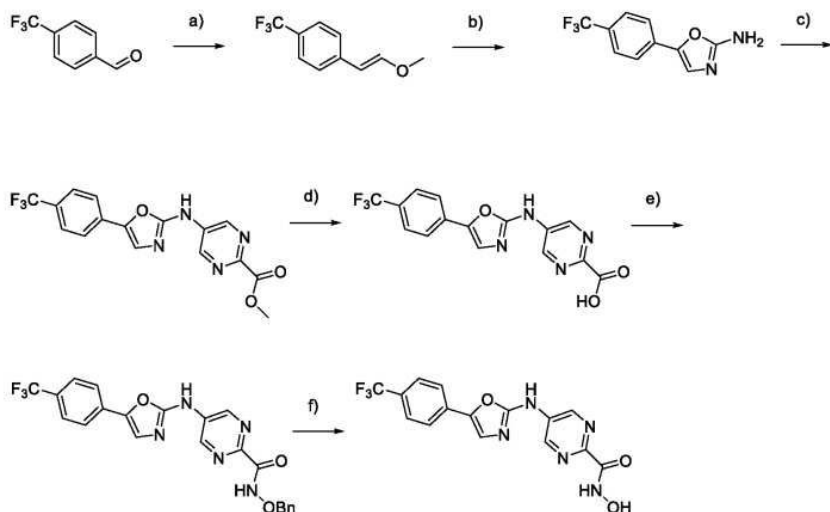
[0428]

[0429]

헵탄(3 equiv.) 중 BBr<sub>3</sub> 1.0 M을 무수 DCM(1 mL) 중 *N*-(벤질옥시)-5-([4-(4-클로로페닐)-1,3-티아졸-2-일]아미노)피리미딘-2-카복스아미드(0.060 g, 0.132 mmol)의 용액에 0°C에서 적가하고 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 휘발물을 진공 속에서 제거하고 잔사를 포화된 NaHCO<sub>3</sub>(aq.)(3 mL) 속에 현탁시키고 실온에서 20분 동안 교반하였다. 조 물질을 제조 HPLC를 사용하여 95% A:5% B 내지 100% B 용매 시스템 속에서 정제하였다. TFA 및 ACN을 회전 증발을 통해 제거하고 H<sub>2</sub>O를 동결-건조로 제거하여, 표제 화합물을 백색 고체(0.015 g, 31.2% 수율)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.04 (s, 1H), 9.28 (s, 2H), 9.12 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.6 Hz, 2H). LCMS R<sub>f</sub> (min) = 3.236. HRMS (ESI) 에 대한 계산치: C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S<sup>+</sup> [M + H]<sup>+</sup> 348.0311, 실측치: 348.0366.

[0430]

10. *N*-하이드록시-6-((5-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-1,3-옥사졸-2-일)아미노)피리미딘-3-카복스아미드 (반응식 8)



[0431]

[0432]

**반응식 8:** a) i. (메톡시메틸)트리페닐포스포늄 클로라이드, *n*-BuLi, THF, 0°C, 1시간; ii. THF, 실온, 16시간; b) i. NBS, 1,4-디옥산:H<sub>2</sub>O (1:1), 실온, 1시간, ii. 우레아, 1,4-디옥산: H<sub>2</sub>O(1: 1), 70°C, 16시간; c) 메틸 5-브로모피리미딘-2-카복실레이트, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, 크산트포스, H<sub>2</sub>O, 1,4-디옥산, 140°C, 16시간; d) LiOH·H<sub>2</sub>O, 1,4-디옥산:EtOH:H<sub>2</sub>O(2:2:1), 환류, 3시간; e) *O*-벤질 하이드록실아민·HCl, HOBt, EDCI·HCl, Et<sub>3</sub>N, DMF, 실온, 16시간; f) 헵탄 중 BBr<sub>3</sub> 1.0 M, DCM, 0°C 내지 실온, 3시간.

[0433]

*n*-BuLi(사이클로헥산 중 2.17 M)(1.2 equiv.)를 무수 THF(15 mL) 중 (메톡시메틸)트리페닐포스포늄 클로라이드 (1.2 equiv.)의 용액에 0°C에서 가하고 혼합물을 당해 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 4-(트리플루오로메틸)벤즈알데하이드(3.930 mL, 28.716 mmol)를 가하고 혼합물 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H<sub>2</sub>O(3 mL)로 퀀칭시키고 EtOAc(2 x 20 mL)로 추출하였다. 이후에, 합한 유기 층을 MgSO<sub>4</sub> 위에서 건조시키고 황색 액체로 농축시켰다. 조 물질을 100% 헥산으로 용출시키는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 (*E*)-1-(2-메톡시 vinyl)-4-(트리플루오로메틸)벤젠을 무색 액체(5.430 g, 77.9% 수율)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.65 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.51 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.24 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.25 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H).

[0434]

**(중간체 D 합성 - 5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-아민)** NBS(1.1 equiv.)를 H<sub>2</sub>O(25 mL) 및 1,4-디옥산 (25 mL) 중 (*E*)-1-트리플루오로메틸-4-(2-메톡시비닐)벤젠(5.000 g, 24.730 mmol)의 용액에 0°C에서 가하고 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이후에, 우레아(1 equiv.)를 가하고 혼합물을 70°C에서 16시간 동안 가열하였다. 냉각시, 휘발물을 감압하에 제거하고 혼합물을 포화된 NaHCO<sub>3</sub>(aq.)로 퀀칭하였다. 이후에, 침전물을 여과하고 H<sub>2</sub>O(20 mL) 및 DCM(10 mL)로 세척하여 5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-아민을 백색 고체 (3.200 g, 56.7% 수율)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.71 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.63 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.06 (s, 2H). LCMS *R*<sub>f</sub> (min) = 3.331, MS *m/z* = 228.9 [M + H]<sup>+</sup>.

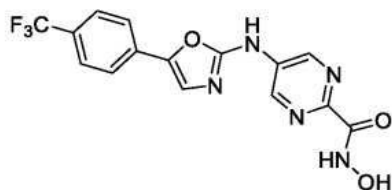
[0435]

재-밀봉가능한(re-sealable) 슐렌크 튜브에 Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(0.02 equiv.), 크산트포스(0.06 equiv.), 5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-아민(**중간체 D**)(1.2 equiv.), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(미세 분말, 1.4 equiv.), 메틸 5-브로모피리미딘-2-카복실레이트(0.250 g, 1.152 mmol) 및 1,4-디옥산(4 mL)을 충전시켰다. 혼합물을 탈기하고 3회 주기의 배기 및 N<sub>2</sub>로 재충전에 적용시키고, H<sub>2</sub>O(0.021 g, 1.0 mmol)를 적가하였다. 이후에, 이를 밀봉하고 140°C에서 오일 욕 속에 침지시켰다. 15시간 후에, 혼합물을 냉각시키고, EtOAc(20 mL)로 희석시키고 H<sub>2</sub>O(15 mL)로 세척하였다. 이후에, 수성 층을 EtOAc(2 x 15 mL)로 역 추출하였다. 조 생성물을 감압하에 농축시키고 SiO<sub>2</sub> 컬럼(EtOAc:톨루엔 = 1:1) 상에서 크로마토그래피하여 메틸 5-((5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피리미딘-2-카복실레이트를 백색 고체(0.21 g, 50.0% 수율)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.05 (s,

2H), 7.77 (s, 4H), 7.75 (s, 1H), 3.85 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 163.29, 147.65, 144.76, 143.29, 131.51, 126.06, 126.03, 125.43, 123.02, 52.37. LCMS R<sub>f</sub> (min) = 3.523, MS m/z = 364.8 [M + H]<sup>+</sup>.

[0436] H<sub>2</sub>O(1 mL) 중 LiOH·H<sub>2</sub>O(3 equiv.)를 1,4-디옥산(1.5 mL) 및 EtOH(1.5 mL) 중 메틸 5-((5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피리미딘-2-카복실레이트(0.125 g, 0.343 mmol)의 용액에 가하고 혼합물을 3시간 동안 환류하였다. 휘발물을 진공 속에서 제거하고 현탁액에 염수(2 mL)를 가한 후, 6M HCl(2 mL)을 0°C에서 적가하였다. 수득되는 침전물을 여과하고 H<sub>2</sub>O(2 mL)로 세척하여, 5-((5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피리미딘-2-카복실산을 황색 고체(0.120 g, 99.8% 수율)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.37 (s, 1H), 9.16 (s, 2H), 7.83 (s, 5H). LCMS R<sub>f</sub> (min) = 3.660. <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 164.21, 155.68, 149.71, 144.45, 143.78, 135.52, 131.30, 127.48, 127.16, 126.11, 126.07, 125.52, 125.21, 123.21, 122.82. MS m/z = 350.8 [M + H]<sup>+</sup>.

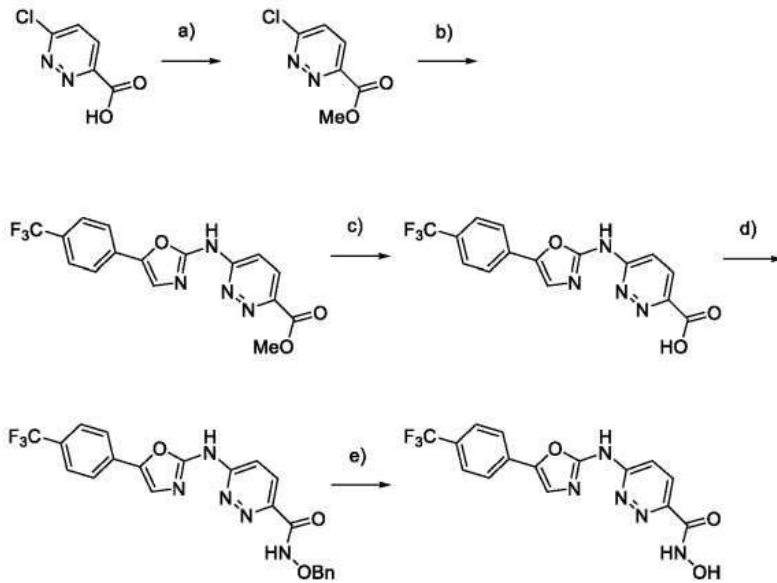
[0437] 무수 DMF(2 mL) 중 5-((5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피리미딘-2-카복실산(0.100 g, 0.286 mmol), 무수 HOBt(1.2 equiv.) 및 EDCI·HCl(1.3 equiv.)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이후에, *O*-벤질하이드록실아민 하이드로클로라이드(5 equiv.) 및 Et<sub>3</sub>N(5 equiv.)을 가하고 혼합물을 실온에서 추가로 16 시간 동안 교반하였다. DMF를 진공 속에서 제거하고, 톨루엔(3 x 2 mL)으로 세척하고 당해 공정을 보조하였다. H<sub>2</sub>O(2 mL)를 가하고 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반되도록 두었다. 수득되는 침전물을 여과하고 H<sub>2</sub>O(1 mL) 및 헥산(2 mL)으로 세척하여, *N*-(벤질옥시)-5-((5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피리미딘-2-카복스아미드를 갈색 고체(0.080 g, 61.7% 수율)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.05 (s, 1H), 9.15 (s, 2H), 7.83 (s, 5H), 7.62 - 7.20 (m, 5H), 4.94 (s, 2H). LCMS R<sub>f</sub> (min) = 3.551, MS m/z = 455.8 [M + H]<sup>+</sup>.



[0438]

[0439] 헵탄(3 equiv.) 중 BBr<sub>3</sub> 1.0 M을 무수 DCM(1 mL) 중 *N*-(벤질옥시)-5-((5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피리미딘-2-카복스아미드(0.060 g, 0.132 mmol)이 용액에 0°C에서 가하고 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 휘발물을 진공 속에서 제거하고 잔사를 포화된 NaHCO<sub>3</sub>(aq.)(3 mL) 속에 현탁시키고 실온에서 20분 동안 교반하였다. 조 물질을 제조 HPLC를 사용하여 95% A:5% B 내지 100% B 용매 시스템 속에서 정제하였다. TFA 및 ACN을 회전 증발을 통해 제거하고 H<sub>2</sub>O를 동결-건조로 제거하여, 표제 화합물을 백색 고체(0.023 g, 47.9% 수율)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.42 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 9.13 (s, 2H), 7.83 (s, 4H), 7.82 (s, 1H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 160.40, 156.27, 151.38, 144.86, 144.15, 135.68, 131.80, 127.60, 126.61, 126.01, 125.76, 123.65, 123.31, 40.63, 40.42. LCMS R<sub>f</sub> (min) = 5.513 HRMS (ESI) C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup> [M + H]<sup>+</sup>에 대한 계산치: 366.0809, 실측치: 366.0807.

[0440] 11. *N*-하이드록시-6-((5-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-1,3-옥사졸-2-일)아미노)피리다진-3-카복스아미드 (반응식 9)



[0441]

[0442]

**반응식 9:** a) i. 옥살릴 클로라이드, DMF, DCM, 0°C 내지 실온, 1시간; ii. MeOH, DCM, 실온, 1시간; b) 5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-아민,  $K_3PO_4$ ,  $Pd_2(dba)_3$ , 크산트포스,  $H_2O$ , 1,4-디옥산, 140°C, 15시간; c)  $LiOH \cdot H_2O$ , 1,4-디옥산: EtOH:  $H_2O$ (2:2:1.5), 환류, 3시간; d) *O*-벤질 하이드록실아민·HCl, HOBt, EDCI·HCl,  $Et_3N$ , DMF, 실온, 16시간; e) 헵탄 중  $BBr_3$  1.0 M, DCM, 0°C 내지 실온, 2시간.

[0443]

옥살릴 클로라이드(1 equiv.)를 무수 DCM(30 mL) 및 무수 DMF(1 방울) 중 6-클로로-3-피리다진카복실산(1.000 g, 6.308 mmol)의 용액에 0°C에서 가하고 혼합물을 당해 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 속에서 제거하고 잔사를 무수 DCM 속에 재용해하였다. MeOH(1 equiv.)를 가하고 혼합물을 실온에서 추가로 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을  $H_2O$ (20 mL)로 퀴칭시키고 DCM(2 x 20 mL)으로 추출하였다. 다음에, 합한 유기 층을  $MgSO_4$  위에서 건조시키고 농축시켜 메틸 6-클로로피리다진-3-카복실레이트를 백색 고체(0.960 g, 88.2% 수율)로서 수득하였다.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.17 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.68 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 4.09 (s, 3H).

[0444]

재-밀봉가능한 솔렌크 튜브에  $Pd_2(dba)_3$ (0.1 equiv.), 크산트포스(0.3 equiv.), 5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-아민(중간체 D)(1.2 equiv.),  $K_3PO_4$ (미세 분말, 1.4 equiv.), 메틸 6-클로로피리다진-3-카복실레이트(0.200 g, 1.159 mmol) 및 1,4-디옥산(4 mL)을 충전시켰다. 혼합물을 탈기시키고 3주기의 배기, 및  $N_2$ 를 사용한 역충전에 적용시켜,  $H_2O$ (1.0 mmol)를 적가하였다. 이후에, 이를 밀봉하고 140°C 오일 욕 속에 침지하였다. 15시간 후, 혼합물을 냉각시키고, EtOAc (20 mL)로 희석시키고  $H_2O$ (15 mL)로 세척하였다. 이후에, 수성 층을 EtOAc(2 x 15 mL)로 역 추출하였다. 조 생성물을 감압하에 농축시키고  $SiO_2$  컬럼(EtOAc:톨루엔 = 1:1)에서 농축시켜 메틸 6-((5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피리다진-3-카복실레이트를 백색 고체(0.28 g, 66.3% 수율)로서 수득하였다.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8.33 (d,  $J = 9.5$  Hz, 1H), 8.05 (d,  $J = 9.4$  Hz, 1H), 7.79 (s, 4H), 7.75 (s, 1H), 3.90 (s, 3H). LCMS  $R_f$  (min) = 3.907, MS  $m/z = 364.8$  [M + H]<sup>+</sup>.

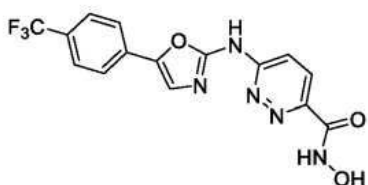
[0445]

$H_2O$ (1.5 mL) 중  $LiOH \cdot H_2O$ (3 equiv.)를 1,4-디옥산(2 mL) 및 EtOH(2 mL) 중 메틸 6-((5-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-1,3-옥사졸-2-일)아미노)피리다진-3-카복실레이트(0.140 g, 0.384 mmol)에 가하고 혼합물을 3시간 동안 환류시켰다. 휘발물을 진공 속에서 제거하고 현탁액에 염수(2 mL)를 가한 후, 6M HCl(2 mL)을 0°C에서 적가하였다. 수득되는 침전물을 여과하고  $H_2O$ (2 mL)로 세척하여, 6-((5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피리다진-3-카복실산을 황색 고체(0.130 g, 96.6% 수율)로서 수득하였다.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8.44 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.84 (s, 5H). LCMS  $R_f$  (min) = 3.797, MS  $m/z = 350.8$  [M-H]<sup>-</sup>.

[0446]

무수 DMF(2 mL) 중 6-((5-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-1,3-옥사졸-2-일)아미노)피리다진-3-카복실산(0.080 g,

0.228 mmol), 무수 HOBt(1.1 equiv.) 및 EDCI·HCl(1.3 equiv.)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이러한 기간 후, *O*-벤질하이드록실아민 하이드로클로라이드(5 equiv.) 및 Et<sub>3</sub>N(5 equiv.)을 가하고 혼합물을 실온에서 추가로 16시간 동안 교반하였다. DMF를 진공 속에서 제거하고, 톨루엔(2 mL x 3)으로 세척하여 당해 공정을 보조하였다. H<sub>2</sub>O(2 mL)를 가하고 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반되도록 하였다. 수득되는 침전물을 여과하고 H<sub>2</sub>O(1 mL) 및 헥산(2 mL)으로 세척하여, *N*-(벤질옥시)-6-((5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피리다진-3-카복사미드를 갈색 고체(0.090 g, 86.5% 수율)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.35 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.18 (s, 2H), 7.85 (s, 4H), 7.60-7.14 (m, 5H), 4.98 (s, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 160.71, 144.42, 136.27, 131.78, 129.27, 128.75, 128.29, 128.03, 126.58, 125.99, 125.40, 123.76, 123.29, 77.61. LCMS R<sub>f</sub> (min) = 3.879, MS m/z = 455.8 [M + H]<sup>+</sup>.



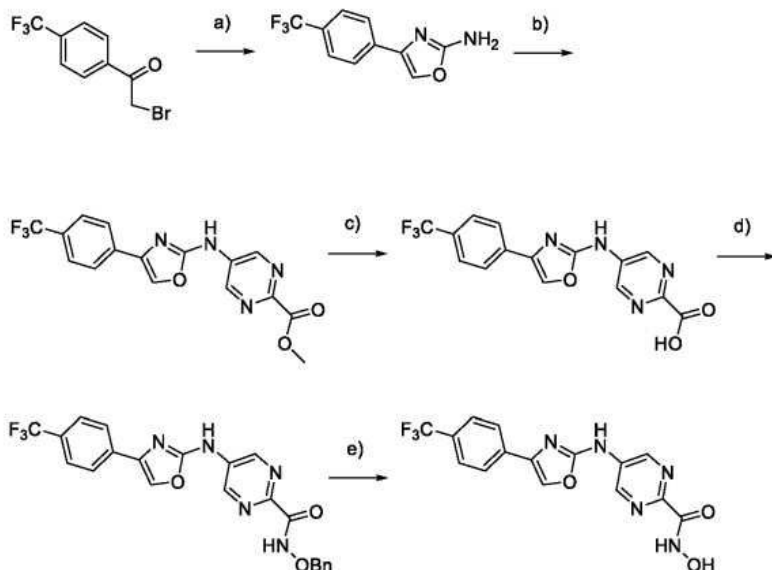
[0447]

[0448]

헵탄(3 equiv.) 중 BBr<sub>3</sub> 1.0 M을 무수 DCM(1 mL) 중 *N*-(벤질옥시)-6-((5-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-1,3-옥사졸-2-일)아미노)피리다진-3-카복사미드(0.090 g, 0.198 mmol)의 용액에 0℃에서 적가하고 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 휘발물을 진공 속에서 제거하고 잔사를 포화된 NaHCO<sub>3</sub>(aq.)(3 mL) 속에 현탁시키고 실온에서 20분 동안 교반하였다. 조 물질을 제조 HPLC를 사용하여 95% A:5% B 내지 100% B 용매 시스템 속에서 정제하였다. TFA 및 ACN을 회전 증발을 통해 제거하고 H<sub>2</sub>O를 동결-건조를 통해 제거하여, 표제 화합물을 백색 고체(0.031 g, 42.9% 수율)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.09 (s, 1H), 11.69 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.14 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.84 (m, 4H), 7.84 (s, 1H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 160.59, 156.64, 144.35, 131.79, 128.16, 128.01, 127.69, 126.55, 126.00, 125.34, 123.76, 123.30. LCMS R<sub>f</sub> (min) = 5.501. HRMS (ESI) C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup>에 대한 계산치: [M + H]<sup>+</sup> 366.0811, 실측치: 366.0809.

[0449]

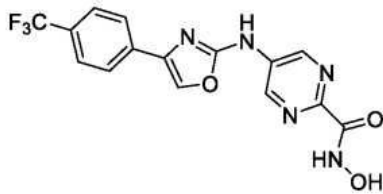
12. *N*-하이드록시-5-((4-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-1,3-옥사졸-2-일)아미노)피리미딘-2-카복사미드 (반응식 10)



[0450]

- [0451] **반응식 10:** a) 우레아, ACN, 환류, 16시간; b) 메틸 5-브로모피리미딘-2-카복실레이트,  $K_3PO_4$ ,  $Pd_2(dba)_3$ , 크산트포스,  $H_2O$ , 1,4-디옥산,  $140^\circ C$ , 16시간; c)  $LiOH \cdot H_2O$ , 1,4-디옥산: EtOH: $H_2O$ (2:2:1.5),  $100^\circ C$ , 5시간; d) *o*-벤질 하이드록실아민  $\cdot HCl$ , HOBT, EDCI  $\cdot HCl$ ,  $Et_3N$ , DMF, 실온, 16시간; e) 헵탄 중  $BBr_3$  1.0 M, DCM,  $0^\circ C$  내지 실온, 2시간.
- [0452] **(중간체 E 합성 - 4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-아민)** 우레아(12 equiv.)를 ACN(30 mL) 중 2-브로모-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에탄-1-온(3.000 g, 11.234 mmol)에 가하고 혼합물을 환류까지 16시간 동안 가열하였다. 냉각시, 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 이후에, 혼합물을  $H_2O$ (10 mL)로 여과하고 DCM(5 mL)으로 세척하여 4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-아민을 담황색 고체(2.200 g, 85.8% 수율)로서 수득하였다.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.73 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.63 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 5.09 (s, 2H). LCMS  $R_f$  (min) = 3.359, MS  $m/z$  = 228.9 [M + H] $^+$ .
- [0453] 재-밀봉가능한 슐렌크 튜브에  $Pd_2(dba)_3$ (0.02 equiv.), 크산트포스(0.06 equiv.), (4-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-1,3-옥사졸-2-일)아민(1.2 equiv.),  $K_3PO_4$ (미세 분말, 1.4 equiv.), 메틸 5-브로모피리미딘-2-카복실레이트(0.150 g, 0.691 mmol) 및 1,4-디옥산(4 mL)을 충전시켰다. 혼합물을 탈기시키고 3회 주기의 배기 및  $N_2$ 를 사용한 역충전에 적용시키고,  $H_2O$ (1.0 mmol)를 적가하였다. 이후에, 이를 밀봉하고  $140^\circ C$  오일 욕 속에 침지시켰다. 15시간 후, 혼합물을 냉각시키고, EtOAc(20 mL)로 희석시키고  $H_2O$ (15 mL)로 세척하였다. 이후에, 수성 층을 EtOAc(2 x 15 mL)로 역추출하였다. 조 생성물을 감압하에 농축시키고  $SiO_2$  컬럼(EtOAc:톨루엔 = 1:1) 상에서 크로마토그래피하여 메틸 5-((4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피리미딘-2-카복실레이트를 백색 고체(0.18 g, 71.5% 수율)로서 수득하였다.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  11.29 (s, 1H), 9.26 (s, 2H), 8.49 (s, 1H), 8.04 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.81 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 3.89 (s, 3H).  $^{13}C$  NMR (101 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  163.19, 155.43, 148.43, 144.37, 144.35, 137.93, 135.93, 134.84, 128.11, 127.79, 125.72, 125.57, 122.90, 52.49. LCMS  $R_f$  (min) = 3.517, MS  $m/z$  = 364.8 [M + H] $^+$ .
- [0454]  $H_2O$ (1 mL) 중  $LiOH \cdot H_2O$ (3 equiv.)를 1,4-디옥산(1.5 mL) 및 EtOH(1.5 mL) 중 메틸 5-((4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피리미딘-2-카복실레이트(0.160 g, 0.439 mmol)에 가하고 혼합물을 3시간 동안 환류시켰다. 휘발물을 진공 속에서 제거하고 현탁액에 염수(2 mL)를 가한 다음, 6M HCl(2 mL)을  $0^\circ C$ 에서 적가하였다. 수득되는 침전물을 여과하고  $H_2O$ (2 mL)로 세척하여, 5-((4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피리미딘-2-카복실산을 황색 고체(0.150 g, 97.0% 수율)로서 수득하였다.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  11.26 (s, 1H), 9.27 (s, 2H), 8.50 (s, 2H), 8.04 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.81 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H).  $^{13}C$  NMR (101 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  164.87, 155.92, 139.61, 138.92, 138.45, 137.90, 135.03, 125.93, 125.67, 125.53, 122.50, 64.11, 52.06, 52.04. LCMS  $R_f$  (min) = 3.811, MS  $m/z$  = 348.9 [M-H] $^-$ .
- [0455] 무수 DMF(2 mL) 중 5-((4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피리미딘-2-카복실산(0.100 g, 0.286 mmol), 무수 HOBT(1.2 equiv.) 및 EDCI  $\cdot HCl$ (1.3 equiv.)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이러한 기간 후, *o*-벤질하이드록실아민 하이드로클로라이드(5 equiv.) 및  $Et_3N$ (5 equiv.)을 가하고 혼합물을 실온에서 추가로 16시간 동안 교반하였다. DMF를 진공 속에서 제거하고, 톨루엔(2 mL x 3)으로 세척하여 당해 공정을 보조하였다.  $H_2O$ (2 mL)을 가하고 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반되도록 두었다. 수득되는 침전물을 여과하고  $H_2O$ (1 mL) 및 헥산(2 mL)으로 세척하여, *N*-(벤질옥시)-5-((4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피리미딘-2-카복사미드를 갈색 고체(0.11 g, 84.6% 수율)로서 수득하였다.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  12.05 (s, 1H), 11.19 (s, 1H), 9.25 (s, 2H), 8.50 (s, 1H), 8.02 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.83 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.57-7.30 (m, 5H), 4.95-4.86 (m, 2H).  $^{13}C$  NMR (101 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  159.82, 155.60, 150.06, 144.24, 137.88, 135.84, 135.64, 134.87, 131.15, 128.73, 128.27, 128.24, 128.08, 127.76, 125.71,

125.48, 122.90, 77.02, 45.64, 8.61. LCMS  $R_f$  (min) = 3.879, MS  $m/z$  = 455.8  $[M + H]^+$ .



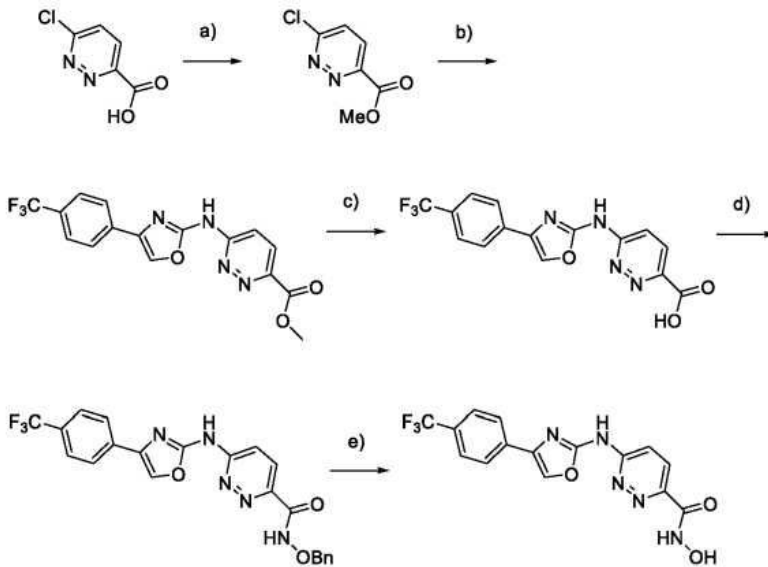
[0456]

[0457]

헵탄(3 equiv.) 중  $BBr_3$  1.0 M을 무수 DCM(1 mL) 중 *N*-(벤질옥시)-5-((4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피리미딘-2-카복사미드(0.110 g, 0.242 mmol)의 용액에 0°C에서 적가하고 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 휘발물을 진공 속에서 제거하고 잔사를 포화된  $NaHCO_3(aq.)$ (3 mL) 속에 현탁시키고 실온에서 20분 동안 교반하였다. 조 물질을 제조 HPLC를 사용하여 95% A:5% B 내지 100% B 용매 시스템 속에서 정제하였다. TFA 및 ACN을 회전 증발을 통해 제거하고  $H_2O$ 를 동결-건조를 통해 여과하여, 표제 화합물을 백색 고체(0.035 g, 39.7% 수율)로서 수득하였다.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  11.43 (s, 1H), 11.13 (s, 1H), 9.23 (s, 2H), 9.15 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.02 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 7.83 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H).  $^{13}C$  NMR (101 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  160.44, 156.18, 151.31, 145.71, 144.76, 138.39, 135.81, 135.41, 131.59, 128.58, 128.26, 126.26, 126.22, 125.99, 123.39. LCMS  $R_f$  (min) = 5.571. HRMS (ESI)  $C_{15}H_{11}F_3N_5O_3^+$   $[M + H]^+$ 에 대한 계산치: 366.0809, 실측치: 366.0803.

[0458]

13. *N*-하이드록시-6-((4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피리다진-3-카복사미드 (반응식 11)



[0459]

[0460]

반응식 11: a) 옥살릴 클로라이드, DMF, DCM, 0°C 내지 실온, 1시간; MeOH, DCM, 실온, 1시간; b) 4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-아민,  $K_3PO_4$ ,  $Pd_2(dba)_3$ , 크산트포스,  $H_2O$ , 1,4-디옥산, 140°C, 16시간; c)  $LiOH \cdot H_2O$ , 1,4-디옥산: EtOH:  $H_2O$ (2:2:1.5), 환류, 3시간; d) *O*-벤질 하이드록실아민  $\cdot HCl$ , HOBt, EDCI  $\cdot HCl$ ,  $Et_3N$ , DMF, 실온, 16시간; e) 헵탄 중  $BBr_3$  1.0 M, DCM, 0°C 내지 실온, 2 h.

[0461]

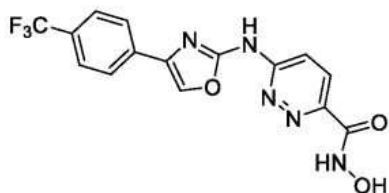
옥살릴 클로라이드(1 equiv.)를 무수 DCM(30 mL) 및 무수 DMF(1 방울) 중 6-클로로-3-피리다진카복실산(1.000 g, 6.308 mmol)의 용액에 0°C 적가하고 혼합물을 당해 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 속에서 제거하고 잔사를 무수 DCM 속에 재용해하였다. MeOH(1 equiv.)를 가하고 혼합물을 실온에서 추가로 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을  $H_2O$ (20 mL)로 퀀칭시키고 DCM(2 x 20 mL)으로 추출하였다. 이후에, 합한 유기 층을  $MgSO_4$  위에서 건조시키고 농축시켜 메틸 6-클로로피리다진-3-카복실레이트를 백색 고체로서 수득하였다. (0.960 g,

88.2% 수율). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.17 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H).

[0462] 재-밀봉가능한 슐렌크 튜브에 Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(0.02 equiv.), 크산트포스(0.06 equiv.), 4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-아민(중간체 E)(1.2 equiv.), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(미세 분말, 1.4 equiv.), 메틸 6-클로로피리다진-3-카복실레이트(0.250 g, 1.152 mmol) 및 1,4-디옥산(4 mL)을 충전시켰다. 혼합물을 탈기시키고 3회 주기의 배기 및 N<sub>2</sub>를 사용한 역충전에 적용시키고 H<sub>2</sub>O(1.0 mmol)를 적가하였다. 이후에, 이를 밀봉시키고 140 °C 오일 욕 속에 침지시켰다. 15시간 후, 혼합물을 냉각시키고, EtOAc(20 mL)로 희석시키고 H<sub>2</sub>O(15 mL)로 세척하였다. 이후에, 수성 층을 EtOAc(2 x 15 mL)로 역추출하였다. 조 생성물을 감압하에 농축시키고 SiO<sub>2</sub> 컬럼(EtOAc : 톨루엔 = 1:1) 상에서 크로마토그래피하여 메틸 6-((4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피리다진-3-카복실레이트를 백색 고체(0.27 g, 51.2% 수율)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.63 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.81 (d, *J* = 8.3 Hz, 3H), 3.94 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 137.86, 134.86, 131.60, 130.00, 128.14, 127.82, 125.69, 125.58, 122.90, 52.57, 39.52. LCMS *R*<sub>f</sub> (min) = 3.496, MS *m/z* = 364.8 [M + H]<sup>+</sup>.

[0463] H<sub>2</sub>O(2 mL) 중 LiOH·H<sub>2</sub>O(3 equiv.)를 1,4-디옥산(2 mL) 및 EtOH(2 mL) 중 메틸 6-((4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피리다진-3-카복실레이트(0.250 g, 0.686 mmol)에 가하고 혼합물을 3시간 동안 환류시켰다. 휘발물을 진공 속에서 제거하고 현탁액에 염수(2 mL)를 가하고, 6M HCl(2 mL)을 0°C에서 적가하였다. 수득되는 침전물을 여과하고 H<sub>2</sub>O(2 mL)로 세척하여, 6-((4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피리다진-3-카복실산을 황색 고체(0.240 g, 99.8% 수율)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.60 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.81 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 138.33, 135.38, 131.97, 130.56, 130.40, 128.77, 128.60, 128.28, 127.97, 126.15, 126.12, 126.05, 123.36. LCMS *R*<sub>f</sub> (min) = 3.742, MS *m/z* = 350.8 [M + H]<sup>+</sup>.

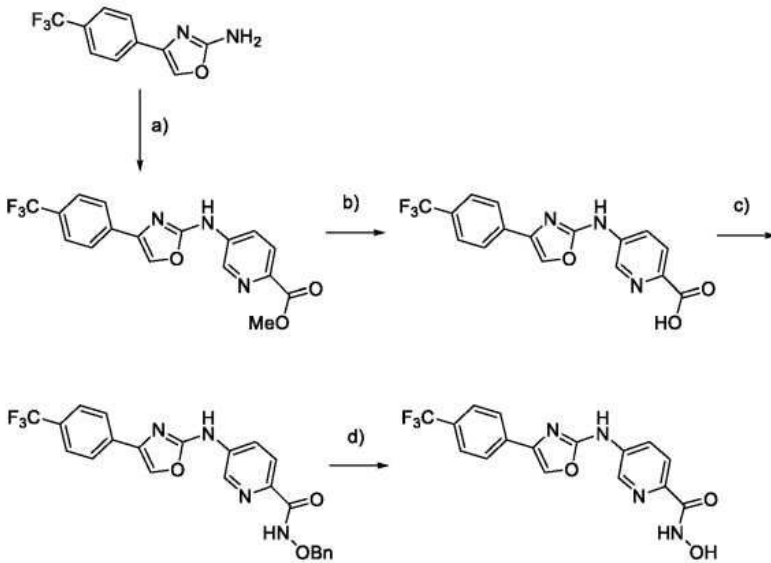
[0464] 무수 DMF(3 mL) 중 6-((4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피리다진-3-카복실산(0.220 g, 0.628 mmol), 무수 HOBt(1.2 equiv.) 및 EDCI·HCl(1.3 equiv.)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이러한 기간 후, *O*-벤질하이드록실아민 하이드로클로라이드(5 equiv.) 및 Et<sub>3</sub>N(5 equiv.)을 가하고 혼합물을 실온에서 추가로 16시간 동안 교반하였다. DMF를 진공 속에서 제거하고, 톨루엔(2 mL x 3)으로 세척하여 당해 공정을 보조하였다. H<sub>2</sub>O(2 mL)를 가하고 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반되도록 두었다. 수득되는 침전물을 여과하고 H<sub>2</sub>O(1 mL) 및 헥산(2 mL)으로 세척하여, *N*-(벤질옥시)-6-((4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피리다진-3-카복사미드를 갈색 고체(0.20 g, 69.9% 수율)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.36 (s, 1H), 8.65 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.19 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.82 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.54 - 7.46 (m, 2H), 7.45 - 7.33 (m, 3H), 4.98 (s, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 160.71, 144.42, 136.27, 131.78, 129.27, 128.75, 128.29, 128.03, 126.58, 125.99, 125.40, 123.76, 123.29, 77.61. LCMS *R*<sub>f</sub> (min) = 3.852, MS *m/z* = 455.8 [M + H]<sup>+</sup>.



[0465]

[0466] 헵탄(3 equiv.) 중 BBr<sub>3</sub> 1.0 M의 용액을 무수 DCM(1 mL) 중 *N*-(벤질옥시)-6-((4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피리다진-3-카복사미드(0.180 g, 0.395 mmol)에 0°C에서 적가하고 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 휘발물을 진공 속에서 제거하고 잔사를 포화된 NaHCO<sub>3</sub>(aq.)(3 mL) 속에서 현탁시키고 실온에서 20분 동안 교반하였다. 조 물질을 제조 HPLC를 사용하여 95% A:5% B 내지 100% B 용매 시스템 속에서 정제하였다. TFA 및 ACN을 회전 증발을 통해 제거하고 H<sub>2</sub>O를 동결-건조를 통해 여과하여, 표제 화합물을 백색 고체(0.050 g, 34.6% 수율)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.43 (s, 1H), 11.13 (s, 1H), 9.23 (s, 2H), 9.15 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.83 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H). LCMS *R*<sub>f</sub> (min) = 3.386. HRMS (ESI) C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup> [M + H]<sup>+</sup>에 대한 계산치: 366.0809, 실측치: 366.0826.

[0467] 14. *N*-하이드록시-5-((4-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-1,3-옥사졸-2-일)아미노)피롤리나미드 (반응식 12)



[0468]

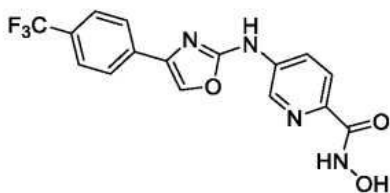
[0469] **반응식 12:** a) 메틸 5-브로모피롤리네이트, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, 크산트포스, H<sub>2</sub>O, 1,4-디옥산, 140°C, 16시간; b) LiOH·H<sub>2</sub>O, 1,4-디옥산: EtOH:H<sub>2</sub>O(1:1:1), 100°C, 5시간; c) *o*-벤질 하이드록실아민·HCl, HOBt, EDCI·HCl, Et<sub>3</sub>N, DMF, 실온, 16시간; d) 헵탄 중 BBr<sub>3</sub> 1.0 M, DCM, 0°C 내지 실온, 2시간.

[0470] 재-밀봉가능한 슐렌크 튜브를 Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(0.02 equiv.), 크산트포스(0.06 equiv.), 4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-아민(**중간체 E**)(1.2 equiv.), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(미세 분말, 1.4 equiv.), 메틸 5-브로모피롤리네이트(0.250 g, 1.152 mmol) 및 1,4-디옥산(4 mL)으로 충전시켰다. 혼합물을 탈기시키고 3회 주기의 배기 및 N<sub>2</sub>를 사용한 역충전에 조심스럽게 적용시키고, H<sub>2</sub>O(1.0 mmol)를 적가하였다. 이후에, 이를 밀봉시키고 140°C 오일 욕 속에 침지시켰다. 15시간 후, 혼합물을 냉각시키고, EtOAc(20 mL)로 헹거시키고 H<sub>2</sub>O(15 mL)로 세척하였다. 이후에, 수성 층을 EtOAc(2 x 15 mL)로 역추출하였다. 조 생성물을 감압하에 농축시키고 SiO<sub>2</sub> 컬럼(EtOAc:톨루엔 = 1:1) 상에서 크로마토그래피하여 메틸 5-((4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피롤리네이트를 백색 고체(0.21 g, 49.8% 수율)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.04 (s, 1H), 8.90 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.36 (dd, *J* = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.78 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 164.22, 155.55, 149.46, 144.33, 137.96, 135.69, 135.68, 134.91, 131.18, 125.74, 125.57, 125.55. LCMS *R*<sub>f</sub> (min) = 3.907, MS *m/z* = 363.8 [M + H]<sup>+</sup>.

[0471] H<sub>2</sub>O(2 mL) 중 LiOH·H<sub>2</sub>O(3 equiv.)를 1,4-디옥산(2 mL) 및 EtOH(2 mL) 중 메틸 5-((4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피롤리네이트(0.180 g, 0.495 mmol)의 용액에 가하고 혼합물 3시간 동안 환류시켰다. 휘

발물을 진공 속에서 제거하고 현탁액에 염수(2 mL)를 가한 다음, 6M HCl(2 mL)을 0°C에서 적가하였다. 수득되는 침전물을 여과하고 H<sub>2</sub>O(2 mL)로 세척하여, 5-((4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피콜린산을 황색 고체(0.240 g, 99.8% 수율)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.01 (s, 1H), 8.90 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.34 (dd, *J* = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.81 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 166.27, 156.47, 146.55, 140.97, 139.20, 138.93, 138.75, 138.55, 138.36, 135.52, 131.28, 130.57, 128.94, 128.51, 128.19, 127.61, 127.05, 126.17, 125.99, 123.77, 123.39, 123.16. LCMS *R*<sub>f</sub> (min) = 3.578, MS *m/z* = 349.8 [M + H]<sup>+</sup>.

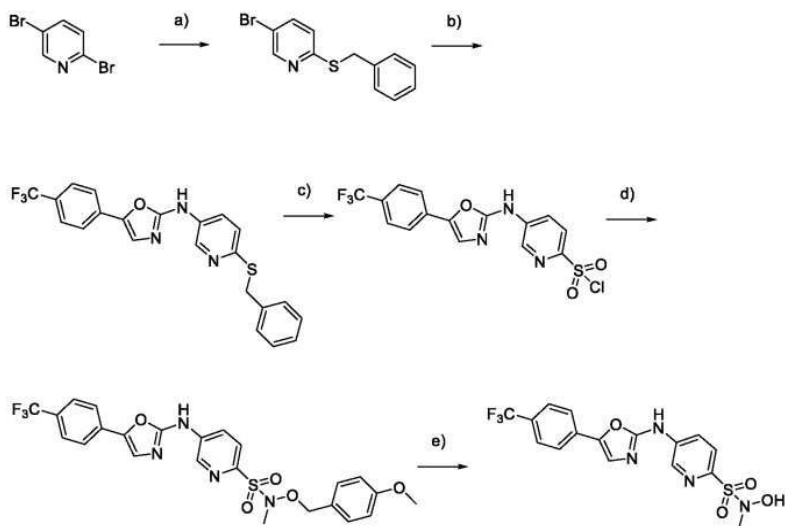
[0472] 무수 DMF(3 mL) 중 5-((4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피콜린산(0.110 g, 0.315 mmol), 무수 HOBt(1.2 equiv.) 및 EDCI·HCl(1.3 equiv.)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이러한 기간 후, *o*-벤질하이드록실아민 하이드로클로라이드(5 equiv.) 및 Et<sub>3</sub>N(5 equiv.)을 가하고 혼합물 실온에서 추가로 16시간 동안 교반하였다. DMF를 진공 속에서 제거하고, 톨루엔(2 mL x 3)으로 세척하여 당해 공정을 보조하였다. H<sub>2</sub>O(2 mL)를 가하고 혼합물 실온에서 10분 동안 교반되도록 두었다. 수득되는 침전물을 여과하고 H<sub>2</sub>O(1 mL) 및 헥산(2 mL)으로 세척하여, *N*-(벤질옥시)-5-((4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피콜린아미드를 갈색 고체(0.14 g, 97.8% 수율)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.86 (s, 1H), 10.97 (s, 1H), 8.91 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.32 (dd, *J* = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 8.01 (dd, *J* = 8.4, 3.3 Hz, 2H), 7.82 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.51-7.24 (m, 5H), 4.94 (d, *J* = 3.0 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 162.01, 156.54, 142.58, 138.98, 138.35, 137.52, 136.46, 129.20, 128.75, 126.20, 125.97, 123.85, 123.39, 77.56, 77.51. LCMS *R*<sub>f</sub> (min) = 4.043, MS *m/z* = 454.8 [M + H]<sup>+</sup>.



[0473]

[0474] 헵탄(3 equiv.) 중 BBr<sub>3</sub> 1.0 M을 무수 DCM(1 mL) *N*-(벤질옥시)-5-((4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피콜린아미드(0.120 g, 0.264 mmol)의 용액에 0°C에서 적가하고 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 휘발물을 진공 속에서 제거하고 잔사를 포화된 NaHCO<sub>3</sub>(aq.)(3 mL) 속에 현탁시키고 실온에서 20분 동안 교반하였다. 조 물질을 제조 HPLC를 사용하여 95% A:5% B 내지 100% B 용매 시스템 속에서 정제하였다. TFA 및 ACN 회전 증발을 통해 제거하고 H<sub>2</sub>O를 동결-건조를 통해 여과하여, 표제 화합물을 백색 고체(0.029 g, 30.1% 수율)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.23 (s, 1H), 10.91 (s, 1H), 8.89 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.29 (dd, *J* = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 8.02 - 7.97 (m, 3H), 7.82 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 5.76 (s, 1H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 161.41, 156.15, 142.74, 140.13, 138.08, 137.86, 137.02, 135.10, 130.66, 130.09, 129.27, 128.02, 127.70, 125.73, 125.69, 125.47, 123.37, 122.92, 122.50, 39.52. LCMS *R*<sub>f</sub> (min) = 5.908. HRMS (ESI) C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup> [M + H]<sup>+</sup>에 대한 계산치: 365.0856, 실측치: 365.0861.

[0475] 15. *N*-하이드록시-*N*-메틸-5-((5-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-1,3-옥사졸-2-일)아미노)피리딘-2-설폰아미드 (반응식 13)



[0476]

[0477]

**반응식 13:** a) Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 벤질 머캅탄, DMF, 30분; b) 5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-아민, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, 크산트포스, H<sub>2</sub>O, 1,4-디옥산, 140°C, 16시간; c) 설푸릴 클로라이드, DCM:H<sub>2</sub>O(5:1), 0°C 내지 실온, 30분; d) *O*-(4-메톡시벤질)-*N*-메틸하이드록실아민, 디PEA, DCM, 2일; e) 트리에틸실란, 트리플루오로아세트산, 2시간.

[0478]

DMF(70 mL) 중 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(29.227 g, 89.704 mmol) 및 벤질 머캅탄(10.511 mL, 89.704 mmol)의 용액을 15분 동안 교반하였다. DMF(30 mL) 중 2,5-디브로모피리딘(5.000 g, 25.107 mmol)을 가하고 수득되는 용액을 30분 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석시키고 EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층 염수로 세척하고 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 위에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 조 2-(벤질티오)-5-브로모피리딘을 수득하고 이를 추가의 정제없이 사용하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.50 (dd, *J* = 2.5, 0.7 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J* = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.45 - 7.21 (m, 5H), 7.05 (dd, *J* = 8.5, 0.7 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H). LCMS *R*<sub>f</sub> (min) = 3.956. MS *m/z* 323.9 [M + H]<sup>+</sup>.

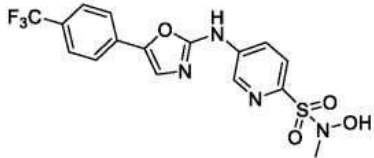
[0479]

재-밀봉가능한 슐렌크 튜브에 Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(0.327 g, 0.357 mmol), 크산트포스(0.620 g, 1.071 mmol), 5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-아민(**중간체 D**)(0.977 g, 4.283 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(미세 분말, 1.061 g, 4.997 mmol), 2-(벤질티오)-5-브로모피리딘(1.000 g, 3.569 mmol) 및 1,4-디옥산(20 mL)을 충전시켰다. 혼합물을 탈기시키고 3회 주기의 배기 및 N<sub>2</sub>를 사용한 역충전에 적용시키고, H<sub>2</sub>O(0.018 mL, 1.0 mmol)를 적가하였다. 이후에, 이를 밀봉시키고 140°C 모래 욕 속에 침지시켰다. 15시간 후 휘발물을 증발시켰다. 이후에, 혼합물을 여과하고 H<sub>2</sub>O(10 mL), 10% 칼륨 에틸 크산테이트 용액(10 mL) 및 에테르(10 mL)로 세척하여 *N*-(6-(벤질티오)피리딘-3-일)-5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-아민을 회색 고체(0.56 g, 43.1% 수율)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.68 (s, 1H), 8.73 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.99 (dd, *J* = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 7.78 (s, 4H), 7.71 (s, 1H), 7.42 - 7.20 (m, 5H), 4.38 (s, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 156.79, 149.31, 142.84, 138.50, 138.23, 133.20, 131.60, 128.81, 128.36, 128.27, 127.04, 126.94, 126.72, 126.04, 126.01, 125.57, 125.38, 125.06, 122.10, 33.97. LCMS *R*<sub>f</sub> (min) = 3.907, MS *m/z* = 427.9 [M + H]<sup>+</sup>.

[0480]

설푸릴 클로라이드(0.185 g, 2.293 mmol)를 DCM(2 mL) 및 H<sub>2</sub>O(0.5 mL) 중 *N*-(6-(벤질티오)피리딘-3-일)-5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-아민(0.140 g, 0.328 mmol)의 용액에 0°C에서 가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고 N<sub>2</sub> 하에 30분 동안 교반하였다. 회색 현탁액은, SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>을 이것이 회색 현탁액으로 다시 돌아올 때까지 서서히 가함에 따라 황색으로 되었다. 설푸닐 클로라이드가 형성된 후, 용매를 완전히 증발시켰다. 이후에, 혼합물을 DCM(2 mL) 속에 재용해하였다. DIPEA(0.285 mL, 0.742 mmol) 및 *O*-(4-메톡시벤질)-*N*-메틸하이드록실아민(0.066 mg, 0.393 mmol)를 현탁액 내로 가하고 혼합물을 실온에서 2일 동안 교반하였다. 완료되면,

혼합물을 EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 유기 층을 수집하고 염수로 세척하였다. 조 물질 (*N*-((4-메톡시벤질)옥시)-*N*-메틸-5-((5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피리딘-2-설포아미드)를 다음 단계에서 추가의 정제없이 사용하였다(0.062 g, 35.4% 수율). <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.86 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.43 (dd, *J* = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.82 (s, 4H), 7.80 (s, 1H), 7.37 - 7.19 (m, 2H), 7.01 - 6.83 (m, 2H), 4.85 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.90 (s, 3H). LCMS *R*<sub>f</sub> (min) = 3.660, MS *m/z* = 534.9 [M + H]<sup>+</sup>.



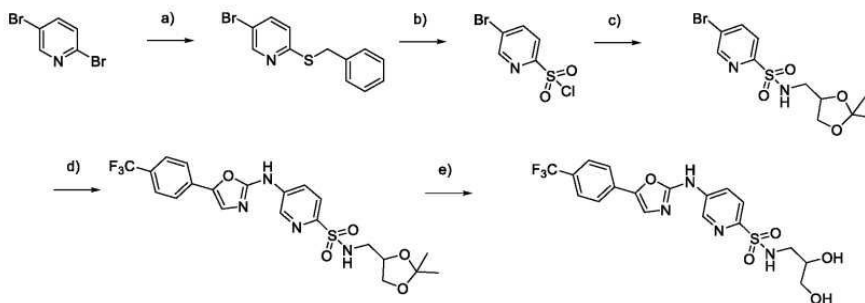
[0481]

[0482]

*N*-[(4-메톡시벤질)옥시]-*N*-메틸-5-((5-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-1,3-옥사졸-2-일)아미노)피리딘-2-설포아미드를 트리플루오로아세트산(2 mL) 중 10% 트리에틸실란 속에 용해하였다. 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 완료 시, 혼합물을 여과하고 Et<sub>2</sub>O(2 mL)로 세척하여, 담 황색 고체를 제공하였다. 조 물질을 제조 HPLC를 사용하여 정제하였다. TFA 및 ACN을 회전 증발을 통해 제거하고 H<sub>2</sub>O를 동결 건조기의 사용을 통해 제거하여 표제 화합물을 백색 고체(0.040 g, 83.2% 수율)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 11.39 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 8.90 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.43 (dd, *J* = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.83 (s, 4H), 7.82 (s, 1H), 2.95 (s, 3H). LCMS *R*<sub>f</sub> (min) = 6.114. HRMS (ESI) 에 대한 계산치: C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S<sup>+</sup> [M + H]<sup>+</sup> 415.0682, 실측치: 415.0687.

[0483]

16. *rac*-*N*-(2,3-디하이드록시프로필)-5-((5-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-1,3-옥사졸-2-일)아미노)피리딘-2-설포아미드 (반응식 14)



[0484]

[0485]

**반응식 14:** a) Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 벤질 머캅탄, DMF, 30분; b) 설푸릴 클로라이드, DCM:H<sub>2</sub>O(5:1), 0°C 내지 실온, 30분; c) 2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메탄아민, 트리에틸아민, DCM, 2일; d) 5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-아민, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, 크산트포스, H<sub>2</sub>O, 1,4-디옥산, 140°C, 16시간; e) 트리에틸실란, 트리플루오로아세트산, 2시간.

[0486]

DMF(70 mL) 중 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(29.227 g, 89.704 mmol) 및 벤질 머캅탄(10.511 mL, 89.704 mmol)의 용액을 15분 동안 교반하였다. DMF(30 mL) 중 2,5-디브로모피리딘(5.000 g, 25.107 mmol)을 가하고 수득되는 용액을 30분 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석시키고 EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층 염수로 세척하고 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 위에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 2-(벤질티오)-5-브로모피리딘을 수득하고 이를 추가의 정제없이 사용하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CHCl<sub>3</sub>) δ 8.50 (dd, *J* = 2.5, 0.7 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J* = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.45 - 7.21 (m, 5H), 7.05 (dd, *J* = 8.5, 0.7 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H). LCMS *R*<sub>f</sub> (min) = 3.956, MS *m/z* = 323.9 [M + H]<sup>+</sup>.

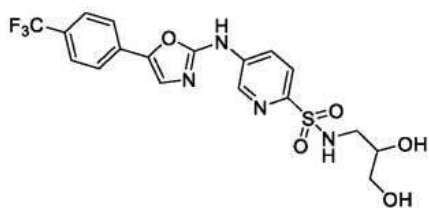
[0487]

설푸릴 클로라이드(1.010 mL, 12.492 mmol)를 DCM(10 mL) 및 H<sub>2</sub>O(2 mL) 중 2-(벤질티오)-5-브로모피리딘(0.500

g, 1.785 mmol)의 용액에 0°C에서 가하였다. 반응 혼합물을 실온까지 서서히 가온시키고 30분 동안 교반하였다. 이후에, 혼합물을 DCM(10 mL x 3)으로 추출하였다. 유기 층을 합하고 완전히 증발시켜 회색 고체를 수득하였다. 이후에, 고체를 DCM(10 mL)로 재용해시켰다. DCM(2 mL) 중 *rac*-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메탄아민 및 Et<sub>3</sub>N을 0°C에서 적가하였다. 이후에, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 완료시, 현탁액을 EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 유기 층을 수집하고 염수로 세척하였다. 조 생성물을 실리카 컬럼에 의해, 경유 중 30% DCM으로 용출시켜 추가로 정제함으로써 *rac*-5-브로모-*N*-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메틸)피리딘-2-설폰아미드를 황색 고체(0.482 g, 69.98% 수율)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, CHCl<sub>3</sub>) δ 8.75 (dd, *J* = 2.2, 0.6 Hz, 1H), 8.04 (dd, *J* = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 7.88 (dd, *J* = 8.3, 0.7 Hz, 1H), 7.43 - 7.36 (m, 1H), 4.24 (qd, *J* = 6.3, 4.0 Hz, 1H), 4.03 (dd, *J* = 8.5, 6.4 Hz, 1H), 3.74 (dd, *J* = 8.5, 5.9 Hz, 1H), 3.32 (dd, *J* = 13.1, 4.0 Hz, 1H), 3.14 (dd, *J* = 13.1, 6.4 Hz, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.32 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 156.06, 151.32, 140.71, 130.78, 128.93, 124.43, 123.47, 109.82, 74.76, 74.36, 66.58, 59.19, 46.04, 26.88, 25.27. LCMS *R*<sub>f</sub> (min) = 3.770, MS *m/z* = 292.8 [M + H]<sup>+</sup>.

[0488]

재-밀봉가능한 슐렌크 튜브에 Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(0.033 g, 0.057 mmol), 크산트포스(0.099 g, 0.171 mmol), 5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-아민(중간체 D) (0.156 g, 0.683 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(미세 분말, 0.169 g, 0.797 mmol), *rac*-5-브로모-*N*-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메틸)피리딘-2-설폰아미드(0.200 g, 0.569 mmol) 및 1,4-디옥산(5 mL)을 충전시켰다. 혼합물을 탈기시키고 3회 주기의 배기 및 N<sub>2</sub>를 사용한 역충전에 적용시키고 H<sub>2</sub>O(0.010 mL, 1.0 mmol)를 적가하였다. 이후에, 이를 밀봉시키고 140°C 모래 욕에 침지시켰다. 15시간 후, 휘발물을 증발시켰다. 이후에 혼합물을 여과하고 H<sub>2</sub>O(10 mL), 10% 칼륨 에틸 크산테이트 용액(10 mL) 및 에테르(10 mL)로 세척하여 *rac*-*N*-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메틸)-5-((5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피리딘-2-설폰아미드를 황색 고체(0.164 g, 57.7% 수율)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.26 (s, 1H), 8.85 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.35 (dd, *J* = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.89 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 7.81 (s, 4H), 7.79 (s, 1H), 4.12 - 4.00 (m, 1H), 3.93 (dd, *J* = 8.4, 6.2 Hz, 1H), 3.66 (dd, *J* = 8.4, 5.5 Hz, 1H), 3.14 - 2.89 (m, 2H), 1.27 (s, 3H), 1.21 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 154.23, 147.95, 141.66, 136.65, 136.50, 129.58, 125.94, 125.62, 125.30, 124.99, 124.28, 124.25, 123.73, 123.39, 121.79, 121.35, 120.95, 106.78, 72.51, 64.72, 43.79, 27.73, 24.97, 23.43.



[0489]

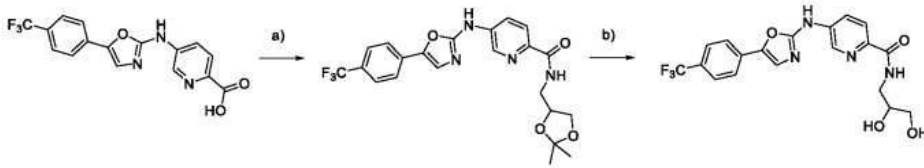
[0490]

*rac*-*N*-[(2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메틸]-5-((5-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-1,3-옥사졸-2-일)아미노)피리딘-2-설폰아미드를 트리플루오로아세트산(2 mL) 중 10% 트리에틸실란 속에 용해하였다. 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 완료시, 혼합물을 여과하고 Et<sub>2</sub>O(2 mL)로 세척하여, 표제 화합물을 담황색 고체(0.102 g, 67.6% 수율)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.27 (s, 1H), 8.85 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.35 (dd, *J* = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.81 (s, 3H), 7.79 (s, 1H), 7.50 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 3.62 - 3.38 (m, 10H), 3.32 - 3.20 (m, 3H), 3.10 - 2.95 (m, 1H), 2.85 - 2.74 (m, 1H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 156.53, 150.22, 143.91, 138.87, 138.68, 131.85, 127.86, 127.54, 126.54, 126.01, 125.68, 124.06, 123.63, 123.29, 70.99, 63.96, 46.84. LCMS *R*<sub>f</sub> (min) = 3.572, MS *m/z* = 458.9 [M + H]<sup>+</sup>. HRMS (ESI) C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S [M + H]<sup>+</sup>에 대한 계산치: 459.0945, 실측치: 459.0951.

[0491]

17. *rac*-*N*-[(2,3-디하이드록시프로필)-5-((5-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-1,3-옥사졸-2-일)아미노)피롤린아미드

(반응식 15)



[0492]

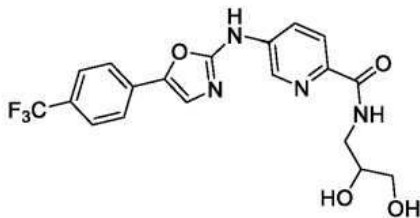
[0493]

반응식 15: a) HBTU, 디PEA, *N*-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메틸)하이드록실아민, DMF, 60°C, 3시간; (b) Et<sub>2</sub>O 중 HCl, MeOH, H<sub>2</sub>O, 4시간.

[0494]

HBTU(0.261 g, 0.687 mmol) 및 DIPEA(0.499 mL, 2.863 mmol)를 DMF(5 mL) 중 5-((5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피콜린산(중간체 B)(0.200 g, 0.573 mmol)의 교반된 용액에 가하였다. 반응 혼합물을 10분 동안 실온에서 교반하였다. 과량의 *rac-N*-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메틸)하이드록실아민(0.090 g, 0.687 mmol)을 가하고 수득되는 현탁액을 3시간 동안 60°C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 H<sub>2</sub>O 및 EtOA 속에 분배하였다. 유기상을 분리하고, 수성 NaHCO<sub>3</sub>, 10% w/v 수성 시트르산 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고 용매를 감압하에 제거하여 조 잔사를 수득하고, 이를 컬럼 크로마토그래피에 적용시켜 *rac-N*-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메틸)-5-((5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피콜린아미드(0.260 g, 98.3% 수율)를 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.09 (s, 1H), 8.80 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.59 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 8.30 (dd, *J* = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.81 (s, 4H), 7.78 (s, 1H), 4.24 (p, *J* = 5.8 Hz, 1H), 3.98 (dd, *J* = 8.3, 6.3 Hz, 1H), 3.72 (dd, *J* = 8.3, 5.6 Hz, 1H), 3.42 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 1.36 (s, 3H), 1.26 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 164.33, 156.70, 143.73, 143.04, 138.70, 137.61, 131.90, 127.74, 127.42, 126.53, 126.49, 126.02, 125.74, 123.99, 123.53, 123.15, 108.90, 74.64, 67.15, 42.06, 27.27, 25.73. LCMS R<sub>f</sub> (min) = 3.633, MS *m/z* = 462.8 [M + H]<sup>+</sup>.

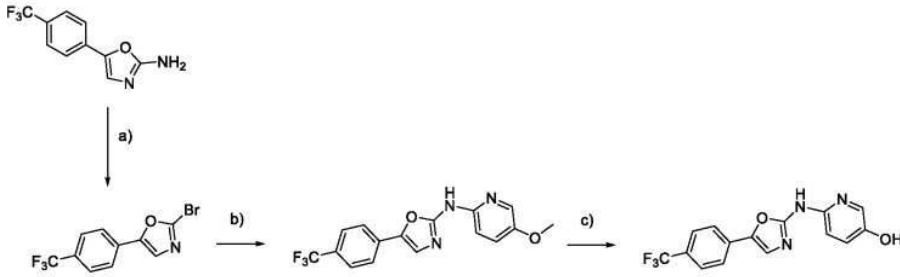
[0495]



[0496]

Et<sub>2</sub>O(0.054 mL, 0.216 mmol) 중 HCl를 MeOH(2 mL) 및 H<sub>2</sub>O(0.5 mL) 중 *rac-N*-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메틸)-5-((5-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-1,3-옥사졸-2-일)아미노)피콜린아미드 (0.050 g, 0.108 mmol)의 용액에 적가하였다. 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 완료시, 혼합물을 여과하고 Et<sub>2</sub>O(2 mL)로 세척하여, 표제 화합물을 담 황색 고체(0.040 g, 87.6% 수율)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.18 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.31 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.81 (s, 4H), 7.78 (s, 1H), 3.62 (dq, *J* = 10.8, 5.5 Hz, 1H), 3.56 - 3.45 (m, 1H), 3.35 (ddd, *J* = 26.5, 11.0, 5.6 Hz, 2H), 3.27 - 3.18 (m, 1H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 163.68, 156.26, 143.31, 142.65, 138.23, 137.12, 131.46, 128.28, 127.64, 127.32, 127.00, 126.68, 126.10, 126.06, 125.58, 125.27, 123.67, 123.10, 122.88, 122.62, 120.18, 70.26, 63.98, 42.40. LCMS R<sub>f</sub> (min) = 3.235, MS *m/z* = 422.8 [M + H]<sup>+</sup>. HRMS (ESI) C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> [M + H]<sup>+</sup>에 대한 계산치: 423.1275, 실측치: 423.1285.

[0497] 18. 6-((5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피리딘-3-올 (반응식 16)



[0498]

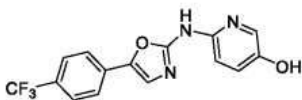
[0499] **반응식 16:** a) CuBr<sub>2</sub>, t-부틸 니트라이트, ACN 0°C 내지 실온 2시간; b) 5-메톡시-2-아미노피리딘, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, 크산트포스, H<sub>2</sub>O, 톨루엔, 100°C, 16시간; c) BBr<sub>3</sub>, DCM, 0°C 내지 실온, 밤새.

[0500]

ACN(4 mL) 중 5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-아민(중간체 D)(0.51 g, 2.235 mmol)의 현탁액에 CuBr<sub>2</sub>(0.603 g, 2.839 mmol)를 0°C에서 가하였다. 용액이 암녹색으로 되면 3급-부틸 니트라이트(0.705 mL, 5.879 mmol)를 0°C에서 적가하고, 이때 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(5 mL) 및 DCM(5 mL)에 붓고 상을 분리하였다. 수성 상을 DCM(3 x 5 mL)으로 추출하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 위에서 건조시키고, 증발시켜 조 생성물을 수득하였다. 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 2-브로모-5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸(0.153 g, 23.4% 수율)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.93 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.81 (d, J = 8.3 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 153.25, 134.45, 130.11, 129.38, 129.06, 128.74, 128.42, 128.04, 126.98, 126.20, 126.16, 126.12, 126.09, 125.34, 124.48, 122.63. LCMS R<sub>f</sub> (min) = 3.633, MS m/z = 291.7 [M + H]<sup>+</sup>.

[0501]

재-밀봉가능한 슐렌크 튜브에 Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(0.047 g, 0.051 mmol), 크산트포스(0.089 g, 0.154 mmol), 2-브로모-5-[4-(트리플루오로메틸)페닐]옥사졸(0.150 g, 0.514 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(미세 분말, 0.153 g, 0.719 mmol), 5-메톡시피리딘-2-아민(0.077 g, 0.616 mmol) 및 1,4-디옥산(5 mL)을 충전시켰다. 혼합물을 탈기시키고 3회 주기의 배기 및 N<sub>2</sub>를 사용한 역충전에 적용시키고 H<sub>2</sub>O(0.009 mL, 1.0 mmol)를 적가하였다. 이후에, 반응물을 밀봉하고 140°C 모래 욕에 침지시켰다. 15시간 후, 휘발물을 증발시켰다. 이후에, 혼합물을 여과하고 H<sub>2</sub>O(10 mL), 10% 칼륨 에틸 크산테이트 용액(10 mL) 및 에테르(10 mL)로 세척하여 담 황색 고체(0.092 g)를 수득하였다. 조 생성물을 (N-(5-메톡시피리딘-2-일)-5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-아민)을 다음 단계에서 추가의 정제없이 사용하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO) δ 10.84 (s, 1H), 8.03 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.83 - 7.76 (m, 4H), 7.71 (s, 1H), 7.48 (dd, J = 9.1, 3.1 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO) δ 157.28, 151.57, 146.12, 143.16, 134.83, 132.17, 127.43, 127.12, 126.54, 126.51, 126.47, 126.47, 126.43, 126.07, 125.72, 124.36, 123.31, 111.87, 56.32. LCMS R<sub>f</sub> (min) = 3.907, MS m/z = 336.0 [M + H]<sup>+</sup>.

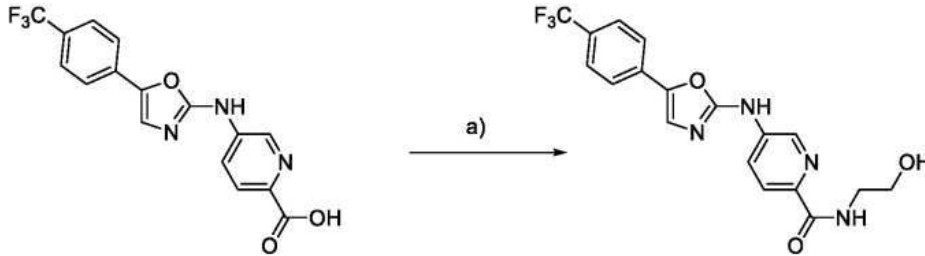


[0502]

[0503] 헵탄(0.079 mL, 0.823 mmol) 중 BBr<sub>3</sub> 1.0 M을 무수 DCM(1 mL) 중 조 N-(5-메톡시피리딘-2-일)-5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-아민(0.092 g)에 0°C에서 적가하고 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 휘발물을 진공 속에서 제거하고 및 잔사를 포화된 NaHCO<sub>3</sub>(aq.)(3 mL)에 현탁시키고 실온에서 20분 동안 교반하였다. 조 물질을 제조 HPLC를 사용하여 95% A:5% B 내지 100% B 용매 시스템 속에서 정제하였다. TFA 및 ACN을 회전 증발을 통해 제거하고 H<sub>2</sub>O를 동결-건조를 통해 제거하여, 표제 화합물을 백색 고체(0.017 g, 19.3% 수율)로서

수득하였다.  $^1\text{H NMR}$  (401 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  11.42 (s, 1H), 8.87 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 8.35 (dd,  $J = 8.7$ , 2.7 Hz, 1H), 8.01 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.83 (s, 4H), 7.83 (s, 1H). LCMS  $R_f$  (min) = 5.275. HRMS (ESI)  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2^+$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ 에 대한 계산치: 322.0798, 실측치: 322.0802.

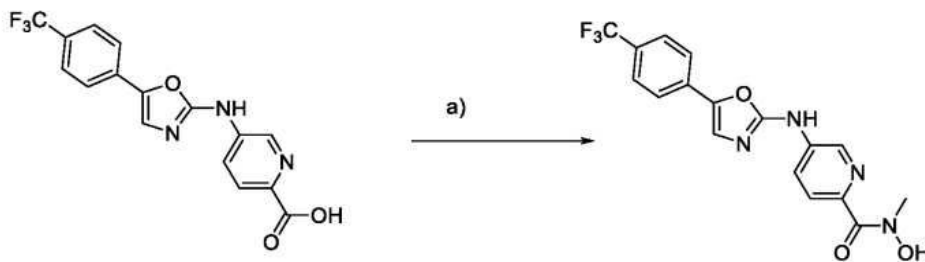
[0504] 19. *N*-(2-하이드록시에틸)-5-((5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피콜린아미드 (반응식 17)



[0505] .  
 [0506] **반응식 17:** a) i. CDI, THF, 55°C, 48시간; ii. 에탄올아민, 실온, 16시간.

[0507] 5-((5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피콜린산(**중간체 B**) (105 mg, 0.30 mmol)을 무수 THF 속에 현탁시키고, CDI(1.5 equiv.)를 가하고 수득되는 혼합물을 55°C에서 24시간 동안 교반하였다. 추가의 CDI(1 equiv.)를 가하고 교반을 추가로 24시간 동안 지속하였다. 에탄올아민(10 equiv.)을 가하고 교반을 실온에서 밤새 지속하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 휘발물을 제거하고 잔사를 1N HCl로 연마하고, 고체를 여과를 통해 수집하고  $\text{H}_2\text{O}$ (3x)로 세척하였다. 고체 생성물을  $\text{DMSO}$ /디옥산으로부터 동결-건조시켜 표제 생성물 (대략 물의 20%  $\text{DMSO}$ 를 함유)을 제공하였다; 103 mg, 87.32%;  $^1\text{H NMR}$  (401 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  11.10 (s, 1H), 8.80 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 8.50 (t,  $J = 5.8$  Hz, 1H), 8.29 (dd,  $J = 8.6$ , 2.5 Hz, 1H), 8.03 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.81 (s, 4H), 7.78 (s, 1H), 4.80 (t,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 3.52 (m, 2H), 3.37 (m, 2H). LCMS  $R_f$  (min) = 4.081, MS  $m/z = 393.0$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ . HRMS (ESI)  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3^+$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ 에 대한 계산치: 393.1169 실측치: 393.1177

[0508] 20. *N*-하이드록시-*N*-메틸-5-((5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피콜린아미드 (반응식 18)

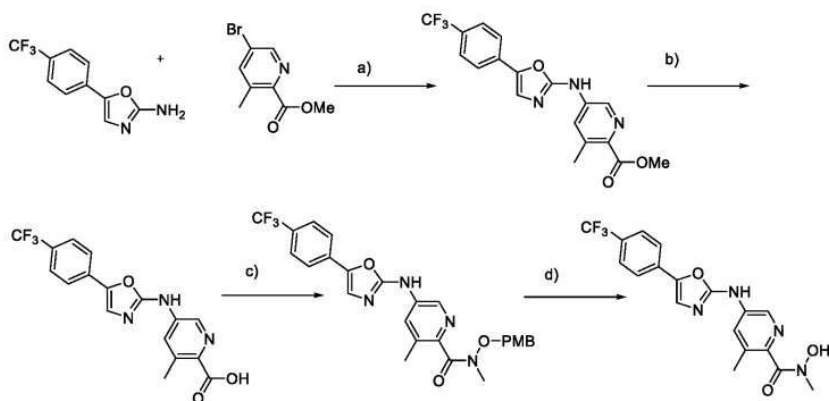


[0509] .  
 [0510] **반응식 18:** (a) i. CDI, THF, 55°C, 48시간; ii.  $\text{MeNHOH.HCl}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , 실온, 16시간.

[0511] 5-((5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피콜린산(**중간체 B**) (92 mg, 0.263 mmol)를 무수 THF 속에 현탁시키고, CDI(1.5 equiv.)를 가하고 수득되는 혼합물을 55°C에서 24시간 동안 교반하였다. 추가의 CDI(1 equiv.)를 가하고 교반을 추가로 24시간 동안 지속하였다.  $\text{MeNHOH.HCl}$  및  $\text{Et}_3\text{N}$ (각각 10 equiv.)을 가하고 교반을 실온에서 밤새 지속하였다. 휘발물을 제거하고, 고체를 여과 및  $\text{H}_2\text{O}$ (3x)로 세척하여 수집하였다. 잔류 고체 생성물을 염기성 이온 교환 수지(Dowex@66) 상에서  $\text{MeOH}$ 에 이어, 0.1%  $\text{Et}_3\text{N}$ 을 함유하는  $\text{MeOH}$ 로 용출시켜 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 혼주시키고, 증발 건조시킨 다음 제조 HPLC 상에서 정제하여 표제 화합물(69 mg, 69.24% 수율)을 제공하였다.  $^1\text{H NMR}$  (401 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  11.06 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.24 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.81 (s, 4H), 7.77 (s, 1H), 7.72 (br, 1H), 5.85 (br, 1H), 3.33 (s, 3H). LCMS  $R_f$  (min) = 4.130, MS  $m/z = 378.9$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ . HRMS (ESI)  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3^+$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ 에 대한 계산치: 379.1013, 실측치:

379.1018.

[0512] 21. N-하이드록시-N,3-디메틸-5-((5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피콜린아미드 (반응식 19)



[0513]

[0514] **반응식 19:** a) Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, 크산트포스, 1,4-디옥산, 110°C, 5시간; b) LiOH·H<sub>2</sub>O, 디옥산, H<sub>2</sub>O 물, EtOH, 100°C, 3시간; c) EDCI.HCl, HOBt, DMF, 실온; d) TFA, Et<sub>3</sub>SiH, 실온.

[0515] **중간체 D** (5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-아민)(0.8 g, 3.506 mmol)을 메틸 5-브로모-3-메틸피콜리네이트(1.0 g, 4.382 mmol)와 **일반적인 과정 4 방법 1**으로서 반응시켰다. 완료시, 휘발성 용매를 진공 속에서 제거하고, 잔사를 물 및 1N HCl로 처리하여 pH를 4 내지 5로 조절하였다. 고체 침전물을 여과를 통해 수집하고 5% 칼륨 크산테이트(2x), 물(5x), 디에틸 에테르(5x)로 세척하여 메틸 3-메틸-5-((5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피콜리네이트를 83.75% 수율(1.108g)로 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.07 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.78 (s, 4H), 7.76 - 7.74 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.50 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 166.42, 156.59, 143.74, 139.76, 138.24, 136.28, 136.19, 131.88, 127.74, 127.42, 126.53, 126.50, 126.01, 125.73, 125.53, 123.52, 123.31, 52.20, 20.40. LCMS Rf (min) = 3.807. HRMS (ESI) C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup> [M + H]<sup>+</sup>에 대한 계산치: 378.1060, 실측치: 378.1065.

[0516] 메틸 3-메틸-5-((5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피콜리네이트(0.297 g, 0.787 mmol)를 단계 b, **반응식 12**에서와 같이 가수분해하여 3-메틸-5-((5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피콜리닉을 93.71% 수율(0.268g)로 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.07 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.79 (s, 5H), 2.54 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 167.08, 156.62, 143.74, 140.05, 138.29, 136.25, 135.69, 131.88, 127.74, 127.43, 126.53, 126.50, 126.01, 125.91, 125.74, 123.52, 123.31, 20.52. HRMS (ESI) C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup> [M + H]<sup>+</sup>에 대한 계산치: 364.0904, 실측치: 364.0912. LCMS Rf (min) = 3.695, MS m/z = 363.9 [M + H]<sup>+</sup>.

[0517] 3-메틸-5-((5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피콜린산(0.248 g, 0.682 mmol)을 0-(4-메톡시벤질)-N-메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드와 단계 c, **반응식 12**에 따라 가수분해하여 N-((4-메톡시벤질)옥시)-N,3-디메틸-5-((5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피콜린아미드를 60.88% 수율(0.213 g)로 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.10 (brs, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.98 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.60 (s, 4H), 7.29 (s, 1H), 6.89 (s, 2H), 6.76 (s, 2H), 4.73 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 2.32 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.05, 156.50, 144.45, 135.87, 131.08, 129.28, 128.95, 125.95, 125.92, 125.77, 125.35, 123.43, 122.99, 122.65, 113.93, 55.23, 18.05. LCMS Rf (min) = 3.479. HRMS (ESI)에 대한 계산치: C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub><sup>+</sup> [M + H]<sup>+</sup> 513.1744, 실측치: 513.1726.



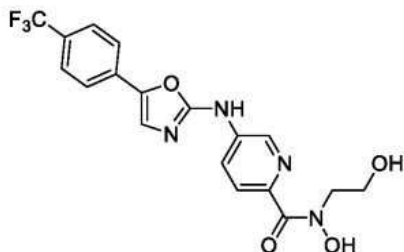
- 0.90 (m, 9H), 0.88 (d,  $J = 2.9$  Hz, 9H), 0.07 (s, 6H), 0.06 (s, 6H). LCMS  $R_f$  (min) = 3.95, MS  $m/z = 280.0$  [M + H]<sup>+</sup>.

[0524]

2-((3급-부틸디메틸실릴)옥시)아세트알데하이드 *O*-벤질 옥심(1.14 g, 4.08 mmol)을 EtOH(20 mL) 및 아세트산(4 mL)의 혼합물에 용해하고; NaBH<sub>3</sub>CN(5 equiv.)을 적가 방식으로 가하고 수득되는 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응은 LCMS에 의해 완료된 것으로 고려되었다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고 2N NaOH로 중화시킨 다음 포화된 NaHCO<sub>3</sub> 용액으로 추가로 희석시켰다. 생성물을 DCM(3x)으로 추출하고, 이를 MgSO<sub>4</sub> 위에서 건조시키고 증발 건조시켰다. 잔사를 실리카 겔 상에서 경유/DCM으로 정제하여 *O*-벤질-*N*-(2-((3급-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)하이드록실아민(1.01 g, 87.96% 수율)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.38 - 7.27 (m, 5H), 6.5-5.5 (brs, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.74 (t,  $J = 5.3$  Hz, 2H), 3.02 (t,  $J = 5.3$  Hz, 2H), 0.88 (s, 9H), 0.05 (s, 6H). LCMS  $R_f$  (min) = 4.426, MS  $m/z = 282.1$  [M + H]<sup>+</sup>.

[0525]

5-((5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피롤린산(중간체 B) (200 mg, 0.572 mmol)를 DMF(11 mL) 속에 현탁시키고, EDCI.HCl(1.3 equiv.) 및 HOBt(1.4 equiv.)를 가하고 수득되는 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. *O*-벤질-*N*-(2-((3급-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)하이드록실아민(2 equiv.)을 가하고 교반을 밤새 지속하였다. 반응 혼합물을 포화된 NaHCO<sub>3</sub> 용액 및 EtOAc로 희석시켰다. 분리 후, 수성 상을 추가의 EtOAc(3x)로 추출하였다. 합한 유기 상을 MgSO<sub>4</sub> 위에서 건조시키고 증발 건조시켰다. 잔사를 실리카 겔 위에서 톨루엔 및 EtOAc 혼합물을 용출제로서 사용하여 정제함으로써 생성물 *N*-(벤질옥시)-*N*-(2-((3급-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)-5-((5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피롤린아미드(263 mg, 74.95% 수율)를 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.69 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 8.14 (dd,  $J = 8.6, 2.6$  Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.60 (m, 4H), 7.28 (m, 5H), 5.02 (s, 2H), 3.99 (t,  $J = 5.7$  Hz, 2H), 3.85 (m, 2H), 0.82 (s, 9H), -0.00 (s, 6H). LCMS  $R_f$  (min) = 4.001, MS  $m/z = 613.0$  [M + H]<sup>+</sup>.

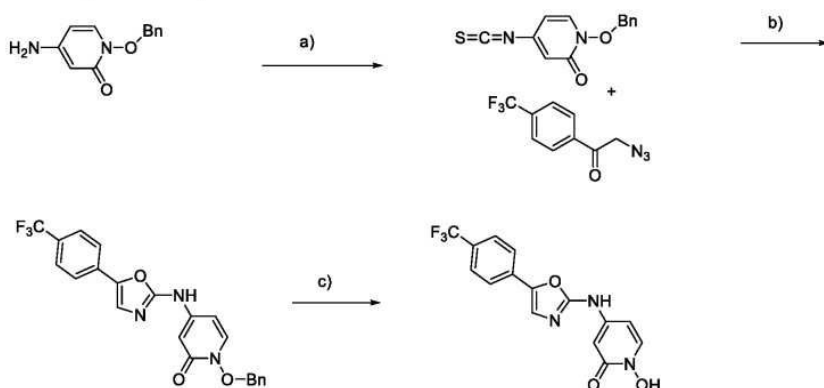


[0526]

[0527]

*N*-(벤질옥시)-*N*-(2-((3급-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)-5-((5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피롤린아미드(320 mg, 0.522 mmol)를 DCM(2.6 mL) 속에 현탁시키고 BBr<sub>3</sub>(2.5 equiv. 0.5M DCM 용액 중)를 0°C에서 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 교반하였다. 1시간 후, 추가의 BBr<sub>3</sub>(1.2 equiv.)를 가하고 교반을 지속하였다. LCMS는 1시간 후 여전히 일부 벤질-보호된 중간체(~15%)가 존재함을 나타내었다. 추가의 BBr<sub>3</sub>(1.2 equiv., 총 = 4.8 equiv.)를 가하였다. 추가로 1시간 교반 후, 휘발물을 진공 속에서 제거하고 잔사를 1% DIPEA를 함유하는 MeOH로 pH ~9까지 처리하였다. MeOH를 제거하고 잔사를 H<sub>2</sub>O/DMSO(1/1) 속에서 0.5 시간 동안 교반한 다음 C18 실리카 겔 프러그를 통해 작동시켰다. 조 생성물을 제조 HPLC로 정제하였다. 목적인 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 디옥산으로 희석시키고 동결-건조시켜 표제 화합물(83 mg, 31.88% 수율)을 수득하며, 생성물은 미량의 디옥산을 여전히 함유하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.32 (s, 1H), 8.86 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 8.31 (dd,  $J = 8.7, 2.6$  Hz, 1H), 8.20 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.80 (s, 4H), 7.79 (s, 1H), 4.58 - 4.54 (m, 2H), 3.61 - 3.57 (m, 2H). LCMS  $R_f$  (min) = 3.060, MS  $m/z = 408.9$ [M + H]<sup>+</sup>. HRMS (ESI) C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub><sup>+</sup> [M + H]<sup>+</sup>에 대한 계산치: 409.1118 실측치: 409.1129.

[0528] 23. 1-(하이드록시)-4-((5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피리딘-2(1H)-온 (반응식 21)



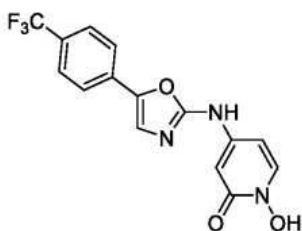
[0529]

[0530] **반응식 21:** a) 티오포스젠, 아세톤, 실온, 1시간; b)  $\text{Ph}_3\text{P}$ , 디옥산, 100°C, 2시간; c)  $\text{BBr}_3$ , DCM, 실온, 4시간.

[0531]

4-아미노-1-(벤질옥시)피리딘-2(1H)-온(240 mg, 1.11 mmol)을 아세톤(11 mL) 및 포화된  $\text{NaHCO}_3$  용액(11 mL)의 혼합물 속에 현탁시키고 0°C로 냉각하였다. 티오포스젠(1.2 equiv.)을 적가하고 수득되는 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물은 TLC(순수한 EtOAc)에 의해 완료된 것으로 여겨졌다. 반응 혼합물을 포화된  $\text{NaHCO}_3$  용액에 붓고 생성물을 DCM(5x)으로 추출하였다. 합한 유기 상을  $\text{MgSO}_4$  위에서 건조시키고 증발 건조시켰다. 잔사를 디옥산(5.5 mL) 속에 용해하고, 2-아지도-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에탄-1-온(중간체 A) 및  $\text{Ph}_3\text{P}$ (각각 1.25 equiv.)를 가하였다. 수득되는 혼합물을 환류에서 2시간 동안 교반하였다. 모든 휘발성 용매를 제거하고 잔사를 DCM으로 연마하였다. 고체를 DCM으로 여과하고  $\text{Et}_2\text{O}$ 로 세척하여 생성물 1-(벤질옥시)-4-((5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피리딘-2(1H)-온을 크림색 고체(206 mg, 43.53% 수율)로서 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (401 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  10.90 (s, 1H), 7.81 (m, 4H), 7.78 (s, 1H), 7.66 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 2H), 7.44 - 7.38 (m, 3H), 6.99 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 6.21 (dd,  $J = 7.8, 2.8$  Hz, 1H), 5.17 (s, 2H). LCMS  $R_f$  (min) = 3.406, MS  $m/z = 428.0$  [M + H] $^+$ .

[0532]

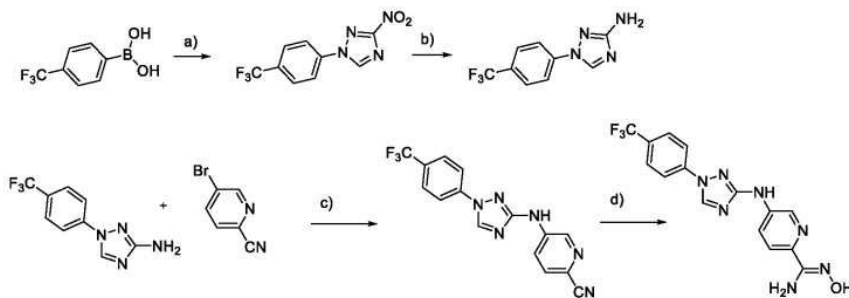


[0533]

1-(벤질옥시)-4-((5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피리딘-2(1H)-온(100 mg, 0.233 mmol)을 DCM 속에 현탁시킨 다음 0°C로 냉각하였다.  $\text{BBr}_3$ (0.089 mL; 0.935 mmol)를 적가하였다. 실온에서 4시간 교반한 후, LCMS는 모든 출발 물질이 소비되었음을 나타내었다. 휘발성 용매를 제거하고 잔사를 포화된  $\text{NaHCO}_3$  용액 및 MeOH로 1시간 동안 퀴칭시켰다. 휘발물 제거하고 잔사를 제조 HPLC로 정제하여 표제 화합물(32 mg, 40.5% 수율)을 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (401 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  10.84 (s, 1H), 7.80 (s, 5H), 7.76 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.32 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  158.49, 155.85, 146.34, 143.30, 135.71, 131.39, 127.40, 127.09, 126.11, 126.07, 125.54, 125.21, 123.18, 122.84, 100.42, 96.73. LCMS  $R_f$  (min) = 3.199. HRMS (ESI)  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$  $^+$  [M + H] $^+$ 에 대한 계산치: 338.0747, 실측치: 338.0743

[0534]

24. N'-하이드록시-5-((1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)아미노)피롤린이미드아미드 (반응식 22)



[0535]

[0536]

**반응식 22:** a) 3-니트로-1H-1,2,4-트리아졸, Cu(Ac)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O, 피리딘, DCM, 25℃, 5 d; b) Zn 분진, 수성의 포화된 NH<sub>4</sub>Cl, 아세톤, 실온, 1시간; c) Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, 크산트포스, 1,4-디옥산, 110℃, 5시간; d) NH<sub>2</sub>OH·HCl, Et<sub>3</sub>N, EtOH, 환류, 16시간.

[0537]

4-(트리플루오로메틸)페닐보론산(6.661 g, 35.05 mmol), Cu(OAc)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O (5.251 g, 26.32 mmol) 및 피리딘(2.825 mL, 35.06 mmol)을 DCM(100 mL) 중 3-니트로-1H-1,2,4-트리아졸(2.0 g, 17.54 mmol)의 용액에 가하였다. 수득되는 용액을 5일 동안 25℃에서 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하여 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 SiO<sub>2</sub> 컬럼 위에서 Reveleris X2 섬광 크로마토그래피 시스템(EtOAc:경유 = 2-2.5:10)을 사용하여 정제함으로써 3-니트로-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-1,2,4-트리아졸을 백색 고체(2.55 g, 56.3% 수율)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.71 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.88 (d, J = 8.6 Hz, 2H).

[0538]

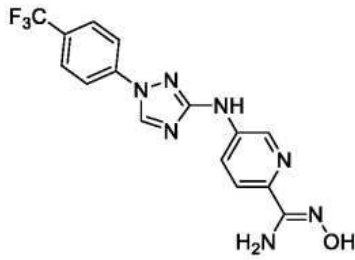
**중간체 F 합성 - 1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-1,2,4-트리아졸-3-아민)**

[0539]

아연 분진(3.039 g)을 수성의 포화된 NH<sub>4</sub>Cl(25 mL) 및 아세톤(100 mL) 중 3-니트로-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-1,2,4-트리아졸(2.4 g)의 교반된 현탁액에 0℃에서 서서히 가하였다. 완전한 첨가 후, 빙욕을 제거하고 혼합물을 1시간 동안 실온으로 가온시키면서 교반하였다. 혼합물을 여과하고 여액을 감압하에 농축시킨 다음, EtOAc(200 mL)로 희석하였다. EtOAc 층을 분리하고, 수성의 포화된 NaHCO<sub>3</sub>(30 mL) 및 염수(2x 50 mL)로 세척하고 다시 분리하고, MgSO<sub>4</sub> 위에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에 농축시켜 1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-1,2,4-트리아졸-3-아민(2.0 g, 94.3% 수율)을 수득하였다. 수득된 화합물을 임의의 정제없이 사용하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.98 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.85 (s, 2H).

[0540]

오븐-건조된(oven-dried) RBF에 Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(0.05 equiv.), 크산트포스(0.1 equiv.), 1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-1,2,4-트리아졸-3-아민(**중간체 F**)(0.680 g, 2.98 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.5 equiv.), 5-브로모피콜리노니트릴(0.818 g, 1.5 mmol) 및 1,4-디옥산(15 mL)을 충전시켰다. 진공을 반응 플라스크에 약하게 적용시킨 다음 N<sub>2</sub>로 역충전시키고 이 과정을 5회 반복하였다. 이후에, 혼합물을 100℃로 가열하고 5시간 동안 교반하였다. LCMS는 아민이 남아있지 않음을 나타내었다. 휘발물을 진공 속에서 제거하고 잔사를 H<sub>2</sub>O 및 1N HCl로 처리하여 pH를 4 내지 5로 조절하였다. 고체 침전물을 여과로 수집하고 5% 칼륨 크산테이트(2x), H<sub>2</sub>O(5x), 디에틸 에테르(5x)로 세척하여 5-((1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)아미노)피콜리노니트릴(0.655 g, 66.54% 수율)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.56 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.84 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.26 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 160.18, 142.89, 141.32, 140.36, 139.88, 130.22, 127.69, 127.53, 127.49, 127.37, 125.80, 123.10, 122.68, 122.12, 119.20, 118.80. LCMS R<sub>f</sub> (min) = 3.337. HRMS (ESI) C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub><sup>+</sup> [M + H]<sup>+</sup>에 대한 계산치: 331.093, 실측치: 331.0914



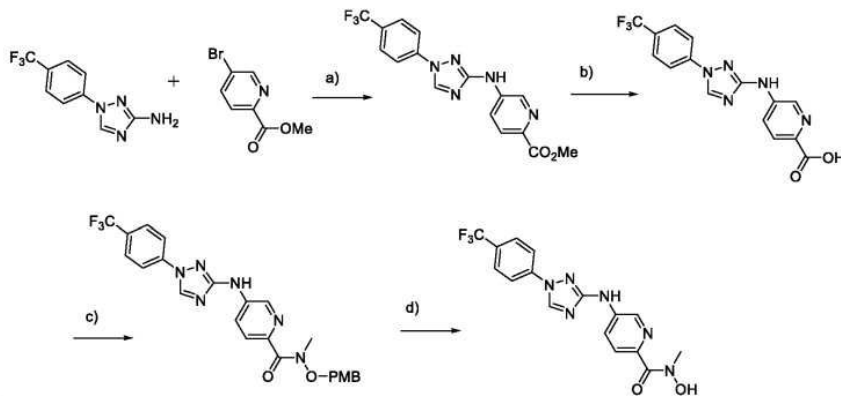
[0541]

[0542]

5-((1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)아미노)피콜리노니트릴(0.18 g, 0.545 mmol)을 EtOH(25 mL) 속에 현탁시키고 NH<sub>2</sub>OH·HCl(0.303 g, 4.36 mmol)을 가하였다. 이후에, EtOH의 대략 1/2을 진공 속에서 제거하였다. Et<sub>3</sub>N(0.595 mL, 4.36 mol)을 가하고 수득되는 반응 혼합물을 환류에서 밤새 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 휘발물 제거하고 수득되는 고체를 물 속에 현탁시키고, 여과로 수집한 다음 H<sub>2</sub>O로 잘 세척하였다. 고체를 Et<sub>2</sub>O로 세척하고 건조시켜 표제 화합물(0.143 g, 72.2% 수율)을 제공하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.01 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.09-7.82 (m, 6H), 5.75 (s, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 160.94, 150.03, 142.65, 142.07, 140.06, 138.68, 136.73, 127.52, 127.48, 127.38, 127.06, 125.85, 123.62, 123.16, 120.06, 118.98. LCMS R<sub>t</sub> (min) = 2.924. HRMS (ESI) C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>N<sub>7</sub>O<sup>+</sup> [M + H]<sup>+</sup>에 대한 계산치: 364.1128, 실측치: 364.1140.

[0543]

25. *N*-하이드록시-*N*-메틸-5-((1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)아미노)피콜린아미드 (반응식 23)



[0544]

[0545]

반응식 23: a) Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, 크산트포스, 1,4-디옥산, 110°C, 5시간; b) LiOH·H<sub>2</sub>O, 디옥산, H<sub>2</sub>O, EtOH, 100°C, 3시간; c) EDCI·HCl, HOBT, DMF, 실온, 16시간; d) TFA, Et<sub>3</sub>SiH, 실온, 4시간.

[0546]

오븐-건조된 RBF에 Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(0.130 g, 0.05 equiv.), 크산트포스(0.165 g, 0.1 equiv.), 1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-1,2,4-트리아졸-3-아민(중간체 F) (0.650 g, 2.848 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.392 g, 1.5 equiv.), 메틸 5-브로모피콜리네이트(0.823 g, 1.5 mmol) 및 1,4-디옥산(15 mL)을 충전시켰다. 진공을 반응 플라스크에 약하게 적용한 다음 N<sub>2</sub>로 역충전하고 이 과정을 5회 반복하였다. 이후에, 혼합물을 110°C로 가열하고 5시간 동안 교반하였다. LCMS는 아민이 남아있지 않음을 나타내었다. 반응물을 H<sub>2</sub>O에 붓고, 1N HCl(pH 4-5)로 산성화한 다음 클로로포름(5x)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 MgSO<sub>4</sub> 위에서 건조시키고 증발 건조시켰다. 잔사를 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 DCM/EtOAc의 혼합물을 용출제로 사용하여 크로마토그래피함으로써 메틸 5-((1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)아미노)피콜리네이트(0.42 g, 40.6% 수율)를 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.39 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.88 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.23 (dd, J = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 8.04 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H).

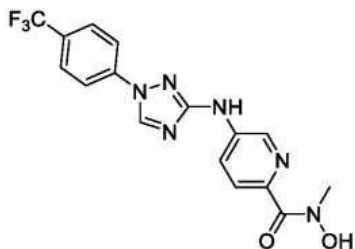
LCMS  $R_f$  (min) = 3.352. HRMS (ESI)  $C_{16}H_{13}F_3N_5O_2^+$  [M + H]<sup>+</sup>에 대한 계산치: 364.1016, 실측치: 364.1028

[0547]

메틸 5-((1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)아미노)피콜리네이트(0.4 g, 1.10 mmol)를 LiOH.H<sub>2</sub>O (0.138 g, 3.30 mmol), 디옥산(1.8 mL), H<sub>2</sub>O(1.1 mL) 및 EtOH(2.8 mL)와 혼합하였다. 수득되는 혼합물을 100°C로 가열하고 3시간 동안 교반하였다. 모든 휘발물을 진공 속에서 제거하고 및 잔사를 1N HCl(pH ~4)로 산성화하였다. 고체를 여과하고, H<sub>2</sub>O(3x)로 세척하고 고 진공 하에 건조시켜 5-((1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)아미노)피콜린산(0.355 g, 92.3% 수율)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.06 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.17 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.94 (m, 3H). LCMS  $R_f$  (min) = 3.379, MS  $m/z$  = 349.9 [M + H]<sup>+</sup>.

[0548]

5-((1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)아미노)피콜린산(0.3 g, 0.858 mmol)을 DMF(17 mL) 속에 현탁시키고, EDCI.HCl(0.214 g, 1.116 mmol) 및 HOBt(0.141 g, 1.1202 mmol)를 가하였다. 수득되는 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. *O*-(4-메톡시벤질)-*N*-메틸하이드록실아민(0.287 g, 1.717 mmol)을 가하고 교반을 밤새 지속하였다. 반응 혼합물을 포화된 NaHCO<sub>3</sub> 및 EtOAc 용액으로 희석시켰다. 분리 후, 수성 상을 추가의 EtOAc(3x)로 추출하였다. 합한 유기 상을 MgSO<sub>4</sub> 위에서 건조시키고 증발 건조시켰다. 잔사를 실리카 겔 위에서 경유 및 EtOAc의 혼합물을 용출제로서 사용하여 크로마토그래피하였다. 목적인 생성물을 함유하는 분획을 합하고 증발 건조시켰다. 고체 잔사를 여과하고 Et<sub>2</sub>O로 잘 세척하고 생성물 *N*-((4-메톡시벤질)옥시)-*N*-메틸-5-((1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)아미노)피콜린아미드(224 mg, 52.31% 수율)를 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.18 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.85 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.94 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.95 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.33 (s, 3H). LCMS  $R_f$  (min) = 3.517. HRMS (ESI)  $C_{25}H_{22}F_3N_4O_4^+$  [M + H]<sup>+</sup>에 대한 계산치: 499.1588, 실측치: 499.1578.

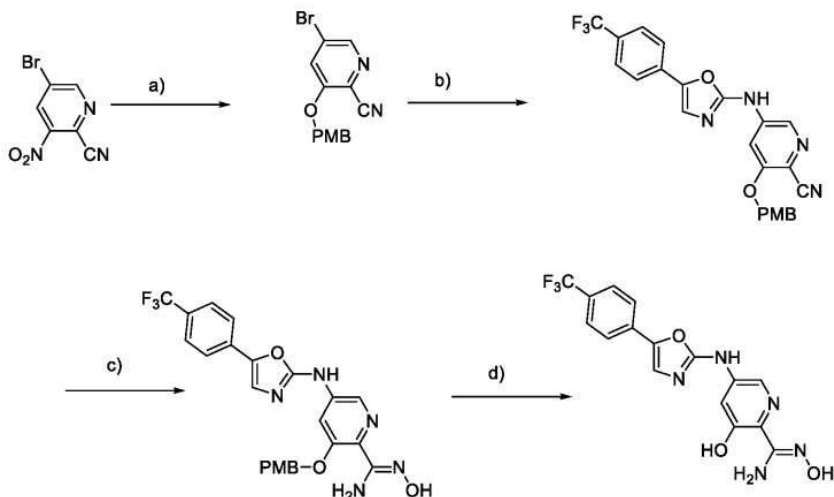


[0549]

[0550]

*N*-((4-메톡시벤질)옥시)-*N*-메틸-5-((1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)아미노)피콜린아미드(0.105 g, 0.21 mmol)를 TFA(2 mL) 및 Et<sub>3</sub>SiH(0.105 mL)의 혼합물 속에서 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 모든 휘발물을로타랩 상에서 교반하고 잔사를 톨루엔으로 여과한 다음 DCM 및 Et<sub>2</sub>O로 세척하였다. 고체를 디옥산으로부터 동결-건조시킨 다음 MeOH로 여과하고 소량의 MeOH 및 Et<sub>2</sub>O로 세척하여 표제 화합물(0.051 g, 64.1% 수율)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.18 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.16 (m, 1H), 8.10 (m, 2H), 7.94 (m, 2H), 7.71 (s, 1H) (H<sub>2</sub>O와 오버랩되고, 지정되지 않은, N-Me의 공명). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 142.80, 140.00, 139.66, 127.50, 127.23, 125.83, 125.25, 123.13, 120.43, 119.11, 31.14. LCMS  $R_f$  (min) = 3.337. HRMS (ESI)  $C_{16}H_{14}F_3N_6O_2^+$  [M + H]<sup>+</sup>에 대한 계산치: 379.1125, 실측치: 379.1138.

[0551] 26. N',3-디하이드록시-5-((5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피콜린이미드아미드 (반응식 24)



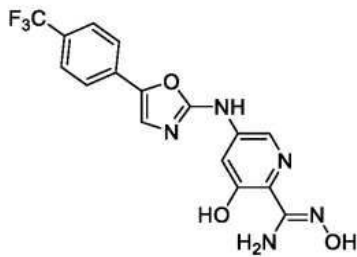
[0552]

[0553] **반응식 24:** a) PMB-OH, NaH(광 오일 중 60% 분산액), THF, 실온, 24시간; b) Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, 크산트포스, 1,4-디옥산, 110°C, 5시간; c) NH<sub>2</sub>OH.HCl, Et<sub>3</sub>N, EtOH, 환류, 16시간; d) TFA, Et<sub>3</sub>SiH, 실온, 1시간.

[0554] (**중간체 G - 5-브로모-3-((4-메톡시벤질)옥시)피콜리노니트릴**) *p*-메톡시벤질 알코올(1.57 g, 11.4 mmol, 1.3 equiv.)을 무수 THF(30 mL) 속에 가하고, 0°C로 냉각시키고 NaH(60%, 0.273 g, 11.4 mmol, 1.3 equiv.)를 가하였다. 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반한 다음 5-브로모-3-니트로피콜리노니트릴(2 g, 8.77 mmol) 가하였다. 수득되는 반응 혼합물은 흑색으로 변하였으며 24시간 동안 실온에서 교반하였다. LCMS는 여전히 일부 출발 물질이 있음을 나타내었으므로, 추가의 NaH(60%, 0.5 equiv.)를 가하고 교반을 다른 24시간 동안 지속하였다. 반응 혼합물을 포화된 NaHCO<sub>3</sub> 용액(300 mL)에 붓고 EtOAc(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 MgSO<sub>4</sub> 위에서 건조시키고 농축 건조시켰다. 고체 잔사를 실리카 겔 상에서 순수한 톨루엔으로 용출시켜 정제함으로써 5-브로모-3-((4-메톡시벤질)옥시)피콜리노니트릴(**중간체 G**)(1.02 g, 36.43% 수율)를 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.32 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.16 (s, 2H), 3.82 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.09, 157.63, 144.06, 144.04, 129.16, 128.24, 125.99, 125.09, 123.92, 122.59, 114.58, 114.41, 71.43, 55.37. LCMS R<sub>f</sub> (min) = 3.337. HRMS (ESI) C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup> [M + H]<sup>+</sup>에 대한 계산치: 319.0077, 실측치: 319.0068.

[0555] 오븐-건조된 RBF에 Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(0.064 g, 0.05 equiv.), 크산트포스(0.081 g, 0.1 equiv.), 5-브로모-3-((4-메톡시벤질)옥시)피콜리노니트릴(**중간체 G**)(0.447 g, 1.402 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.685 g, 1.5 equiv.), 5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-아민(**중간체 D**)(0.32 g, 1.402 mmol) 및 1,4-디옥산(7 mL)을 충전시켰다. 진공을 반응 플라스크에 약하게 적용한 다음 N<sub>2</sub>로 역충전시키고 이 과정을 5회 반복하였다. 이후에, 혼합물을 110°C로 가열하고 5시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질이 소모되었음을 나타내었다. 휘발물을 진공 속에서 제거하고 및 잔사를 H<sub>2</sub>O 및 1N HCl로 처리하여 pH를 4 내지 5로 조절하였다. 고체 침전물을 여과로 수집하고 칼럼 에틸 크산테이트(2x), H<sub>2</sub>O(5x), Et<sub>2</sub>O(5x)의 5% 수용액으로 세척하여 3-((4-메톡시벤질)옥시)-5-((5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피콜리노니트릴(0.502 g, 76.74% 수율)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.43 (br, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.82 (s, 4H), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.25 (s, 2H), 3.78 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 159.90, 159.02, 156.25, 144.08, 140.98, 133.28, 131.75, 130.44, 127.95, 127.60, 126.58, 126.00, 125.70, 123.71, 123.30, 116.55, 114.47, 113.84, 107.50, 70.65, 55.61. LCMS R<sub>f</sub> (min) = 3.642, MS m/z = 466.9 [M + H]<sup>+</sup>.

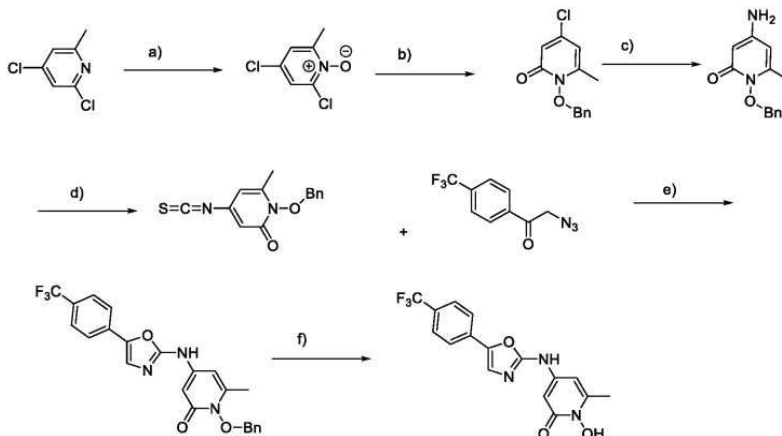
[0556] 3-((4-메톡시벤질)옥시)-5-((5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피콜리노니트릴(0.208 g, 0.445 mmol)를 EtOH(25 mL) 속에 현탁시키고, NH<sub>2</sub>OH.HCl(0.248 g, 3.567 mmol)을 가하고 EtOH의 대략 1/2을 진공 속에서 제거하였다. Et<sub>3</sub>N(0.487 mL, 3.567 mol)을 가하고 수득되는 반응 혼합물을 환류에서 밤새 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 휘발물 제거하고 수득되는 고체를 물 속에 현탁시키고, 여과로 수집한 다음 H<sub>2</sub>O로 잘 세척하였다. 고체를 Et<sub>2</sub>O로 세척하고, 고 진공 하에 건조시켜 N'-하이드록시-3-((4-메톡시벤질)옥시)-5-((5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피콜린이미드(0.176 g, 79% 수율)를 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.91 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.80 (s, 4H), 7.78 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.73 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 3.75 (s, 4H). LCMS R<sub>f</sub> (min) = 3.202. HRMS (ESI) C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub><sup>+</sup> (M)<sup>+</sup>에 대한 계산치: 499.1574, 실측치: 499.1549.



[0557]

[0558] N'-하이드록시-3-((4-메톡시벤질)옥시)-5-((5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피콜린이미드(0.163 g, 0.326 mmol)를 TFA(3.26 mL) 및 Et<sub>3</sub>SiH(0.163 mL)의 혼합물에 실온에서 교반하였다. LCMS는 반응이 1시간 후 완료되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 여과하여 흑색 침전물을 제거하고, 추가의 TFA(3x)로 세척하였다. 합한 TFA 상을 증발 건조시키고, Et<sub>2</sub>O로 여과한 다음 톨루엔, DCM 및 Et<sub>2</sub>O로 세척하였다. 잔사를 제조 HPLC 상에서 정제하여 표제 화합물(0.072 g, 58.16% 수율)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.15 (s, 1H), 10.62 - 10.55 (brs, 1H), 8.30 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.81 (s, 4H), 7.79 (s, 1H), 3.56 (s, 1H). LCMS R<sub>f</sub> (min) = 3.243, MS m/z = 379.9 [M + H]<sup>+</sup>. HRMS (ESI) C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup> [M + H]<sup>+</sup>에 대한 계산치: 380.0965, 실측치: 380.0977.

[0559] 27. 1-하이드록시-6-메틸-4-((5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피리딘-2(1H)-온 (반응식 25)



[0560]

[0561] 반응식 25: a) H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.우레아, TFAA, DCM, 실온, 16시간; b) i. 벤질 알코올, LiBu<sup>t</sup>O, THF, 0°C, 3시간, ii. BnCl, 톨루엔, 환류, 28시간; c) NaN<sub>3</sub>, DMSO, 80°C, 28시간; d) 티오포스겐, 수성 NaHCO<sub>3</sub>, 아세톤, 실온, 1시간; e) Ph<sub>3</sub>P, 디옥산, 환류, 2시간; f) BBr<sub>3</sub>, DCM, 실온, 4시간.

[0562] 무수 DCM(60 mL) 중 2,4-디클로로-6-메틸피리딘(2.50 g, 15.43 mmol)의 용액에 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.우레아(2 equiv.)를 가하였다. 0°C로 냉각시, 무수 DCM 중 TFAA(2 equiv.)를 적가하고 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을

포화된 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>(15 mL)로 희석시키고 실온에서 0.5 시간 동안 교반한 다음 H<sub>2</sub>O(20 mL)에 붓고 DCM(7 x 20 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 1 M NaOH(15 mL)로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 위에서 건조시키고 농축시켜 크림색 반-고체를 수득하였다. 고체를 DCM 중 5% EtOH로 용출시키는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 2,4-디클로로-6-메틸피리딘 1-옥사이드를 황색 결정성 고체(2.4 g, 87.4% 수율)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.42 (dd, J = 2.9, 0.5 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 2.9, 0.5 Hz, 1H), 2.55 (s, 3H). LCMS R<sub>f</sub> (min) = 1.734, MS m/z = 177.9 / 179.9 [M + H]<sup>+</sup>.

[0563]

벤질 알코올(4.186 g, 38.76 mmol)을 무수 THF(40 mL) 속에 용해하고, 0°C로 냉각시킨 다음 LiBu<sup>t</sup>O(1.55 g, 19.38 mmol)를 가하였다. 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반하고 2,4-디클로로-6-메틸피리딘 1-옥사이드(2.3 g, 12.92 mmol)를 가하였다. 수득되는 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물은 TLC(DCM/EtOAc 9/1)에 의해 완료된 것으로 여겨졌다. 반응 혼합물을 포화된 NaHCO<sub>3</sub>에 붓고 EtOAc(7x)로 더 이상의 생성물이 추출하는 EtOAc 상에서 검출되지 않을 때까지 추출하였다. 합한 유기 상을 MgSO<sub>4</sub> 위에서 건조시키고 증발 건조시켰다. 잔사를 톨루엔(800 mL) 속에 용해하고, BnCl(4 mL)을 가하고 용액을 환류에서 28시간 동안 가열하였다. 소량의 N-옥사이드가 반응하지 않고 남았다. 톨루엔을 제거하고 잔사를 H<sub>2</sub>O/디옥산으로부터 동결-건조시켜 과량의 BnOH 및 BnCl을 제거하였다. 나머지를 실리카 겔 상에서 DCM 및 EtOAc의 혼합물로 정제하여 생성물, 1-(벤질옥시)-4-클로로-6-메틸피리딘-2(1H)-온(1.37 g, 42.46% 수율)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.49 - 7.42 (m, 2H), 7.42 - 7.34 (m, 3H), 6.61 - 6.55 (m, 1H), 5.96 - 5.85 (m, 1H), 5.25 (s, 2H), 2.15 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 158.54, 146.84, 145.31, 133.56, 130.03, 129.51, 128.78, 117.91, 106.37, 17.56. LCMS R<sub>f</sub> (min) = 3.528. HRMS (ESI) C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>ClNO<sub>2</sub><sup>+</sup> [M + H]<sup>+</sup>에 대한 계산치: 250.0629, 실측치: 250.0636.

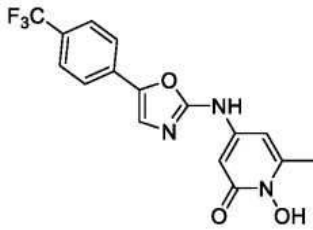
[0564]

1-(벤질옥시)-4-클로로-6-메틸피리딘-2(1H)-온(1.25 g, 5.0 mmol)을 NaN<sub>3</sub>(1.50 g, 25.0 mmol, 5 equiv.)와 함께 DMSO 속에서 80°C에서 28시간 동안 교반하였다. 여전히 일부 출발 물질이 남았다. 아지드 및 아민 둘 다 다른 불순물과 함께 형성되었다. 용매를 동결 건조에 의해 제거하고 고체 여과하고 DCM으로 세척하였다. 합한 여액을 증발 건조시켰다. 잔사를 MeOH 속에 용해하고, 디티오트레이톨(DTT, 3.09 g, 20 mmol, 4 equiv.) 및 LiOH.H<sub>2</sub>O(0.84 g, 20 mmol, 4 equiv.)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음 포화된 NaHCO<sub>3</sub> 용액 및 DCM에 부었다. 수성 상을 추가의 DCM으로 추출하고 합한 유기 용액을 MgSO<sub>4</sub> 위에서 건조시키고, 증발 건조시켰다. 잔사를 실리카 겔 상에서 DCM 및 EtOAc의 혼합물에 이어 DCM 및 MeOH으로 정제하여 4-아미노-1-(벤질옥시)-6-메틸피리딘-2(1H)-온 (0.176 g, 15.2% 수율)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 7.50 - 7.41 (m, 2H), 7.40 - 7.33 (m, 3H), 5.64 (s, 1H), 5.56 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 2.10 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 161.73, 157.20, 145.65, 134.11, 129.69, 128.88, 128.27, 98.67, 92.21, 77.67, 16.23. HRMS (ESI) C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup> [M + H]<sup>+</sup>에 대한 계산치: 231.1128, 실측치: 231.1132.

[0565]

4-아미노-1-(벤질옥시)-6-메틸피리딘-2(1H)-온(0.157 g, 0.681 mmol)을 아세톤(7 mL) 및 포화된 NaHCO<sub>3</sub> 용액(7 mL) 속에 용해하고 0°C로 냉각시켰다. 티오포스켄(1.2 equiv.)을 적가하고 수득되는 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물은 TLC(순수한 EtOAc)에 의해 완료된 것으로 여겨졌다. 반응 혼합물을 포화된 NaHCO<sub>3</sub> 용액에 붓고 생성물을 DCM(5x)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 MgSO<sub>4</sub> 위에서 건조시키고 증발 건조시켰다. 잔사를 속에 용해하고 디옥산(4 mL), 2-아지도-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에탄-1-온(중간체 A) 및 Ph<sub>3</sub>P(각각 1.25 equiv.)를 가하였다. 수득되는 혼합물을 환류에서 2시간 동안 교반하였다. 모든 휘발물을 제거하고 잔사를 DCM으로 연마하였다. 고체를 DCM으로 여과하고 Et<sub>2</sub>O로 세척하여 1-(벤질옥시)-6-메틸-4-((5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피리딘-2(1H)-온을 크림색 고체(182 mg 60.47%)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.81 - 10.65 (br, 1H), 7.81 (s, 4H), 7.77 (s, 1H), 7.52 (m, J = 3.5 Hz, 2H), 7.43 (m, J = 3.2 Hz, 3H), 6.88 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 2.26 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz,

DMSO-d<sub>6</sub>) δ 159.41, 156.22, 147.02, 146.50, 143.84, 134.75, 131.81, 130.18, 129.51, 129.00, 127.90, 127.58, 126.56, 126.00, 125.69, 123.69, 99.75, 97.51, 77.15, 17.74. LCMS R<sub>f</sub> (min) = 3.499, MS m/z = 441.9 [M + H]<sup>+</sup>.



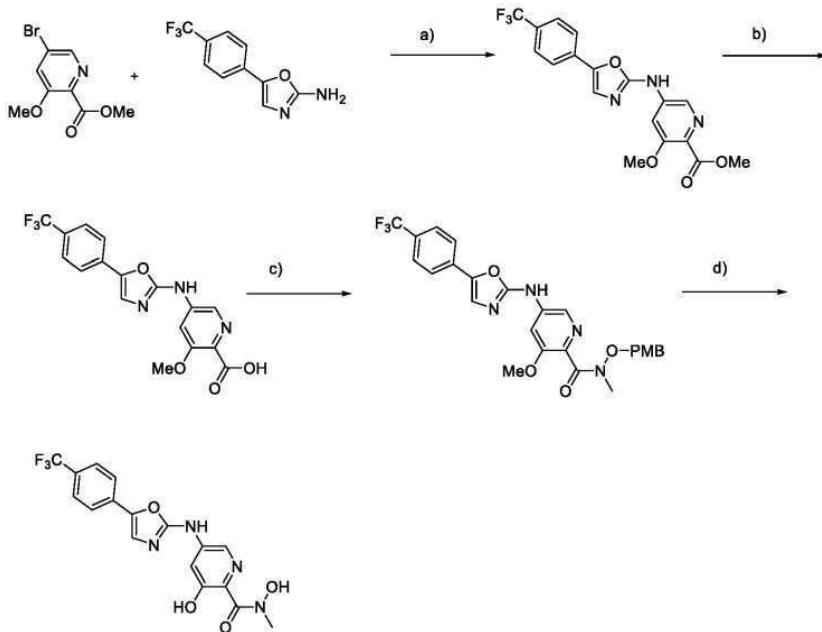
[0566]

[0567]

1-(벤질옥시)-6-메틸-4-((5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피리딘-2(1H)-온(165 mg, 0.373 mmol)을 DCM 속에 현탁시킨 다음 0°C로 냉각하였다. BBr<sub>3</sub>(0.142 mL; 1.495 mmol, 4 equiv.)를 적가하였다. 실온에서 4시간 교반 후, LCMS는 모든 SM이 소모되었음을 나타내었다. 얼음(5 g)을 가한 다음 NaHCO<sub>3</sub>를 가스가 발생되지 않을 때까지 서서히 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고 DCM을 진공 속에서 제거하였다. 잔사를 TFA로 산성화하고 제조 HPLC에서 크로마토그래피하여 표제 화합물(52 mg, 39.60%)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.74 (s, 1H), 7.82 - 7.75 (m, 4H), 7.74 (s, 1H), 6.82 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 159.13, 156.40, 146.05, 144.64, 143.68, 131.87, 127.81, 127.49, 126.56, 126.52, 126.01, 125.68, 123.60, 123.31, 98.03, 96.69, 66.82, 17.87. LCMS R<sub>f</sub> (min) = 3.325, MS m/z = 351.9 [M + H]<sup>+</sup>. HRMS (ESI) C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup> [M + H]<sup>+</sup>에 대한 계산치: 352.0904, 실측치: 352.0910.

[0568]

28. N,3-디하이드록시-N-메틸-5-((5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피콜린아미드 (반응식 26)



[0569]

[0570]

**반응식 26:** a) Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, 크산트포스, 1,4-디옥산, 110°C, 5시간; b) LiOH·H<sub>2</sub>O, 디옥산, water, EtOH, 100°C, 3시간; c) EDCI·HCl, HOBT, DMF, 실온, 16시간; d) BBr<sub>3</sub>, DCM 실온 4시간.

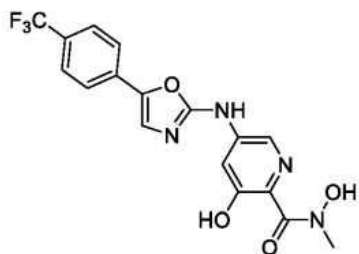
[0571]

5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-아민(중간체 D)(0.88 g, 3.576 mmol)를 메틸 5-브로모-3-메톡시피콜리네이트와 **반응식 23**(단계 a)에 따라 반응시켜 메틸 3-메톡시-5-((5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피콜리네이트를 82.46% 수율(1.15 g)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.18 (s, 1H), 8.31

(s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.78 (s, J = 5.4 Hz, 4H), 3.87 (s, 3H), 3.78 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 165.14, 156.60, 156.29, 143.79, 139.83, 131.86, 130.98, 130.14, 127.81, 127.50, 126.58, 126.01, 125.73, 123.58, 123.32, 107.23, 66.82, 56.14, 52.20. HRMS (ESI) C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub><sup>+</sup> [M + H]<sup>+</sup>에 대한 계산치: 394.1009, 실측치: 394.1016. LCMS R<sub>t</sub> (min) = 3.555, MS m/z = 393.9 [M + H]<sup>+</sup>.

[0572] 메틸 3-메톡시-5-((5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피콜린에이트(1.13 g, 2.872 mmol)를 **반응식 23**(단계 b)에 따라 반응시켜 3-메톡시-5-((5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피콜린산을 94.5% 수율(1.03 g)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.44 (br, 1H), 11.12 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.80 (s, 5H), 3.87 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 165.87, 156.66, 156.10, 143.75, 139.62, 131.99, 131.87, 129.74, 127.79, 127.48, 126.57, 126.53, 126.01, 125.72, 123.56, 123.31, 107.39, 56.08. LCMS R<sub>t</sub> (min) = 4.057, MS m/z = 379.9 [M + H]<sup>+</sup>.

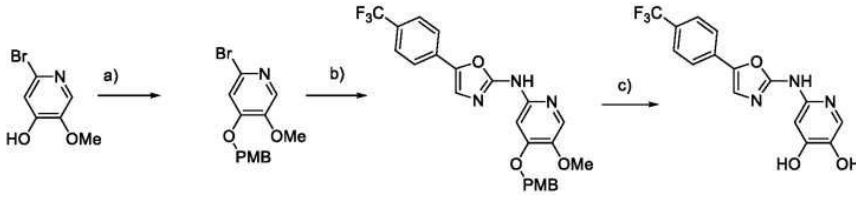
[0573] 3-메톡시-5-((5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피콜린산(0.5 g, 1.318 mmol)을 0-(4-메톡시벤질)-N-메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드와 **반응식 23**(단계 c)에 따라 커플링시켜 생성물 (3-메톡시-N-((4-메톡시벤질)옥시)-N-메틸-5-((5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피콜린아미드)를 85.1% 수율(0.593 g)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.96 (s, 1H), 8.34 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.81 (s, 4H), 7.77 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.93 - 6.83 (m, 2H), 6.79 (br, 2H), 4.71 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.32 (d, J = 9.8 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 159.92, 157.02, 152.95, 143.55, 137.83, 131.97, 131.07, 127.69, 127.37, 126.58, 126.54, 126.03, 125.80, 123.48, 123.34, 114.16, 107.28, 56.04, 55.51. LCMS R<sub>t</sub> (min) = 3.650. HRMS (ESI) C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub><sup>+</sup> [M + H]<sup>+</sup>에 대한 계산치: 529.1693, 실측치: 529.1699.



[0574]

[0575] 3-메톡시-N-((4-메톡시벤질)옥시)-N-메틸-5-((5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피콜린아미드 (193 mg, 0.365 mmol)를 DCM 속에 현탁시킨 다음 0°C로 냉각시켰다. BBr<sub>3</sub>(0.173 mL; 1.825 mmol, 5 equiv.)를 가하고 수득되는 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응은 LCMS에 의해 완료된 것으로 여겨졌다. 반응물을 1.5 mL의 포화된 NaHCO<sub>3</sub> 용액으로 퀀칭시키고 고체 NaHCO<sub>3</sub>를 가스 발생이 중지될 때까지 가하였다. 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반한 다음 DCM을 진공 속에서 제거하였다. 잔류하는 현탁액을 TFA로 산성화하고 제조 HPLC로 정제하였다. 증발 건조시킨 후, 표제 화합물을 H<sub>2</sub>O로 여과하여 수집하고 H<sub>2</sub>O 및 Et<sub>2</sub>O(73 mg, 50.69% 수율)로 세척하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.56 (s, 1H), 11.02 (s, 1H), 8.20 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.79 (s, 4H), 7.75 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.34 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 163.95, 156.71, 155.16, 143.67, 138.78, 131.91, 127.72, 127.41, 126.55, 126.51, 126.02, 125.76, 123.51, 123.32, 110.94. LCMS R<sub>t</sub> (min) = 3.904. HRMS (ESI) C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub><sup>+</sup> [M + H]<sup>+</sup>에 대한 계산치: 395.0962, 실측치: 395.0969.

[0576] 29. 6-((5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피리딘-3,4-디올 (반응식 27)



[0577]

[0578] **반응식 27:** a) PMBCl, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF, 실온, 16시간; b) Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, 크산트포스, 1,4-디옥산, 110℃, 18시간; c) BBr<sub>3</sub>, DCM, 실온, 4시간.

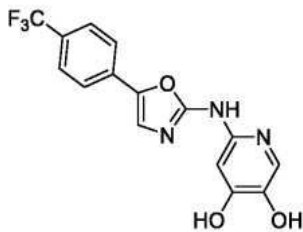
[0579]

2-브로모-5-메톡시피리딘-4-올(0.35 g, 1.715 mmol) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.711 g, 5.15 mmol)를 DMF 속에 현탁시킨 다음 PMB-Cl(0.403 g, 2.57 mmol)을 가하였다. 수득되는 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물은 TLC(DCM/EtOAc 9:1)에 의해 완료된 것으로 여겨졌다. 반응 혼합물을 포화된 NaHCO<sub>3</sub> 용액에 붓고 생성물을 EtOAc(5x)로 추출하였다. 합한 유기 상을 MgSO<sub>4</sub> 위에서 건조시키고 증발 건조시켰다. 잔사를 실리카 겔 위에서 DCM 및 EtOAc의 혼합물을 용출제로 사용하여 정제함으로써 2-브로모-5-메톡시-4-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘(0.356 g, 64.01% 수율)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.85 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.92 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.06 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.81 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159.92, 155.84, 146.23, 133.58, 133.07, 129.39, 126.89, 114.25, 111.79, 70.80, 56.76, 55.34. LCMS R<sub>f</sub> (min) = 3.775, MS m/z = 345.9/347.9 [M + Na]<sup>+</sup>.

[0580]

오븐-건조된 RBF에 Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(0.090 g, 0.10 equiv.), 크산트포스(0.114 g, 0.2 equiv.), 5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-아민(**중간체 D**)(0.281 g, 1.233 mmol, 1.25 equiv.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.482 g, 1.5 equiv.), 2-브로모-5-메톡시-4-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘(0.32 g, 0.987 mmol) 및 1,4-디옥산(5 mL)을 충전시켰다. 진공을 반응 플라스크에 약하게 적용시킨 다음 N<sub>2</sub>로 역충전하고 이러한 공정을 5회 반복하였다. 이후에, 혼합물을 110℃로 가열하고 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H<sub>2</sub>O에 붓고, 1N HCl(pH 4-5)로 산성화하고, EtOAc(5x)로 추출하였다. 합한 유기 상을 MgSO<sub>4</sub> 위에서 건조시키고, 증발 건조시켰다. 잔사를 실리카 겔 상에서 DCM/EtOAc의 혼합물을 용출제로 사용하여 크로마토그래피함으로써 N-(5-메톡시-4-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-2-일)-5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-아민(0.083 g, 17.83% 수율)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.83 (s, 1H), 7.95-7.85 (br, 2H), 7.82 - 7.76 (m, 4H), 7.75 (s, 1H), 7.45 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.11 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.76 (s, 3H). LCMS R<sub>f</sub> (min) = 3.619. HRMS (ESI) C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub><sup>+</sup> [M + H]<sup>+</sup>에 대한 계산치: 472.1479, 실측치: 472.1473.

[0581]

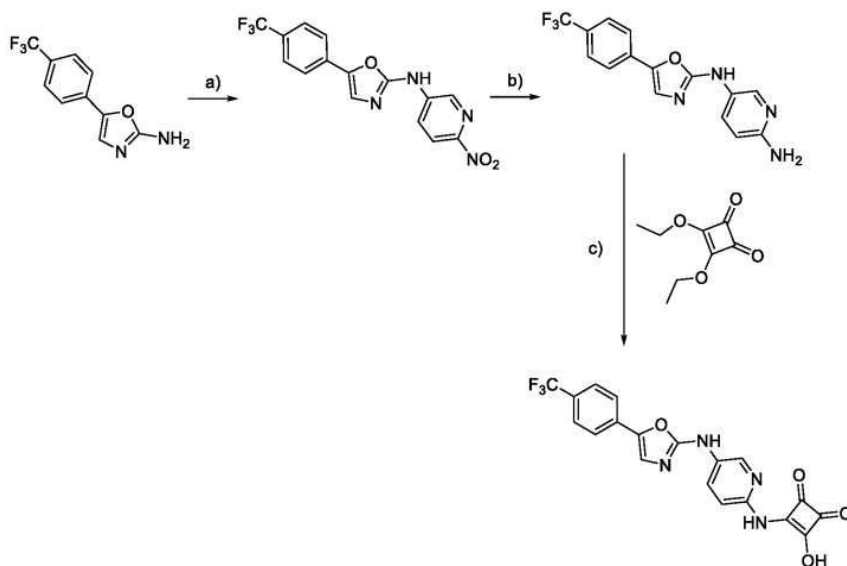


[0582]

N-(5-메톡시-4-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-2-일)-5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-아민(0.077 g, 0.163 mmol)을 DCM 속에 현탁시키고 0℃로 냉각시켰다. BBr<sub>3</sub>(4 equiv.)를 적가하였다. 실온에서 4시간 교반한 후, LCMS는 모든 출발 물질이 소모되었음을 나타내었다. 휘발물 제거하고 잔사를 포화된 NaHCO<sub>3</sub> 용액 및 MeOH로 1시간 동안 퀀칭시켰다. 휘발물을 제거하고 잔사를 제조 HPLC 상에서 크로마토그래피하여 표제 화합물(0.042 g, 76.24% 수율)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.87 (s, 1H), 7.82 (s, 5H), 7.73 (s, 1H), 7.15

(s, 1H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 155.76, 143.66, 140.34, 131.60, 128.06, 127.74, 126.56, 126.52, 125.98, 123.71, 123.28, 99.42. LCMS R<sub>f</sub> (min) = 3.333. HRMS (ESI) C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup> [M + H]<sup>+</sup>에 대한 계산치: 338.0747, 실측치: 338.0751.

[0583] 30. 3-하이드록시-4-((5-((5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피리딘-2-일)아미노)사이클로부트-3-엔-1,2-디온 (반응식 28)



[0584]

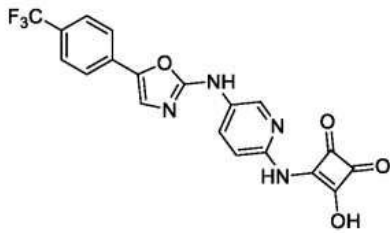
[0585] **반응식 28:** a) 5-브로모-2-니트로피리딘, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, 크산트포스, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, 1,4-디옥산, 100°C, 16시간; b) 10% Pd/C, H<sub>2</sub>(벌룬(ballon)), MeOH, 실온, 16시간; c) Et<sub>3</sub>N, EtOH, 환류, 16시간.

[0586] 재-밀봉가능한 슐렌크 튜브에 Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(0.05 equiv.), 크산트포스(0.1 equiv.), 5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-아민(**중간체 D**)(1.2 equiv.), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(1.4 equiv.), 5-브로모-2-니트로피리딘(0.102 g) 및 1,4-디옥산(3.0 mL)을 충전시켰다. 혼합물을 탈기시키고 3회 주기의 배기 및 N<sub>2</sub>를 사용한 역충전에 적용시킨 후에, 반응 혼합물을 100°C에서 밤새 N<sub>2</sub> 대기 하에 가열하였다. 혼합물을 냉각시키고, EtOAc(50 mL)로 희석시키고 염수(20 mL)로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, 건조(MgSO<sub>4</sub>)시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 조 생성물을 수득하고, 이를 SiO<sub>2</sub> 컬럼 상에서 Reveleris X2 섬광 크로마토그래피 시스템(EtOAc:경유 = 1:1)을 사용하여 정제함으로써 N-(6-니트로피리딘-3-일)-5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-아민을 갈색 고체(130 mg, 74% 수율)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.63 (s, 1H), 8.75 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.48 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.97 - 7.74 (m, 5H).

[0587] (**중간체 H - N5-(5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)피리딘-2,5-디아민**)

[0588] MeOH(5.0 mL) 중 N-(6-니트로피리딘-3-일)-5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-아민(0.11 g)의 용액에 10% Pd/C(0.15 g)를 가하였다. 혼합물을 수소 대기(벌룬) 하에 밤새 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고 여액을 감압하에 농축시켜 조 생성물을 수득하고, 이를 SiO<sub>2</sub> 컬럼(MeOH:DCM = 0.05 내지 1:10) 상에서 정제하여 N5-(5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)피리딘-2,5-디아민을 연갈색 고체(70 mg, 70% 수율)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.97 (s, 1H), 8.15 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.78-7.72 (m, 4H), 7.66 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 6.48 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.67 (s, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 158.2, 155.7, 142.2, 137.8, 131.9, 128.6, 126.6, 126.3, 126.03, 126.0, 125.7, 125.6, 122.9, 122.5, 107.9. LCMS R<sub>f</sub> (min) = 3.04. HRMS (ESI) C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sup>+</sup> [M + H]<sup>+</sup>에 대한

계산치: 321.0958, 실측치: 321.0966.



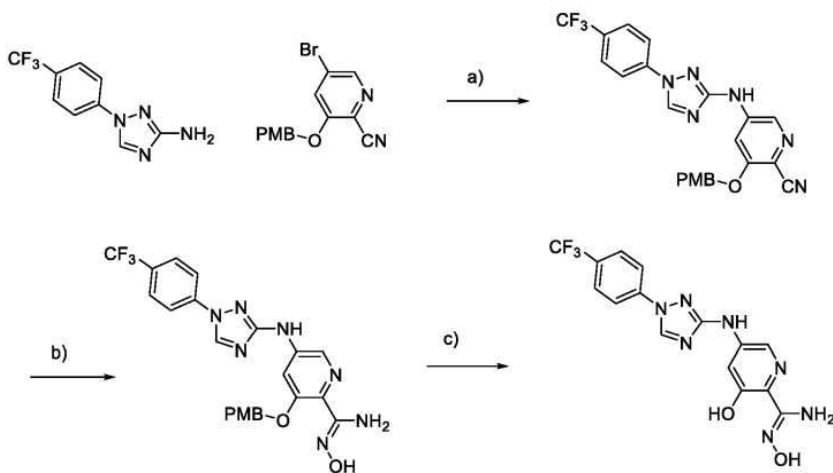
[0589]

[0590]

$N^5$ -(5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)피리딘-2,5-디아민(0.080 g, 0.249 mmol)을 3,4-디에톡시사이클로부트-3-엔-1,2-디온(0.064 g, 0.374 mmol)과 함께 EtOH (3 mL) 및  $Et_3N$ (0.041 mL, 0.299 mmol) 속에서 환류에서 밤새 교반하였다. 용매를 진공 속에서 제거하고 잔류 혼합물을 제조 HPLC를 사용하여 정제하여 표제 화합물(0.073 g, 70.2% 수율)을 수득하였다.  $^1H$  NMR (401 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  11.50 (s, 1H), 10.94 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.17 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.78 (s, 4H), 7.74 (s, 1H), 7.39 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H). LCMS  $R_f$  (min) = 3.672. HRMS (ESI)  $C_{19}H_{12}F_3N_4O_4^+$  [M + H] $^+$ 에 대한 계산치: 417.0805, 실측치: 417.0805.

[0591]

31.  $N'$ ,3-디하이드록시-5-((1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)아미노)피콜린이미드아미드 (반응식 29)



[0592]

[0593]

**반응식 29:** a)  $Cs_2CO_3$ ,  $Pd_2(dba)_3$ , 크산트포스, 1,4-디옥산, 110 $^\circ C$ , 5시간; b)  $NH_2OH.HCl$ ,  $Et_3N$ , EtOH, 환류, 16 시간; c) TFA,  $Et_3SiH$ , 실온, 1시간.

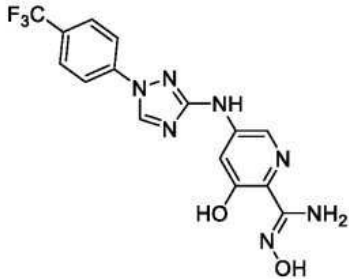
[0594]

1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-1,2,4-트리아졸-3-아민(중간체 F)(0.3 g, 1.314 mmol)를 5-브로모-3-((4-메톡시벤질)옥시)피콜리노니트릴(중간체 G)(0.419 g, 1.314 mmol)과 **반응식 24**(단계 b)에 따라 반응시켜 생성물, 3-((4-메톡시벤질)옥시)-5-((1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)아미노)피콜리노니트릴을 80.4% 수율(0.493 g)로 수득하였다.  $^1H$  NMR (401 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  10.60 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.06 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 7.93 (d,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 7.44 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 6.95 (d,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 5.27 (s, 2H), 3.74 (s, 3H).  $^{13}C$  NMR (101 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  160.20, 159.77, 159.11, 142.79, 139.85, 133.15, 130.05, 127.83, 127.73, 127.54, 127.50, 125.79, 123.09, 119.24, 116.87, 114.44, 112.35, 106.44, 70.39, 66.82, 55.55. LCMS  $R_f$  (min) = 3.484, MS  $m/z = 467.0$  [M + H] $^+$ .

[0595]

3-((4-메톡시벤질)옥시)-5-((1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)아미노)피콜리노니트릴(0.471 g, 1.01 mmol)을 **반응식 24**(단계 c)에 따라 반응시켜  $N'$ -하이드록시-3-((4-메톡시벤질)옥시)-5-((1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)아미노)피콜린이미드아미드를 93% 수율(0.469 g)로 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.00 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.04 (s, 2H), 7.92 (s, 3H), 7.45 (s, 2H), 6.92 (s, 2H), 5.59 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 3.72 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 160.90, 159.27, 153.65, 150.45, 142.67, 140.02, 139.28, 132.66, 129.58, 129.29, 129.08, 127.53, 127.50, 127.41, 127.09, 125.85, 123.15, 118.97, 114.23, 108.94, 69.87, 55.48. LCMS R<sub>f</sub> (min) = 3.067. HRMS (ESI) C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup> [M + H]<sup>+</sup>에 대한 계산치: 500.1652 실측치: 500.163.



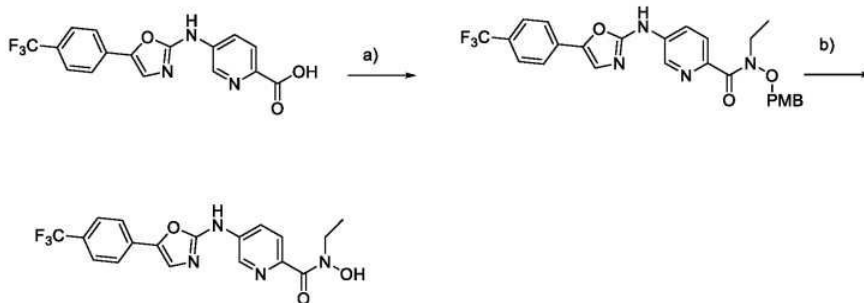
[0596]

[0597]

*N'*-하이드록시-3-((4-메톡시벤질)옥시)-5-((1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)아미노)피콜린아미드(0.45 g, 0.90 mmol)를 반응식 24(단계 d)에 따라 탈보호시켜 표제 화합물을 38.33% 수율(0.131 g)로 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.43 (brs, 1H), 10.22 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.10 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.94 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.19 (brs, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 160.65, 155.36, 154.95, 142.72, 141.06, 140.01, 130.26, 127.55, 127.18, 125.83, 123.13, 118.99, 109.80. LCMS R<sub>f</sub> (min) = 3.072. HRMS (ESI) C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup> [M + H]<sup>+</sup>에 대한 계산치: 380.1077 실측치: 380.1085.

[0598]

32. *N*-에틸-*N'*-하이드록시-5-((5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피콜린아미드 (반응식 30)



[0599]

[0600]

반응식 30: a) EDCI.HCl, HOBT, DMF, 실온, 16시간; b) TFA, Et<sub>3</sub>SiH, 실온, 5시간.

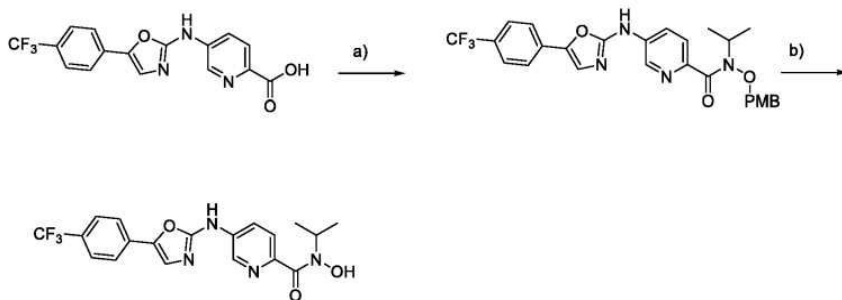
[0601]

5-((5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피콜린산(중간체 B) (0.31 g, 0.89 mmol)를 무수 DMF(15 mL) 중 HOBT(0.12 g, 1.07 mmol) 및 EDCI.HCl(0.19 g, 0.98 mmol)의 용액에 가하였다. 수득되는 혼합물을 실온에서 3시간 동안 N<sub>2</sub> 하에 교반하였다. 이후에, *N*-에틸-*O*-(4-메톡시벤질)하이드록실아민(0.19 g, 1.07 mmol)을 혼합물에 가하고 추가로 16시간 동안 교반하도록 하였다. 반응 혼합물을 수성 NaHCO<sub>3</sub> 용액(20 mL)으로 퀀칭시키고 EtOAc(20 mL)로 희석시켰다. 유기 층을 EtOAc(3 x 25 mL)로 추출하였다. 합한 유기 분획을 MgSO<sub>4</sub> 위에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켰다. 잔사를 DCM 중 50% EtOAc로 용출시키는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 *N*-에틸-*N'*-((4-메톡시벤질)옥시)-5-((5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피콜린아미드를 희백색 고체(0.243 g, 53% 수율)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.04 (s, 1H), 8.81 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.24 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 7.80 (s, 4H), 7.77 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.92 (s, 2H), 3.77 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 1.18 (t, J = 7.0 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 159.90, 156.87, 146.18, 143.66, 137.55,



로서 표제 화합물을 담황색 고체(0.082 g, 2개 단계에 걸쳐 54%)를 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  11.01 (s, 1H), 8.78 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 8.23 (dd,  $J = 8.6, 2.3$  Hz, 1H), 7.80 (s, 4H), 7.77 (s, 1H), 7.68 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 3.66 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 1.73 - 1.54 (m, 2H), 0.86 (t,  $J = 8.0$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  156.88, 143.63, 137.28, 137.10, 132.15, 131.95, 127.70, 127.38, 126.03, 125.79, 123.50, 66.82, 11.44. LCMS  $R_f$  (min) = 3.39, MS  $m/z$  407.0  $[\text{M} + \text{H}]^+$ . HRMS (ESI)  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3^+$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ 에 대한 계산치: 407.1326, 실측치: 407.1336.

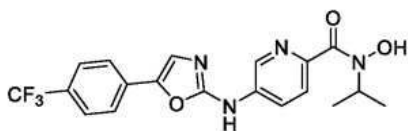
[0610] 34. N-하이드록시-N-이소프로필-5-((5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피롤린아미드 (반응식 32)



[0611]

[0612] 반응식 32: a) EDCI.HCl, HOBT, DMF, 실온, 16시간; b) TFA,  $\text{Et}_3\text{SiH}$ , 실온, 6시간.

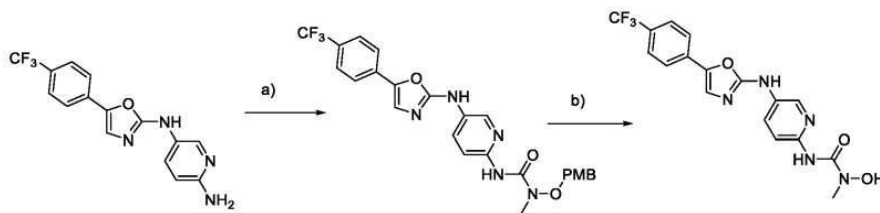
[0613] 5-((5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피롤린산(0.086 g)을 N-이소프로필-N-((4-메톡시벤질)옥시)-5-((5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피롤린아미드로 반응식 31(단계 a)에 따라 전환시켰다. 조 생성물을 다음 단계에서 추가의 정제없이 사용하여다. LCMS  $R_f$  (min) = 3.51, MS  $m/z$  = 527.0  $(\text{M}+\text{H})^+$ .



[0614]

[0615] TFA(2.0 mL) 및  $\text{Et}_3\text{SiH}$ (0.2 mL)를 RBF에 조 N-이소프로필-N-((4-메톡시벤질)옥시)-5-((5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피롤린아미드와 함께 가하고 수득되는 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 휘발물을 감압하에 제거하고 잔사를 제조 HPLC에  $\text{H}_2\text{O}$  중 0.1% TFA 및 ACN 중 0.1% TFA를 용출제로 사용하여 적용시켜 N-하이드록시-N-이소프로필-5-((5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피롤린아미드를 담황색 고체(0.064 g, 2개 단계에 걸쳐서 37%)를 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  11.02 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.23 (dd,  $J = 8.6, 2.4$  Hz, 1H), 7.80 (s, 4H), 7.76 (s, 1H), 7.67 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 4.58 (s, 1H), 1.17 (d,  $J = 6.6$  Hz, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO)  $\delta$  156.70, 143.45, 131.78, 127.52, 127.20, 126.39, 126.35, 125.85, 125.61, 123.32, 123.15, 40.72, 39.52. LCMS  $R_f$  (min) = 3.37, MS  $m/z$  407.0  $(\text{M}+\text{H})^+$ . HRMS (ESI)  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3^+$   $(\text{M}+\text{H})^+$ 에 대한 계산치: 407.1326, 실측치: 407.1338.

[0616] 35. 1-하이드록시-1-메틸-3-(5-((5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피리딘-2-일)우레아 (반응식 33)



[0617]

[0618]

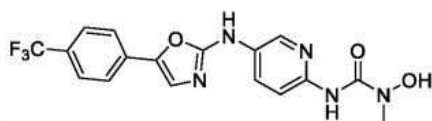
**반응식 33:** a) i. 트리포스겐, DIPEA, DCM, 실온, 16시간; ii. *O*-PMB-*N*-메틸하이드록실아민, 디PEA, 16시간; (b) TFA, Et<sub>3</sub>SiH, 실온, 5시간.

[0619]

*N*<sup>5</sup>-(5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)피리딘-2,5-디아민(중간체 H) (0.1 g, 0.312 mmol)을 무수 DCM(6 mL) 속에 현탁시키고, 트리포스겐(0.037 g, 0.124 mmol) 및 DIPEA(0.080 g, 0.624 mmol)를 가하였다. 수득되는 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. *O*-(4-메톡시벤질)-*N*-메틸하이드록실아민 및 DIPEA(2 equiv. each)를 가하고 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 포화된 NaHCO<sub>3</sub>(aq.)로 퀴칭시키고 EtOAc(3x)로 추출하였다. 유기 용액을 합하고, MgSO<sub>4</sub> 위에서 건조시키고 증발 건조시켰다. 잔사를 순수한 EtOAc로 용출시키는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 1-((4-메톡시벤질)옥시)-1-메틸-3-(5-((5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피리딘-2-일)우레아(34 mg, 21.2% 수율)를 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.65 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.49 (s, 4H), 7.33 - 7.29 (m, 2H), 7.23 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 4.83 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.97 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 159.42, 156.39, 145.71, 143.18, 137.07, 136.92, 131.48, 130.80, 128.65, 128.25, 127.23, 126.91, 125.55, 125.31, 123.30, 123.03, 122.85, 113.69, 75.15, 55.06, 39.52, 33.23. LCMS *R*<sub>f</sub> (min) = 4.09, MS *m/z* 514.1 [M + H]<sup>+</sup>. HRMS (ESI) C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub><sup>+</sup> [M + H]<sup>+</sup>에 대한 계산치: 514.1697, 실측치: 514.1683.

[0620]

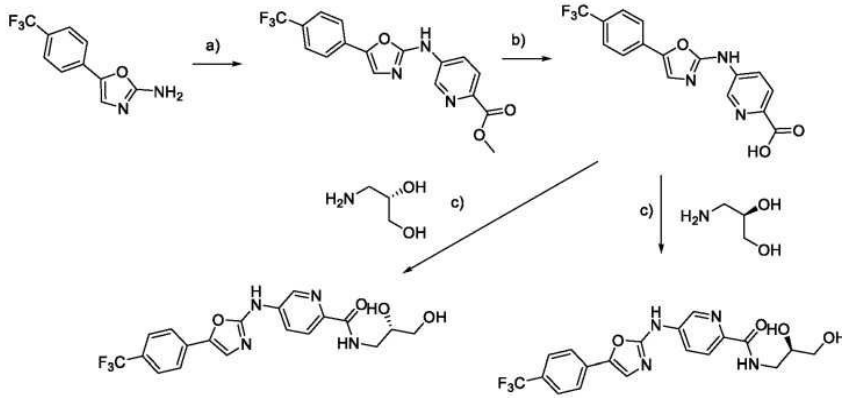
[0621]



1-((4-메톡시벤질)옥시)-1-메틸-3-(5-((5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피리딘-2-일)우레아 (0.034 g, 0.066 mmol)를 TFA(1.0 mL) 및 Et<sub>3</sub>SiH(0.1 mL) 속에 용해하고 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 이후에, 휘발물을 감압하게 제거하고 잔사를 제조 HPLC에 H<sub>2</sub>O 중 0.1% TFA 및 ACN 중 0.1% TFA를 용출제로서 사용하여 직접 적용함으로써 표제 생성물을 담황색 고체(24.14 mg, 93% 수율)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.70 (s, 1H), 10.13 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.57 ((d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.07 (dd, *J* = 9.1, 2.5 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.72 (s, 4H), 7.66 (s, 1H), 3.07 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 156.80, 156.51, 145.47, 142.89, 131.65, 131.58, 127.06, 126.74, 126.06, 126.02, 125.57, 125.35, 122.87, 113.50, 66.35, 39.52, 37.38. LCMS *R*<sub>f</sub> (min) = 3.62, MS *m/z* 393.9 [M + H]<sup>+</sup>. HRMS (ESI) C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup> [M + H]<sup>+</sup>에 대한 계산치: 394.1122, 실측치: 394.1141.

[0622]

**36.** (*R*)-*N*-(2,3-디하이드록시프로필)-5-((5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피롤리나미드 (반응식 34)



[0623]

[0624]

**반응식 34:** a) 메틸 5-브로모피콜리네이트, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, 크산트포스, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, 1,4-디옥산, 140℃, 15시간; b) LiOH·H<sub>2</sub>O, 1,4-디옥산: EtOH: H<sub>2</sub>O(1:1:1), 환류, 3시간; c) DMF, EDCI, HOBt, 실온, 15시간.

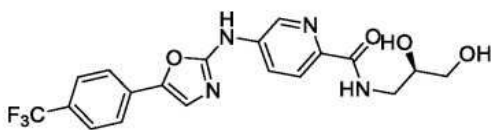
[0625]

재-밀봉가능한 슐렌크 튜브에 Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(0.02 equiv.), 크산트포스(0.06 equiv.), 5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-아민(**중간체 D**)(1.2 equiv.), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(미세 분말, 1.4 equiv.), 메틸 5-브로모피콜리네이트(0.250 g, 1.152 mmol) 및 1,4-디옥산(4 mL)을 충전시켰다. 혼합물을 탈기시키고 3회 주기의 배기 및 N<sub>2</sub>를 사용한 역충전을 조심스럽게 적용시킨 후에, 반응 혼합물을 140℃에서 15시간 동안 N<sub>2</sub> 대기 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각하고, EtOAc(30 mL)로 희석시키고 H<sub>2</sub>O(20 mL)로 세척하였다. 이후에, 수성 층을 EtOAc(2 x 15 mL)로 역-추출하였다. 합한 유기물을 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 이를 SiO<sub>2</sub> 컬럼(EtOAc:톨루엔 = 1:1) 상에 정제하여 메틸 5-((5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피콜리네이트를 백색 고체(0.21 g, 49.8% 수율)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.04 (s, 1H), 8.90 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.36 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 164.2, 155.5, 149.5, 144.3, 138.0, 135.7, 135.68, 134.91, 131.2, 125.7, 125.6, 125.5. LCMS R<sub>t</sub> (min) = 3.907, MS m/z 363.8 [M + H]<sup>+</sup>.

[0626]

H<sub>2</sub>O(2 mL) 중 LiOH·H<sub>2</sub>O(3 equiv.)를 1,4-디옥산(2 mL) 및 EtOH(2 mL) 중 메틸 5-((5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피콜리네이트(0.180 g, 0.495 mmol)의 용액에 가하고 반응 혼합물을 3시간 동안 환류시켰다. 휘발성 용매를 진공 속에서 제거하고 수득된 현탁액에 염수(2 mL)에 이어서, 6M HCl(2 mL)을 0℃에서 적가하였다. 수득되는 침전물을 여과하고 H<sub>2</sub>O(2x2 mL)로 세척하여, 5-((5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피콜린산을 황색 고체(0.240 g, 99.8% 수율)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.01 (s, 1H), 8.90 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.34 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.81 (d, J = 8.2 Hz, 2H). LCMS R<sub>t</sub> (min) = 3.578, MS m/z 349.8 [M + H]<sup>+</sup>.

[0627]

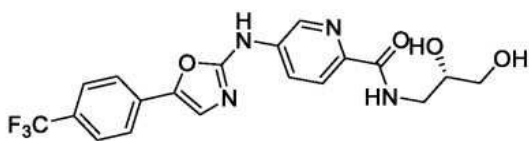


[0628]

5-((5-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-1,3-옥사졸-2-일)아미노)피콜산(0.15 g)을 DMF(3.0 mL) 속에 현탁시키고, EDCI(1.3 equiv.) 및 HOBt(1.4 equiv.)를 가하였다. 수득되는 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이후에, (R)-3-아미노프로판-1,2-디올(2.0 equiv.)을 반응 혼합물에 가하고 교반을 밤새 지속하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 검성 고체를 수득하고, 이를 DCM(2 x 2 mL)에 이어 MeOH(2 x 1 mL)으로 세척하여 표제 화합

물을 베이지색 고체(0.095 g, 52% 수율)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.1 (brs, 1H), 8.80 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.45 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.31 (dd, *J* = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.87-7.74 (m, 5H), 4.94 (brs, 1H), 4.65 (brs, 1H), 3.66 - 3.57 (m, 1H), 3.54 - 3.45 (m, 1H), (H<sub>2</sub>O와 오버랩핑되고 지정되지 않은 2개의 양성자의 공명), 3.26 - 3.17 (m, 1H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 163.7, 156.2, 143.3, 142.7, 138.2, 137.1, 131.4, 127.3, 127.0, 126.0, 125.5, 125.3, 123.5, 123.1, 122.8, 122.6, 70.2, 64.0, 42.4. LCMS *R*<sub>f</sub> (min) = 3.30. HRMS (ESI) C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub><sup>+</sup> [M + H]<sup>+</sup>에 대한 계산치: 423.1275, 실측치: 423.1289.

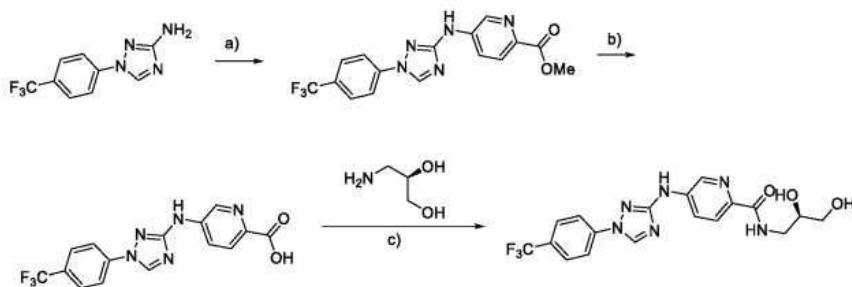
[0629] 37. (S)-N-(2,3-디하이드록시프로필)-5-((5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1,3-옥사졸-2-일)아미노)피롤린아미드 (반응식 34)



[0630]

[0631] 5-((5-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-1,3-옥사졸-2-일)아미노)피롤린산(0.15 g)을 DMF(3.0 mL) 속에 현탁시키고, EDCI(1.3 equiv.) 및 HOBt(1.4 equiv.)를 가하였다. 수득되는 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이후에, (S)-3-아미노프로판-1,2-디올(2.0 equiv.)을 반응 혼합물에 가하고 교반을 밤새 지속하였다. LCMS는 반응의 완료를 나타내었다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 검정 고체를 수득하였다. 이를 DCM(2 x 2 mL)에 이어 MeOH(2 x 1 mL)로 세척하여 표제 화합물을 베이지색 고체(0.094 g, 52% 수율)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.07 (brs, 1H), 8.80 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.45 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.30 (dd, *J* = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.94 - 7.64 (m, 5H), 4.94 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 4.65 (brs, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.56 - 3.44 (m, 1H), (H<sub>2</sub>O와 오버랩핑되고 지정되지 않은 2개의 양성자의 공명), 3.27 - 3.12 (m, 1H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 163.7, 156.2, 143.3, 142.7, 138.2, 137.1, 131.4, 127.3, 126.9, 126.0, 125.5, 125.3, 123.5, 123.0, 122.8, 122.5, 70.3, 64.0, 42.4. LCMS *R*<sub>f</sub> (min) = 3.306. HRMS (ESI) C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub><sup>+</sup> [M + H]<sup>+</sup>에 대한 계산치: 423.1275, 실측치: 423.1287.

[0632] 38. (R)-N-(2,3-디하이드록시프로필)-5-((1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)아미노)피롤린아미드 (반응식 35)



[0633]

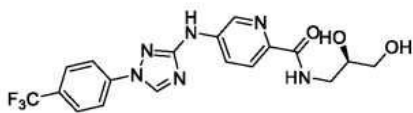
[0634] 반응식 35: a) 메틸 5-브로모피콜리네이트, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, 크산트포스, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 1,4-디옥산, 100°C, 16시간; b) LiOH·H<sub>2</sub>O, 1,4-디옥산: EtOH: H<sub>2</sub>O (2:2:1), 100°C, 3시간; c) DMF, EDCI, HOBt, 실온, 15시간.

[0635] 제-밀봉가능한 슈렌크 튜브에 1,4-디옥산(20 mL) 중 Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(0.05 equiv.), 크산트포스(0.1 equiv.), 1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-1,2,4-트리아졸-3-아민(중간체 F)(0.3 g), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.5 equiv.), 메틸 5-브로모피콜리네이트(1.2 equiv.)를 충전시켰다. 혼합물을 탈기시키고 3회 주기의 배기 및 N<sub>2</sub>를 사용한 역충전에 100°C에서 밤새 N<sub>2</sub> 대기 하에 조심스럽게 적용시켰다. 완료 후, 혼합물을 냉각시키고, 희석(100 mL의 EtOAc)시키고

H<sub>2</sub>O(2x30 mL)로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, 건조(MgSO<sub>4</sub>)시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 Et<sub>2</sub>O(3 x 2.0 mL)로 세척하여 메틸 5-((1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)아미노)피콜리네이트를 베이지색 고체(0.262 g, 55.5% 수율)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, δ 10.40 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.88 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.24 (dd, *J* = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.04 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H).

[0636]

H<sub>2</sub>O(2.0 mL) 중 LiOH·H<sub>2</sub>O(0.087 g)를 1,4-디옥산(4 mL) 및 EtOH(4 mL) 중 메틸 5-((1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)아미노)피콜리네이트에 가하였다. 수득되는 혼합물을 100°C로 3시간 동안 가열하였다. 휘발물을 진공 속에서 제거하고 나머지 현탁액을 1N HCl(pH~4)로 산성화하였다. 수득되는 침전물을 여과하고 H<sub>2</sub>O(3x2 mL)로 세척하여, 5-((1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)아미노)피콜린산을 황색 고체(0.180 g, 93% 수율)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.37 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.89 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.24 (dd, *J* = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 8.04 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H).



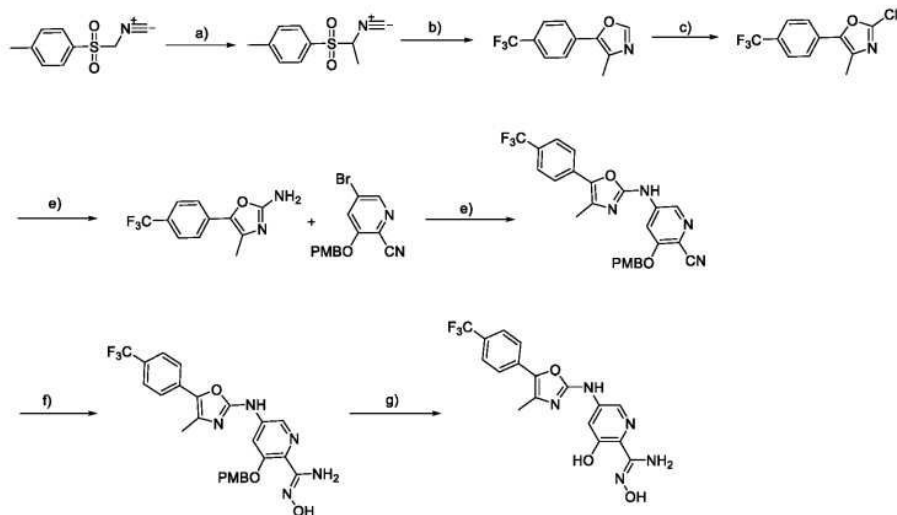
[0637]

[0638]

EDCI(1.3 equiv.) 및 HOBt(1.4 equiv.)를 DMF(5.0 mL) 중 5-((1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)아미노)피콜린산(0.08 g)에 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이후에, (*R*)-3-아미노프로판-1,2-디올(1.5 equiv.)을 반응 혼합물에 기하고 밤새 교반을 지속하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 조 물질을 수득하고, 이를 DCM(2 x 2 mL)에 이어 MeOH(2 x 1 mL)로 세척하여 표제 화합물을 베이지색 고체(0.055 g, 56.9% 수율)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.27 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.89 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.42 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.22 (dd, *J* = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.00 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.94 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.65 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 3.64 - 3.58 (m, 1H), 3.53 - 3.47 (m, 1H), 3.42 - 3.27 (m, 2H), 3.25 - 3.16 (m, 1H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 163.9, 160.2, 142.3, 141.3, 140.1, 139.5, 136.7, 127.1, 126.7, 125.4, 122.7, 122.5, 118.6, 70.3, 64.0, 42.3. LCMS *R*<sub>f</sub> (min) = 3.135. HRMS (ESI) C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup> [M + H]<sup>+</sup>에 대한 계산치: 423.1387, 실측치: 423.1395.

[0639]

39. N',3-디하이드록시-5-((4-메틸-5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피콜린이미드아미드 (반응 식 36)



[0640]

[0641]

**반응식 36:** a) 벤질트리에틸암모늄 클로라이드, MeI, NaOH(aq.), DCM, 0°C, 3시간; b) 4-(트리플루오로메틸)벤즈알데하이드, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, 환류, 5시간; c) i. LiHMDS, THF, -78°C, 0.5시간; ii. C<sub>2</sub>Cl<sub>6</sub>, -78°C 내지 실온, 16시간; d) NH<sub>4</sub>OH (aq.), THF, 극초단파, 90°C, 1 h; e) Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, 크산트포스, 1,4-디옥산, 100°C, 5시간; f) NH<sub>2</sub>OH.HCl, Et<sub>3</sub>N, EtOH, 환류, 16시간; g) TFA, Et<sub>3</sub>SiH, 실온, 1시간.

[0642]

벤질트리에틸암모늄 클로라이드(0.12 g, 0.51 mmol), 요오도메탄(0.72 g, 5.1 mmol) 및 NaOH(30% 수용액, 6 mL)을 DCM(6 mL) 중 TosMIC(0.5 g, 2.55 mmol)의 용액에 0°C에서 가하였다. 수득되는 혼합물을 0°C에서 3시간 동안 교반한 다음 DCM(10 mL)으로 희석시키고, 물(10 mL × 2)로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 위에서 건조시키고, 여과하고 농축시켜 갈색 오일을 수득하고 이를 실리카 겔(20% EtOAc/헥산) 상에서 섬광 크로마토그래피에 적용시켜, 1-[(1-이소시아노에틸)설포닐]-4-메틸벤젠을 담황색 오일(0.43 g, 80% 수율)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.63 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.64 (d, J = 6.8 Hz, 3H), MS m/z = 207.9 [M-H]<sup>-</sup>.

[0643]

4-(트리플루오로메틸)벤즈알데하이드(1.25 g, 7.17 mmol) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.24 g, 8.96 mmol)를 MeOH(35 mL) 중 1-((1-이소시아노에틸)설포닐)-4-메틸벤젠(1.5 g, 7.17 mmol)의 용액에 실온에서 가하였다. 이후에, 혼합물을 5시간 질소 하에서 환류시킨 후 감압하에 농축시켰다. 잔사를 Et<sub>2</sub>O와 H<sub>2</sub>O 사이에 분배하였다. 수성 상을 Et<sub>2</sub>O(20 mL × 2)로 추출하고, 합한 유기 상을 MgSO<sub>4</sub> 위에서 건조시키고, 여과하고 농축시켜 담황색 오일을 수득하고 이를 실리카 겔(10% EtOAc/헥산) 상에서 섬광 크로마토그래피에 적용시켜, 4-메틸-5-[4-(트리플루오로메틸)페닐]옥사졸을 백색 고체(1.4 g, 86% 수율)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.87 (s, 1H), 7.68-7.74 (m, 4H), 2.48 (s, 3H), MS m/z = 228.0 [M+H]<sup>+</sup>.

[0644]

LiHMDS(THF 중 1.0 M, 0.53 mL, 0.53 mmol)를 무수 THF(3 mL) 중 4-메틸-5-[4-(트리플루오로메틸)페닐]옥사졸(0.1 g, 0.44 mmol)의 용액에 -78°C에서 질소 대기 하에 가하였다. 추가로 0.5시간 후, THF(1 mL) 중 C<sub>2</sub>Cl<sub>6</sub>(0.16 g, 0.66 mmol)의 용액을 처리하였다. 수득되는 반응 혼합물을 -78°C에서 다른 2시간 동안 교반하고 실온으로 14시간에 걸쳐 가온되도록 하였다. 반응물을 포화된 NaHCO<sub>3</sub>(3 mL)와 EtOAc (10 mL) 사이에 분배하였다. 수성 상을 EtOAc(8 mL × 2)로 추출하였다. 합한 유기 상을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 위에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 갈색 오일을 수득하고 이를 실리카 겔(5% EtOAc/헥산) 상에서 섬광 크로마토그래피에 적용시켜, 2-클로로-4-메틸-5-[4-(트리플루오로메틸)페닐]옥사졸을 백색 고체(0.11 g, 92% 수율)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.65-7.71 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), MS m/z = 261.9 [M+H]<sup>+</sup>.

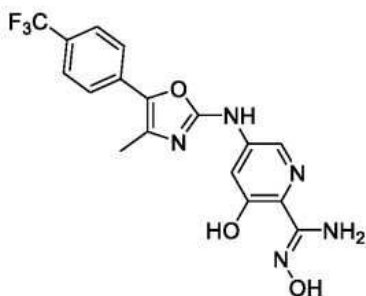
[0645]

수산화암모늄(28-30% aq., 2 mL)을 THF(0.5 mL) 중 2-클로로-4-메틸-5-[4-(트리플루오로메틸)페닐]옥사졸(0.11 g, 0.43 mmol)에 실온에서 가하였다. 수득되는 반응 혼합물을 극초단파 조건 하에서 1시간 동안 90°C에서 조사

하였다. 고체를 여과하고 DCM(2 mL × 2)으로 세척하여, 4-메틸-5-[4-(트리플루오로메틸)페닐]옥사졸-2-아민을 백색 고체(0.1 g, 95% 수율)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.61 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.54 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 2.33 (s, 3H). MS *m/z* 243.0 [M+H]<sup>+</sup>.

[0646] 오븐-건조된 RBF에 Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(0.028 g, 0.05 equiv.), 크산트포스(0.036 g, 0.1 equiv.), 5-브로모-3-((4-메톡시벤질)옥시)피콜리노니트릴(0.217 g, 0.681 mmol, 1.1 equiv.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.303 g, 1.5 equiv.), 4-메틸-5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-아민(0.15 g, 0.619 mmol) 및 1,4-디옥산(7 mL)을 충전시켰다. 진공을 반응 플라스크에 약간 적용한 후 N<sub>2</sub>로 역충전시키고 이러한 과정을 5회 반복하였다. 이후에, 혼합물을 100°C로 가열하고 5시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질이 완전히 소모되었음을 나타내었다. 이후에, 반응 혼합물을 물에 붓고 EtOAc(5x)로 추출하였다. 합한 유기 용매를 MgSO<sub>4</sub> 위에서 건조시키고 증발 건조시켰다. 잔사를 실리카 겔 상에서 DCM 및 EtOAc의 혼합물 상에서 정제하여 3-((4-메톡시벤질)옥시)-5-((4-메틸-5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피콜리노니트릴(0.15 g, 50.4% 수율)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.34 (s, 1H), 8.33 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.73 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.48 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.98 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.26 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.45 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 159.88, 158.95, 154.46, 140.72, 138.31, 134.92, 133.08, 132.59, 130.35, 127.60, 127.25, 126.94, 126.45, 126.03, 124.75, 123.33, 116.53, 114.48, 113.88, 107.52, 55.59, 14.10. LCMS *R*<sub>f</sub> (min) = 4.20, MS *m/z* = 480.9 [M+H]<sup>+</sup>.

[0647] 3-((4-메톡시벤질)옥시)-5-((4-메틸-5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피콜리노니트릴(0.15 g, 0.312 mmol)를 EtOH(20 mL) 속에 현탁시킨 다음, NH<sub>2</sub>OH.HCl(0.109 g, 1.561 mmol)을 가하고 EtOH의 대략 1/2을 진공 속에서 제거하였다. Et<sub>3</sub>N(0.213 mL, 1.561 mol)을 가하고 수득되는 반응 혼합물을 환류에서 밤새 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 휘발성 용매를 제거하고 수득되는 고체를 물 속에 현탁시키고, 여과로 수집한 다음 웰을 물로 세척하였다. 고체를 Et<sub>2</sub>O로 세척한 다음 고 진공 하에 건조시켜 N'-하이드록시-3-((4-메톡시벤질)옥시)-5-((4-메틸-5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피콜린이미드아미드(0.081 g, 50.5% 수율)를 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.77 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 8.34 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.71 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.46 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.94 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.59 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 3.75 (d, *J* = 5.6 Hz, 3H), 2.08 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 159.39, 155.36, 153.54, 150.27, 137.64, 137.18, 135.11, 134.15, 132.89, 129.69, 129.57, 128.87, 126.88, 126.57, 126.47, 126.09, 124.46, 123.39, 114.26, 109.64, 55.54, 14.18. LCMS *R*<sub>f</sub> (min) = 3.236. HRMS (ESI) C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup>에 대한 계산치: 514.1697, 실측치: 514.1687.

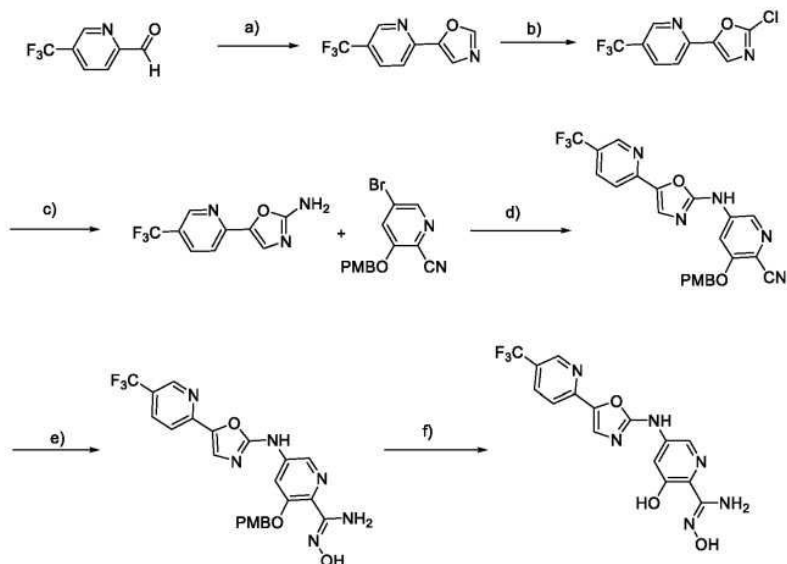


[0648]

[0649] N'-하이드록시-3-((4-메톡시벤질)옥시)-5-((4-메틸-5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피콜린이미드아미드(71.9mg, 0.140 mmol)를 TFA(1.4 mL)와 Et<sub>3</sub>SiH(0.07 mL)의 혼합물 속에 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 증발 건조시켰다. 잔사를 제조 HPLC 상에서 정제하여 표제 화합물(40.9 mg, 74.26%)을 담황색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.00 (s, 1H), 10.79-10.21 (brs, 1H), 8.29 (d, *J*

= 2.2 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.70-7.76 (brs, 1H), 2.41 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 154.8 (C), 154.6 (C), 137.5 (C), 134.6 (C), 132.3 (C), 129.9 (CH), 126.6 (C), 126.3 (C), 126.0 (CH), 125.6 (C), 124.2 (CH), 122.9 (C), 110.1 (CH), 13.7 (C), 13.6 (CH<sub>3</sub>). LCMS: R<sub>f</sub> (min) = 3.688, MS m/z = 393.9 [M + H]<sup>+</sup>. HRMS (ESI) C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup>에 대한 계산치: 394.1122, 실측치: 394.1140.

[0650] 40. N',3-디하이드록시-5-((5-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥사졸-2-일)아미노)피롤린이미드아미드 하이드로클로라이드 (반응식 37)



[0651]

[0652] **반응식 37:** a) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, 환류, 5시간; b) i. LiHMDS, THF, -78°C, 0.5시간; ii. C<sub>2</sub>Cl<sub>6</sub> -78°C 내지 실온, 밤새; c) NH<sub>4</sub>OH (aq.), THF, 극초단파 90°C, 1 h; d) Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, 크산트포스, 1,4-디옥산 110°C, 밤새; e) NH<sub>2</sub>OH.HCl, Et<sub>3</sub>N, EtOH, 환류, 밤새; f) TFA, Et<sub>3</sub>SiH, 실온, 1시간.

[0653]

i-PrMgCl(THF 중 2M, 10.0 mL, 20.0 mmol)을 DCM(550 mL) 중 2-브로모-5-(트리플루오로메틸)피리딘(4.0 g, 17.7 mmol)의 용액에 0°C에서 5분에 걸쳐 가하였다. 0 내지 6°C에서 40분 동안 교반한 후, 혼합물을 -20°C로 냉각시키고 DMF(2.8 mL, 35.4 mmol)를 한번에 가하였다. 혼합물을 실온까지 2시간에 걸쳐 가온시킨 다음, 포화된 NaHCO<sub>3</sub> 수용액(15 mL)을 첨가하여 퀀칭시켰다. 10분 동안 교반한 후, 현탁액을 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여과액 층을 분리하였다. 셀라이트 패드를 20 mL DCM으로 세척한 다음 유기 액체를 사용하여 수성 층을 재추출하였다. 합한 유기 상을 MgSO<sub>4</sub> 위에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 수득되는 조물질(~ 3.6 g)을 다음 단계에서 추가의 특성화없이 사용하였다.

[0654]

5-(트리플루오로메틸)피롤린알데하이드(0.65 g, 3.71 mmol) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.62 g, 4.45 mmol)를 MeOH(10 mL) 중 1-((이소시아노메틸)설포닐)-4-메틸벤젠(0.80 g, 4.08 mmol)의 용액에 실온에서 가하였다. 수득되는 혼합물을 5시간 동안 질소 하에 환류시킨 후 감압하에 농축시켰다. 잔사를 Et<sub>2</sub>O와 H<sub>2</sub>O 사이에 분배하였다. 수성 상을 Et<sub>2</sub>O(20 mL × 2)로 추출하고, 합한 유기 상을 MgSO<sub>4</sub> 위에서 건조시키고, 여과하고 농축시켜 담황색 오일을 수득하고 이를 실리카 겔(3% 내지 20%, EtOAc/헥산) 상에서 섬광 크로마토그래피에 적용시켰다. 적절한 분획의 수집으로 5-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥사졸을 백색 고체(0.65 g, 82% 수율)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.87 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.3 Hz, 1 H). MS m/z = 215.0 [M + H]<sup>+</sup>.

[0655]

**중간체 J - 2-클로로-5-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥사졸**

[0656]

LiHMDS(THF 중 1.0 M, 5.88 mL, 5.88 mmol)을 무수 THF(10 mL) 중 5-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥사졸

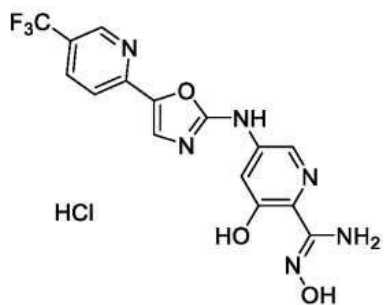
(1.05 g, 4.90 mmol)의 용액에 -78℃에서 질소 대기 하에 가하였다. 추가로 0.5시간 후, THF(5 mL) 중 C<sub>2</sub>Cl<sub>6</sub>(1.74 g, 7.35 mmol)를 처리하였다. 수득되는 반응 혼합물을 -78℃에서 다른 2시간 동안 교반하고 실온으로 14시간에 걸쳐 가온되도록 하였다. 반응물을 포화된 NaHCO<sub>3</sub>(10 mL)로 퀴칭시켰다. 수성 상을 EtOAc(30 mL × 2)로 추출하였다. 합한 유기 상을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 위에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 갈색 오일을 수득하고 이를 실리카 겔(2% 내지 10%, EtOAc/헥산) 상에서 섬광 크로마토그래피에 적용시켰다. 적절한 분획의 수집으로 2-클로로-5-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥사졸(중간체 J)을 백색 고체(1.04 g, 85% 수율)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.86 (m, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.0 Hz, 1 H). MS m/z = 248.9 [M + H]<sup>+</sup>.

[0657] 중간체 K - 5-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥사졸-2-아민

[0658] 수산화암모늄(28~30% 수용액, 10 mL)을 THF(1.5 mL) 중 2-클로로-5-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥사졸(0.60 g, 2.41 mmol)에 실온에서 가하였다. 수득되는 반응 혼합물을 극초단파 하에서 90℃에서 1시간 동안 조사하였다. 고체를 여과하고 DCM(5 mL × 2)으로 세척하여, 5-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥사졸-2-아민을 백색 고체(0.52 g, 95% 수율)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.81 (t, J = 1.5 Hz, 1 H), 8.13 (dd, J = 8.4, 1.5 Hz, 1 H), 7.60 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.33 (s, 2H). MS m/z = 230.0 [M + H]<sup>+</sup>.

[0659] 오븐-건조된 RBF에 Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(0.030 g, 0.05 equiv.), 크산트포스(0.038 g, 0.1 equiv.), 5-브로모-3-((4-메톡시벤질)옥시)피콜리노니트릴(0.209 g, 0.681 mmol, 1.0 equiv.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.320 g, 1.5 equiv.), 5-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥사졸-2-아민(0.15 g, 0.654 mmol) 및 1,4-디옥산(7 mL)을 충전시켰다. 진공을 반응 플라스크에 약하게 적용하고 N<sub>2</sub>로 역충전하고 이러한 과정을 5회 반복하였다. 이후에, 혼합물을 110℃로 가열하고 18시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질이 완전히 소모되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 물에 붓고 EtOAc(5x)로 추출하였다. 합한 유기 용매를 MgSO<sub>4</sub> 위에서 건조시키고 증발 건조시켰다. 잔사를 실리카 겔 상에서 DCM 및 EtOAc의 혼합물을 사용하여 정제함으로써 3-((4-메톡시벤질)옥시)-5-((5-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥사졸-2-일)아미노)피콜리노니트릴(0.215 g, 70.3% 수율)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.65 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.36 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.28 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.52 - 7.43 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.99 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.22 (s, 2H), 3.79 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 159.91, 158.99, 156.98, 150.22, 144.34, 140.59, 135.26, 133.21, 130.48, 129.28, 127.54, 118.43, 116.45, 114.48, 114.27, 107.77, 70.71, 55.61. LCMS R<sub>f</sub> (min) = 3.626, MS m/z = 467.9 [M + H]<sup>+</sup>.

[0660] 3-((4-메톡시벤질)옥시)-5-((5-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥사졸-2-일)아미노)피콜리노니트릴(0.20 g, 0.427 mmol)를 EtOH(30 mL) 속에 현탁시킨 다음, NH<sub>2</sub>OH.HCl(0.238 g, 3.423 mmol)을 가하고 EtOH의 대략 1/2을 진공 속에서 제거하였다. Et<sub>3</sub>N(0.467 mL, 3.423 mol)을 가하고 수득되는 반응 혼합물을 환류에서 밤새 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 휘발성 용매를 제거하고 수득되는 고체를 물 속에 현탁시키고, 여과로 수집하고 물로 잘 세척하였다. 고체를 Et<sub>2</sub>O로 세척하고 고 진공 하에 건조시켜 N'-하이드록시-3-((4-메톡시벤질)옥시)-5-((5-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥사졸-2-일)아미노)피콜린이미드(0.183 g, 85.75% 수율)를 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.09 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.26 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 5.60 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 3.75 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 159.41, 157.87, 153.61, 150.43, 150.23, 147.04, 143.79, 136.96, 135.21, 134.62, 129.87, 129.72, 129.57, 128.79, 125.62, 123.17, 122.85, 118.08, 114.25, 109.80, 70.07, 55.54. LCMS R<sub>f</sub> (min) = 3.082, MS m/z = 500.9 [M + H]<sup>+</sup>.



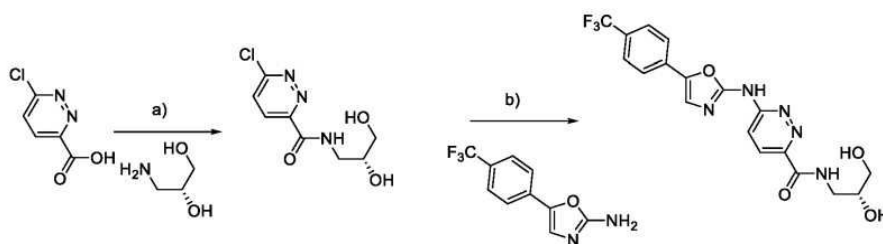
[0661]

[0662]

N'-하이드록시-3-((4-메톡시벤질)옥시)-5-((5-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥사졸-2-일)아미노)-피콜린 이미드아미드(170 mg, 0.339 mmol)를 TFA(3 mL) 및 Et<sub>3</sub>SiH(0.15 mL)의 혼합물 속에 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 증발 건조시켰다. 잔사를 제조 HPLC 상에서 정제한 다음, 4N HCl 디옥산 용액으로부터 동결-건조시켜 N',3-디하이드록시-5-((5-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥사졸-2-일)아미노)피콜린이미드아미드 하이드로겐 클로라이드(104 mg, 66.43% 수율, HCl 염 및 0.5 몰 등량의 디옥산의 존재에 대해 교정됨)를 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.30 - 12.03 (br, 1H), 11.54 (s, 1H), 10.90 (brs, 1H), 8.94 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.50 (br, 1H), 8.37 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.28 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 157.32, 155.51, 150.30, 147.06, 144.20, 140.12, 135.26, 131.19, 129.37, 125.58, 123.39, 118.32, 110.89. LCMS R<sub>f</sub> (min) = 3.682, MS m/z = 380.9 [M + H]<sup>+</sup>. HRMS (ESI) C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup> [M + H]<sup>+</sup>에 대한 계산치: 381.0917, 실측치: 381.0928.

[0663]

41. (R)-N-(2,3-디하이드록시프로필)-6-((5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)-피리다진-3-카복스아미드 (반응식 38)



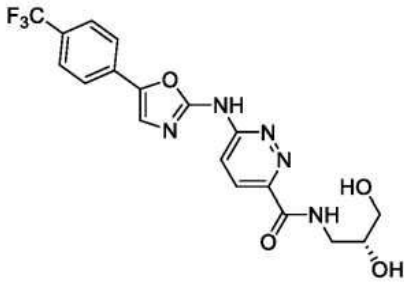
[0664]

[0665]

반응식 38: a) 옥살릴클로라이드, DCM, 이후에 Et<sub>3</sub>N, 아민, EtOH, *i*-PrOH ; b) Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, 크산트포스, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 1,4-디옥산, 110°C, 18시간.

[0666]

6-클로로피리다진-3-카복실산(0.57g, 3.595mmol)을 촉매량의 DMF가 들어있는 DCM(18 mL) 속에 용해하였다. 옥살릴클로라이드(0.617 mL, 4.19mmol, 2당량)를 적가하고, 수득되는 용액을 실온에서 교반하였다. 휘발성 용매를 진공하에서 제거하고, 잔사를 고 진공 하에 건조시켰다. (R)-3-아미노프로판-1,2-디올(0.982 g, 10.78 mmol, 3 equiv.), 및 Et<sub>3</sub>N(1.45 mL, 10.78 mmol, 3 equiv.)를 <sup>i</sup>PrOH(5mL) 및 EtOH(5mL)의 혼합물에 용해하였다. 아민 용액을 조 산 클로라이드의 고체 잔사에 서서히 가하고, 수득되는 반응 혼합물을 실온에서 교반하였다. 모든 휘발성 용매를 진공 속에서 제거하고 잔사를 물로부터 동결-건조시켰다. 조 생성물을 MeOH 속에 용해하고, IR120 이온 교환 수지로 처리하여 과도한 아민 및 Et<sub>3</sub>N을 제거하였다. 잔사를 MeOH로 잘 세척하고, 합한 MeOH 세척 용액을 증발 건조시켰다. 고체 잔사를 실리카 겔 상에서 DCM 및 MeOH 혼합물을 용매로서 사용하여 정제함으로써 (R)-6-클로로-N-(2,3-디하이드록시프로필)피리다진-3-카복스아미드(0.477 g, 57.27%)를 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.98 (s, 1H), 8.24 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.92 (br, 1H), 4.65 (br, 1H), 3.68 (br, 1H), 3.55 - 3.46 (m, 1H), 3.29 (m, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 162.12, 158.66, 152.91, 130.75, 129.27, 70.38, 64.43, 43.28. LCMS R<sub>f</sub> (min) = 1.393, MS m/z = 231.9 [M + H]<sup>+</sup>.



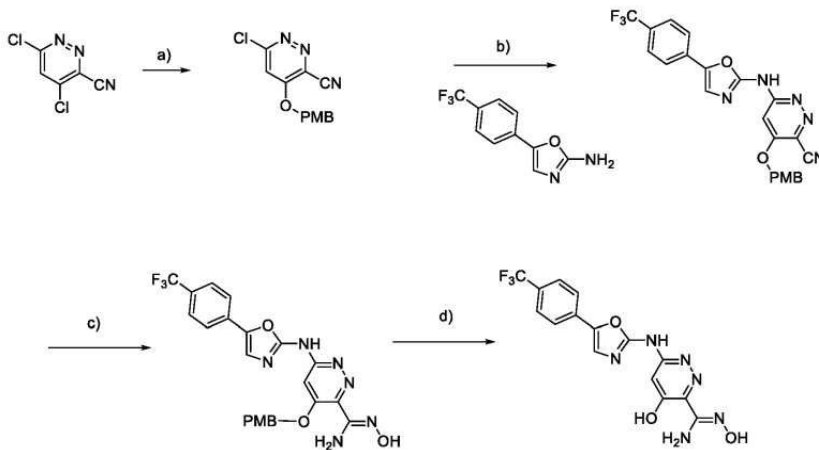
[0667]

[0668]

오븐-건조된 RBF에  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.020 g, 0.05 equiv.), 크산트포스(0.025 g, 0.1 equiv.), (R)-6-클로로-N-(2,3-디하이드록시프로필)피리다진-3-카복사미드 (0.101 g, 0.438 mmol, 1.0 equiv.),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (0.214 g, 1.5 equiv.), 5-(4-(트리플루오로메틸)-페닐)옥사졸-2-아민(0.1 g, 0.438 mmol) 및 1,4-디옥산(8 mL)을 충전하였다. 진공을 반응 플라스크에 약하게 적용시킨 다음  $\text{N}_2$ 로 역충전하고 이러한 과정을 5회 반복하였다. 이후에, 혼합물을 110°C로 가열하고 18시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질이 완전히 소모되었음을 나타내었다. 휘발성 용매를 진공 속에서 제거하고, 잔사를 물로 연마하였다. 고체 침전물을 여과로 수집하고, 5% 칼륨 크산테이트(2x) 수용액, 10% 시트르산 수용액, 물로 세척하였다. 잔류하는 고체를 제조 HPLC로 정제하여 (R)-N-(2,3-디하이드록시프로필)-6-((5-(4-(트리플루오로메틸)-페닐)옥사졸-2-일)아미노)피리다진-3-카복사미드(0.072 g, 38.8% 수율)를 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (401 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12.13 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.20 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.82 (s, 4H), 7.815 (s, 1H), 4.94 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.65 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.38 (m, 2H), 3.27 (m, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  162.90, 144.38, 131.79, 128.16, 128.01, 127.69, 126.58, 126.54, 126.00, 123.76, 123.30, 70.56, 64.44, 43.02. LCMS  $R_f$  (min) = 4.032. HRMS (ESI)  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_4^+$  [M + H] $^+$ 에 대한 계산치: 424.1227, 실측치: 424.1225.

[0669]

42. N',4-디하이드록시-6-((5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피리다진-3-카복사미드(반응식 39)



[0670]

[0671]

반응식 39: a) PMB-OH, NaH(광 오일 중 60% 분산액), THF; b)  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ , 크산트포스, 1,4-디옥산, 110°C, 18시간; c)  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , EtOH, 환류 18시간; d) TFA,  $\text{Et}_3\text{SiH}$ , 실온.

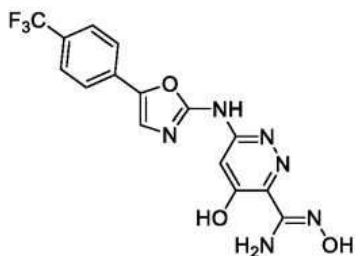
[0672]

p-메톡시벤질 알코올(0.121 g, 0.879 mmol, 1.0 equiv.)을 무수 THF(5 mL) 속에 용해하고, NaH(60%, 0.021 g, 0.879 mmol, 1.0 equiv.)를  $\text{N}_2$  하에 가하였다. 10분 교반한 후, 용액을 무수 THF(5 mL) 중 4,6-디클로로피리다진-3-카보닐트릴(0.153 g, 0.879 mmol)을 함유하는 플라스크로 이전하였다. 수득되는 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 모든 출발 물질이 소모되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 포화된 수성  $\text{NaHCO}_3$  용액에 붓고 생성물을 DCM(5x)으로 추출하였다. 합한 유기 용액을  $\text{MgSO}_4$  위에서 건조시키고 증발 건조시켰다. 잔사를 실리카 겔 상에서 경유 및 EtOAc 혼합물을 용출제로서 사용하여 정제함으로써 6-클로로-4-((4-메톡시벤

질)옥시)피리다진-3-카보니트릴(0.127 g, 52.38%)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.35 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.16 (s, 1H), 6.95 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.24 (s, 2H), 3.82 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.55, 159.42, 158.49, 132.41, 129.59, 124.34, 114.64, 112.29, 110.58, 72.15, 55.41. LCMS Rf (min) = 3.298, MS m/z = 297.9 [M + Na]<sup>+</sup>.

[0673] 오븐-건조된 RBF에 Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(0.021 g, 0.05 equiv.), 크산트포스(0.026 g, 0.1 equiv.), 5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-아민(0.119 g, 0.544 mmol, 1.2 equiv.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.221 g, 1.5 equiv.), 6-클로로-4-((4-메톡시벤질)옥시)피리다진-3-카보니트릴(0.125 g, 0.453 mmol) 및 1,4-디옥산(8 mL)을 충전시켰다. 진공을 반응 플라스크에 약하게 적용한 후 N<sub>2</sub>로 역충전하고 이러한 과정을 5회 반복하였다. 이후에, 혼합물을 110°C로 가열하고 18시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질이 완전히 소모되었음을 나타내었다. 이후에, 반응 혼합물을 물에 붓고 EtOAc(5x)로 추출하였다. 합한 유기 용매를 MgSO<sub>4</sub> 위에서 건조시키고 증발 건조시켰다. 잔사를 실리카 겔 상에서 DCM, EtOAc, 및 MeOH의 혼합물을 사용하여 정제함으로써 4-((4-메톡시벤질)옥시)-6-((5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)-피리다진-3-카보니트릴(0.046 g, 21.7% 수율)을 수득하였다. 순도는 ~80%이었고, 생성물은 다음 단계에서 추가의 정제없이 사용하였다. LCMS Rf (min) = 4.47, MS m/z = 467.9 [M + H]<sup>+</sup>.

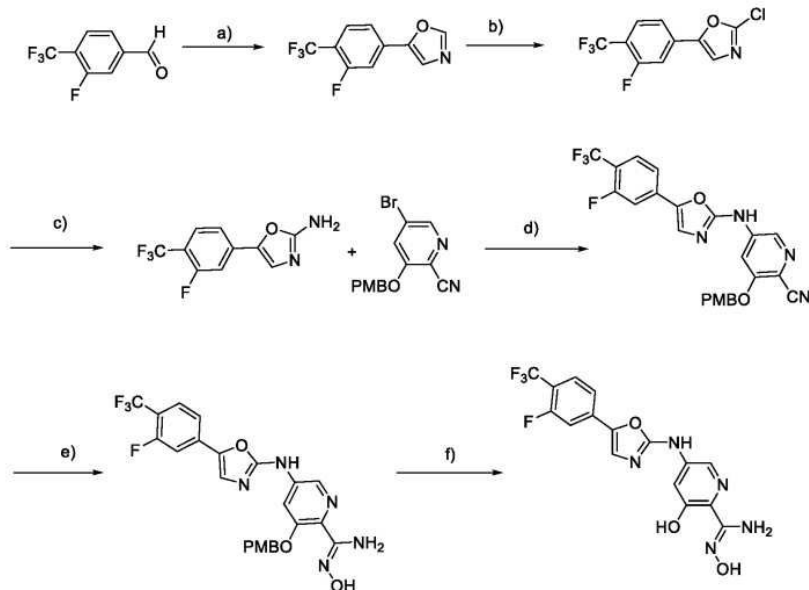
[0674] 4-((4-메톡시벤질)옥시)-6-((5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피리다진-3-카보니트릴(0.046 g, 0.098 mmol)을 EtOH(10 mL) 속에 현탁한 다음, NH<sub>2</sub>OH·HCl (0.055 g, 0.787 mmol)을 가하고 EtOH의 대략 1/2을 진공 속에서 제거하였다. Et<sub>3</sub>N(0.107 mL, 0.787 mmol)을 가하고 수득되는 반응 혼합물을 환류에서 밤새 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 휘발성 용매를 제거하고 수득되는 고체를 물 속에 현탁시키고, 여과한 다음 물로 세척하여 수집하였다. 고체를 Et<sub>2</sub>O로 세척한 다음 고 진공 하에 건조시켜 N'-하이드록시-4-((4-메톡시벤질)옥시)-6-((5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피리다진-3-카복스이미드(0.037 g, 75.12% 수율)를 수득하였다. 생성물을 다음 단계에서 추가의 정제없이 사용하였다. LCMS Rf (min) = 3.717, MS m/z = 500.9 [M + H]<sup>+</sup>.



[0675]

[0676] N'-하이드록시-4-((4-메톡시벤질)옥시)-6-((5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피리다진-3-카복스이미드(37 mg, 0.069 mmol)를 TFA(2 mL) 및 Et<sub>3</sub>SiH(0.1 mL)의 혼합물 속에서 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 증발 건조시켰다. 잔사를 제조 HPLC 상에서 정제하여 N',4-디하이드록시-6-((5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피리다진-3-카복스이미드(5.3 mg, 19.96% 수율)를 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.79 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.81 (m, 4H), 7.59 (br, 3H). LCMS Rf (min) = 3.615, MS m/z = 380.9 [M + H]<sup>+</sup>. HRMS (ESI) C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup> [M + H]<sup>+</sup>에 대한 계산치: 381.0917, 실측치: 381.0912.

[0677] 43. 5-((5-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)-N',3-디하이드록시피롤린이미드(반응식 40)



[0678]

[0679]

**반응식 40:** a) TosMIC,  $K_2CO_3$ , MeOH, 환류 2.5시간; b) i. LiHMDS, THF,  $-78^\circ C$  0.5시간; ii.  $C_2Cl_6$  실온 밤새; c)  $NH_4OH(aq.)$ , THF, 극초단파 1시간  $90^\circ C$ ; d)  $Cs_2CO_3$ ,  $Pd_2(dba)_3$ , 크산트포스, 1,4-디옥산 환류, 8시간; e)  $NH_2OH \cdot HCl$ ,  $Et_3N$ , EtOH, 환류 밤새; f) TFA,  $Et_3SiH$  실온 4시간.

[0680]

3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)벤즈알데하이드(2.5 g, 13.01 mmol), p-톨루엔설포닐메틸 이소시아니드(2.723 g, 13.01 mmol),  $K_2CO_3$ (2.158 g, 15.61 mmol)를 무수 RBF에 가하고 MeOH(7 mL)로 2.5시간 동안 환류시켰다. 당해 시간 후 용매를 증발시키고 수성  $NaHCO_3$  용액(20 mL)을 가하였다. 현탁액을 DCM(3 x 25 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 분획 염수로 세척하고,  $MgSO_4$  위에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켰다. 잔사를 헥산 중 50% EtOAc로 용출시키는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 5-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸을 백색 고체(2.808 g, 94%)로서 수득하였다.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8.54 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.78 (dd,  $J = 10.0, 5.4$  Hz, 2H), 7.65 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H).  $^{13}C$  NMR (101 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  160.51, 157.99, 153.09, 148.09, 133.70, 128.21, 125.42, 120.01, 112.33, 112.10. LCMS  $R_t$  (min) = 3.461, MS  $m/z = 232.0 [M + H]^+$ .

[0681]

LiHMDS(THF 중 1.00 M, 14.75 mL, 14.02 mmol)를 THF(90 mL) 중 5-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸(2.70 g, 11.68 mmol)의 용액에  $-78^\circ C$ 에서 가하였다. 혼합물을  $-78^\circ C$ 에서 1시간 동안 교반되도록 하였다. 이러한 기간 후 THF(6 mL) 중  $C_2Cl_6$ (4.15 g, 17.52 mmol)의 용액을  $-78^\circ C$ 에서 가하고, 수득되는 혼합물을  $-78^\circ C$ 에서 2시간 동안 교반되도록 하였다. 이후에, 혼합물을 실온까지 가온되도록 하고 추가로 14시간 동안 교반하였다. 반응물을  $H_2O$ (15 mL)로 쿨링시키고, EtOAc(20 mL)로 희석시켰다. 유기 층을 EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기물을 염수(20 mL)로 세척하고,  $MgSO_4$  위에서 건조시키고, 여과하고 증발 건조시켰다. 수득되는 백색 결정성 고체를 다음 단계에서 추가의 정제없이 사용하였다(2.825 g, 94%).  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.65 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.49 - 7.37 (m, 3H).  $^{13}C$  NMR (101 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  160.53, 158.02, 153.09, 148.12, 133.70, 128.21, 128.15, 125.42, 120.05, 112.10. LCMS  $R_t$  (min) = 3.745, MS  $m/z = 265.8 [M + H]^+$ .

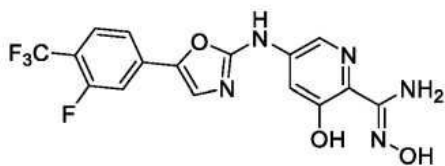
[0682]

$NH_4OH(aq)$  용액(28 내지 30%  $NH_3$  기반, 35 mL)을 THF(4 mL) 중 2-클로로-5-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸(0.577g, 2.173 mmol)을 함유하는 극초단파 바이알에 가하고 혼합물을 극초단파 조사에 1시간 동안  $90^\circ C$ 에서 적용하였다. 수득되는 현탁액을 여과하고,  $Et_2O$ 로 세척하고 진공 하에 건조시켜 5-(3-플루오로-4-(트리

플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-아민을 황색 고체(0.494 g, 92%)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 7.61 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 10.5 Hz, 2H), 7.31 (s, 1H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 162.21, 158.42, 140.69, 134.82, 134.72, 128.21, 127.14, 117.59, 109.58, 109.35. <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 162.66, 161.14, 158.85, 141.14, 135.16, 128.65, 127.58, 121.86, 118.02, 110.02. LCMS R<sub>f</sub> (min) = 3.273, MS m/z = 246.9 [M + H]<sup>+</sup>.

[0683] 5-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-아민(0.300 g, 1.219 mmol), 5-브로모-3-((4-메톡시벤질)옥시)피콜리노니트릴(0.466 g, 1.462 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.596 g, 1.828 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(0.056 g, 0.0609 mmol), 4,5-비스(디)페닐포스포노)-9,9-디메틸크산텐(0.0705 g, 0.122 mmol) 및 무수 1,4-디옥산(16 mL)을 무수 RBF에 가하였다. 혼합물을 탈기시키고, N<sub>2(g)</sub>(x5)로 재충전시키고 8시간 동안 N<sub>2(g)</sub> 하에 환류시켰다. 반응 혼합물을 수성 NaHCO<sub>3</sub> 용액(10 mL)으로 퀀칭시키고 EtOAc(15 mL)로 희석하였다. 유기 층을 EtOAc(4 x 15 mL)로 추출하였다. 합한 유기 분획을 MgSO<sub>4</sub> 위에서 건조시키고, 여과하고 증발 건조시켰다. 잔사(0.426 g)를 다음 단계에 추가의 정제없이 적용하였다. LCMS R<sub>f</sub> (min) = 3.732, MS m/z = 484.9 [M + H]<sup>+</sup>.

[0684] 5-((5-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)-3-((4-메톡시벤질)옥시)피콜리노니트릴(0.426 g)을 EtOH(12 mL) 속에 현탁시키고 NH<sub>2</sub>OH·HCl(0.148 g, 2.132 mmol)을 실온에서 교반하면서 혼합물에 가하였다. 이후에, EtOH 용적을 진공 하에 1/2(~ 6mL)로 하고, Et<sub>3</sub>N(0.30 mL, 2.132 mmol)을 가하고 혼합물을 환류에서 24시가 동안 교반되도록 하였다. 이러한 기간 후 휘발물을 증발 건조시켰다. 잔사를 H<sub>2</sub>O(15 mL) 및 Et<sub>2</sub>O(20 mL)로 세척하여 5-((5-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)-N'-하이드록시-3-((4-메톡시벤질)옥시)피콜린이미드아미드를 베이지색 오렌지 고체(0.325 g, 76%)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.61 (s, 1H), 8.11 - 8.06 (m, 1H), 7.83 (q, J = 5.3, 3.4 Hz, 3H), 7.67 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.35 (s, 1H), 6.97 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.14 (s, 2H), 3.76 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 159.79, 157.89, 155.06, 142.14, 141.84, 140.88, 140.59, 138.85, 138.79, 138.68, 133.23, 131.03, 130.47, 130.00, 128.11, 127.65, 125.91, 118.71, 114.38, 114.30, 110.33, 70.35, 55.58. LCMS R<sub>f</sub> (min) = 3.350, MS m/z = 517.9 [M + H]<sup>+</sup>.

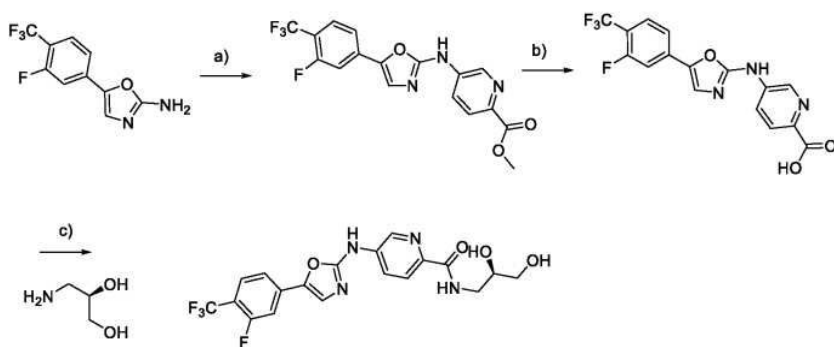


[0685]

[0686] TFA(2.0 mL) 및 Et<sub>3</sub>SiH(0.2 mL)를 5-((5-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)-N'-하이드록시-3-((4-메톡시벤질)옥시)피콜린이미드아미드(0.1124 g, 0.217 mmol)가 들어있는 RBF 내로 가하고 수득되는 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 휘발물을 감압하에 제거하고 잔사를 제조 HPLC에 직접 적용시켜 5-((5-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)-N',3-디하이드록시피콜린이미드아미드를 오렌지색 고체(0.069 g, 80 %, 100% 순도)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.15 (s, 1H), 10.5 (brs, 1H), 8.30 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.96 - 7.88 (m, 3H), 7.73 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.3 Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 158.25, 158.10, 156.55, 154.67, 142.26, 134.11, 129.86, 128.49, 128.47, 126.98, 123.99, 118.58, 118.55, 110.72, 110.38. LCMS R<sub>f</sub> (min) = 3.341, MS m/z = 397.9 [M + H]<sup>+</sup>. HRMS (ESI) 에 대한 계산치: C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>F<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup> [M + H]<sup>+</sup> 398.0871, 실측치: 398.0877.

[0687] 44. (R)-N-(2,3-디하이드록시프로필)-5-((5-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피콜린

아미드 (반응식 41)



[0688]

[0689]

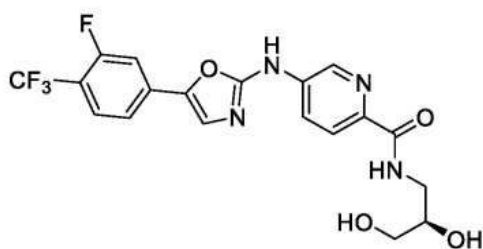
**반응식 41:** a) 메틸 5-브로모피콜리네이트, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, 크산트포스, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 1,4-디옥산, 환류, 24시간; b) LiOH·H<sub>2</sub>O, 1,4-디옥산: EtOH: H<sub>2</sub>O (2:2:1), 환류, 1시간; c) DMF, EDCI, HOBT, 실온, 15시간.

[0690]

5-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-아민(0.198 g, 0.804 mmol), 메틸 5-브로모피콜리네이트(0.208 g, 0.964 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.393 g, 1.205 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(0.037 g, 0.0402 mmol), 크산트포스(0.0465 g, 0.0803 mmol) 및 무수 1,4-디옥산(10 mL)을 무수 RBF에 가하였다. 혼합물을 탈기하고, N<sub>2(g)</sub>(x5)로 충전시키고 24시간 동안 N<sub>2(g)</sub> 하에서 환류시켰다. 반응 혼합물을 수성 NaHCO<sub>3</sub> 용액(8 mL)으로 퀴칭시키고 EtOAc(10 mL)로 회석하였다. 유기 층을 EtOAc(3 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 분획을 MgSO<sub>4</sub> 위에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켰다. 잔사를 DCM 중 50% EtOAc로 용출시키는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 메틸 5-((5-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피콜리네이트를 담갈색 고체(0.227 g, 74%)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.30 (s, 1H), 8.83 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.86 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 166.97, 164.82, 156.41, 139.87, 138.60, 136.99, 132.37, 131.71, 131.59, 128.66, 126.94, 125.97, 122.85, 118.66, 52.07. LCMS R<sub>t</sub> (min) = 3.794, MS m/z = 381.9 [M + H]<sup>+</sup>.

[0691]

H<sub>2</sub>O(1 mL) 중 LiOH·H<sub>2</sub>O (0.0387 g, 0.922 mmol)의 용액을 1,4-디옥산(2 mL) 및 EtOH(2 mL) 중 메틸 5-((5-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피콜리네이트(0.352 g, 0.922 mmol)의 용액에 적가하였다. 혼합물을 80°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이러한 기간 후 성분을 증발 건조시켰다. 잔사를 Et<sub>2</sub>O(15 mL)로 세척하고, 여과 제거하고 진공 하에 건조시켜 표제 화합물을 백색 고체(0.258 g, 76%)로서 수득하고 이를 다음 단계에서 추가의 정제없이 사용하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.58 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.14 (dd, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.81 - 7.74 (m, 2H), 7.60 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.1 Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 168.60, 156.61, 142.90, 142.22, 137.98, 137.23, 134.11, 128.40, 126.97, 123.99, 123.72, 122.56, 121.29, 118.56, 110.47. LCMS R<sub>t</sub> (min) = 4.702, MS m/z = 367.9 [M + H]<sup>+</sup>.



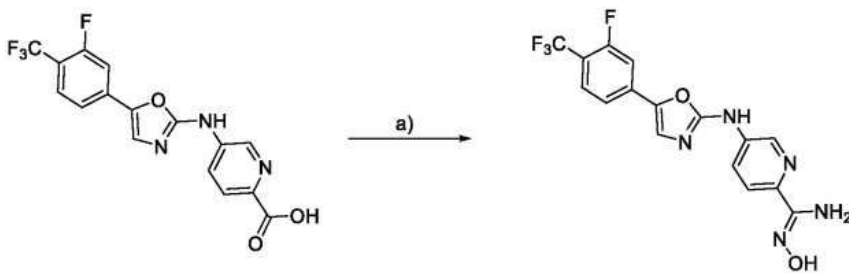
[0692]

[0693]

5-((5-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피콜린산(0.12 g, 0.327 mmol), HOBt(0.046 g, 0.392 mmol), EDCI.HCl(0.069 g, 0.360 mmol)을 무수 RBF에 가하고 무수 DMF(6.5 mL)로 3시간 동안 N<sub>2(g)</sub>를 연속 유동시키면서 교반하였다. 이후에, (R)-3-아미노프로판-1,2-디올(0.036 g, 0.392 mmol)을 가하고 교반을 16시간 동안 지속하였다. 이러한 기간 후 반응물을 수성 NaHCO<sub>3</sub> 용액(8 mL)으로 퀴칭시키고 EtOAc(10 mL)로 희석시켰다. 유기 층을 EtOAc(3 x 10 mL)로 추출하고 합한 유기물을 MgSO<sub>4</sub> 위에서 건조시켰다. 휘발물을 감압하에 제거하고 잔사를 제조 HPLC에 H<sub>2</sub>O 중 0.1% TFA 및 ACN 중 0.1% TFA를 용출제로 사용하여 적용함으로써 (R)-N-(2,3-디하이드록시프로필)-5-((5-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피콜린아미드를 백색 고체(0.086 g, 60 %, 100% 순도)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.18 (s, 1H), 8.80 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.46 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.30 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.95 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.66 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.63 (m, , 1H), 3.50 (m, 1H), (H<sub>2</sub>O와 오버랩핑되고 지정되지 않은 2개의 양성자의 공명), 3.23 (m, 1H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 163.60, 156.61, 142.90, 142.22, 137.98, 137.23, 134.11, 128.40, 126.97, 123.99, 123.72, 122.56, 121.29, 118.56, 110.71, 110.47, 70.20, 63.94, 42.34. LCMS R<sub>f</sub> (min) = 3.266, MS m/z = 440.9 [M + H]<sup>+</sup>. HRMS (ESI) 에 대한 계산치: C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>F<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub><sup>+</sup> [M + H]<sup>+</sup> 441.118, 실측치: 441.1197.

[0694]

45. 5-((5-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)-N'-하이드록시피콜린이미드아미드 (반응식 42)



[0695]

[0696]

반응식 42: a) i. DMF, EDCI, HOBt, aq. NH<sub>4</sub>OH, 실온, 15시간., ii. TFAA, Et<sub>3</sub>N, 실온, 2시간; iii. NH<sub>2</sub>OH.HCl, Et<sub>3</sub>N, EtOH, 밤새 환류;

[0697]

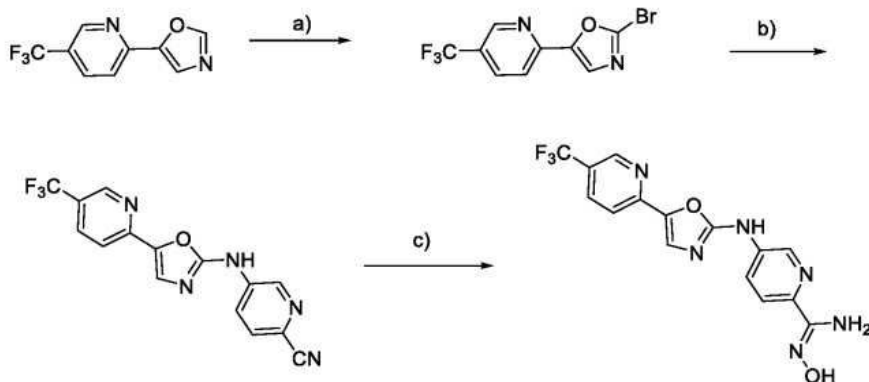
5-((5-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피콜린산(0.093 g, 0.253 mmol)을 DMF(3.0 mL) 속에 현탁시킨 다음, EDCI(1.3 equiv.) 및 HOBt(1.4 equiv.)를 가하였다. 수득되는 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 농축된 수성 암모니아 용액(1 mL)을 가하고 교반을 밤새 지속하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, 잔사를 제조 HPLC 상에서 정제하여 5-((5-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피콜린아미드(LCMS R<sub>f</sub> (min) = 3.723, MS m/z = 366.9 [M + H]<sup>+</sup>)를 수득하고, 이를 무수 THF 속에 현탁시켰다. Et<sub>3</sub>N(3 equiv.)을 가한 다음 TFAA(1.5 equiv.)를 가하였다. 수득되는 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 휘발성 용매를 진공 속에서 제거하였다. 조 5-((5-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피콜리노니트릴을 고 진공 하에 건조시킨 다음, 무수 EtOH 속에 재용해하였다. NH<sub>2</sub>OH·HCl(5 당량), 및 Et<sub>3</sub>N(5 당량)를 가하고, 수득되는 반응 혼합물 환류에서 밤새 교반하였다. 모든 휘발성 용매를 제거하고 잔사를 제조 HPLC 상에서 정제하여 5-((5-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)-N'-하이드록시피콜린이미드아미드(0.023 g; 21.35% 3개 단계에 걸친 수율, 존재하는 디옥산의 0.5 몰 당량에 대해 교정함)를 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.36 (s, 1H), 10.92 - 10.88 (br, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.30 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.84 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 161.09, 158.56, 156.88,

142.85, 138.85, 138.75, 134.51, 134.41, 128.85, 127.37, 127.14, 124.44, 123.88, 123.16, 121.75, 119.08, 119.04, 115.15, 115.03, 114.83, 114.71, 111.22, 110.99. LCMS  $R_f$  (min) = 3.782, MS  $m/z$  = 381.9

$[M + H]^+$ . HRMS (ESI)  $C_{16}H_{12}F_4N_5O_2^+$   $[M + H]^+$ 에 대한 계산치: 382.0922, 실측치: 382.0907.

[0698]

46. N'-하이드록시-5-((5-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥사졸-2-일)아미노)-피콜린이미드아미드 (반응식 43)



[0699]

[0700]

반응식 43: a)  $BrCF_2CF_2Br$ ,  $tBuOLi$ , DMF/m-크실렌, 60°C 3시간; b) 5-아미노피콜리노니트릴,  $Cs_2CO_3$ ,  $Pd_2(dba)_3$ , 크산트포스, 1,4-디옥산 110°C, 18시간; c)  $NH_2OH.HCl$ ,  $Et_3N$ , EtOH, 환류, 16시간.

[0701]

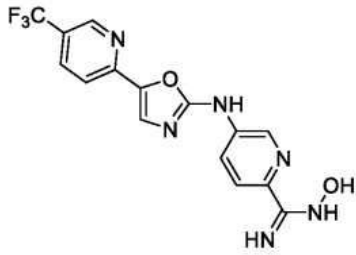
중간체 L - 2-브로모-5-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥사졸

[0702]

$BrCF_2CF_2Br$  (1.71 g, 6.6 mmol) 및  $tBuOLi$  (0.53 g, 6.6 mmol)를 DMF/m-크실렌(5/5 mL) 중 5-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥사졸(0.70 g, 3.3 mmol)에 가하였다. 수득되는 혼합물을 60°C에서 3시간 동안 교반하고 포화된  $NaHCO_3$  (10 mL)로 퐁칭하였다. 수성 상을 EtOAc(20 mL × 2)로 추출하였다. 합한 유기 상을  $Na_2SO_4$  위에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 갈색 오일을 수득하고 이를 섬광 크로마토그래피 실리카 겔(3% 내지 10%, EtOAc/헥산)에 적용시켰다. 적절한 분획의 수집으로 2-브로모-5-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥사졸을 백색 고체(0.68 g, 70% 수율)로서 수득하였다.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.86 (m, 1H), 8.00 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.3 Hz, 1H). MS  $m/z$  = 292.9  $[M + H]^+$ .

[0703]

오븐-건조된 RBF에  $Pd_2(dba)_3$  (0.025 g, 0.04 equiv.), 크산트포스(0.031 g, 0.08 equiv.), 2-브로모-5-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥사졸(중간체 L) (0.2 g, 0.68 mmol),  $Cs_2CO_3$  (0.332 g, 1.5 equiv.), 5-아미노피콜리노니트릴(0.405 g, 3.4 mmol, 5 equiv.) 및 1,4-디옥산(10 mL)을 충전시켰다. 진공을 반응 플라스크에 약하게 적용시킨 다음  $N_2$ 로 역 충전시키고 이러한 과정을 5회 반복하였다. 이후에, 혼합물을 110°C로 가열하고 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물에 붓고 EtOAc(5x)로 추출하고, 합한 유기 용매를  $MgSO_4$  위에서 건조시키고 증발 건조시켰다. 잔사를 실리카 겔 상에서 DCM 및 EtOAc의 혼합물을 사용하여 정제함으로써 5-((5-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥사졸-2-일)아미노)피콜리노니트릴(0.127 g, 56.36% 수율)을 수득하였다.  $^1H$  NMR (401 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  11.59 (s, 1H), 8.93 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.85 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 8.26 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H).  $^{13}C$  NMR (101 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  157.07, 150.25, 147.07, 144.32, 140.75, 139.28, 135.28, 130.30, 129.31, 125.56, 124.60, 123.47, 123.14, 118.42, 118.38. LCMS  $R_f$  (min) = 2.978, MS  $m/z$  = 332.1  $[M + H]^+$ .



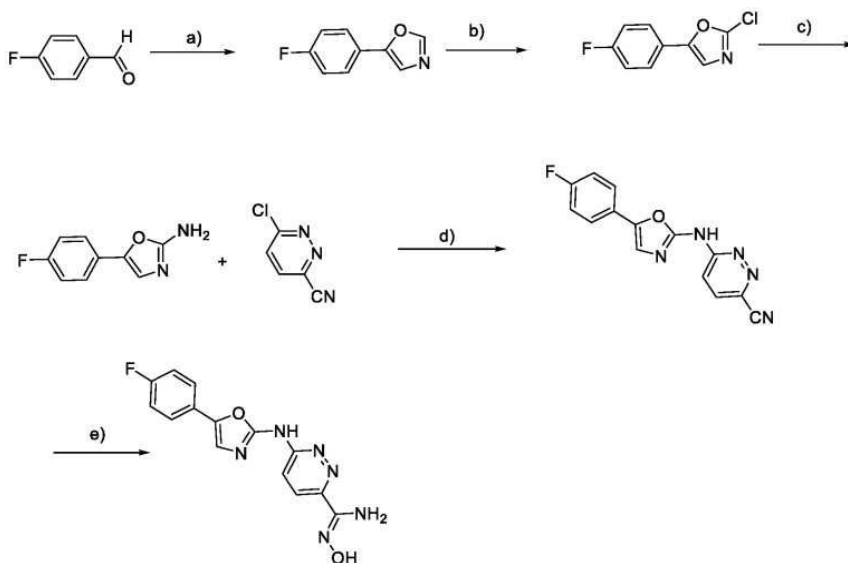
[0704]

[0705]

5-((5-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥사졸-2-일)아미노)피콜리노니트릴(0.127 g, 0.383 mmol)을 EtOH(10 mL) 속에 현탁시킨 다음, NH<sub>2</sub>OH·HCl(0.213 g, 3.067, mmol, 8 equiv.)을 가하고 EtOH의 대략 1/2을 진공 속에서 제거하였다. Et<sub>3</sub>N(0.42 mL, 3.067, mmol, 8 equiv.)을 가하고 수득되는 반응 혼합물을 환류에서 밤새 교반하였다. 휘발성 용매를 제거하고 수득되는 고체를 물 속에 현탁시키고, 여과한 다음 물로 세척하여 수집하였다. 조 고체를 제조 HPLC 상에서 정제하여 N-하이드록시-5-((5-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥사졸-2-일)아미노)피콜린이미드아미드(0.106 g; 75.9%)를 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.50 (s, 1H), 10.97 - 10.88 (brs, 1H), 8.95 - 8.93 (m, 1H), 8.89 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.6-8.2 (br, 1H), 8.32 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 8.27 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 158.42, 157.39, 154.87, 150.31, 147.06, 144.17, 138.92, 138.84, 135.26, 129.41, 125.57, 123.96, 123.38, 123.33, 123.06, 122.87, 118.28. LCMS R<sub>t</sub> (min) = 2.865, MS m/z = 365.1 [M + H]<sup>+</sup>. HRMS (ESI) C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup> [M + H]<sup>+</sup>에 대한 계산치: 365.0968, 실측치: 365.0974.

[0706]

47. 6-((5-(4-플루오로페닐)옥사졸-2-일)아미노)-N'-하이드록시피리다진-3-카복스이미드아미드 (반응식 44)



[0707]

[0708]

반응식 44: a) TosMIC, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, 환류, 5시간; b) i. LiHMDS, THF, -78°C, 0.5시간; ii. C<sub>2</sub>Cl<sub>6</sub>, -78°C 내지 실온, 밤새; c) NH<sub>2</sub>OH (aq.), THF, 극초단파, 90°C, 1시간; d) Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, 크산트포스, 1,4-디옥산, 110°C, 18시간; e) NH<sub>2</sub>OH.HCl, Et<sub>3</sub>N, EtOH, 환류 밤새; f) TFA, Et<sub>3</sub>SiH 실온 4시간.

[0709]

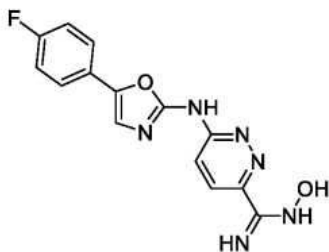
4-플루오로벤즈알데하이드(2.00 g, 16.11 mmol) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2.67 g, 19.33 mmol)를 MeOH(30 mL) 중 p-톨루엔설포닐메틸 이소시아니드(3.46 g, 17.73 mmol)의 용액에 실온에서 가하였다. 이후에, 수득되는 혼합물을 5시간 동안 질소 하에 환류시킨 후 감압하에 농축시켰다. 잔사를 Et<sub>2</sub>O와 H<sub>2</sub>O 사이에 분배하였다. 수성 상을 Et<sub>2</sub>O(50 mL × 2)로 추출하고, 합한 유기 상을 MgSO<sub>4</sub> 위에서 건조시키고, 여과하고 농축시켜 담황색 오일을 수득하고 이를 실리카 겔(3% 내지 20%, EtOAc/헥산) 상에서 섬광 크로마토그래피에 적용시켰다. 적절한 분획의 수집으로 5-(4-플

루오로페닐)옥사졸을 백색 고체로서 수득하였다. (2.16 g, 82% 수율).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  )  $\delta$  7.90 (s, 1H), 7.58-7.63 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.07-7.13 (m, 2H). MS  $m/z$  = 164.1  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

[0710] LiHMDS(THF 중 1.0 M, 6.58 mL, 6.58 mmol)를 무수 THF (6 mL) 중 5-(4-플루오로페닐)옥사졸(0.98 g, 5.98 mmol)에  $-78^\circ\text{C}$ 에서 질소 대기 하에 가하였다. 추가로 0.5시간 후, THF(5 mL) 중  $\text{C}_2\text{Cl}_6$ (2.12 g, 8.97 mmol)의 용액을 처리하였다. 수득되는 반응 혼합물을  $-78^\circ\text{C}$ 에서 다른 2시간 동안 교반하고 실온까지 14시간에 걸쳐 가온되도록 하였다. 반응물을 포화된  $\text{NaHCO}_3$ (10 mL)로 퀴칭시켰다. 수성 상을 EtOAc(30 mL  $\times$  2)로 추출하였다. 합한 유기 상을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  위에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 갈색 오일을 수득하고 이를 실리카 겔(2% 내지 10%, EtOAc/헥산) 상에서 섬광 크로마토그래피에 적용시켰다. 적절한 분획의 수집으로 2-클로로-5-(4-플루오로페닐)옥사졸을 백색 고체(1.06 g, 90% 수율)로서 수득하였다.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.55-7.60 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.10-7.15 (m, 2 H). MS  $m/z$  = 198.0  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

[0711]  $\text{NH}_4\text{OH}$ (28-30%  $\text{NH}_3$  기본 수용액, 8 mL)을 THF(1.5 mL) 중 2-클로로-5-(4-플루오로페닐)옥사졸(0.60 g, 3.04 mmol)의 용액에 실온에서 가하였다. 수득되는 반응 혼합물을 극초단파 하에서 1시간 동안  $90^\circ\text{C}$ 에서 조사하였다. 고체를 여과하고 DCM(5 mL  $\times$  2)으로 세척하여, 5-(4-플루오로페닐)옥사졸-2-아민을 백색 고체(0.52 g, 96% 수율)로서 수득하였다.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7.47-7.50 (m, 2H), 7.18-7.23 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 6.82 (s, 2H). MS  $m/z$  = 179.0  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

[0712] 오븐-건조된 RBF에  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.044 g, 0.05 equiv.), 크산트포스(0.055 g, 0.10 equiv.), 5-(4-플루오로페닐)옥사졸-2-아민(0.17 g, 0.954 mmol),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0.466 g, 1.5 equiv.), 6-클로로피리다진-3-카보니트릴(0.146 g, 1.05 mmol, 1.1 equiv.) 및 1,4-디옥산(5 mL)을 충전시켰다. 진공을 반응 플라스크에 약하게 적용시킨 다음  $\text{N}_2$ 로 역충전시키고 이러한 과정을 5회 반복하였다. 이후에, 혼합물을  $110^\circ\text{C}$ 로 가열하고 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물에 붓고 EtOAc(5x)로 추출하였다. 합한 유기 용매를  $\text{MgSO}_4$  위에서 건조시키고 증발 건조시켰다. 잔사를 실리카 겔 상에서 DCM 및 EtOAc의 혼합물을 사용하여 정제함으로써 6-((5-(4-플루오로페닐)옥사졸-2-일)아미노)피리다진-3-카보니트릴(0.181 g, 67.44% 수율)을 수득하였다.  $^1\text{H NMR}$  (401 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12.37 (br, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.22 (d,  $J$  = 9.4 Hz, 1H), 7.67 (dd,  $J$  = 8.7, 5.4 Hz, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.32 (t,  $J$  = 8.9 Hz, 2H).  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  163.26, 160.82, 133.39, 125.81, 125.73, 124.53, 124.50, 117.07, 116.75, 116.53. LCMS  $R_f$  (min) = 3.185. MS  $m/z$  = 282.1  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

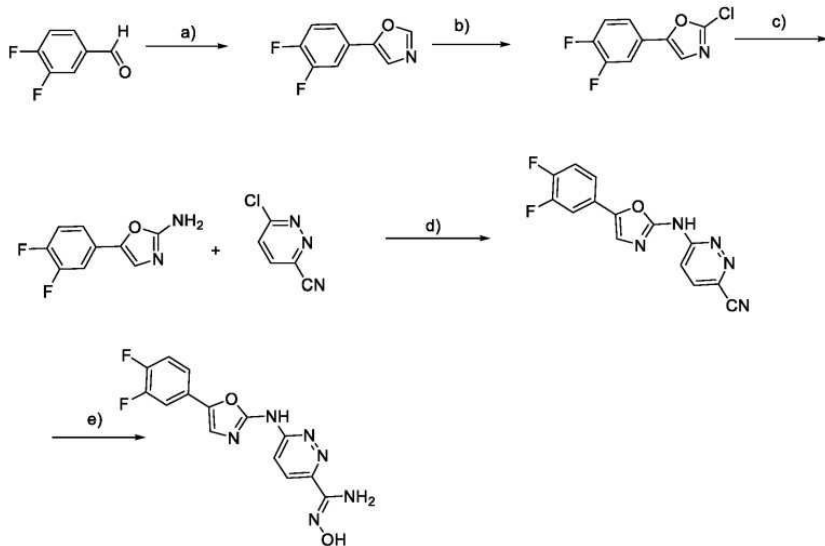


[0713]

[0714] 6-((5-(4-플루오로페닐)옥사졸-2-일)아미노)피리다진-3-카보니트릴(0.152 g, 0.54 mmol)을 EtOH(12 mL) 속에 현탁시킨 다음,  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (0.301 g, 4.323 mmol, 8 equiv.)을 가하고 EtOH의 대략 1/2을 진공 속에서 제거하였다.  $\text{Et}_3\text{N}$ (0.59 mL, 4.323 mmol, 8 equiv.)을 가하고 수득되는 반응 혼합물을 환류에서 밤새 교반하였다. 휘발성 용매를 제거하고 수득되는 고체를 물 속에 현탁시키고, 여과한 다음 물로 세척하여 수집하였다. 조 고체를 제조 HPLC 상에서 정제하여 6-((5-(4-플루오로페닐)옥사졸-2-일)아미노)-N-하이드록시피리다진-3-카복시이미드아미드(0.075 g; 43.4%)를 수득하였다.  $^1\text{H NMR}$  (401 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  10.59 (s, 1H), 8.28 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 1H), 8.08 (d,  $J$  = 9.5 Hz, 1H), 7.68 (dd,  $J$  = 8.7, 5.4 Hz, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.32 (t,  $J$  = 8.9 Hz, 2H),  $^{13}\text{C}$

NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 163.19, 160.75, 158.51, 156.23, 144.92, 127.54, 125.71, 125.63, 124.69, 121.95, 116.73, 116.51. LCMS R<sub>t</sub> (min) = 2.935, MS m/z = 315.1 [M + H]<sup>+</sup>. HRMS (ESI) 에 대한 계산치: C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup> [M + H]<sup>+</sup> 315.1, 실측치: 315.0991.

[0715] 48. 6-((5-(3,4-디플루오로페닐)옥사졸-2-일)아미노)-N'-하이드록시피리다진-3-카복스이미드아미드 (반응식 45)



[0716]

[0717] **반응식 45:** a) TosMIC, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, 환류 5시간; b) i. LiHMDS, THF, -78°C 0.5시간; ii. C<sub>2</sub>Cl<sub>6</sub>, -78°C 내지 실온, 밤새; c) NH<sub>4</sub>OH (aq.), THF, 극초단파, 90°C, 1시간; d) Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, 크산트포스, 1,4-디옥산, 110°C, 18시간; e) NH<sub>2</sub>OH.HCl, Et<sub>3</sub>N, EtOH, 환류, 밤새; f) TFA, Et<sub>3</sub>SiH, 실온, 4시간.

[0718] 3,4-디플루오로벤즈알데하이드(2.00 g, 14.1 mmol) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2.33 g, 16.9 mmol)을 MeOH(30 mL) 중 TosMIC(3.02 g, 15.5 mmol)의 용액에 실온에서 가하였다. 이후에, 수득되는 혼합물을 5시간 동안 질소 하에 환류시킨 후 감압하에 농축시켰다. 잔사를 Et<sub>2</sub>O와 H<sub>2</sub>O 사이에 분배하였다. 수성 상을 Et<sub>2</sub>O(50 mL × 2)로 추출하고, 및 합한 유기 상을 MgSO<sub>4</sub> 위에서 건조시키고, 여과하고 농축시켜 담황색 오일을 수득하고 이를 실리카 겔(3% 내지 20%, EtOAc/헥산) 상에서 섬광 크로마토그래피에 적용시켰다. 적절한 분획의 수집으로 5-(3,4-디플루오로페닐)옥사졸을 백색 고체로서 수득하였다. (2.25 g, 88% 수율). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ) δ 7.55-7.60 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.09-7.15 (m, 2 H), MS m/z = 182.0 [M + H]<sup>+</sup>.

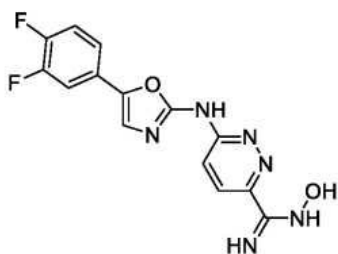
[0719] LiHMDS(THF 중 1.0 M, 8.46 mL, 8.46 mmol)을 무수 THF(10 mL) 중 5-(3,4-디플루오로페닐)옥사졸(1.40 g, 7.69 mmol)의 용액에 -78°C에서 질소 대기하에 가하였다. 추가로 0.5시간 후, THF(5 mL) 중 C<sub>2</sub>Cl<sub>6</sub>(2.73 g, 11.5 mmol)의 용액을 처리하였다. 수득되는 반응 혼합물을 -78°C에서 다른 2시간 동안 교반하고 실온까지 14시간에 걸쳐 가온되도록 하였다. 반응물을 포화된 NaHCO<sub>3</sub>(10 mL)로 킨칭시켰다. 수성 상을 EtOAc(40 mL × 2)로 추출하였다. 합한 유기 상을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 위에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 갈색 오일을 수득하고 이를 실리카 겔(2% 내지 10%, EtOAc/헥산) 상에서 섬광 크로마토그래피에 적용시켰다. 적절한 분획의 수집으로 2-클로로-5-(3,4-디플루오로페닐)옥사졸을 백색 고체(1.41 g, 85% 수율)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.47 (m, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.31 (m, 1 H). MS m/z = 216.0 [M + H]<sup>+</sup>.

[0720] NH<sub>4</sub>OH (28-30% NH<sub>3</sub> 기본 수용액, 12 mL)을 THF(2.0 mL) 중 2-클로로-5-(3,4-디플루오로페닐)옥사졸(1.10 g, 4.42 mmol)의 용액에 실온에서 가하였다. 수득되는 반응 혼합물을 극초단파 하에 1시간 동안 90°C에서 조사하였다. 고체를 여과하고 DCM(5 mL × 2)으로 세척하여, 5-(3,4-디플루오로페닐)옥사졸-2-아민을 백색 고체(0.82 g, 95% 수율)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.38-7.49 (m, 2H), 7.25 (s, 2H), 6.93 (s, 2H).

MS  $m/z$  = 197.0  $[M + H]^+$ .

[0721]

오븐-건조된 RBF에  $Pd_2(dba)_3$ (0.058 g, 0.05 equiv.), 크산트포스(0.074 g, 0.10 equiv.), 5-(3,4-디플루오로페닐)옥사졸-2-아민(0.25 g, 1.274 mmol),  $Cs_2CO_3$  (0.622 g, 1.5 equiv.), 6-클로로피리다진-3-카보니트릴(0.196 g, 1.40 mmol, 1.1 equiv.) 및 1,4-디옥산(7 mL)을 충전시켰다. 진공을 반응 플라스크에 약하게 적용시킨 다음  $N_2$ 로 역충전시키고 이러한 과정을 5회 반복하였다. 이후에, 혼합물을  $110^\circ C$ 로 가열하고 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물에 붓고 EtOAc(5x)로 추출하였다. 합한 유기 용매를  $MgSO_4$  위에서 건조시키고 증발 건조시켰다. 잔사를 실리카 겔 위에서 DCM 및 EtOAc이 혼합물을 사용하여 정제함으로써 6-((5-(3,4-디플루오로페닐)옥사졸-2-일)아미노)피리다진-3-카보니트릴(0.194 g, 50.9% 수율)을 수득하였다.  $^1H$  NMR (401 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.44 - 12.38 (br s, 1H), 8.41 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 1H), 8.23 (d,  $J$  = 9.4 Hz, 1H), 7.74 - 7.69 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.56 (dt,  $J$  = 10.5, 8.5 Hz, 1H), 7.48 - 7.43 (m, 1H).  $^{13}C$  NMR (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  156.61, 154.90, 151.62, 151.49, 150.43, 149.18, 149.05, 148.10, 133.42, 125.44, 120.44, 119.13, 118.95, 117.04, 112.84, 112.65. LCMS  $R_f$  (min) = 3.061, MS  $m/z$  = 300.0  $[M + H]^+$ .



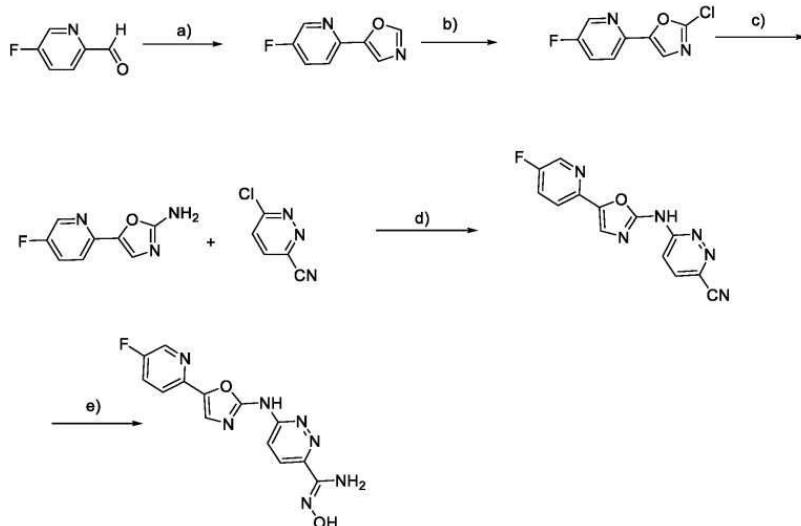
[0722]

[0723]

6-((5-(3,4-디플루오로페닐)옥사졸-2-일)아미노)피리다진-3-카보니트릴(0.095 g, 0.317 mmol)을 EtOH(12 mL) 속에 현탁시킨 다음,  $NH_2OH \cdot HCl$ (0.177 g, 2.54 mmol, 8 equiv.)을 가하고 EtOH의 대략 1/2을 진공 속에서 제거하였다.  $Et_3N$ (0.347 mL, 2.54 mmol, 8 equiv.)을 가하고 수득되는 반응 혼합물을 환류에서 밤새 교반하였다. 휘발성 용매를 제거하고 수득되는 고체를 물 속에 현탁시키고, 여과한 다음 물로 세척하여 수집하였다. 조 고체를 제조 HPLC 상에서 정제하여 6-((5-(3,4-디플루오로페닐)옥사졸-2-일)아미노)-N'-하이드록시피리다진-3-카복스이미드(0.083 g; 78.67%)를 수득하였다.  $^1H$  NMR (401 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.85 (brs, 1H), 10.16 (brs, 1H), 8.31-7.47 (m, 6H), 5.97 (s, 2H). LCMS  $R_f$  (min) = 2.848, MS  $m/z$  = 333.1  $[M + H]^+$ . HRMS (ESI)  $C_{14}H_{11}F_2N_6O_2^+ [M + H]^+$ 에 대한 계산치: 333.0906, 실측치: 333.0908.

[0724]

49. 6-((5-(5-플루오로피리딘-2-일)옥사졸-2-일)아미노)-N'-하이드록시피리다진-3-카복스이미드(반응식 46)



[0725]

[0726]

**반응식 46:** a) TosMIC,  $K_2CO_3$ , MeOH, 환류 5시간; b) i. LiHMDS, THF,  $-78^\circ C$ , 0.5시간; ii.  $C_2Cl_6$ ,  $-78^\circ C$  내지 실온, 밤새; c)  $NH_4OH$  (aq.), THF, 극초단파,  $90^\circ C$ , 1시간; d)  $Cs_2CO_3$ ,  $Pd_2(dba)_3$ , 크산트포스, 1,4-디옥산,  $110^\circ C$ , 18시간; e)  $NH_2OH \cdot HCl$ ,  $Et_3N$ , EtOH, 환류, 밤새; f) TFA,  $Et_3SiH$ , 실온, 4시간.

[0727]

5-플루오로피리딘-2-일옥사졸(1.20 g, 9.60 mmol) 및  $K_2CO_3$ (1.60 g, 11.5 mmol)를 MeOH(20 mL) 중 p-톨루엔설폰닐메틸 이소시아나이드(2.06 g, 10.6 mmol)의 용액에 실온에서 가하였다. 이후에, 수득되는 혼합물을 5시간 질소 하에 환류시킨 후 감압하에 농축시켰다. 잔사를  $Et_2O$ 와  $H_2O$  사이에 분배하였다. 수성 상을  $Et_2O$ (20 mL  $\times$  2)로 추출하고, 합한 유기 상을  $MgSO_4$  위에서 건조시키고, 여과하고 농축시켜 담황색 오일을 수득하고 이를 실리카 겔(3% ~ 20%, EtOAc/헥산) 상에서 섬광 크로마토그래피에 적용시켰다. 적절한 분획의 수집으로 5-(5-플루오로피리딘-2-일)옥사졸을 백색 고체로서 수득하였다. (1.39 g, 88% 수율).  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.49 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1 H, F에 의해 분할됨), 7.95 (s, 1H), 7.66-7.69 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.48 (td,  $J = 8.3, 2.8$  Hz, 1 H). MS  $m/z = 165.1 [M + H]^+$ .

[0728]

LiHMDS(THF 중 1.0 M, 5.18 mL, 5.18 mmol)를 무수 THF(5 mL) 중 5-(5-플루오로피리딘-2-일)옥사졸(0.80 g, 4.93 mmol)의 용액에  $-78^\circ C$ 에서 질소 대기 하에 가하였다. 추가로 0.5시간 후, THF(5 mL) 중  $C_2Cl_6$ (1.52 g, 6.41 mmol)을 처리하였다. 수득되는 반응 혼합물을  $-78^\circ C$ 에서 다른 2시간 동안 교반하고 실온까지 14시간에 걸쳐 가온되도록 하였다. 반응물을 포화된  $NaHCO_3$ (10 mL)으로 퀀칭시켰다. 수성 상을 EtOAc(30 mL  $\times$  2)로 추출하였다. 합한 유기 상을  $Na_2SO_4$  위에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 갈색 오일을 수득하고 이를 실리카 겔(2% 내지 10%, EtOAc/헥산) 상에서 섬광 크로마토그래피에 적용시켰다. 적절한 분획의 수집으로 2-클로로-5-(5-플루오로피리딘-2-일)옥사졸을 백색 고체(0.82 g, 84% 수율)로서 수득하였다.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.47 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H, F에 의해 분할됨), 7.59-7.63 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.48 (td,  $J = 8.0$  및 2.8 Hz, 1 H). MS  $m/z = 198.9 [M + H]^+$ .

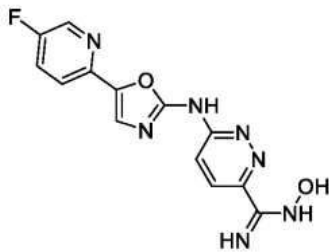
[0729]

$NH_4OH$ (28 내지 30%  $NH_3$  기본 수용액, 4 mL)을 THF(0.5 mL) 중 2-클로로-5-(5-플루오로피리딘-2-일)옥사졸(0.20 g, 1.02 mmol)의 용액에 실온에서 가하였다. 수득되는 반응 혼합물을 극초단파 하에서 1시간 동안  $90^\circ C$ 에서 조사하였다. 고체를 여과하고 DCM(3 mL  $\times$  2)으로 세척하여, 5-(5-플루오로피리딘-2-일)옥사졸-2-아민을 백색 고체(0.18 g, 97% 수율)로서 수득하였다.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8.48 (s, 1 H), 7.72 (m, 1 H), 7.47 (m, 1H), 7.30 (s 1 H), 7.05 (s, 2H). MS  $m/z = 180.1 [M + H]^+$ .

[0730]

오븐-건조된 RBF에  $Pd_2(dba)_3$ (0.044 g, 0.05 equiv.), 크산트포스(0.055 g, 0.10 equiv.), 5-(5-플루오로피리딘-2-일)옥사졸-2-아민(0.17 g, 0.948 mmol),  $Cs_2CO_3$  (0.464 g, 1.5 equiv.), 6-클로로피리다진-3-카보닐트릴

(0.146 g, 1.04 mmol, 1.1 equiv.) 및 1,4-디옥산(5 mL)을 충전시켰다. 진공을 반응 플라스크에 약하게 적용시킨 다음 N2로 역충전시키고 이러한 과정을 5회 반복하였다. 이후에, 혼합물을 110°C로 가열하고 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물에 붓고 EtOAc(5x)로 추출하였다. 합한 유기 용매를 MgSO<sub>4</sub> 위에서 건조시키고 증발 건조시켰다. 잔사를 실리카 겔 상에서 DCM 및 EtOAc의 혼합물을 사용하여 정제함으로써 6-((5-(5-플루오로피리딘-2-일)옥사졸-2-일)아미노)피리다진-3-카보니트릴(0.053 g, 19.78% 수율)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.51 (s, 1H), 8.61 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.86 (td, J = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 7.72 (m, J = 4.1 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 159.74, 157.21, 156.60, 145.29, 143.53, 138.57, 138.33, 133.46, 125.05, 124.86, 120.38, 120.34, 117.04. LCMS R<sub>t</sub> (min) = 2.892, MS m/z = 283.1 [M + H]<sup>+</sup>.



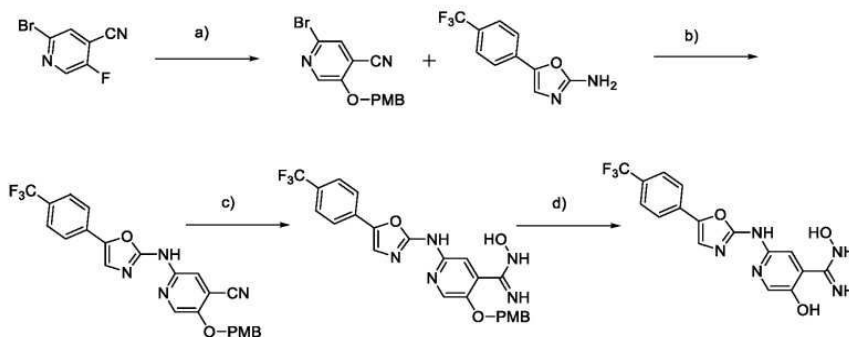
[0731]

[0732]

6-((5-(5-플루오로피리딘-2-일)옥사졸-2-일)아미노)피리다진-3-카보니트릴(0.05 g, 0.177 mmol)을 EtOH(7 mL) 속에 현탁시킨 다음, NH<sub>2</sub>OH·HCl(0.099 g, 1.417mmol, 8 equiv.)을 가하고 EtOH의 대략 1/2을 진공 속에서 제거하였다. Et<sub>3</sub>N(0.193 mL, 1.417 mmol, 8 equiv.)을 가하고 수득되는 반응 혼합물을 환류에서 밤새 교반하였다. 휘발성 용매를 제거하고 수득되는 고체를 물 속에 현탁시키고, 여과로 수집한 다음 물, EtOH, 및 Et<sub>2</sub>O로 세척하여 6-((5-(5-플루오로피리딘-2-일)옥사졸-2-일)아미노)-N'-하이드록시피리다진-3-카복스이미드아미드(0.041 g; 73.4%)를 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.97 - 11.87 (br, 1H), 10.17 (s, 1H), 8.60 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.29 (br, 1H), 8.02 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.85 (td, J = 8.7, 2.8 Hz, 1H), 7.72 - 7.69 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 5.98 (s, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 159.58, 157.07, 144.72, 143.85, 138.50, 138.26, 124.99, 124.79, 120.06, 120.02. LCMS R<sub>t</sub> (min) = 2.439, MS m/z = 316.1 [M + H]<sup>+</sup>. HRMS (ESI) C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup> [M + H]<sup>+</sup>에 대한 계산치: 316.0953, 실측치: 316.0954.

[0733]

50. N,5-디하이드록시-2-((5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)이소니코틴아미드-아미드 (반응식 47)



[0734]

[0735]

반응식 47: a) PMB-OH, NaH(광 오일 중 60% 분산액), DMF; b) Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, 크산트포스, 1,4-디옥산, 110 °C, 18시간; c) NH<sub>2</sub>OH.HCl, Et<sub>3</sub>N, EtOH, 환류 18시간; d) TFA, Et<sub>3</sub>SiH, 실온.

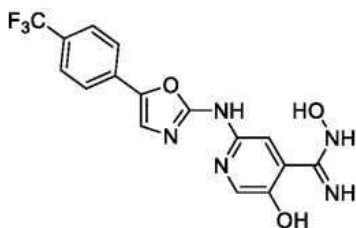
[0736]

4-메톡시벤질 알코올(0.687g, 4.975 mmol, 1.0 당량)을 무수 DMF(12 mL) 속에 용해한 다음, NaH(60%, 0.119g, 4.975 mmol, 1.0 당량)를 질소 대기 하에 0°C에서 가하였다. 15분 교반 후, 용액을 무수 DMF(12 mL) 중 2-브

로모-5-플루오로이소니코티노니트릴(1.0g, 0.495 mmol)을 함유하는 플라스크에 0°C에서 이전시켰다. 수득되는 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 모든 물질이 소모되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 포화된 수성 NaHCO<sub>3</sub> 용액에 붓고 생성물을 DCM(5x)으로 추출하였다. 합한 유기 용액을 MgSO<sub>4</sub> 위에서 건조시키고, 증발 건조시켰다. 잔사를 실리카 겔 상에서 순수한 톨루엔을 용출제로서 사용하여 정제함으로써 2-브로모-5-((4-메톡시벤질)옥시)이소니코티노니트릴(1.37 g, 86.27%)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.25 (s, 1H), 7.59 (d, J = 0.4 Hz, 1H), 7.36 - 7.33 (m, 2H), 6.94 - 6.89 (m, 2H), 5.23 (s, 2H), 3.81 (d, J = 3.3 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.10, 154.31, 136.57, 131.84, 130.35, 129.26, 126.22, 114.38, 112.86, 112.73, 71.87, 55.36. LCMS Rf (min) = 3.691, MS m/z = 316.9/318.9 (M - H)<sup>-</sup>.

[0737] 오븐-건조된 RBF에 Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(0.108 g, 0.15 equiv.), 크산트포스(0.09 g, 0.2 equiv.), 5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-아민(중간체 D)(0.215 g, 0.939 mmol, 1.2 equiv.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.383 g, 1.5 equiv.), 2-브로모-5-((4-메톡시벤질)옥시)이소니코티노니트릴(0.25 g, 0.783 mmol) 및 1,4-디옥산(15 mL)을 충전시켰다. 진공을 반응 플라스크에 약하게 적용시킨 다음 N<sub>2</sub>로 역충전시키고 이러한 과정을 5회 반복하였다. 이후에, 혼합물을 110 °C로 가열하고 18시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질이 완전히 소모되었음을 나타내었다. 이후에, 반응 혼합물을 물에 붓고 EtOAc(5x)로 추출하였다. 합한 유기 용매를 MgSO<sub>4</sub> 위에서 건조시키고 증발 건조시켰다. 잔사를 실리카 겔 상에서 DCM 및 EtOAc의 혼합물을 사용하여 정제함으로써 5-((4-메톡시벤질)옥시)-2-((5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)이소니코티노니트릴(0.051 g, 13.95% 수율)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.33 (s, 1H), 8.63 - 8.42 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.80 (s, 4H), 7.74 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.28 (s, 2H), 3.77 (s, 3H). LCMS Rf (min) = 3.93, MS m/z = 467.1 [M + H]<sup>+</sup>.

[0738] 5-((4-메톡시벤질)옥시)-2-((5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)이소니코티노니트릴(0.043 g, 0.092 mmol)을 EtOH(10 mL) 속에 현탁시킨 다음, NH<sub>2</sub>OH.HCl(0.051 g, 0.737 mmol)을 가하고 EtOH의 대략 1/2을 진공 속에서 제거하였다. Et<sub>3</sub>N(0.101 mL, 0.737 mmol)을 가하고 수득되는 반응 혼합물을 환류에서 밤새 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 휘발성 용매를 제거하고 수득되는 고체를 물 속에 현탁시키고, 여과한 다음 물로 세척하여 수집하였다. 고체를 Et<sub>2</sub>O로 세척한 다음 고 진공 하에 건조시켜 N-하이드록시-5-((4-메톡시벤질)옥시)-2-((5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)이소니코티노니트릴(0.033 g, 71.66% 수율)을 수득하였다. 생성물을 다음 단계에서 추가의 정제없이 사용하였다. LCMS Rf (min) = 4.733, MS m/z = 499.9 [M + H]<sup>+</sup>.

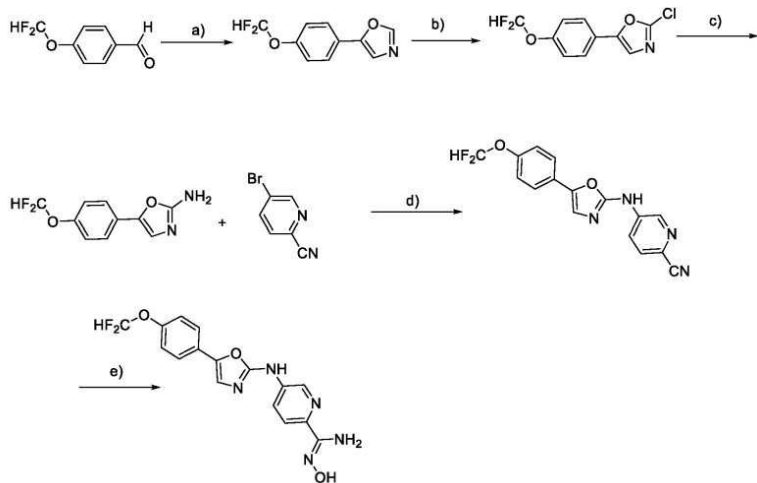


[0739] .

[0740] (N-하이드록시-5-((4-메톡시벤질)옥시)-2-((5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)이소니코티노니트릴(33 mg, 0.066 mmol)를 TFA(2 mL) 및 Et<sub>3</sub>SiH(0.1 mL)의 혼합물 속에서 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 증발 건조시켰다. 잔사를 제조 HPLC 상에서 정제하여 N,5-디하이드록시-2-((5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)이소니코티노니트릴(5.0 mg, 19.95% 수율)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.68 (s, 1H), 10.48 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.77 (s, 4H), 7.71 (s, 1H), 6.43 (s, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO) δ 158.83, 158.52, 157.53, 152.33, 148.30, 144.76, 143.21, 136.99, 132.23, 128.77, 127.69, 127.37, 127.06, 126.74, 126.48, 126.44, 126.07, 125.77, 124.37, 123.26, 108.41. LCMS Rf (min) = 3.62, MS m/z = 380.1 [M + H]<sup>+</sup>. HRMS (ESI) C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup>

[M + H]<sup>+</sup>에 대한 계산치: 380.0965, 실측치: 380.0967.

[0741] 51. 5-((5-(4-(디플루오로메톡시)페닐)옥사졸-2-일)아미노)-N'-하이드록시 피콜린이미드아미드 (반응식 48)



[0742]

[0743] **반응식 48:** a) TosMIC, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, 환류 5시간; b) i. LiHMDS, THF, -78°C, 0.5시간; ii. C<sub>2</sub>Cl<sub>6</sub>, -78°C 내지 실온, 밤새; c) NH<sub>4</sub>OH (aq.), THF, 극초단파, 90°C, 1시간; d) Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, 크산트포스, 1,4-디옥산 110°C, 5시간; e) NH<sub>2</sub>OH.HCl, Et<sub>3</sub>N, EtOH, 환류, 밤새; f) TFA, Et<sub>3</sub>SiH, 실온, 4시간.

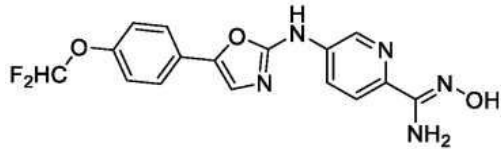
[0744] 4-(디플루오로메톡시)벤즈알데하이드(3.0 g, 17.4 mmol) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2.89 g, 20.9 mmol)를 MeOH(40 mL) 중 TosMIC(3.74 g, 19.2 mmol)의 용액에 실온에서 가하였다. 수득되는 혼합물을 5시간 동안 질소 하에 환류시킨 후 감압하에 농축시켰다. 잔사를 Et<sub>2</sub>O와 H<sub>2</sub>O 사이에 분배하였다. 수성 상을 Et<sub>2</sub>O(40 mL × 2)로 추출하고, 합한 유기 상을 MgSO<sub>4</sub> 위에서 건조시키고, 여과하고 농축시켜 담황색 오일을 수득하고 이를 실리카 겔(3% 내지 10%, EtOAc/헥산) 상에서 섬광 크로마토그래피에 적용시켰다. 적절한 분획의 수집으로 5-(4-(디플루오로메톡시)페닐)옥사졸을 백색 고체(3.23 g, 88% 수율)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.91 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.54 (t, J = 72 Hz, 1H, F에 의해 분할(split)됨). MS m/z = 212.1 [M + H]<sup>+</sup>.

[0745] LiHMDS(THF 중 1.0 M, 8.86 mL, 8.86 mmol)를 무수 THF(15 mL) 중 5-(4-(디플루오로메톡시)페닐)옥사졸(1.70 g, 8.05 mmol)의 용액에 -78°C에서 질소 대기 하에 가하였다. 추가로 0.5시간 후, THF(5 mL) 중 C<sub>2</sub>Cl<sub>6</sub>(2.86 g, 12.1 mmol)을 처리하였다. 수득되는 반응 혼합물을 -78°C에서 다른 2시간 동안 교반하고 실온까지 14시간에 걸쳐 가온되도록 한 다음 포화된 NaHCO<sub>3</sub>(10 mL)로 퀴칭시켰다. 수성 상을 EtOAc(30 mL × 3)로 추출하였다. 합한 유기 상을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 위에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 갈색 오일을 수득하고 이를 실리카 겔(5%, EtOAc/헥산) 상에서 섬광 크로마토그래피에 적용시켰다. 적절한 분획의 수집으로 2-클로로-5-(4-(디플루오로메톡시)페닐)옥사졸을 백색 고체(1.78 g, 90% 수율)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.55 (t, J = 72 Hz, 1H, F에 의해 분할됨). MS m/z = 246.0 [M + H]<sup>+</sup>.

[0746] NH<sub>4</sub>OH(28 내지 30% NH<sub>3</sub> 기본 수용액, 10 mL)을 THF(1.5 mL) 중 2-클로로-5-(4-(디플루오로메톡시)페닐)옥사졸(1.2 g, 4.89 mmol)의 용액에 실온에서 가하였다. 수득되는 반응 혼합물을 극초단파 하에서 1시간 동안 90°C에서 조사하였다. 고체를 여과하고 DCM(5 mL × 2)으로 세척하여, 5-(4-(디플루오로메톡시)페닐)옥사졸-2-아민을 백색 고체(1.05 g, 95% 수율)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.20 (t, J = 72 Hz, 1H, F에 의해 분할됨), 6.86 (s, 2H). MS m/z = 227.1 [M + H]<sup>+</sup>.

[0747] 1,4-디옥산(10 mL) 중 5-(4-(디플루오로메톡시)페닐)옥사졸-2-아민(200 mg, 0.88 mmol), 5-브로모피콜리노이트

릴(178 mg, 0.97 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(430 mg, 1.32 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(40 mg, 0.044 mmol), 및 크산트포스( 51 mg, 0.088 mmol)의 탈기된 용액을 5시간 동안 110°C에서 교반하였다. 휘발성 용매를 진공 속에서 제거하였다. 잔사를 EtOAc와 H<sub>2</sub>O 사이에 분배하였다. 수성 상을 EtOAc(20 mL × 3)로 추출하였다. 합한 유기 상을 MgSO<sub>4</sub> 위에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 황색 잔사를 실리카 겔(5% 내지 50%, EtOAc/DCM) 상에서 섬광 크로마토그래피에 적용시켰다. 적절한 분획의 수집으로 5-((5-(4-(디플루오로메톡시)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피콜리노니트릴을 백색 고체(0.26 g, 89% 수율)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.29 (s, 1H), 8.83 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 74 Hz, 1 H, F에 의해 분할됨). MS m/z = 329.1 [M + H]<sup>+</sup>.

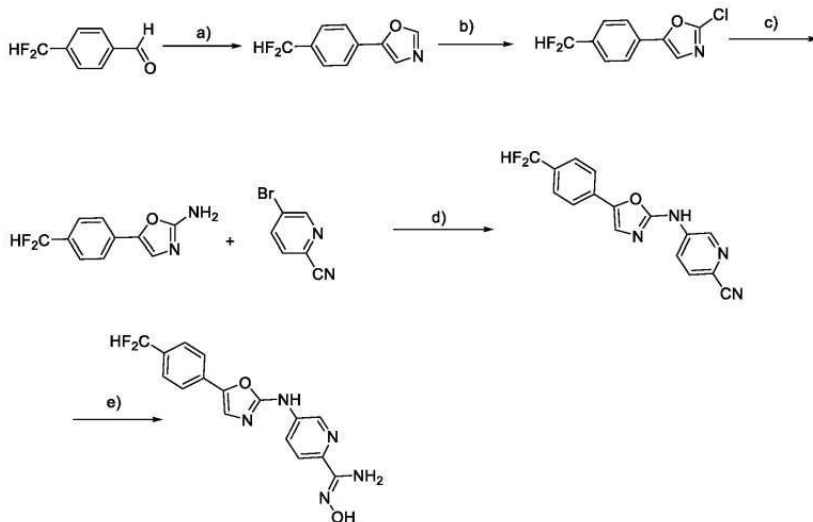


[0748]

[0749] Et<sub>3</sub>N(0.81 mL, 5.85 mmol) 및 NH<sub>2</sub>OH.HCl(406 mg, 5.85 mmol)을 EtOH(10 mL) 중 5-((5-(4-(디플루오로메톡시)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피콜리노니트릴(240 mg, 0.73 mmol)의 용액에 실온에서 가하였다. 반응 혼합물을 환류에서 밤새 교반하였다. 휘발성 용매를 제거하고 조 물질을 제조 HPLC를 사용하여 정제함으로써 5-((5-(4-(디플루오로메톡시)페닐)옥사졸-2-일)아미노)-N'-하이드록시 피콜린이미드아미드를 담황색 고체(0.022 g, 8.3% 수율)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.15 (s, 1H), 10.79 (brs, 1H), 8.87 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.30 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 74 Hz, 1 H, F에 의해 분할됨). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 150.0, 143.8, 138.8, 138.0, 124.8, 124.6, 123.0, 122.5, 119.5, 116.3. LCMS R<sub>f</sub> (min) = 2.54, MS m/z = 362.1 [M + H]<sup>+</sup>. HRMS (ESI) C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup> [M + H]<sup>+</sup>에 대한 계산치: 362.1065, 실측치: 362.1045.

[0750]

52. 5-((5-(4-(디플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)-N'-하이드록시피콜린이미드아미드 (반응식 49)



[0751]

[0752] **반응식 49:** a) TosMIC, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, 환류, 5시간; b) i. LiHMDS, THF, -78 °C 0.5시간; ii. C<sub>2</sub>Cl<sub>6</sub>, -78°C 내지 실온, 밤새; c) NH<sub>4</sub>OH (aq.), THF, 극초단파, 90°C, 1시간; d) Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, 크산트포스, 1,4-디옥산, 110 °C, 5시간; e) NH<sub>2</sub>OH.HCl, Et<sub>3</sub>N, EtOH, 환류, 밤새; f) TFA, Et<sub>3</sub>SiH, 실온, 4시간.

[0753]

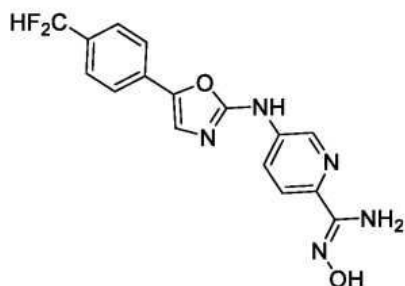
4-(디플루오로메틸)벤즈알데하이드(1.38 g, 8.84 mmol) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.47 g, 10.6 mmol)를 MeOH(20 mL) 중 TosMIC(1.90 g, 9.72 mmol)의 용액에 실온에서 가하였다. 이후에, 수득되는 혼합물을 5시간 동안 질소 하에 환

류시킨 후 감압하에 농축시켰다. 잔사를 Et<sub>2</sub>O와 H<sub>2</sub>O 사이에 분배하였다. 수성 상을 Et<sub>2</sub>O(30 mL × 2)로 추출하고, 합한 유기 상을 MgSO<sub>4</sub> 위에서 건조시키고, 여과하고 농축시켜 담황색 오일을 취득하고, 이를 실리카 겔(3% 내지 20%, EtOAc/헥산) 상에서 섬광 크로마토그래피에 적용시켰다. 적절한 분획의 수집으로 5-(4-(디플루오로메틸)페닐)옥사졸을 백색 고체로서 취득하였다. (1.40 g, 81% 수율). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ) δ 7.94 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.42 (s, 1H), 6.66 (t, J = 56 Hz, 1 H, F에 의해 분할됨). MS m/z = 196.0 [M + H]<sup>+</sup>.

[0754] LiHMDS(THF 중 1.0 M, 4.22 mL, 4.22 mmol)를 무수 THF(10 mL) 중 5-(4-(디플루오로메틸)페닐)옥사졸(0.75 g, 3.84 mmol)의 용액에 -78℃에서 질소 대기 하에 가하였다. 추가로 0.5시간 후, THF(5 mL) 중 C<sub>2</sub>Cl<sub>6</sub>(1.36 g, 5.76 mmol)의 용액을 처리하였다. 취득되는 반응 혼합물을 -78℃에서 다른 2시간 동안 교반하고 실온까지 14시간에 걸쳐 가온되도록 하였다. 반응물을 포화된 NaHCO<sub>3</sub>(10 mL)로 킁칭시켰다. 수성 상을 EtOAc(30 mL × 2)로 추출하였다. 합한 유기 상을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 위에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 갈색 오일을 취득하고 이를 실리카 겔(2% 내지 10%, EtOAc/헥산) 상에서 섬광 크로마토그래피에 적용시켰다. 적절한 분획의 수집으로 2-클로로-5-(4-(디플루오로메틸)페닐)옥사졸을 백색 고체(0.73 g, 83% 수율)로서 취득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.35 (s, 1H), 6.66 (t, J = 56 Hz, 1 H, F에 의해 분할됨). MS m/z = 230.0 [M + H]<sup>+</sup>.

[0755] NH<sub>4</sub>OH(28 내지 30% NH<sub>3</sub> 기본 수용액, 10 mL)를 THF(1.5 mL) 중 2-클로로-5-(4-(디플루오로메틸)페닐)옥사졸(0.75 g, 3.27 mmol)의 용액에 실온에서 가하였다. 취득되는 반응 혼합물을 극초단파 하에서 1시간 동안 90℃에서 조사하였다. 고체를 여과하고 DCM(5 mL × 2)으로 세척하여, 5-(4-(디플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-아민을 황색 고체(0.66 g, 96% 수율)로서 취득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.52-7.61 (m, 4H), 7.33 (s, 1H), 7.14-6.86 (m, 3H). MS m/z = 211.0 [M + H]<sup>+</sup>.

[0756] 1,4-디옥산(10 mL) 중 5-(4-(디플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-아민(152 mg, 0.72 mmol), 5-브로모피콜리노니트릴(199 mg, 1.08 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(469 mg, 1.44 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(53 mg, 0.058 mmol), 및 크산트포스(42 mg, 0.072 mmol)의 탈기된 용액을 5시간 동안 110℃에서 교반하였다. 휘발성 용매를 진공 하에 제거하였다. 잔사를 EtOAc와 H<sub>2</sub>O 사이에 분배하였다. 수성 상을 EtOAc(20 mL × 3)로 추출하였다. 합한 유기 상을 MgSO<sub>4</sub> 위에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 회색 잔사를 취득하고 이를 EtOAc/DCM(5% 내지 50%)를 사용하여 섬광 크로마토그래피에 적용시켰다. 적절한 분획의 수집으로 5-((5-(4-(디플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피콜리노니트릴을 백색 고체(0.20 g, 90% 수율)로서 취득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.36 (s, 1H), 8.85 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 56 Hz, 1 H, F에 의해 분할됨). MS m/z = 313.1 [M + H]<sup>+</sup>.

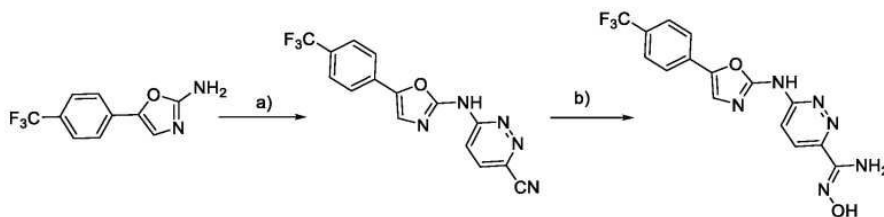


[0757]

[0758] Et<sub>3</sub>N(0.57 mL, 4.10 mmol) 및 NH<sub>2</sub>OH.HCl(284 mg, 4.10 mmol)을 EtOH(8 mL) 중 5-((5-(4-(디플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피콜리노니트릴(160 mg, 0.51 mmol)의 현탁액에 실온에서 가하였다. 반응 혼합물을 환류에서 밤새 교반하였다. 휘발성 용매를 제거하고 조 물질을 제조 HPLC를 사용하여 정제함으로써 5-((5-(4-(디플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)-N'-하이드록시피콜린이미드아미드를 갈색 고체(0.016 g, 9.1% 수율)로서

수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.19 (s, 1H), 10.70 (brs, 1H), 8.87 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.05 (t, J = 56 Hz, 1 H, F에 의해 분할됨). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 155.8, 143.9, 138.0, 132.9, 132.7, 132.5, 130.0, 126.6(4), 126.5(8), 126.5(2), 124.2, 123.3, 123.0, 122.4, 117.1, 114.8, 112.4. LCMS Rf (min) = 2.65, MS m/z = 346.1 [M + H]<sup>+</sup>. HRMS (ESI) C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>+ [M + H]<sup>+</sup>에 대한 계산치: 346.1116, 실측치: 346.1107.

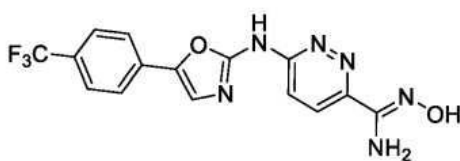
[0759] 53. N'-하이드록시-6-((5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피리다진-3-카복스이미드아미드 (반응식 50)



[0760]

[0761] 반응식 50: a) 6-클로로피리다진-3-카보니트릴, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, 크산트포스, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 1,4-디옥산, 100℃, 밤새; b) NH<sub>2</sub>OH.HCl, Et<sub>3</sub>N, EtOH, 환류, 밤새.

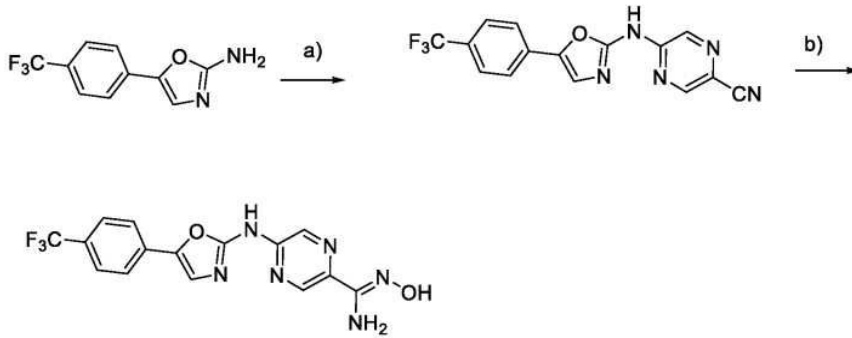
[0762] 재-밀봉가능한 슐렌크 튜브에 1,4-디옥산(8 mL) 중 Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(0.05 equiv) 크산트포스(0.1 equiv), 6-클로로피리다진-3-카보니트릴(1.1 equiv), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.3 equiv) 및 5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-아민(중간체 D)(0.2 g, 0.88 mmol)을 충전시켰다. 혼합물을 탈기하고 3회 주기의 배기-N<sub>2</sub>로 역충전에 조심스럽게 적용시키고 100℃에서 밤새 가열하였다. 완료 후, 혼합물을 냉각시키고 용매를 증발시켜 조 물질을 수득하고, 이를 칼륨 크산토게네이트(10 mL)의 5% 수용액과 함께 교반하고, 여과하고, 물(2 x 10 mL), MeOH(3 x 5 mL) 및 Et<sub>2</sub>O(3 x 5 mL)로 세척하여 순수한 생성물을 황색 고체(210 mg, 72.3%)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.44 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.82 (s, 5H). LCMS Rf (min) = 3.604. MS m/z = 332.1 [M + H]<sup>+</sup>.



[0763]

[0764] 6-((5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피리다진-3-카보니트릴(0.15 g)을 EtOH(15 mL) 속에 현탁시킨 다음 NH<sub>2</sub>OH.HCl(8.0 equiv) 및 Et<sub>3</sub>N(8 equiv)을 첨가하였다. 수득되는 혼합물을 밤새 환류시켰다. 완료 후, 혼합물을 냉각시키고 고체를 여과하고, 물(2 x 10 mL), MeOH(3 x 5 mL) 및 Et<sub>2</sub>O(2 x 5 mL)로 세척하여 순수한 생성물을 베이지색 고체(90 mg, 54.6%)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.98 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.82 (s, 5H), 5.97 (s, 2H). LCMS Rf (min) = 3.463. HRMS (ESI) C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup> [M+ H]<sup>+</sup>에 대한 계산치: 365.0968, 실측치: 365.0975.

[0765] 54. N'-하이드록시-5-((5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피리다진-2-카복스이미드아미드 (반응식 51)



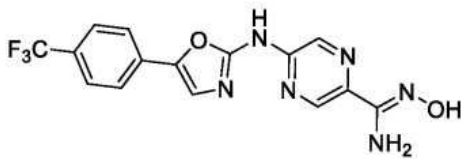
[0766]

[0767]

**반응식 51:** a) 5-브로모피라진-2-카보니트릴, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, 크산트포스, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 1,4-디옥산, 100°C, 밤새; b) HONH<sub>2</sub> · HCl, Et<sub>3</sub>N, EtOH, 환류, 밤새.

[0768]

재-밀봉가능한 슐렌크 튜브에 1,4-디옥산 중 Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(0.05 equiv), 크산트포스(0.1 equiv), 5-브로모피라진-2-카보니트릴(1.1 equiv), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.3 equiv) 및 5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-아민(**중간체 D**)(0.2 g, 0.877 mmol)을 충전시켰다. 혼합물을 3회 주기의 배기-N<sub>2</sub>로 역-충전에 조심스럽게 적용시키고 100°C에서 밤새 가열하였다. 완료 후, 혼합물을 냉각시키고 용매를 증발시켜 조물질을 획득하고, 이를 칼럼 크산토게네이트(10 mL)의 5% 수용액과 함께 5분 동안 교반하고, 여과하고 물(3 x 10 mL), MeOH(3 x 5 mL) 및 Et<sub>2</sub>O(2 x 5 mL)로 세척하여 순수한 생성물을 황색 고체(200 mg, 69%)로서 획득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.24 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.83 (m, 4H). LCMS Rf (min) = 3.551, MS m/z = 332.0 [M + H]<sup>+</sup>.



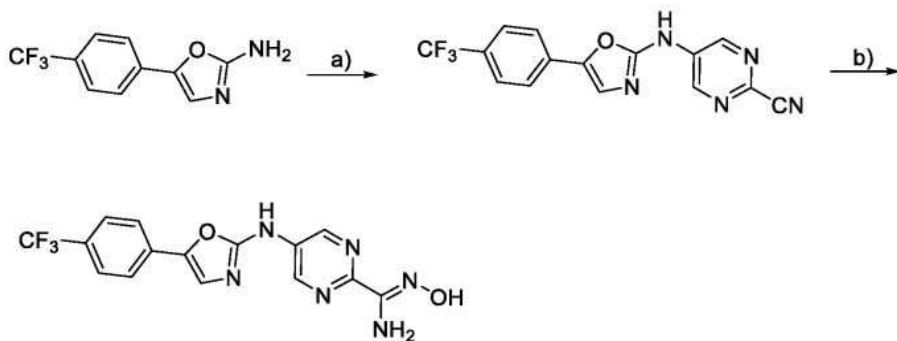
[0769]

[0770]

5-((5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피라진-2-카보니트릴(0.15 g)을 EtOH(15 mL) 속에 현탁시킨 다음 NH<sub>2</sub>OH.HCl(8.0 equiv) 및 Et<sub>3</sub>N(8.0 equiv)를 첨가하였다. 획득되는 혼합물을 밤새 환류시켰다. 완료 후, 혼합물을 냉각시키고 고체를 여과하고, 물(2 x 10 mL), MeOH(3 x 5 mL), 1,4-디옥산:Et<sub>2</sub>O(1:1, 3 x 5mL), 및 Et<sub>2</sub>O(2 x 5 mL)로 세척하여 N'-하이드록시-5-((5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피라진-2-카복스이미드아미드를 베이지색 고체(70 mg, 42%)로서 획득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.59 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.82 (br s, 5H), 5.85 (s, 2H). LCMS Rf (min) = 3.697. HRMS (ESI) C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup> [M+ H]<sup>+</sup>에 대한 계산치: 365.0968, 실측치: 365.0984.

[0771]

**55. N'-하이드록시-5-((5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피리미딘-2-카복스이미드아미드 (반응식 52)**



[0772]

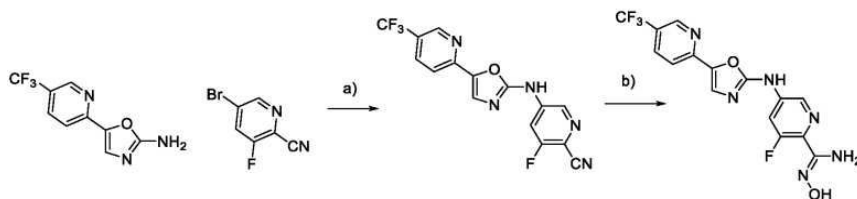
[0773] **반응식 52:** a) 5-브로모피리미딘-2-카보니트릴, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, 크산트포스, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 1,4-디옥산, 100℃, 밤새; b) HONH<sub>2</sub>·HCl, Et<sub>3</sub>N, EtOH, 환류, 밤새.

[0774] 제-밀봉가능한 슐렌크 튜브에 1,4-디옥산(8 mL) 중 Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(0.05 equiv), 크산트포스(0.1 equiv), 5-브로모피리미딘-2-카보니트릴(1.1 equiv), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.3 equiv) 및 5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-아민(**중간체 D**)(0.2 g, 0.877 mmol)를 충전시켰다. 혼합물을 탈기하고 3회 주기의 배기-N<sub>2</sub>로 역충전에 적용시키고 100℃에서 밤새 가열하였다. 완료 후, 혼합물을 냉각시키고 용매를 증발시켜 조물질을 획득하고, 이를 칼럼 크산토게네이트(10 mL)의 5% 수용액을 5분 동안 교반하고, 여과하고, 물(3 x 10 mL), MeOH(3 x 5 mL) 및 Et<sub>2</sub>O(2 x 5 mL)로 세척하여 5-((5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피리미딘-2-카보니트릴을 베이지색 고체(200 mg, 69%)로서 획득하였다. 화합물을 자체로서 임의의 추가의 정제없이 사용하였다.

[0775]

[0776] 5-((5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피리미딘-2-카보니트릴(0.11 g)을 EtOH(10 mL) 속에 현탁시킨 다음 NH<sub>2</sub>OH·HCl(8.0 equiv) 및 Et<sub>3</sub>N(8.0 equiv)을 가하였다. 획득되는 혼합물을 밤새 환류시켰다. 완료 후, 혼합물을 냉각시키고 고체를 여과하고, 물(2 x 10 mL), MeOH(2 x 5 mL), 1,4-디옥산:Et<sub>2</sub>O(1:1, 3 x 5mL) 및 Et<sub>2</sub>O(2 x 5 mL)로 세척하여 N'-하이드록시-5-((5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피리미딘-2-카복스이미드아미드를 베이지색 고체(50 mg, 41.3%)로서 획득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.28 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.80 (s, 2H), 7.82 (m, 5H), 6.01 (s, 2H). LCMS Rf (min) = 3.597. HRMS (ESI) C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup> [M+ H]<sup>+</sup>에 대한 계산치: 365.0968, 실측치: 365.0982.

[0777] **56. 3-플루오로-N'-하이드록시-5-((5-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥사졸-2-일)아미노)피콜린이미드아미드 (반응식 53)**

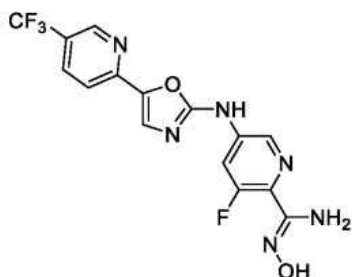


[0778]

[0779] **반응식 53:** a) Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, 크산트포스, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 1,4-디옥산, 110℃, 18시간; b) NH<sub>2</sub>OH·HCl, Et<sub>3</sub>N, EtOH, 환류, 18시간.

[0780] **중간체 K**(5-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥사졸-2-아민)(0.2 g, 0.872 mmol)를 5-브로모-3-플루오로피콜

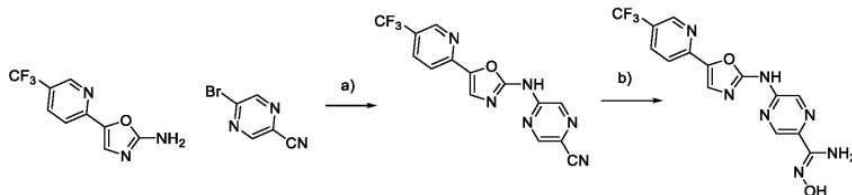
리노니트릴(0.175 g, 0.872 mmol)과 **일반적인 과정 4 방법 1**에 따라서 반응시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 상에서 DCM 및 EtOAc(0 내지 30%)의 혼합물을 용출제로서 사용하여 목적인 3-플루오로-5-((5-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥사졸-2-일)아미노)피콜리노니트릴을 73.16% 수율(0.223 g)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.99 (br s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.35 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.3 Hz, 1H). LCMS R<sub>f</sub> (min) = 3.351, MS m/z = 350.1 [M + H]<sup>+</sup>.



[0781]

[0782] 3-플루오로-5-((5-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥사졸-2-일)아미노)피콜리노니트릴(0.21 g, 0.6 mmol)을 amidoxim 형성에 EtOH 속에서 **일반적인 과정 1 방법 2**에 따라 적용시켜 3-플루오로-N'-하이드록시-5-((5-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥사졸-2-일)아미노)피콜린이미드아미드(91.8%, 211 mg)를 물로 여과한 다음, EtOH, 및 Et<sub>2</sub>O로 세척한 후 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.95 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.27 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.14 (dd, J = 13.1, 1.8 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.76 (s, 2H). LCMS R<sub>f</sub> (min) = 3.027, MS m/z = 383.1 [M + H]<sup>+</sup>. HRMS (ESI) C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>F<sub>4</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup> [M + H]<sup>+</sup>에 대한 계산치: 383.0874, 실측치: 383.0871.

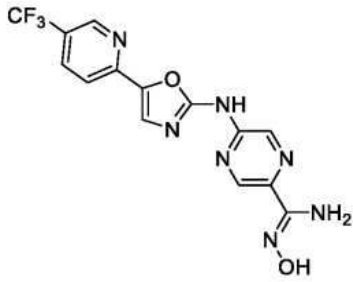
[0783] 57. N'-하이드록시-5-((5-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥사졸-2-일)아미노)피라진-2-카복시이미드아미드 (반응식 54)



[0784]

[0785] **반응식 54**: a) Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, 크산트포스, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 1,4-디옥산, 110°C, 18시간; b) NH<sub>2</sub>OH.HCl, Et<sub>3</sub>N, EtOH, 환류, 18시간.

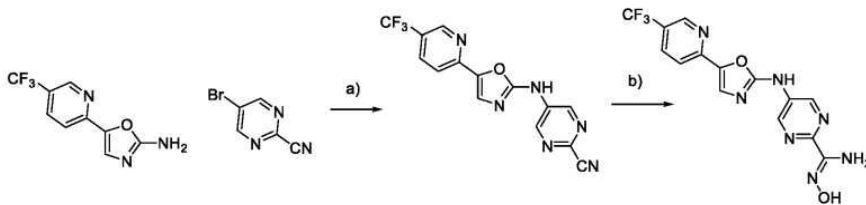
[0786] **중간체 K**(5-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥사졸-2-아민)(0.156 g, 0.68 mmol)를 5-브로모피라진-2-카보니트릴(0.125 g, 0.68 mmol)과 **일반적인 과정 4 방법 1**에 따라서 반응시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 상에서 DCM 및 EtOAc(0 내지 70%)의 혼합물을 용출제로서 사용하여 정제함으로써 목적인 5-((5-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥사졸-2-일)아미노)피라진-2-카보니트릴을 32.34% 수율(0.073 g)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.36 (br s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.88 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.28 (dd, J = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H). LCMS R<sub>f</sub> (min) = 2.961, MS m/z = 333.0 [M + H]<sup>+</sup>.



[0787]

[0788] 5-((5-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥사졸-2-일)아미노)피라진-2-카보니트릴(0.06 g, 0.180 mmol)을 EtOH 중 amidoxim 형성 일반적인 과정 1 방법 2에 따라 적용시켜 N'-하이드록시-5-((5-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥사졸-2-일)아미노)피라진-2-카복시이미드아미드(77.3%, 51 mg)를 after 물로 여과하고, 물, EtOH, 및 Et<sub>2</sub>O로 세척한 후 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.75 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.29 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.86 (s, 2H). LCMS R<sub>f</sub> (min) = 2.936, MS m/z = 366.1 [M + H]<sup>+</sup>. HRMS (ESI) C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup> [M + H]<sup>+</sup>에 대한 계산치: 366.0921, 실측치: 366.0932.

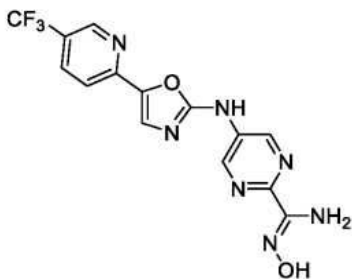
[0789] 58. N'-하이드록시-5-((5-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥사졸-2-일)아미노)피리미딘-2-카복시이미드아미드 (반응식 55)



[0790]

[0791] 반응식 55: a) Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, 크산트포스, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 1,4-디옥산, 110°C, 18시간; b) NH<sub>2</sub>OH.HCl, Et<sub>3</sub>N, EtOH, 환류, 18시간.

[0792] 중간체 K(5-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥사졸-2-아민)(0.156 g, 0.68 mmol)를 5-브로모피리미딘-2-카보니트릴(0.125 g, 0.68 mmol)과 일반적인 과정 4 방법 1에 따라서 반응시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 상에서 DCM 및 EtOAc(0 to 30%)의 혼합물을 용출제로서 사용하여 정제함으로써 목적한 5-((5-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥사졸-2-일)아미노)피리미딘-2-카보니트릴을 25.25% 수율(0.057 g)로 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.17 (s, 2H), 8.96 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.28 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H). LCMS R<sub>f</sub> (min) = 3.072, MS m/z = 333.1 [M + H]<sup>+</sup>.

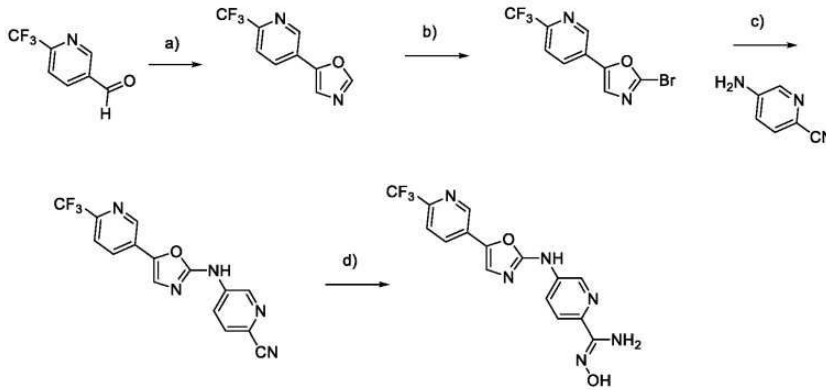


[0793]

[0794] 5-((5-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥사졸-2-일)아미노)피리미딘-2-카보니트릴(0.051 g, 0.153 mmol)을 EtOH 중 amidoxim 형성에 일반적인 과정 1 방법 2에 따라서 적용시켜 N'-하이드록시-5-((5-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥사졸-2-일)아미노)피리미딘-2-카복시이미드아미드(85.1%, 47.7 mg)을 제조 HPLC를 사용한 정제 후 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.70 (br s, 1H), 11.04 - 10.92 (br s, 1H), 9.20 (s,

2H), 8.97 - 8.94 (m, 1H), 8.29 (dd,  $J = 8.7, 2.1$  Hz, 1H), 8.24 - 8.18 (br s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.83 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H). LCMS  $R_f$  (min) = 2.779, MS  $m/z = 366.1$  [M + H]<sup>+</sup>. HRMS (ESI)  $C_{14}H_{11}F_3N_7O_2$  [M + H]<sup>+</sup>에 대한 계산치: 366.0921, 실측치: 366.0921.

[0795] 59. N'-하이드록시-5-((5-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)옥사졸-2-일)아미노)피콜린이미드아미드 (반응식 56)



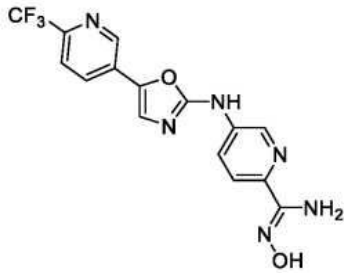
[0796]

[0797] **반응식 56:** a) TosMIC,  $K_2CO_3$ , MeOH, 환류, 5시간; b)  $BrCF_2CF_2Br$ ,  $t-BuOLi$ , DMF/m-크실렌, 60°C, 3시간; c) a)  $Pd_2(dba)_3$ , 크산트포스,  $Cs_2CO_3$ , 1,4-디옥산, 110°C, 18시간; b)  $NH_2-OH.HCl$ ,  $Et_3N$ , EtOH, 환류, 18시간.

[0798] 6-(트리플루오로메틸)니코틴알데하이드(1.2 g, 6.85 mmol)을 MeOH(20 mL) 속에서 TosMIC(1.54 g, 7.88 mmol) 및  $K_2CO_3$ (1.14 g, 8.22 mmol)와 **일반적인 과정 14**에 따라서 반응시켜 5-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)옥사졸을 89% 수율(1.31 g)로 백색 고체로서 취득하였다.  $^1H$  NMR (401 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9.01 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 8.10 (dd,  $J = 8.2, 1.6$  Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.57 (s, 1H). LCMS  $R_f$  (min) = 2.622, MS  $m/z = 215.1$  [M + H]<sup>+</sup>.

[0799] 5-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)옥사졸(1.04 g, 4.86 mmol)을 DMF/m-크실렌(5/5 mL) 중  $BrCF_2CF_2Br$ (0.93 mL, 7.77 mmol) 및  $t-BuOLi$ (0.622 g, 7.77 mmol)와 60°C에서 3시간 동안 **일반적인 과정 15 방법 2**에 따라 반응시켜 2-브로모-5-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)옥사졸(0.678 g, 48%)을 황색 고체로서 취득하였다.  $^1H$  NMR (401 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.95 (s, 1H), 8.06 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.75 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.52 (s, 1H). LCMS  $R_f$  (min) = 3.338, MS  $m/z = 295.0$  [M + H]<sup>+</sup>.

[0800] 2-브로모-5-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)옥사졸(0.12 g, 0.68 mmol)을 5-아미노피콜리노니트릴(0.405 g, 3.4 mmol)과 **일반적인 과정 4 방법 1**에 따라서 반응시켰다. 조 생성물을 제조 HPLC로 정제하여 5-((5-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)옥사졸-2-일)아미노)피콜리노니트릴을 50.1% 수율(0.113 g)로 취득하였다.  $^1H$  NMR (401 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  11.67 - 11.30 (br s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.83 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 8.32 (dd,  $J = 8.7, 2.6$  Hz, 1H), 8.20 (m, 1H), 7.97 (m, 2H), 7.93 (s, 1H). LCMS  $R_f$  (min) = 3.449, MS  $m/z = 332.1$  [M + H]<sup>+</sup>.



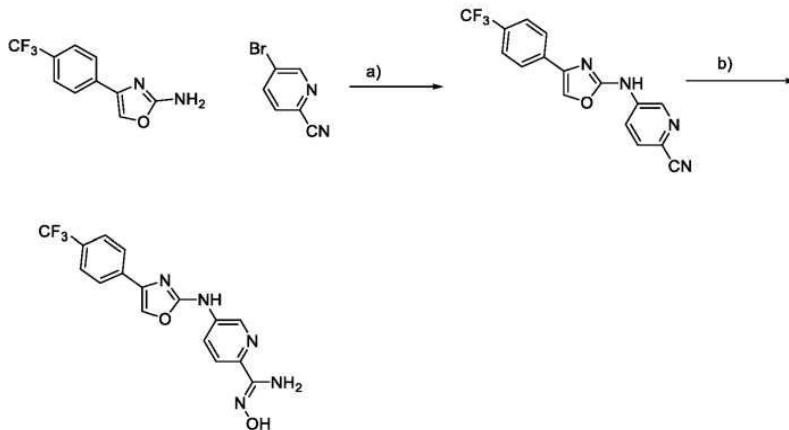
[0801]

[0802]

5-((5-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)옥사졸-2-일)아미노)피콜리노니트릴(0.1 g, 0.301 mmol)을 아미드옥심 형성에 **일반적인 과정 1 방법 2**에 따라서 적용시켜 N'-하이드록시-5-((5-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)옥사졸-2-일)아미노)피콜린이미드아미드(85.24%, 123 mg, TFA 염으로서 처리됨)를 제조 HPLC를 통한 정제 후 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (401 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.40 (s, 1H), 10.89 (br s, 1H), 9.02 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.89 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 8.21 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, DMSO)  $\delta$  158.79, 158.46, 157.06, 154.68, 144.84, 144.66, 144.50, 141.46, 138.88, 138.78, 131.66, 127.47, 127.42, 126.19, 123.90, 123.47, 123.21, 121.67, 120.76. LCMS  $R_f$  (min) = 2.849, MS  $m/z$  = 365.1  $[\text{M} + \text{H}]^+$ . HRMS (ESI)  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_2^+$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ 에 대한 계산치: 365.0968, 실측치: 365.0973.

[0803]

60. N'-하이드록시-5-((4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피콜린이미드아미드 (반응식 57)



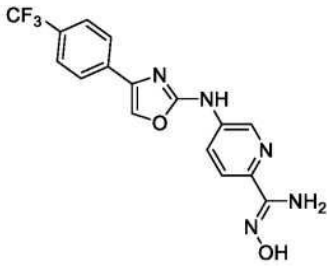
[0804]

[0805]

**반응식 57:** a)  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ , 크산트포스,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , 1,4-디옥산, 110°C, 18시간; b)  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , MeOH, 환류, 18시간.

[0806]

**중간체 E**(4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-아민)(0.935 g, 4.1 mmol)을 5-브로모피콜리노니트릴(0.75 g, 4.1 mmol)과 **일반적인 과정 4 방법 1**에 따라서 적용하였다. 조 생성물을 실리카 겔 상에서 DCM 및 EtOAc(0 내지 20%)의 혼합물을 용출제로서 사용하여 적용함으로써 목적한 5-((4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피콜리노니트릴을 13.2% 수율(0.179 g)로서 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (401 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.22 (s, 1H), 8.87 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.42 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 8.04 - 7.94 (m, 3H), 7.79 (d, J = 8.3 Hz, 2H). LCMS  $R_f$  (min) = 3.542, MS  $m/z$  = 331.0  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .



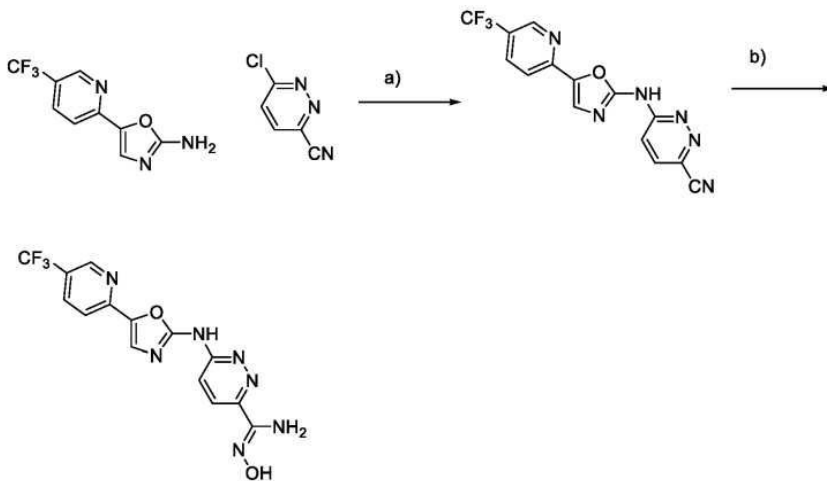
[0807]

[0808]

5-((4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피롤리노니트릴(0.153 g, 0.463 mmol)을 MeOH 중에서 아미드옥심 형성에 일반적인 과정 1 방법 2에 따라 적용시켜 N'-하이드록시-5-((4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피롤린이미드아미드(77.96%, 디옥산의 0.5 몰 당량에 고정됨, 147 mg)를 물로 여과하고, 물 및 Et<sub>2</sub>O로 세척한 후 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.73 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 8.91 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.17 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.87 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.91 (s, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 156.86, 150.14, 143.13, 138.33, 137.14, 136.94, 135.66, 130.95, 128.43, 128.11, 126.18, 126.14, 126.10, 125.96, 124.20, 123.42, 120.32. LCMS R<sub>f</sub> (min) = 3.163, MS m/z = 364.1 [M + H]<sup>+</sup>. HRMS (ESI) C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup> [M + H]<sup>+</sup>에 대한 계산치: 364.1016, 실측치: 364.1019.

[0809]

61. 6-((5-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥사졸-2-일)아미노)피리다진-3-카보니트릴 (반응식 58)



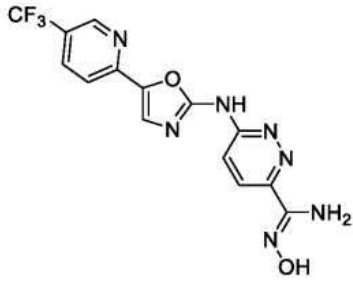
[0810]

[0811]

**반응식 58:** a) Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, 크산트포스, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 1,4-디옥산, 110°C, 18시간; b) NH<sub>2</sub>OH.HCl, Et<sub>3</sub>N, MeOH, 환류, 18시간.

[0812]

중간체 K(5-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥사졸-2-아민)(0.197 g, 0.86 mmol)을 6-클로로피리다진-3-카보니트릴(0.12 g, 0.86 mmol)과 **일반적인 과정 4 방법 1**에 따라서 반응시켰다. 완료시, 휘발성 용매를 진공 속에서 제거하고, 고체 잔사를 물로 연마하고, 여과하고, 물로 잘 세척하였다. 수득되는 조 생성물을 Et<sub>2</sub>O 및 DCM로 모든 촉매 및 리간드가 제거될 때까지 세척하여, 목적한 6-((5-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥사졸-2-일)아미노)피리다진-3-카보니트릴을 79.4% 수율(0.227 g)로 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.96 (s, 1H), 8.47 (m, 1H), 8.29 (m, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.42 (m, 1H). LCMS R<sub>f</sub> (min) = 3.361, MS m/z = 333.1 [M + H]<sup>+</sup>.



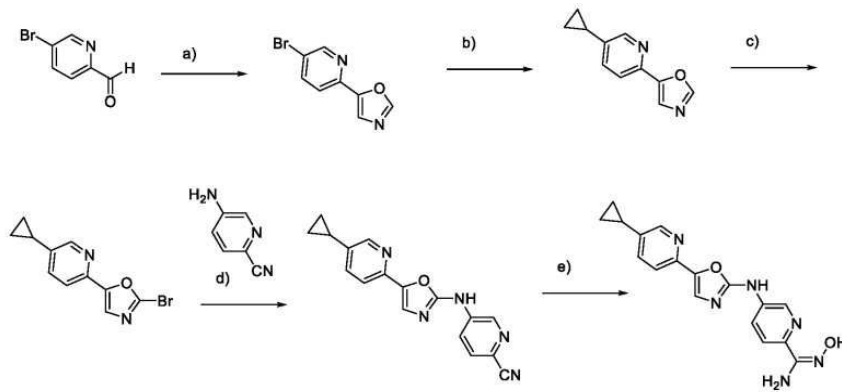
[0813]

[0814]

6-((5-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥사졸-2-일)아미노)피리다진-3-카보니트릴(0.207 g, 0.623 mmol)을 MeOH 중 아미드옥심 형성에 **일반적인 과정 1 방법 2**에 따라 적용시켜 N'-하이드록시-6-((5-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥사졸-2-일)아미노)피리다진-3-카복스이미드아미드(87%, 198 mg)를 물로 여과하고, 물 및 Et<sub>2</sub>O 로 세척함을 통해 단리한 후 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.20 - 11.90 (br s, 1H), 10.18 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.28 (s, 2H), 8.06 - 7.71 (m, 3H), 6.00 (s, 2H). LCMS R<sub>f</sub> (min) = 3.248, MS m/z = 366.0 [M + H]<sup>+</sup>. HRMS (ESI) C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup> [M + H]<sup>+</sup>에 대한 계산치: 366.0921, 실측치: 366.091.

[0815]

62. 5-((5-(5-사이클로프로필피리딘-2-일)옥사졸-2-일)아미노)-N'-하이드록시피롤린이미드아미드 (반응식 59)



[0816]

[0817]

**반응식 59:** a) TosMIC, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, 환류, 5시간; b) 사이클로프로필보론산, Pd(OAc)<sub>2</sub>, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, Pd(OAc)<sub>2</sub>, 톨루엔/H<sub>2</sub>O, 100°C, 16시간; c) BrCF<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>Br, *t*-BuOLi, DMF/*m*-크실렌, 60°C, 3시간; d) Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, 크산트포스, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 1,4-디옥산, 110°C, 18시간; e) NH<sub>2</sub>OH.HCl, Et<sub>3</sub>N, MeOH, 환류, 18시간.

[0818]

5-브로모피롤린알데하이드(3.53 g, 18.89 mmol)를 TosMIC(4.26 g, 21.82 mmol) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(3.15 g, 22.78 mmol)와 **일반적인 과정 14**에 따라 MeOH(40 mL) 속에서 반응시켜 5-(5-브로모피리딘-2-일)옥사졸(3.84 g, 90%)을 담황색 고체로서 수득하였다.

[0819]

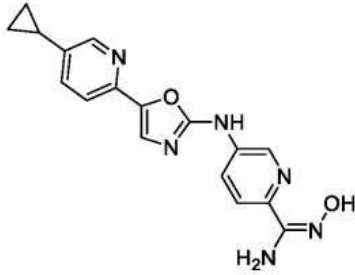
5-(5-브로모피리딘-2-일)옥사졸(2.0 g, 8.89 mmol)을 사이클로프로필보론산(0.99, 11.56 mmol)과 **일반적인 과정 12 방법 1**에 따라서 톨루엔/H<sub>2</sub>O(50/5 mL) 속에서 커플링시켜 5-(5-사이클로프로필피리딘-2-일)옥사졸(1.42 g, 86%)을 백색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.39 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.30 (dd, *J* = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 1.88 (tt, *J* = 8.4, 5.0 Hz, 1H), 1.27-0.84 (m, 2H), 0.71 (dt, *J* = 6.6, 4.9 Hz, 2H). LCMS R<sub>f</sub> (min) = 3.329, MS m/z = 187.1 [M + H]<sup>+</sup>.

[0820]

5-(5-사이클로프로필피리딘-2-일)옥사졸(0.35 g, 1.88 mmol)을 2-브로모-5-(5-사이클로프로필피리딘-2-일)옥사졸로 **일반적인 과정 15 방법 2**(0.26 g, 52%)에 따라 적용하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.38 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J* = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 1.89 (tt, *J* = 8.5, 5.1 Hz, 1H), 1.04 (ddd, *J* = 8.4, 6.5, 4.8 Hz, 2H), 0.73 (dt, *J* = 6.6, 4.9 Hz, 2H). LCMS R<sub>f</sub> (min) =

3.354, MS  $m/z$  = 265.0 [M + H]<sup>+</sup>.

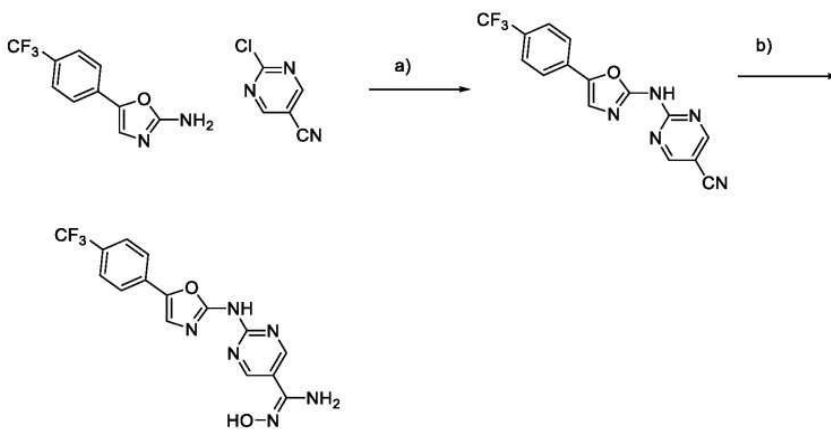
[0821] 2-브로모-5-(5-사이클로프로필피리딘-2-일)옥사졸(0.35 g, 1.32 mmol)을 5-아미노피콜리노니트릴(0.79 g, 6.6 mmol)과 일반적인 과정 4 방법 1에 따라 반응시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 상에서 DCM 및 EtOAc(0 내자 40%)의 혼합물을 용출제로서 사용하여 정제함으로써 목적인 5-((5-(5-사이클로프로필피리딘-2-일)옥사졸-2-일)아미노)피콜리노니트릴을 29.2% 수율(0.117 g)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.41 (s, 1H), 8.84 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.51 (s, 2H), 2.02 - 1.94 (m, 1H), 1.07 - 0.99 (m, 2H), 0.80 - 0.74 (m, 2H). LCMS R<sub>f</sub> (min) = 3.373, MS  $m/z$  = 304.1 [M + H]<sup>+</sup>.



[0822]

[0823] 5-((5-(5-사이클로프로필피리딘-2-일)옥사졸-2-일)아미노)피콜리노니트릴(0.105 g, 0.346 mmol)을 amidoxim 형성에 MeOH 속에서 일반적인 과정 1 방법 2에 따라서 적용시켜 5-((5-(5-사이클로프로필피리딘-2-일)옥사졸-2-일)아미노)-N'-하이드록시피콜린이미드아미드(91.0%, 106 mg)를 물로 여과하고, 물 및 Et<sub>2</sub>O로 세척한 후 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.88 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.13 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.50 (s, 2H), 5.78 (s, 2H), 1.97 (m, 1H), 1.01 (m, 2H), 0.76 (m, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO) δ 156.67, 149.86, 148.24, 144.94, 144.51, 143.39, 138.27, 137.14, 136.75, 133.51, 125.28, 124.19, 120.18, 117.99, 13.11, 9.89. LCMS R<sub>f</sub> (min) = 2.238, MS  $m/z$  = 337.1 [M + H]<sup>+</sup>. HRMS (ESI) C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup> [M + H]<sup>+</sup>에 대한 계산치: 337.1408, 실측치: 337.1404.

[0824] 63. N'-하이드록시-2-((5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피리미딘-5-카복시이미드아미드 (반응식 60)

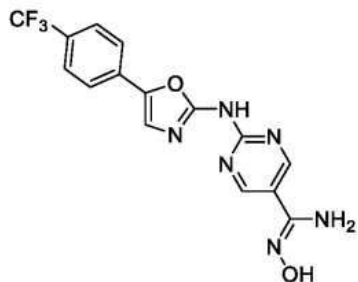


[0825]

[0826] 반응식 60: a) Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, 크산트포스, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 1,4-디옥산, 110°C, 18시간; b) NH<sub>2</sub>OH.HCl, Et<sub>3</sub>N, MeOH, 환류, 18시간.

[0827] 중간체 D (5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-아민)(0.229 g, 1 mmol)을 2-클로로피리미딘-5-카보니트릴(0.14 g, 1 mmol)과 일반적인 과정 4 방법 1에 따라서 반응시켰다. 완료시, 휘발성 용매를 진공 속에서 제거하고, 고체 잔사를 물로 연마하고, 여과하고 물로 잘 세척하였다. 수득되는 조 생성물을 Et<sub>2</sub>O 및 DCM으로 모든 촉매 및 리간드가 제거될 때까지 세척하여, 2-((5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피리미딘-5-카

보니트릴을 65.6% 수율(0.218 g)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO) δ 12.07 - 11.63 (br s, 1H), 8.93 (s, 2H), 7.82 (m, 4H), 7.79 (s, 1H). LCMS R<sub>f</sub> (min) = 2.842, MS m/z = 332.1 [M + H]<sup>+</sup>.



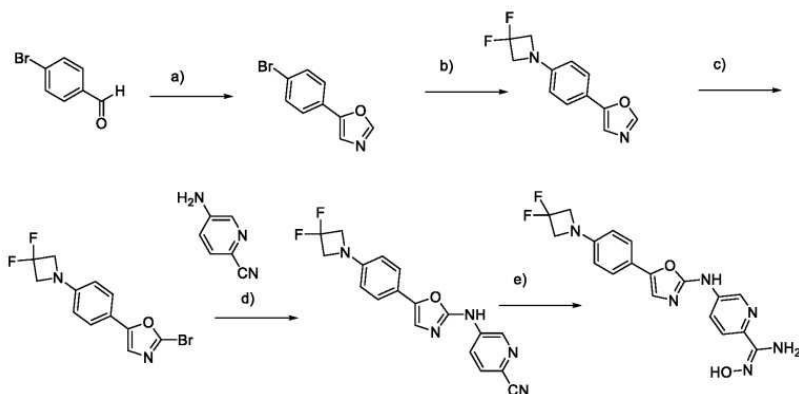
[0828]

[0829]

2-((5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피리미딘-5-카보니트릴(0.20 g, 0.603 mmol)을 amidrux 심 형성에 MeOH 속에서 **일반적인 과정 1 방법 2**에 따라 적용시켜 N'-하이드록시-2-((5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피리미딘-5-카복스이미드아미드(80.5%, 177 mg)를 물로 여과하고, 물 및 Et<sub>2</sub>O로 세척함을 통해 분리한 후 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.28 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 8.81 (s, 2H), 7.82 (s, 5H), 6.02 (s, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 158.85, 155.84, 155.28, 147.61, 131.97, 128.04, 127.72, 126.55, 126.51, 126.00, 125.67, 123.88, 123.30, 120.98. LCMS R<sub>f</sub> (min) = 3.415, MS m/z = 365.1 [M + H]<sup>+</sup>. HRMS (ESI) C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup> [M + H]<sup>+</sup>에 대한 계산치: 365.0968, 실측치: 365.0967.

[0830]

64. 5-((5-(4-(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)페닐)옥사졸-2-일)아미노)-N'-하이드록시피콜린이미드아미드 (반응식 61)



[0831]

[0832]

**반응식 61**: TosMIC, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, 환류, 5시간; b) 3,3-디플루오로아제티딘·HCl, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, 크산트포스, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 1,4-디옥산, 100°C, 16시간; c) BrCF<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>Br, *t*-BuOLi, DMF/*m*-크실렌, 60°C, 3시간; d) Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, 크산트포스, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 1,4-디옥산, 110°C, 18시간; e) NH<sub>2</sub>OH·HCl, Et<sub>3</sub>N, MeOH, 환류, 18시간.

[0833]

4-브로모벤즈알데하이드(5.0 g, 27.02 mmol)를 TosMIC(5.80 g, 29.73 mmol) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(4.48 g, 32.4 mmol)과 MeOH(80 mL) 속에서 **일반적인 과정 14**에 따라 반응시켜 5-(4-브로모페닐)옥사졸(5.26 g, 87%)을 백색 고체로서 수득하였다.

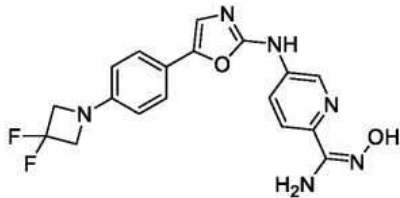
[0834]

5-(4-브로모페닐)옥사졸(1.0 g, 4.46 mmol)을 3,3-디플루오로아제티딘·HCl(0.694 g, 5.36 mmol)과, 1,4-디옥산(10 mL) 중 Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(0.327 g, 0.36 mmol), 크산트포스(0.232 g, 0.40 mmol) 및 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(4.36 g, 13.88 mmol)의 존재하에서 100°C에서 16시간 동안 **일반적인 과정 4 방법 1**에 따라 반응시켜 5-(4-(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)페닐)옥사졸(0.875 g, 83%)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.85 (s, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.20 (s, 1H), 6.53 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.27 (t, *J* = 11.7 Hz, 4H). LCMS R<sub>f</sub> (min) = 2.824,

MS  $m/z$  = 237.1  $[M + H]^+$ .

[0835] 5-(4-(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)페닐)옥사졸(0.80 g, 3.37 mmol)을  $BrCF_2CF_2Br$ (0.64 mL, 5.39 mmol) 및  $t-BuOLi$ (0.405 g, 5.06 mmol)와 DMF/ $m$ -크실렌 (10/10 mL) 속에서 60°C에서 3시간 동안 **일반적인 과정 15 방법 2**에 따라 반응시켜 2-브로모-5-(4-(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)페닐)옥사졸(0.50 g, 47%)을 황색 고체로서 수득하였다.  $^1H$  NMR (401 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.49 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 7.14 (s, 1H), 6.52 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 4.27 (t,  $J$  = 11.7 Hz, 4H). LCMS  $R_f$  (min) = 3.587. MS  $m/z$  = 314.9  $[M + H]^+$ .

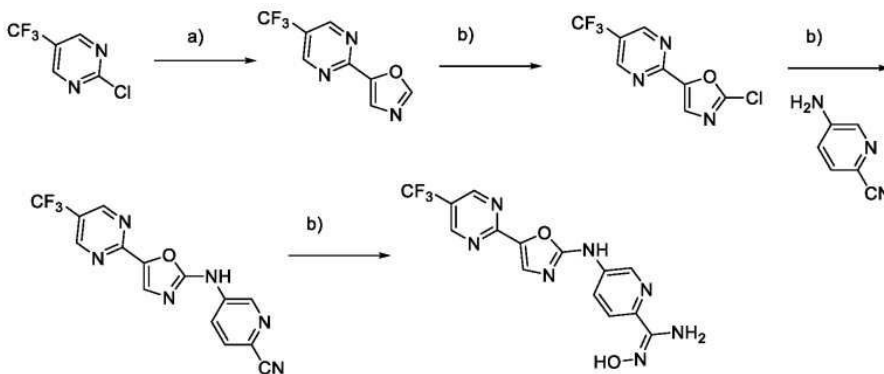
[0836] 2-브로모-5-(4-(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)페닐)옥사졸(0.28 g, 0.888 mmol)을 5-아미노피콜리노니트릴(0.53 g, 4.44 mmol)과 **일반적인 과정 4 방법 1**에 따라 반응시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 상에서 DCM 및 EtOAc(0 내지 30%)의 혼합물을 사용하여 정제한 다음 제조 HPLC로 정제하여 5-((5-(4-(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피콜리노니트릴을 18.15% 수율(0.057 g)로서 수득하였다.  $^1H$  NMR (401 MHz, DMSO)  $\delta$  11.16 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.30 (d,  $J$  = 6.3 Hz, 1H), 7.94 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 7.48 (d,  $J$  = 6.3 Hz, 2H), 7.33 (s, 1H), 6.63 (d,  $J$  = 6.3 Hz, 2H), 4.30 (t,  $J$  = 11.2 Hz, 4H). LCMS  $R_f$  (min) = 2.986, MS  $m/z$  = 354.1  $[M + H]^+$ .



[0837]

[0838] 5-((5-(4-(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피콜리노니트릴(0.055 g, 0.155 mmol)을 아미드옥심 형성에 MeOH 속에서 **일반적인 과정 1 방법 2**에 따라 적용시켜 5-((5-(4-(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)페닐)옥사졸-2-일)아미노)- $N'$ -하이드록시피콜린이미드아미드(76.5%, 46 mg)를 물로 여과하고, 물 및  $Et_2O$ 로 세척함을 통해 단리한 후 수득하였다.  $^1H$  NMR (401 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  10.63 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.11 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 7.82 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.48 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 7.29 (s, 1H), 6.65 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 2H), 5.75 (s, 2H), 4.30 (t,  $J$  = 12.0 Hz, 4H).  $^{13}C$  NMR (101 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  155.45, 149.88, 149.49, 145.29, 143.06, 137.02, 136.93, 124.36, 123.88, 120.33, 120.13, 119.85, 119.04, 117.13, 114.42, 113.60, 63.59, 63.34, 63.09. LCMS  $R_f$  (min) = 2.45, MS  $m/z$  = 387.1  $[M + H]^+$ . HRMS (ESI)  $C_{18}H_{17}F_2N_6O_2^+$   $[M + H]^+$ 에 대한 계산치: 387.1376, 실측치: 387.1373.

[0839] 65.  $N'$ -하이드록시-5-((5-(5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)옥사졸-2-일)아미노)피콜린이미드아미드 (반응식 62)



[0840]

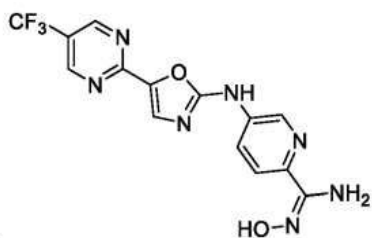
[0841] 반응식 62: a)  $PdCl_2(PPh_3)_2$ , THF : 1M  $Na_2CO_3$  (3.5 : 1.5), 환류, 16시간; b) i. LiHMDS, THF, -78°C,

0.5시간, ii. C<sub>2</sub>Cl<sub>6</sub>, -78℃ 내지 실온, 5시간; c) Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, 크산트포스, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 1,4-디옥산, 110℃, 18시간;  
b) NH<sub>2</sub>OH.HCl, Et<sub>3</sub>N, MeOH, 환류, 18시간.

[0842] THF(3.5 mL) 및 1 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.5 mL)의 탈기된 이상(biphase) 용액에, 2-클로로-5-(트리플루오로메틸)피리미딘 (876 mg, 4.80 mmol, 1.0 eq.), 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)옥사졸(THF 중 1.0 M, 7.20 mL, 7.20 mmol, 1.5 eq.) 및 PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(835 mg, 0.720 mmol, 0.15 eq.)을 가하였다. 혼합물을 **일반적인 과정 12 방법 1**에 따라 반응시켜 5-(5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)옥사졸을 갈색 고체(53 mg, 5.1%)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.02 (s, 2H), 8.12 (s, 1H), 8.07 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 155.1, 153.5, 149.0, 132.0, 132.0, 126.8, 124.1, 123.3, 122.9, 121.4, 118.6 ppm. LCMS R<sub>f</sub> (min) = 3.344, MS m/z = 216.1 [M + H]<sup>+</sup>.

[0843] 5-(5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)옥사졸(0.205 g, 0.95 mmol)을 THF (10 mL) 중 LiHMDS(1.05 mL, 1.05 mmol, 헥산 중 1 M) 및 C<sub>2</sub>Cl<sub>6</sub>(0.339 g, 1.43 mmol)과 **일반적인 과정 15 방법 1**에 따라 반응시켜 2-클로로-5-(5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)옥사졸(0.206 g, 87%)을 백색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.01 (d, J = 0.6 Hz, 2H), 7.98 (s, 1H). LCMS R<sub>f</sub> (min) = 2.871, MS m/z = 250.0 [M + H]<sup>+</sup>.

[0844] 2-클로로-5-(5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)옥사졸(0.3 g, 1.2 mmol)을 5-아미노피콜리노니트릴(0.43 g, 3.6 mmol)과 **일반적인 과정 4 방법 1**에 따라 반응시켰다 조 생성물을 제조 HPLC 상에서 정제하여 5-((5-(5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)옥사졸-2-일)아미노)피콜리노니트릴을 9.3% 수율(0.037 g)로 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.81 (s, 1H), 9.22 (s, 2H), 8.85 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.02 - 8.00 (m, 1H). LCMS R<sub>f</sub> (min) = 3.805, MS m/z = 333.1 [M + H]<sup>+</sup>.

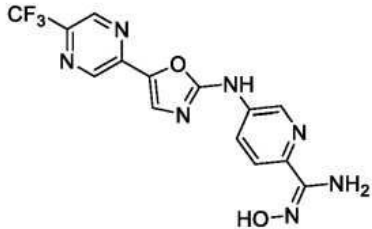


[0845] 5-((5-(5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)옥사졸-2-일)아미노)피콜리노니트릴(0.037 g, 0.11 mmol)을 아미드 옥심 형성에 MeOH 속에서 **일반적인 과정 1 방법 2**에 따라 적용시켜 N'-하이드록시-5-((5-(5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)옥사졸-2-일)아미노)피콜린이미드아미드(71.3%, 29 mg)를 물로 여과하고, 물 및 Et<sub>2</sub>O로 세척함을 통해 단리하여 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.69 (s, 1H), 10.91 (br s, 1H), 9.22 (d, J = 0.8 Hz, 2H), 8.88 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.8 Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 158.50, 155.81, 154.53, 143.26, 138.88, 138.54, 134.27, 124.96, 124.23, 123.15, 122.26, 120.84, 120.51. LCMS R<sub>f</sub> (min) = 3.037, MS m/z = 366.1 [M + H]<sup>+</sup>. HRMS (ESI) C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup> [M + H]<sup>+</sup>에 대한 계산치: 366.0921, 실측치: 366.0918.

[0847] 66. N'-하이드록시-5-((5-(5-(트리플루오로메틸)피라진-2-일)옥사졸-2-일)아미노)피콜린이미드아미드 (반응식 63)



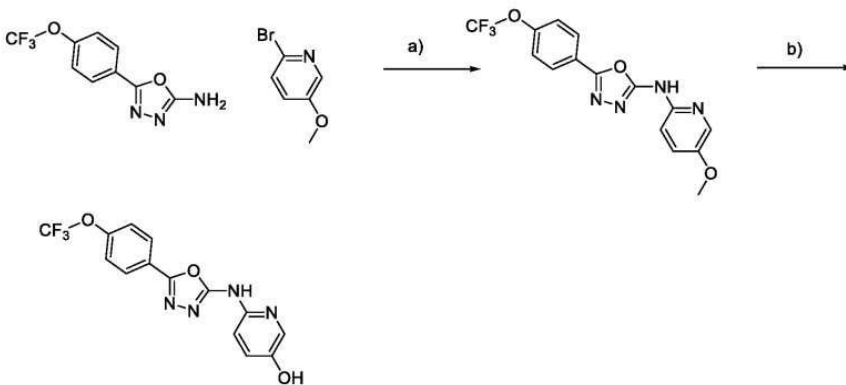
[0853] 2-브로모-5-(5-(트리플루오로메틸)피라진-2-일)옥사졸(0.22 g, 0.748 mmol)을 5-((4-메톡시벤질)아미노)피콜리노니트릴(0.42 g, 1.76 mmol)과 **일반적인 과정 4 방법 1**에 따라 반응시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 상에서 DCM 및 EtOAc(0 내지 15%)의 혼합물을 용출제로서 사용하여 정제함으로써 5-((4-메톡시벤질)(5-(5-(트리플루오로메틸)피라진-2-일)옥사졸-2-일)아미노)피콜리노니트릴을 54.9% 수율(0.186 g)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.86 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.83 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.73 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 8.6, 2.8 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.69 (dd, J = 8.6, 0.5 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.88 - 6.85 (m, 2H), 5.29 (s, 2H), 3.78 (s, 3H). LCMS R<sub>t</sub> (min) = 3.579, MS m/z = 453.1 [M + H]<sup>+</sup>.



[0854]

[0855] 5-((4-메톡시벤질)(5-(5-(트리플루오로메틸)피라진-2-일)옥사졸-2-일)아미노)피콜리노니트릴(0.186 g, 0.408 mmol)을 TFA 및 아니솔 혼합물로 **일반적인 과정 11**에 따라 탈보호하였다. PMB-탈보호된 생성물을 Et<sub>2</sub>O(LCMS R<sub>t</sub> (min) = 2.843, MS m/z = 333.1 [M + H]<sup>+</sup>)를 사용한 연마를 통해 수집하고 이를 아마이드옥심 형성에 MeOH 속에서 **일반적인 과정 1 방법 2**에 따라 적용시켜 N'-하이드록시-5-((5-(5-(트리플루오로메틸)피라진-2-일)옥사졸-2-일)아미노)피콜린아미드(63.6%, 95 mg)을 제조 HPLC를 사용한 정제 후 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.26 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 9.08 (s, 2H), 8.78 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.16 - 8.08 (m, 2H), 7.86 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.77 (s, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 158.77, 149.77, 146.10, 144.13, 141.77, 141.74, 140.11, 139.38, 139.03, 138.68, 138.34, 137.60, 136.14, 132.35, 124.83, 123.35, 120.63, 120.24. LCMS R<sub>t</sub> (min) = 2.326, MS m/z = 366.0 [M + H]<sup>+</sup>. HRMS (ESI) C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup> [M + H]<sup>+</sup>에 대한 계산치: 366.0921, 실측치: 366.0924.

[0856] 67. 6-((5-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)아미노)피리딘-3-올 (반응식 64)

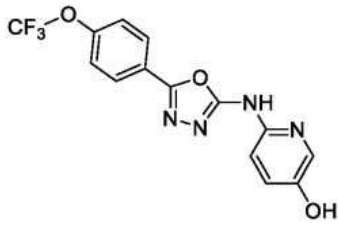


[0857]

[0858] **반응식 64:** a) Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, 크산트포스, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 1,4-디옥산, 110°C, 18시간; b) BBr<sub>3</sub>, DCM 실온, 18시간.

[0859] 5-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)-1,3,4-옥사디아졸-2-아민(0.58 g, 0.236 mmol)을 2-브로모-5-메톡시피리딘(0.89 g, 4.73 mmol)과 **일반적인 과정 4 방법 1**에 따라서 반응시켰다. 조 생성물을 연마하고, 여과하고, 물로 잘 세척하였다. 과량의 촉매 및 리간드를 Et<sub>2</sub>O 및 DCM으로 세척하여 제거함으로써, N-(5-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)-1,3,4-옥사디아졸-2-아민)을 31.3% 수율(0.261 g)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.11 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.88 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H). LCMS R<sub>t</sub> (min) = 3.227, MS m/z = 353.1 [M

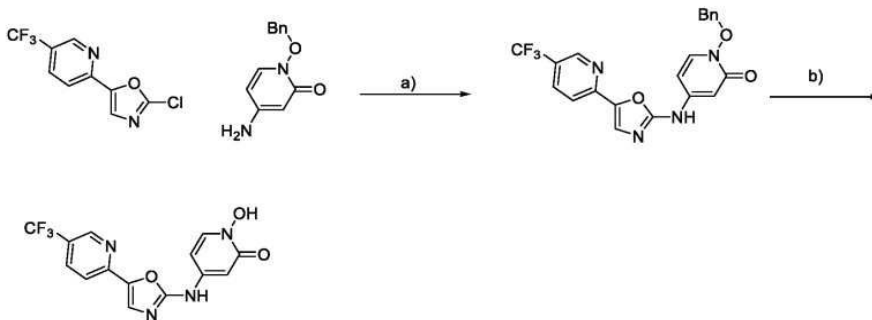
+ H]<sup>+</sup>.



[0860]

[0861] N-(5-메톡시피리딘-2-일)-5-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)-1,3,4-옥사디아졸-2-아민(0.26 g, 0.738 mmol)을 BBr<sub>3</sub>로 DCM 속에서 **일반적인 과정 8**에 따라 탈보호하였다. 조 생성물을 제조 HPLC 상에서 정제하여 6-((5-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)아미노)피리딘-3-올(73.3%, 183 mg)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.94 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.88 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.29 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 160.48, 157.54, 150.28, 149.90, 144.34, 135.51, 128.22, 125.66, 123.53, 122.29, 112.64. LCMS R<sub>f</sub> (min) = 2.691, MS m/z = 339.1 [M + H]<sup>+</sup>. HRMS (ESI) C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup> [M + H]<sup>+</sup>에 대한 계산치: 339.07, 실측치: 339.0704.

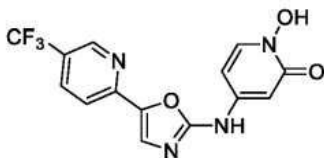
[0862] 68. 1-하이드록시-4-((5-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥사졸-2-일)아미노)피리딘-2(1H)-온 (반응식 65)



[0863]

[0864] **반응식 65:** a) NaH(광 오일 중 60% 분산액), DMF, 실온, 110°C, 18시간; b) TFA, 환류, 16시간.

[0865] 2-클로로-5-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥사졸(중간체 J, 0.741 g, 2.98 mmol)를 4-아미노-1-(벤질옥시)피리딘-2(1H)-온(0.645 g, 2.98 mmol)과 **일반적인 과정 2 방법 2**에 따라서 반응시켰다. 조 생성물을 물 및 DCM으로 연마하여 1-(벤질옥시)-4-((5-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥사졸-2-일)아미노)피리딘-2(1H)-온을 50% 수율(0.624 g)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.09 (s, 1H), 8.96 - 8.92 (m, 1H), 8.28 (dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.41 (m, 3H), 6.99 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.22 (dd, J = 7.8, 2.9 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H). LCMS R<sub>f</sub> (min) = 3.653, MS m/z = 429.1 [M + H]<sup>+</sup>.



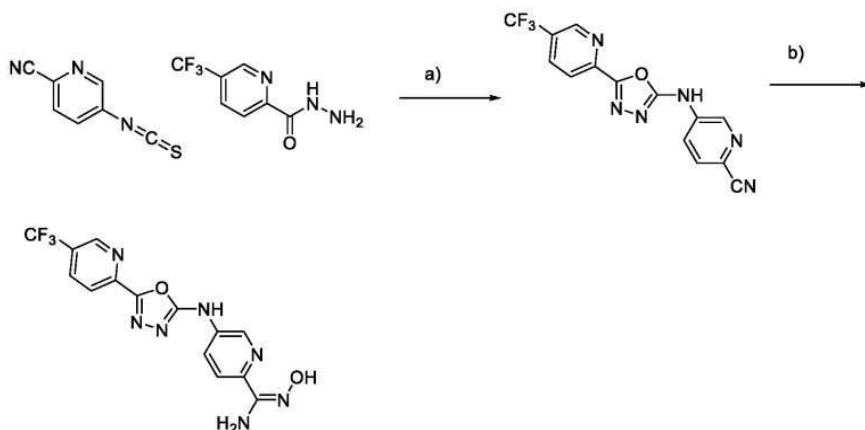
[0866]

[0867] 1-(벤질옥시)-4-((5-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥사졸-2-일)아미노)피리딘-2(1H)-온(0.2 g, 0.47 mmol)을 TFA(10 mL) 속에서 환류에서 16시간 동안 교반하였다. 휘발성 용매를 진공 속에서 제거하고 잔류 조 생성물을 제조 HPLC 상에서 정제하여 1-하이드록시-4-((5-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥사졸-2-일)아미노)피리딘-2(1H)-온(0.15 g, 0.32 mmol)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.09 (s, 1H), 8.96 - 8.92 (m, 1H), 8.28 (dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.41 (m, 3H), 6.99 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.22 (dd, J = 7.8, 2.9 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H). LCMS R<sub>f</sub> (min) = 3.653, MS m/z = 429.1 [M + H]<sup>+</sup>.

노)피리딘-2(1H)-온(48%, 76 mg)을 수득하였다.  $^1\text{H NMR}$  (401 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  11.05 (s, 1H), 8.94 (d,  $J = 0.9$  Hz, 1H), 8.27 (dd,  $J = 8.5, 1.9$  Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.82 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 7.80 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 6.95 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 6.33 (dd,  $J = 7.7, 2.8$  Hz, 1H). LCMS  $R_f$  (min) = 3.204, MS  $m/z = 339.1$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ . HRMS (ESI)  $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ 에 대한 계산치: 339.07, 실측치: 339.0706.

[0868]

69. N'-하이드록시-5-((5-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)아미노)피콜린이미드아미드 (반응식 66)



[0869]

[0870]

반응식 66: a) i. DMF, 18시간, ii. EDCI.HCl, 90°C 2시간; b)  $\text{NH}_2\text{OH.HCl}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , MeOH, 환류, 18시간.

[0871]

5-이소티아시아네이트피콜리노니트릴(0.161 g, 1.01 mmol)을 5-(트리플루오로메틸)피콜리노하이드라지드(0.173 g, 0.843 mmol)와 일반적인 과정 7에 따라서 반응시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 상에서 DCM 및 EtOAc(0 내지 30%)의 혼합물을 용출제로서 사용하여 정제함으로써 5-((5-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)아미노)피콜리노니트릴을 81% 수율(0.227 g)로서 수득하였다.  $^1\text{H NMR}$  (401 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  11.93 (br s, 1H), 9.18 - 9.15 (m, 1H), 8.85 - 8.83 (m, 1H), 8.45 (dd,  $J = 8.4, 1.8$  Hz, 1H), 8.34 - 8.26 (m, 2H), 8.08 (dd,  $J = 8.6, 0.5$  Hz, 1H). LCMS  $R_f$  (min) = 3.450, MS  $m/z = 333.1$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

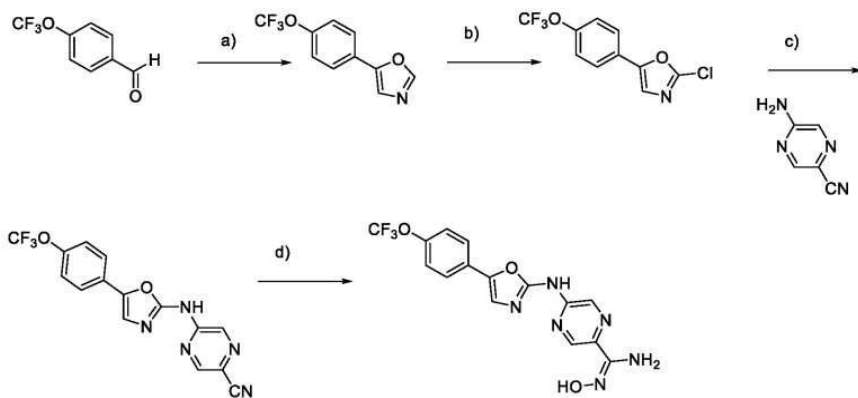
[0872]

[0873]

5-((5-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)아미노)피콜리노니트릴(0.212 g, 0.638 mmol)를 amidoxime 형성에 MeOH 속에서 일반적인 과정 1 방법 2에 따라 적용시켜 N'-하이드록시-5-((5-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)아미노)피콜린이미드아미드 하이드로클로라이드(38.2%, 98 mg)를 물로 여과 및 세척한 다음, MeOH,  $\text{Et}_2\text{O}$ 로 세척하고, 최종적으로 디옥산으로부터 1.5 당량의 HCl을 4 M 디옥산 용액으로서 사용하여 동결-건조시킨 후 수득하였다.  $^1\text{H NMR}$  (401 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  11.95 (s, 1H), 11.04 (br s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.95 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 8.97 - 8.69 (br s, 2H), 8.46 (dd,  $J = 8.5, 1.9$  Hz, 1H), 8.35 - 8.24 (m, 3H), 8.17 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H). LCMS  $R_f$  (min) = 3.019, MS  $m/z = 366.1$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ . HRMS (ESI)  $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_7\text{O}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ 에 대한 계산치: 366.0921, 실측치: 366.092.

[0874]

70. N'-하이드록시-5-((5-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피라진-2-카복스이미드아미드 (반응식 67)



[0875]

[0876]

**반응식 67:** a) TosMIC, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, 환류, 5시간; b) i. LiHMDS, THF, -78°C, 0.5시간, ii. C<sub>2</sub>Cl<sub>6</sub>, -78°C 내지 실온, 5시간; c) Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, 크산트포스, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 1,4-디옥산, 110°C, 18시간; d) NH<sub>2</sub>OH.HCl, Et<sub>3</sub>N, MeOH, 환류, 18시간.

[0877]

4-(트리플루오로메톡시)벤즈알데하이드(5.0 g, 26.3 mmol)를 TosMIC(5.65 g, 18.93 mmol) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(4.36 g, 31.56 mmol)와 MeOH(60 mL) 속에서 **일반적인 과정 14**에 따라 반응시켜 5-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)옥사졸(5.18 g, 86%)을 백색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.93 (s, 1H), 7.73-7.62 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.32-7.24 (m, 2H). LCMS R<sub>f</sub> (min) = 3.046, MS m/z = 230.0 [M + H]<sup>+</sup>.

[0878]

5-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)옥사졸(2.0 g, 8.72 mmol)을 LiHMDS(9.6 mL, 9.6 mmol, hexan 중 1 M) 및 C<sub>2</sub>Cl<sub>6</sub>(3.11 g, 13.13 mmol)와 THF(20 mL) 속에서 **일반적인 과정 15 방법 1**에 따라 반응시켜 2-클로로-5-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)옥사졸(1.85 g, 80%)을 백색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.61-7.58 (m, 2H), 7.59-7.56 (m, 2H), 7.24 (s, 1H). LCMS R<sub>f</sub> (min) = 3.328, MS m/z = 264.0 [M + H]<sup>+</sup>.

[0879]

2-클로로-5-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)옥사졸(1.2 g, 4.55 mmol)을 5-아미노피라진-2-카보니트릴(0.656 g, 5.46 mmol)과 **일반적인 과정 4 방법 1**에 따라 반응시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 상에서 DCM 중 EtOAc(0 to 60%)의 혼합물을 용출제로서 사용하여 정제한 다음, 제조 HPLC로 정제하여 5-((5-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피라진-2-카보니트릴을 12.5% 수율(0.197 g)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.41 (br s, 1H), 7.84 (s, 1H), 6.95 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.67 (s, 1H), 6.54 (d, J = 8.3 Hz, 2H). LCMS R<sub>f</sub> (min) = 3.859, MS m/z = 348.1 [M + H]<sup>+</sup>.

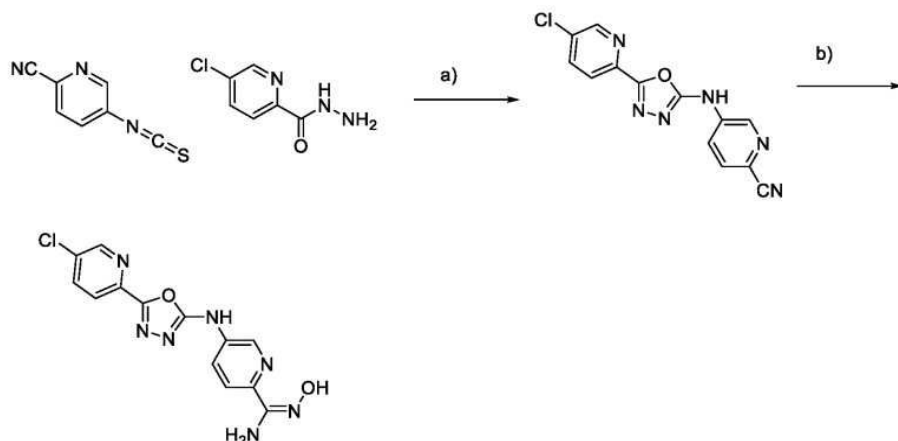
[0880]

[0881]

5-((5-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피라진-2-카보니트릴(0.1 g, 0.287 mmol)을 amidoxime 형성에 MeOH 속에서 **일반적인 과정 1 방법 2**에 따라 적용하여 N'-하이드록시-5-((5-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피라진-2-카복스이미드(44.7%, 49 mg)를 물로 여과하고, 물, MeOH, 및 Et<sub>2</sub>O로 세척함을 통해 단리한 후 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.52 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.74 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.88 (s, 2H). LCMS R<sub>f</sub> (min) = 3.425, MS m/z = 381.1 [M + H]<sup>+</sup>. HRMS (ESI) C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup> [M + H]<sup>+</sup>에 대한 계산치:

381.0917, 실측치: 381.0925.

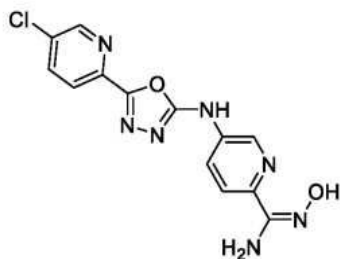
[0882] 71. 5-((5-(5-클로로피리딘-2-일)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)아미노)-N'-하이드록시피콜린이미드아미드 (반응식 68)



[0883]

[0884] **반응식 68:** a) i. DMF, 18h, ii. EDCI.HCl, 90°C 2시간; b) NH<sub>2</sub>OH.HCl, Et<sub>3</sub>N, MeOH, 환류, 18시간.

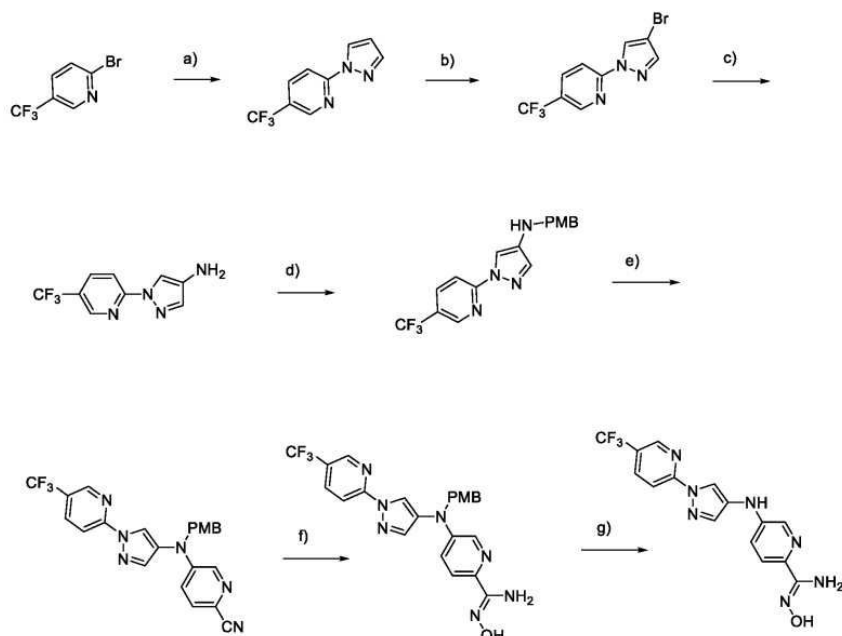
[0885] 5-이소티오시아네이트피콜리노니트릴(0.163 g, 1.01 mmol)을 5-클로로피콜리노하이드라지드(0.173 g, 1.01 mmol)와 **일반적인 과정 7**에 따라 반응시켰다. 조 생성물을 물로 여과하고, 물, MeOH로 세척하여 목적인 5-((5-(5-클로로피리딘-2-일)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)아미노)피콜리노니트릴을 90.9% 수율(0.274 g)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO) δ 11.84 (br s, 1H), 8.83 (m, 2H), 8.28 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.6 Hz, 1H). LCMS R<sub>t</sub> (min) = 3.428, MS m/z = 299.0 [M + H]<sup>+</sup>.



[0886]

[0887] 5-((5-(5-클로로피리딘-2-일)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)아미노)피콜리노니트릴(0.25 g, 0.836 mmol)을 아미드옥심 형성에 MeOH 속에서 **일반적인 과정 1 방법 2**에 따라 적용하여 5-((5-(5-클로로피리딘-2-일)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)아미노)-N'-하이드록시피콜린이미드아미드 하이드로클로라이드(83.4%, 257 mg)를 여과하고 물로 세척한 다음, MeOH, Et<sub>2</sub>O로 세척하고, 최종적으로 디옥산으로부터 1.5 당량의 HCl을 4 M 디옥산 용액으로서 사용하여 동결-건조시킨 후에 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.65 (s, 1H), 10.52 (br s, 1H), 8.84 (m, 2H), 8.31 - 7.90 (m, 4H), 7.52 (br s, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 160.55, 158.01, 149.30, 141.82, 138.41, 138.07, 133.31, 124.73, 123.58, 122.20. LCMS R<sub>t</sub> (min) = 2.943, MS m/z = 332.0 [M + H]<sup>+</sup>. HRMS (ESI) C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>C<sub>1</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup> [M + H]<sup>+</sup>에 대한 계산치: 332.0657, 실측치: 332.0669.

[0888] 72. N'-하이드록시-5-((1-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)아미노)피콜린이미드아미드 (반응식 69)



[0889]

[0890]

**반응식 69:** a) 피라졸,  $\text{Cu}_2\text{O}$ ,  $\text{K}_3\text{PO}_4$ , DMSO, 물,  $M_w$  100°C, 1시간; b) NBS,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , 실온, 48시간; c) i.  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ , 크산트포스,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , 1,4-디옥산, 110°C, 18시간, ii.  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ , NaOAc, MeOH, r 18시간; d) 아니스알데하이드, AcOH,  $\text{Na}(\text{AcO})_3\text{BH}$ , DCE, 실온; e)  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ , 크산트포스,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , 1,4-디옥산, 110°C, 18시간; g)  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , MeOH, 환류, 18시간; f) TFA, 아니솔, 실온, on.

[0891]

오븐-건조된 튜브에 2-브로모-5-(트리플루오로메틸)피리딘(2.5 g, 11.06 mmol), 피라졸(0.98 g, 14.38 mmol),  $\text{Cu}_2\text{O}$ (0.158 g, 1.106 mmol) 및  $\text{K}_3\text{PO}_4$ (4.69 g, 22.12 mmol)를 충전하였다. DMSO(11 mL) 및 물(0.5 mL)을 가하고, 튜브를 질소 하에 밀봉한 다음 극초단파로 100°C에서 1시간 동안 조사하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고,  $\text{Et}_2\text{O}$  및 반-염수로 희석시켰다. 분리 후, 수성 상을  $\text{Et}_2\text{O}(4x)$ 로 추출하고, 합한 유기 상을 ( $\text{MgSO}_4$ ) 위에서 건조시키고, 증발 건조시켰다. 잔사를 실리카 겔 상에서 경유 및 DCM의 혼합물을 용출제로서 사용하여 정제함으로써 2-(1H-피라졸-1-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘을 53.9% 수율(1.8 g)로 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (401 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.68 - 8.65 (m, 1H), 8.59 (dd,  $J = 2.7, 0.7$  Hz, 1H), 8.10 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 8.03 (ddd,  $J = 8.7, 2.3, 0.5$  Hz, 1H), 7.77 (d,  $J = 1.0$  Hz, 1H), 6.50 (dd,  $J = 2.7, 1.7$  Hz, 1H). LCMS  $R_f$  (min) = 3.879, MS  $m/z = 214.1$  [M + H] $^+$ .

[0892]

**중간체 M: 2-(4-브로모-1H-피라졸-1-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘**

[0893]

2-(1H-피라졸-1-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘(1.7 g, 7.98 mmol)을 NBS(3.12 g, 17.54 mmol)과  $\text{CH}_3\text{CN}$ (16 mL) 속에서 실온에서 48시간 동안 교반하였다. 휘발성 용매를 제거하고 잔사를 DCM 및 포화된 수성  $\text{NaHCO}_3$  용액에 넣었다. 분리 후 수성 상을 DCM(4x)으로 추출하고, 합한 유기 상을 ( $\text{MgSO}_4$ ) 위에서 건조시키고, 증발 건조시켰다. 잔사를 실리카 겔 상에서 경유 및 DCM의 혼합물을 용출제로서 사용하여 정제함으로써 2-(4-브로모-1H-피라졸-1-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘을 85.9% 수율(2 g)로 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (401 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.67 - 8.64 (m, 1H), 8.61 (d,  $J = 0.7$  Hz, 1H), 8.07 - 8.02 (m, 2H), 7.70 (s, 1H). LCMS  $R_f$  (min) = 4.319, MS  $m/z = 292.0/294.0$  [M + H] $^+$ .

[0894]

**중간체 M** (2-(4-브로모-1H-피라졸-1-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘)(1.5 g, 5.136 mmol)을 디페닐메탄이민(1.4 g, 7.71 mmol)과 일반적인 과정 4 방법 1에 따라 반응시켰다. 완료시, 반응 혼합물을 농축 건조시켰다. 조 생성물을 MeOH 속에 재-현탁시키고,  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (1.074 g, 15.41 mmol) 및 NaOAc(1.264 g, 15.41 mmol)와 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 휘발성 용매를 제거하고 잔사를 DCM 및 포화된 수성  $\text{NaHCO}_3$  용액 속에 넣었다. 분

리 후, 수성 상을 DCM(4x)으로 추출하고, 합한 유기 상을 (MgSO<sub>4</sub>) 위에서 건조시키고, 증발 건조시켰다. 잔사를 실리카 겔 상에서 DCM과 EtOAc의 혼합물에 이어, DCM 및 MeOH를 용출제로 사용하여 정제함으로써 1-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-아민을 34.5% 수율(0.405 g)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.59 - 8.55 (m, 1H), 8.05 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 3.16 (br s, 2H). LCMS R<sub>f</sub> (min) = 2.303, MS m/z = 229.1 [M + H]<sup>+</sup>.

[0895]

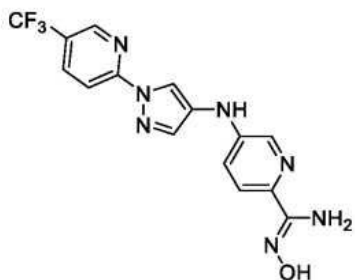
AcOH(0.23 mL, 4.08 mmol)를 1-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-아민(0.31 g, 1.358 mmol)의 용액에 가하고 아니스알데하이드(0.176 g, 1.49 mmol)를 DCE(7 mL) 속에 넣고, 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. NaBH(AcO)<sub>3</sub>(0.575 g, 2.72 mmol)를 시간마다, 출발 아민의 대부분이 TLC에 의해 입증된 바와 같이 소모될 때까지 시간마다 일부씩 가하였다. 반응 혼합물을 DCM(10 mL)로 희석시키고, 포화된 수성 NaHCO<sub>3</sub> 용액(20 mL)에 서서히 부었다. 수성 상을 고체 NaHCO<sub>3</sub>를 첨가하여 알칼리성(pH~8)으로 만들었다. 분리 후, 수성 상을 추가의 DCM(3x)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 MgSO<sub>4</sub> 위에서 건조시키고, 증발 건조시켰다. 잔사를 실리카 겔 상에서 DCM과 EtOAc의 혼합물을 용출제로 사용하여 정제함으로써 N-(4-메톡시벤질)-1-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-아민을 72.9% 수율(0.345 g)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.58 - 8.56 (m, 1H), 7.97 - 7.92 (m, 2H), 7.89 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.32 - 7.26 (m, 2H), 6.90 - 6.83 (m, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.34 (br s, 1H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 158.99, 153.70, 145.52, 145.48, 145.43, 145.39, 136.40, 135.46, 135.42, 134.64, 130.96, 128.98, 127.76, 125.07, 123.30, 122.97, 122.64, 122.37, 122.31, 119.67, 114.02, 111.14, 110.68, 55.24, 50.70. LCMS R<sub>f</sub> (min) = 3.218, MS m/z = 349.1 [M + H]<sup>+</sup>.

[0896]

N-(4-메톡시벤질)-1-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-아민(0.345 g, 0.99 mmol)을 5-브로모피콜리노니트릴(0.272 g, 1.485 mmol)과 **일반적인 과정 4 방법 1**에 따라 반응시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 상에서 DCM 및 EtOAc의 혼합물을 용출제로 사용하여 정제함으로써 5-((4-메톡시벤질)(1-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)아미노)피콜리노니트릴을 91.23% 수율(0.407 g)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.63 - 8.61 (m, 1H), 8.59 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.43 - 7.40 (m, 1H), 7.19 - 7.16 (m, 2H), 7.12 (dd, J = 8.8, 3.0 Hz, 1H), 6.87 - 6.84 (m, 2H), 4.88 (s, 2H), 3.75 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159.25, 153.08, 146.03, 145.70, 145.66, 145.62, 145.57, 140.04, 137.70, 136.24, 136.21, 130.15, 128.97, 127.76, 127.54, 125.06, 124.73, 124.39, 124.06, 123.50, 122.03, 121.83, 119.40, 118.27, 114.53, 111.80, 56.25, 55.30. LCMS R<sub>f</sub> (min) = 4.121, MS m/z = 451.2 [M + H]<sup>+</sup>.

[0897]

5-((4-메톡시벤질)(1-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)아미노)피콜리노니트릴(0.4 g, 0.888 mmol)을 아미드옥심 형성에 MeOH 속에서 **일반적인 과정 1 방법 2**에 따라 적용시켜 목적한 N'-하이드록시-5-((4-메톡시벤질)(1-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)아미노)피콜린이미드아미드를 여과 및 H<sub>2</sub>O, MeOH, 및 Et<sub>2</sub>O(94.3% 수율, 0.405 g)로 세척한 후 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.64 (s, 1H), 8.85 (m, 1H), 8.62 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.37 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 7.26 (m, 2H), 6.89 (m, 2H), 5.68 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 3.71 (s, 3H). LCMS R<sub>f</sub> (min) = 3.577, MS m/z = 484.2 [M + H]<sup>+</sup>.



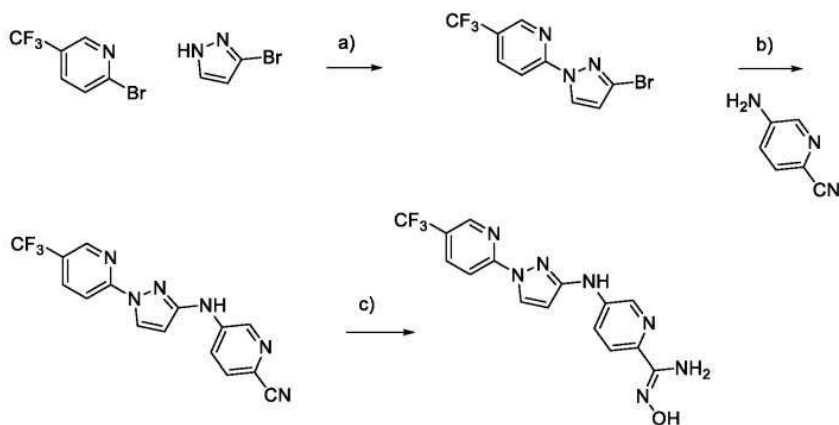
[0898]

[0899]

N'-하이드록시-5-((4-메톡시벤질)(1-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)아미노)피콜린이미드 아미드(0.4 g, 0.827 mmol)를 PMB 탈보호에 TFA 및 아니솔 속에서 **일반적인 과정 11**에 따라 적용하여 N'-하이드록시-5-((1-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)아미노)피콜린이미드아미드(81.5%, 243 mg)를 제조 HPLC로 정제 후 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.60 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.35 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 5.68 (s, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 153.68, 150.05, 146.34, 141.79, 140.43, 138.03, 137.31, 134.95, 128.28, 125.56, 122.92, 122.60, 120.66, 120.58, 115.67, 111.98. LCMS R<sub>t</sub> (min) = 3.140, MS m/z = 364.1 [M + H]<sup>+</sup>. HRMS (ESI) C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>N<sub>7</sub>O<sup>+</sup> [M + H]<sup>+</sup>에 대한 계산치: 364.1128, 실측치: 364.1145.

[0900]

73. N'-하이드록시-5-((1-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-1H-피라졸-3-일)아미노)피콜린이미드아미드 (반응식 70)



[0901]

[0902]

반응식 70: a) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF, 110°C, 18시간; b) <sup>t</sup>Bu-Brettphos Pd G3, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, <sup>t</sup>BuOH, 100°C, 18시간; c) NH<sub>2</sub>OH.HCl, Et<sub>3</sub>N, MeOH, 환류, 18시간.

[0903]

중간체 N: 2-(3-브로모-1H-피라졸-1-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘

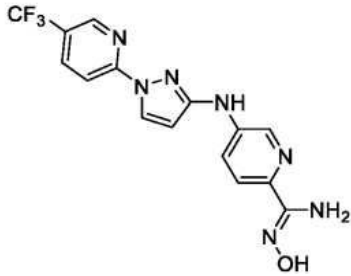
[0904]

2-브로모-5-(트리플루오로메틸)피리딘(0.92 g, 4.08 mmol)을 3-브로모-1H-피라졸(0.5 g, 3.4 mmol)과 함께 DMF(14 mL) 속에 110°C에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc 및 물로 희석시켰다. 분리 후 수성 상을 EtOAc(4x)로 추출하고, 합한 유기 상을 (MgSO<sub>4</sub>) 위에서 건조시키고, 증발 건조시켰다. 잔사를 실리카 겔 상에서 경유 및 DCM의 혼합물을 용출제로서 사용하여 정제함으로써 2-(3-브로모-1H-피라졸-1-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘을 92.6% 수율(0.92 g)로 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.67 - 8.65 (m, 1H), 8.50 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 2.7 Hz, 1H). LCMS R<sub>t</sub> (min) = 4.168, MS m/z = 292.0/294.0 [M + H]<sup>+</sup>.

[0905]

중간체 N (2-(3-브로모-1H-피라졸-1-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘) (0.336 g, 1.15 mmol)을 5-아미노피콜린

노니트릴(0.274 g, 2.3 mmol)과 **일반적인 과정 4 방법 2**에 따라 반응시켰다. 완료시, 휘발성 용매를 제거하고 잔사를 EtOAc 및 물 속에 넣었다. 분리 후 수성 상을 EtOAc(4x)로 추출하고, 합한 유기 상을 (MgSO<sub>4</sub>) 위에서 건조시키고, 증발 건조시켰다. 잔사를 정상 실리카 겔 상에서 DCM 및 EtOAc의 혼합물을 사용하여 정제한 다음, 역상 C18 실리카 겔 상에서 CH<sub>3</sub>CN 및 물의 혼합물을 용출제로 사용하여 정제함으로써 5-((1-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-1H-피라졸-3-일)아미노)피콜리노니트릴을 84.2% 수율(0.32 g)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.70 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.67 - 8.63 (m, 1H), 8.55 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.12 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.21 (d, J = 2.8 Hz, 1H). LCMS R<sub>t</sub> (min) = 3.079, MS m/z = 331.1 [M + H]<sup>+</sup>.



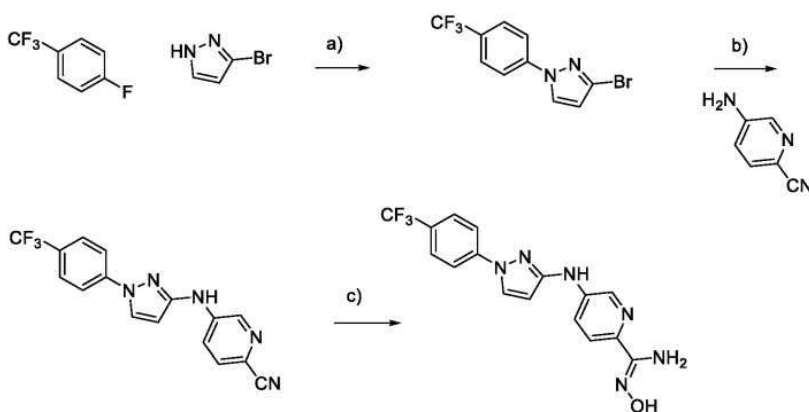
[0906]

[0907]

5-((1-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-1H-피라졸-3-일)아미노)피콜리노니트릴(0.32 g, 0.968 mmol)을 아미드옥심 형성에 MeOH 속에서 **일반적인 과정 1 방법 2**에 따라 적용시켜 목적한 N'-하이드록시-5-((1-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-1H-피라졸-3-일)아미노)피콜린이미드아미드를 여과 및 H<sub>2</sub>O, MeOH, 및 Et<sub>2</sub>O(86.64% 수율, 0.305 g)를 사용한 세척 후 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO) δ 9.68 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.08 - 7.94 (m, 2H), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.75 (s, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO) δ 154.24, 153.42, 150.11, 146.24, 141.55, 139.38, 137.41, 136.43, 128.96, 125.70, 123.36, 123.00, 121.93, 121.61, 120.19, 111.39, 100.70. LCMS R<sub>t</sub> (min) = 2.449, MS m/z = 364.1 [M + H]<sup>+</sup>. HRMS (ESI) C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>N<sub>7</sub>O<sup>+</sup> [M + H]<sup>+</sup>에 대한 계산치: 364.1128, 실측치: 364.1136.

[0908]

74. N'-하이드록시-5-((1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-피라졸-3-일)아미노)피콜린이미드아미드 (반응식 71)



[0909]

[0910]

반응식 71: a) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF, 110°C, 18시간; b) tBu-Brettphos Pd G3, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, tBuOH, 100°C, 18시간; c) NH<sub>2</sub>-OH.HCl, Et<sub>3</sub>N, MeOH, 환류, 18시간.

[0911]

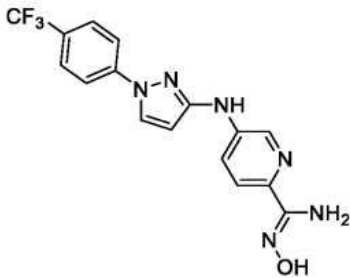
중간체 0: 3-브로모-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-피라졸

[0912]

1-플루오로-4-(트리플루오로메틸)벤젠 (1 g, 6.1 mmol)을 3-브로모-1H-피라졸(0.895 g, 6.1 mmol)과 단계 a), 반응식 70에 따라 반응시켜 3-브로모-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-피라졸을 84.56% 수율(1.5 g)로서 수득

하였다.  $^1\text{H}$  NMR (401 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.87 (d,  $J$  = 2.6 Hz, 1H), 7.79 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 7.71 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H), 6.53 (d,  $J$  = 2.6 Hz, 1H). LCMS  $R_f$  (min) = 4.193, MS  $m/z$  = 290.9/292.9 [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ .

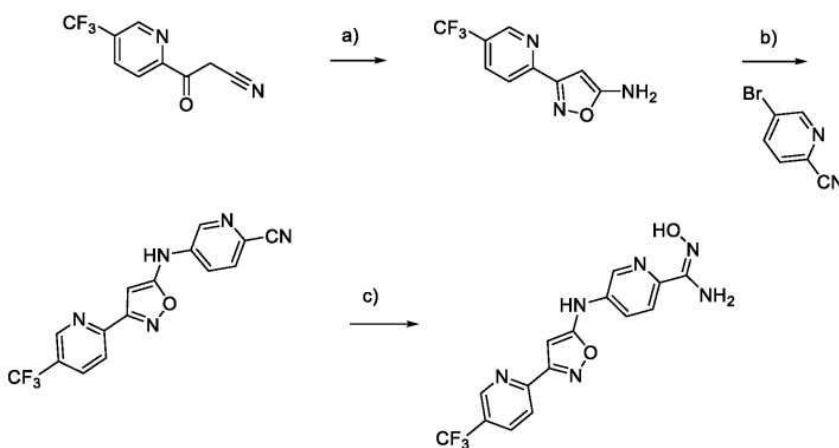
[0913] **중간체 0** (3-브로모-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-피라졸)(0.48 g, 1.65 mmol)을 5-아미노피콜리노니트릴 (0.393 g, 3.3 mmol)과 단계 b), **반응식 70**에 따라 반응시켜 5-((1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-피라졸-3-일)아미노)피콜리노니트릴을 63.9% 수율(0.347 g)로서 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (401 MHz,  $\text{MeOH-d}_4$ )  $\delta$  8.71 (dd,  $J$  = 2.7, 0.5 Hz, 1H), 8.34 (dd,  $J$  = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 8.31 (d,  $J$  = 2.7 Hz, 1H), 7.97 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 7.79 - 7.75 (m, 3H), 6.25 (d,  $J$  = 2.7 Hz, 1H). LCMS  $R_f$  (min) = 3.062, MS  $m/z$  = 330.0 [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ .



[0914] .

[0915] 5-((1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-피라졸-3-일)아미노)피콜리노니트릴(0.345 g, 1.047 mmol)을 amidoxim 형성에 MeOH 속에서 **일반적인 과정 1 방법 2**에 따라 적용하여 목적인 N'-하이드록시-5-((1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-피라졸-3-일)아미노)피콜린이미드아미드를 여과 및  $\text{H}_2\text{O}$ , MeOH, 및  $\text{Et}_2\text{O}$ 로 세척 후 수득하였다 (82.45% 수율, 0.313 g).  $^1\text{H}$  NMR (401 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9.69 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.56 (d,  $J$  = 2.1 Hz, 1H), 8.05 - 7.97 (m, 3H), 7.88 - 7.75 (m, 3H), 6.23 (d,  $J$  = 2.1 Hz, 1H), 5.81 (s, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  153.27, 150.28, 142.83, 140.98, 139.80, 136.21, 129.38, 127.26, 126.14, 125.26, 124.94, 123.44, 122.95, 120.27, 117.43, 99.42. LCMS  $R_f$  (min) = 3.311, MS  $m/z$  = 363.1 [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ . HRMS (ESI)  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}^+$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ 에 대한 계산치: 363.1176, 실측치: 363.1168.

[0916] **75. N'-하이드록시-5-((3-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)이속사졸-5-일)아미노)피콜린이미드아미드 (반응식 72)**



[0917] .

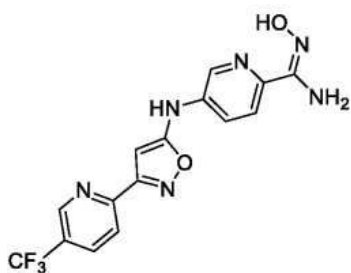
[0918] **반응식 72:** a)  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ ,  $\text{NaOAc}$ , MeOH 18시간; b)  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ , 크산트포스,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , 1,4-디옥산,  $110^\circ\text{C}$ , 18시간; c)  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , MeOH, 환류, 18시간.

[0919]  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (0.37 g, 5.3 mmol) 및  $\text{NaOAc}$ (0.346 g, 5.3 mmol)를 MeOH(9.0 mL) 속에서 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 3-옥소-3-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)프로판니트릴(0.38 g, 1.77 mmol)을 혼합물에 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 완료시, 휘발성 용매를 제거하고 잔사를 EtOAc 및 포화된 수

성  $\text{NaHCO}_3$  용액 속에 넣었다. 분리 후 수성 상을  $\text{EtOAc}(4x)$ 로 추출하고, 합한 유기 상을  $(\text{MgSO}_4)$  위에서 건조시키고, 증발 건조시켰다. 잔사를 실리카 겔상에서  $\text{DCM}$  중  $\text{EtOAc}$ 의 혼합물을 사용하여 정제함으로써 3-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)이속사졸-5-아민을 92.95% 수율(0.378 g)로서 수득하였다.  $^1\text{H NMR}$  (401 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.92 - 8.88 (m, 1H), 8.11 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 8.01 - 7.97 (m, 1H), 5.81 (s, 1H), 4.65 (br s, 2H). LCMS  $R_f$  (min) = 3.434, MS  $m/z = 230.0$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

[0920]

3-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)이속사졸-5-아민(0.25 g, 1.09 mmol)을 5-브로모피콜리노니트릴(0.2 g, 1.09 mmol)과 일반적인 과정 4 방법 1에 따라 반응시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 상에서  $\text{DCM}$  및  $\text{EtOAc}$ (0 내지 40%)의 혼합물을 용출제로서 사용하여 정제함으로써 5-((3-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)이속사졸-5-일)아미노)피콜리노니트릴을 23.8% 수율(0.086 g)로서 수득하였다.  $^1\text{H NMR}$  (401 MHz,  $\text{MeOH-d}_4$ )  $\delta$  9.02 - 8.97 (m, 1H), 8.56 (m, 1H), 8.26 (m, 1H), 8.22 (m, 1H), 7.87 - 7.83 (m, 2H), 6.48 (s, 1H). LCMS  $R_f$  (min) = 3.678, MS  $m/z = 332.1$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ .



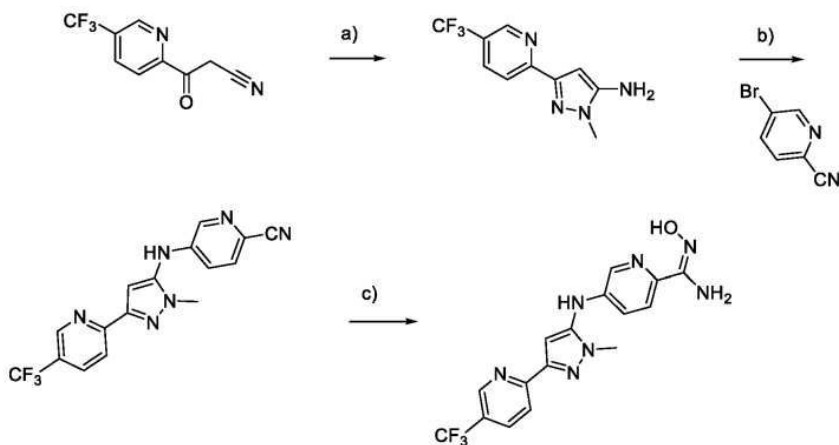
[0921]

[0922]

5-((3-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)이속사졸-5-일)아미노)피콜리노니트릴(0.086 g, 0.259 mmol)을 아마이드 옥심 형성에  $\text{MeOH}$  속에서 일반적인 과정 1 방법 2에 따라 적용하여 목적한  $N'$ -하이드록시-5-((3-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)이속사졸-5-일)아미노)피콜린이미드아미드를 여과 및 물 및  $\text{MeOH}$ 로 세척한 다음, 제조 HPLC로 정제한 후 수득하였다. (72.95% 수율, 0.069 g).  $^1\text{H NMR}$  (401 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  11.08 (s, 1H), 11.07 - 10.73 (br, 1H), 9.11 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 8.61 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 8.8 - 8.3 (br, 1H), 8.39 (dd,  $J = 8.3, 2.3$  Hz, 1H), 8.22 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 8.05 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.91 (dd,  $J = 8.8, 2.7$  Hz, 1H), 6.52 (s, 1H). LCMS  $R_f$  (min) = 2.463, MS  $m/z = 365.1$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ . HRMS (ESI)  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_2^+$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ 에 대한 계산치: 365.0968, 실측치: 365.0979.

[0923]

76.  $N'$ -하이드록시-5-((1-메틸-3-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일)아미노)피콜린이미드아미드 (반응식 73)



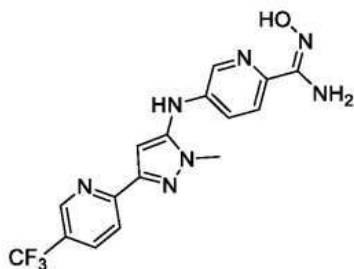
[0924]

[0925]

반응식 73: a)  $\text{MeNHNH}_2 \cdot \text{HCl}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{EtOH}$ , 환류 18시간; b)  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ , 크산트포스,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , 1,4-디옥산,  $110^\circ\text{C}$ , 18시간; c)  $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{MeOH}$ , 환류, 18시간.

[0926] 3-옥소-3-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)프로판니트릴(0.3 g, 1.4 mmol), MeNHNH<sub>2</sub>·HCl(0.145 g, 1.75 mmol), 및 Et<sub>3</sub>N(0.177 g, 1.75 mmol)을 EtOH(7.0 mL) 속에서 실온에서 0.5시간 동안에 이어서, 환류에서 10시간 동안 교반하였다. 완료시, 휘발성 용매를 제거하고 잔사를 DCM 및 포화된 수성 NaHCO<sub>3</sub> 속에 넣었다. 분리 후 수성 상을 DCM(4x)으로 추출하고, 합한 유기 상을 (MgSO<sub>4</sub>) 위에서 건조시키고, 증발 건조시켰다. 잔사를 실리카 겔 상에서 경유 및 EtOAc의 혼합물로 정제하여 1-메틸-3-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-아민을 31.7% 수율(0.107 g)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.86 (s, 1H), 8.10 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.41 (s, 2H), 3.63 (s, 3H). LCMS R<sub>f</sub> (min) = 2.567, MS m/z = 243.1 [M + H]<sup>+</sup>.

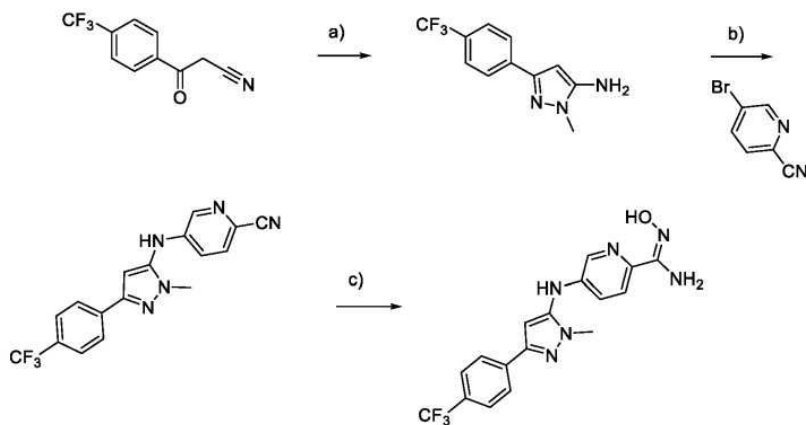
[0927] 1-메틸-3-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-아민(0.098 g, 0.404 mmol)을 5-브로모피콜리노니트릴(0.074 g, 0.404 mmol)과 일반적인 과정 4 방법 1에 따라 반응시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 상에서 DCM 및 EtOAc(0 내지 40%)의 혼합물을 용출제로서 사용하여 5-((1-메틸-3-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일)아미노)피콜리노니트릴을 18.7% 수율(0.026 g)로 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 8.86 (s, 1H), 8.33 (dd, J = 2.8, 0.5 Hz, 1H), 8.19 - 8.14 (m, 2H), 7.71 (dd, J = 8.6, 0.5 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 8.6, 2.8 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 3.87 (s, 3H). LCMS R<sub>f</sub> (min) = 2.848, MS m/z = 345.1 [M + H]<sup>+</sup>.



[0928]

[0929] 5-((1-메틸-3-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일)아미노)피콜리노니트릴(0.026 g, 0.075 mmol)을 amidoxim 형성에 MeOH 속에서 일반적인 과정 1 방법 2에 따라 적용하여 목적한 N'-하이드록시-5-((1-메틸-3-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일)아미노)피콜린이미드아미드를 여과 및 물 및 MeOH로 세척한 후 수득하였다. (49.13% 수율, 0.014 g). <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.95 (br s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.96 - 8.92 (m, 1H), 8.89 - 8.4 (br s, 2H), 8.40 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.23 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 3.82 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 155.72, 148.63, 146.62, 144.33, 140.79, 137.42, 134.80, 125.71, 124.19, 124.09, 123.87, 123.01, 120.44, 119.29, 96.77, 36.24. LCMS R<sub>f</sub> (min) = 2.367, MS m/z = 378.1 [M + H]<sup>+</sup>. HRMS (ESI) C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>N<sub>7</sub>O<sup>+</sup> [M + H]<sup>+</sup>에 대한 계산치: 378.1285, 실측치: 378.1295.

[0930] 77. N'-하이드록시-5-((1-메틸-3-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-피라졸-5-일)아미노)피콜린이미드아미드 (반응식 74)



[0931]

[0932]

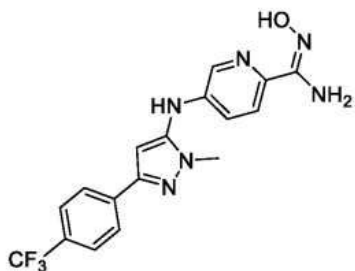
**반응식 74:** a) MeNHNH<sub>2</sub>.HCl, Et<sub>3</sub>N, EtOH, 환류 18시간; b) Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, 크산트포스, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 1,4-디옥산, 110°C, 18시간; c) NH<sub>2</sub>OH.HCl, Et<sub>3</sub>N, MeOH, 환류, 18시간.

[0933]

3-옥소-3-(4-(트리플루오로메틸)페닐)프로판니트릴(0.48 g, 2.25 mmol)을 1-메틸-3-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-피라졸-5-아민으로 단계 a), **반응식 73**(37% 수율 (0.201 g)에 따라 전환시켰다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.89 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.59 (br s, 2H). LCMS R<sub>f</sub> (min) = 2.671, MS m/z = 242.1 [M + H]<sup>+</sup>.

[0934]

1-메틸-3-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-피라졸-5-아민(0.2 g, 0.83 mmol)을 5-브로모피콜리노니트릴(0.152 g, 0.83 mmol)과 **일반적인 과정 4 방법 1**에 따라 반응시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 상에서 DCM 및 EtOAc(0 to 40%)의 혼합물을 용출제로서 사용하여 정제함으로써 5-((1-메틸-3-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-피라졸-5-일)아미노)피콜리노니트릴을 63.6% 수율(0.181 g)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.21 (s, 1H), 8.37 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.35 (dd, J = 8.7, 2.8 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 3.77 (s, 3H). LCMS R<sub>f</sub> (min) = 2.888, MS m/z = 344.1 [M + H]<sup>+</sup>.

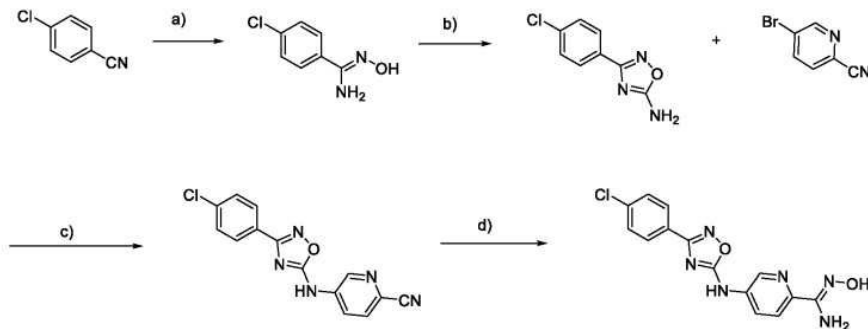


[0935]

[0936]

5-((1-메틸-3-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-피라졸-5-일)아미노)피콜리노니트릴(0.171 g, 0.498 mmol)을 아미드옥심 형성에 MeOH 속에서 **일반적인 과정 1 방법 2**에 따라 적용시켜 목적한 N'-하이드록시-5-((1-메틸-3-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-피라졸-5-일)아미노)피콜린이미드아미드를 여과하고 물 및 MeOH로 세척한 다음, 제조 HPLC 속에서 정제하여 수득하였다(72% 수율(1 볼 당량의 DMSO의 존재 하에서 교정됨), 0.163 g). <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.64 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.26 (dd, J = 2.7, 0.5 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.76 - 7.70 (m, 3H), 7.35 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.70 (s, 2H), 3.77 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 149.96, 147.51, 142.00, 141.65, 141.39, 137.88, 135.58, 128.12, 127.81, 126.22, 126.03, 126.00, 125.96, 125.92, 125.78, 123.53, 122.00, 120.52, 94.21, 35.87. LCMS R<sub>f</sub> (min) = 2.450, MS m/z = 377.1 [M + H]<sup>+</sup>. HRMS (ESI) C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sup>+</sup> [M + H]<sup>+</sup>에 대한 계산치: 377.1332, 실측치: 377.1334.

[0937] 78. 5-((3-(4-클로로페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)아미노)-N'-하이드록시피콜린이미드아미드 (반응식 75)



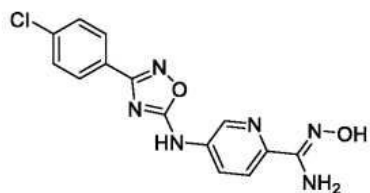
[0938]

[0939] **반응식 75:** a) aq.  $\text{NH}_2\text{OH}$  (50%), EtOH, 환류, 8시간; b) i) 트리클로로 아세트산 무수물, 톨루엔, 환류, 5시간; ii) aq.  $\text{NH}_3$  (28~30%), 실온, 밤새; c)  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ , 크산트포스,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , 1,4-디옥산,  $95^\circ\text{C}$ , 5시간; d)  $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , 무수 MeOH, 환류, 1시간.

[0940] 4-클로로벤조니트릴(2.0 g, 14.60 mmol)을  $\text{NH}_2\text{OH}$ (0.95 mL, 15.33 mmol, aq. 50%)과 EtOH(12 mL) 속에서 8시간 동안 **일반적인 과정 1 방법 1**에 따라 반응시켜 4-클로로-N'-하이드록시벤조이미드아미드를 100% 수율(2.48 g)로 수득하였다.

[0941] 4-클로로-N'-하이드록시벤조이미드아미드(2.46 g, 14.5 mmol)를 트리클로로아세트산 무수물(2.91 mL, 15.92 mmol)과 톨루엔(10 mL) 속에서 8시간 동안 반응시킨 다음  $\text{NH}_3$ (50 mL, aq. 28 내지 30%)로 **일반적인 과정 3**에 따라 처리하여 3-(4-클로로페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-아민을 83%(2.34 g)로서 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (401 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.00 (s, 2H), 7.87 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.57 (d,  $J = 7.7$  Hz, 2H). LCMS  $R_f$  (min) = 2.626, MS  $m/z = 196.0$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

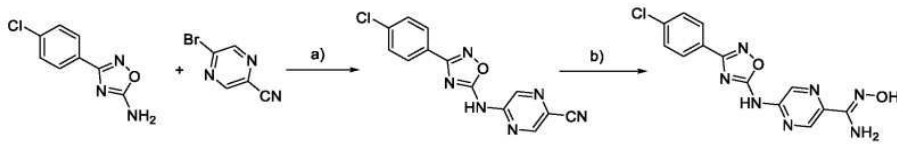
[0942] 3-(4-클로로페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-아민(0.2 g, 1.03 mmol)을 5-브로모피콜리노니트릴(0.144 g, 0.79 mmol),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (0.0434 g, 0.047 mmol), 크산트포스(0.0366 g, 0.063 mmol) 및  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (0.515 g, 1.58 mmol)와 1,4-디옥산(8 mL) 속에서 **일반적인 과정 4 방법 1**에 따라 반응시켜 5-((3-(4-클로로페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)아미노)피콜리노니트릴을 91% 수율(0.215 g)로서 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (401 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.83 (s, 1H), 8.36 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 8.03-8.02 (m, 3H), 7.63 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H). LCMS  $R_f$  (min) = 3.959, MS  $m/z = 298.0$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ .



[0943]

[0944] 5-((3-(4-클로로페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)아미노)피콜리노니트릴(0.2 g, 0.67 mmol)을  $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ (0.14 g, 2.01 mmol) 및  $\text{Et}_3\text{N}$ (0.28 mL, 2.01 mmol)과 MeOH(8 mL) 속에서 1시간 동안 **일반적인 과정 1 방법 2**에 따라 반응시켜 5-((3-(4-클로로페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)아미노)-N'-하이드록시피콜린이미드아미드를 87% 수율(0.196 g)로 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (401 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  11.53 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 8.82 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 8.13 (dd,  $J = 8.7, 2.1$  Hz, 1H), 8.01 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.90 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.62 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 5.84 (br s, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  168.0, 166.7, 149.3, 144.5, 137.8, 136.1, 135.1, 129.3, 128.7, 125.6, 125.3, 119.9. LCMS  $R_f$  (min) = 3.400, HRMS (ESI)  $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{ClN}_6\text{O}_2^+$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ 에 대한 계산치: 331.0710, 실측치: 331.0715.

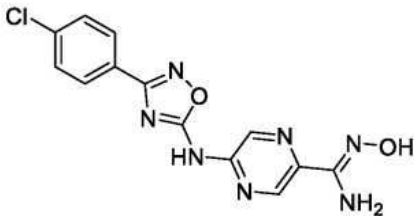
[0945] 79. 5-((3-(4-클로로페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)아미노)-N'-하이드록시피라진-2-카복시이미드아미드 (반응식 76)



[0946]

[0947] **반응식 76:** a) Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, 크산트포스, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 1,4-디옥산, 95°C, 5시간; b) NH<sub>2</sub>OH·HCl, Et<sub>3</sub>N, 무수 MeOH, 환류, 1시간.

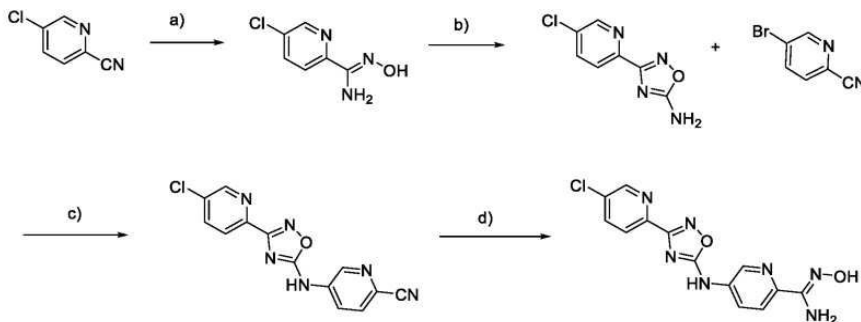
[0948] 3-(4-클로로페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-아민(0.2 g, 1.03 mmol)을 5-브로모피라진-2-카보니트릴(0.144 g, 0.79 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.0434 g, 0.047 mmol), 크산트포스(0.0366 g, 0.063 mmol) 및 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.515 g, 1.58 mmol)와 1,4-디옥산(8 mL) 속에서 **일반적인 과정 4 방법 1**에 따라 반응시켜 5-((3-(4-클로로페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)아미노)피라진-2-카보니트릴을 93% 수율(0.218 g)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.34 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 2H). LCMS R<sub>t</sub> (min) = 3.042, MS m/z = 297.0 [M - H]<sup>-</sup>.



[0949]

[0950] 5-((3-(4-클로로페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)아미노)피라진-2-카보니트릴(0.2 g, 0.67 mmol)을 NH<sub>2</sub>OH·HCl(0.14 g, 2.01 mmol) 및 Et<sub>3</sub>N(0.28 mL, 2.01 mmol)과 MeOH(8 mL) 속에서 **일반적인 과정 1 방법 2**에 따라 반응시켜 5-((3-(4-클로로페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)아미노)-N'-하이드록시피라진-2-카복시이미드아미드를 82% 수율(0.182 g)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.27 (br s, 1H), 10.05 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 5.91 (br s, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 167.5, 166.6, 148.2, 147.4, 140.3, 139.4, 136.2, 132.4, 129.3, 128.7, 125.5. LCMS R<sub>t</sub> (min) = 2.682, HRMS (ESI) C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup> [M + H]<sup>+</sup>에 대한 계산치: 332.0663, 실측치: 332.0663.

[0951] 80. 5-((3-(5-클로로피리딘-2-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)아미노)-N'-하이드록시피롤린이미드아미드 (반응식 77)



[0952]

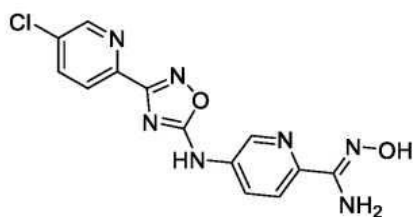
[0953] **반응식 77:** a) aq. NH<sub>2</sub>OH (50%), EtOH, 환류, 8시간; b) i) 트리클로로아세트산 무수물, 톨루엔, 환류, 5시간; ii) aq. NH<sub>3</sub> (28 내지 30%), 실온, 밤새; c) Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, 크산트포스, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 1,4-디옥산, 95°C, 5시간; d) NH<sub>2</sub>OH

· HCl, Et<sub>3</sub>N, 무수 MeOH, 환류, 1시간.

[0954] 5-클로로피콜리노니트릴(2.0 g, 14.49 mmol)을 NH<sub>2</sub>OH(0.93 mL, 15.22 mmol, aq. 50%)과 EtOH(12 mL) 속에서 8 시간 동안 **일반적인 과정 1 방법 1**에 따라 반응시켜 5-클로로-N'-하이드록시피콜린이미드아미드를 100% 수율(2.48 g)로서 수득하였다.

[0955] 5-클로로-N'-하이드록시피콜린이미드아미드(2.48 g, 14.49 mmol)를 트리클로로아세트산 무수물(2.91 mL, 15.94 mmol)과 톨루엔(10 mL) 속에서 5시간 동안 반응시킨 다음, NH<sub>3</sub>(50 mL, aq. 28 내지 30%)로 **일반적인 과정 3**에 따라 처리하여 3-(5-클로로피리딘-2-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-아민을 75% 수율(2.13 g)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.74 (s, 1H), 8.09 (m, 1H), 8.02 (s, 2H), 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H). LCMS R<sub>f</sub> (min) = 2.250, MS m/z = 197.1 [M + H]<sup>+</sup>.

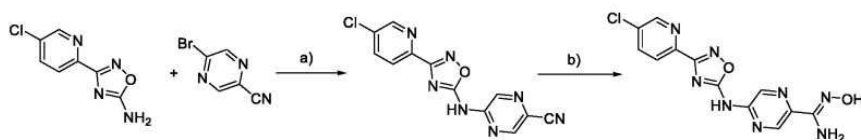
[0956] 3-(5-클로로피리딘-2-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-아민(0.3 g, 1.53 mmol)을 5-브로모피콜리노니트릴(0.215 g, 1.17 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.0643 g, 0.070 mmol), 크산트포스(0.0542 g, 0.094 mmol) 및 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.762 g, 2.34 mmol)와 1,4-디옥산(12 mL) 속에서 **일반적인 과정 4 방법 1**에 따라 반응시켜 5-((3-(5-클로로피리딘-2-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)아미노)피콜리노니트릴을 95% 수율(0.33 g)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.76 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.09 (s, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.40 (m, 1H). LCMS R<sub>f</sub> (min) = 2.685, MS m/z = 299.0 [M + H]<sup>+</sup>.



[0957]

[0958] 5-((3-(5-클로로피리딘-2-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)아미노)피콜리노니트릴(0.25 g, 0.84 mmol)을 NH<sub>2</sub>OH · HCl(0.174 g, 2.51 mmol) 및 Et<sub>3</sub>N(0.35 mL, 2.51 mmol)과 MeOH(8 mL) 속에서 1시간 동안 **일반적인 과정 1 방법 2**에 따라 반응시켜 5-((3-(5-클로로피리딘-2-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)아미노)-N'-하이드록시피콜린이미드아미드를 96% 수율(0.268 g)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.56 (br s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.81 (s, 2H), 8.15-8.13 (m, 3H), 5.81 (br s, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 168.2, 166.8, 149.2, 148.9, 144.7, 137.9, 137.4, 135.0, 133.2, 125.4, 124.5, 119.9. LCMS R<sub>f</sub> (min) = 3.015, HRMS (ESI) C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup> [M + H]<sup>+</sup>에 대한 계산치: 332.0663, 실측치: 332.0667.

[0959] 81. 5-((3-(5-클로로피리딘-2-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)아미노)-N'-하이드록시피라진-2-카복시이미드아미드 (반응식 78)

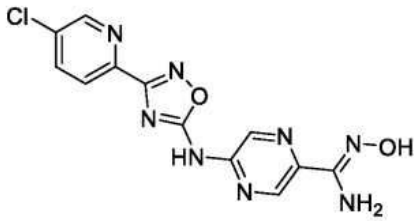


[0960]

[0961] **반응식 78:** a) Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, 크산트포스, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 1,4-디옥산, 95°C, 5시간; b) NH<sub>2</sub>OH · HCl, Et<sub>3</sub>N, 무수 MeOH, 환류, 1시간.

[0962] 3-(5-클로로피리딘-2-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-아민(0.3 g, 1.53 mmol)을 5-브로모피라진-2-카보니트릴(0.216 g, 1.17 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.0643 g, 0.07 mmol), 크산트포스(0.0542 g, 0.094 mmol) 및 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.762 g, 2.34 mmol)와 1,4-디옥산(12 mL) 속에서 **일반적인 과정 4 방법 1**에 따라 반응시켜 5-((3-(5-클로로피리딘-2-일)-

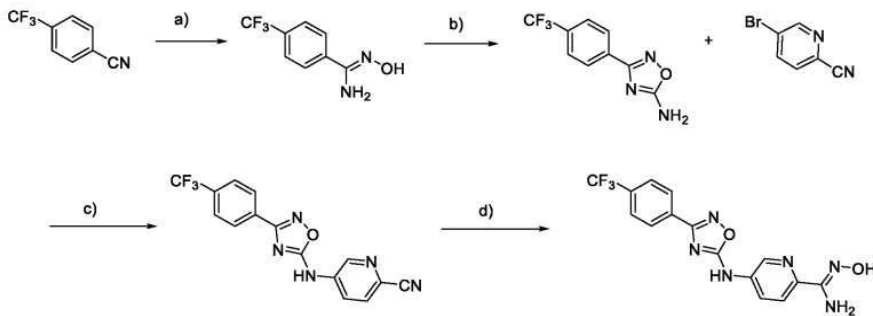
1,2,4-옥사디아졸-5-일)아미노)피라진-2-카보니트릴을 93% 수율(0.326 g)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.76-8.67 (m, 2H), 8.50 (s, 1H), 8.06-8.03 (m, 3H). LCMS R<sub>f</sub> (min) = 2.649, MS m/z = 300.0 [M-H]<sup>-</sup>.



[0963]

[0964] 5-((3-(5-클로로피리딘-2-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)아미노)피라진-2-카보니트릴(0.25 g, 0.83 mmol)을 NH<sub>2</sub>OH·HCl(0.174 g, 2.50 mmol) 및 Et<sub>3</sub>N(0.35 mL, 2.50 mmol)과 MeOH(8 mL) 속에서 1시간 동안 **일반적인 과정 1 방법 2**에 따라 반응시켜 5-((3-(5-클로로피리딘-2-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)아미노)-N'-하이드록시피라진-2-카복스이미드아미드를 70% 수율(0.196 g)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.97 (br s, 1H), 10.05 (s, 1H), 9.27 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.83-8.82 (m, 2H), 8.13-8.18 (m, 2H), 5.91 (br s, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 167.8, 166.8, 148.9, 148.2, 147.4, 144.5, 140.3, 139.4, 137.5, 133.3, 132.3, 124.5. LCMS R<sub>f</sub> (min) = 3.088, HRMS (ESI) C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup> [M + H]<sup>+</sup>에 대한 계산치: 333.0615, 실측치: 333.0614.

[0965] 82. N'-하이드록시-5-((3-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)아미노)피콜린이미드아미드 (반응식 79)



[0966]

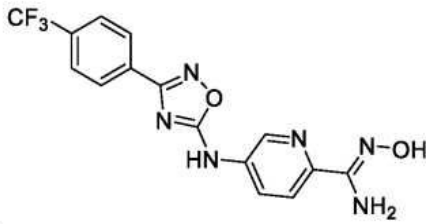
[0967] **반응식 79:** a) aq. NH<sub>2</sub>OH (50%), EtOH, 환류, 8시간; b) i) 트리클로로 아세트산 무수물, 톨루엔, 환류, 5시간; ii) aq. NH<sub>3</sub> (28 내지 30%), 실온, 밤새; c) Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, 크산트포스, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 1,4-디옥산, 95°C, 16시간; d) NH<sub>2</sub>OH·HCl, Et<sub>3</sub>N, 무수 MeOH, 환류, 1시간.

[0968] 4-(트리플루오로메틸)벤조니트릴(1.0 g, 5.84 mmol)을 NH<sub>2</sub>OH(0.37 mL, 6.13 mmol, aq. 50%)과 EtOH(6 mL) 속에서 8시간 동안 **일반적인 과정 1 방법 1**에 따라 반응시켜 N'-하이드록시-4-(트리플루오로메틸)벤즈이미드아미드를 100% 수율(1.19 g)로서 수득하였다.

[0969] N'-하이드록시-4-(트리플루오로메틸)벤즈이미드아미드(1.19 g, 5.84 mmol)를 트리클로로아세트산 무수물(1.17 mL, 6.42 mmol)과 톨루엔(6 mL) 속에서 5시간 동안 반응시킨 다음, NH<sub>3</sub>(25 mL, aq. 28 내지 30%)로 **일반적인 과정 3**에 따라 처리하여 3-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-아민을 72% 수율(0.96 g)로서 수득하였다.

[0970] 3-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-아민(0.1 g, 0.44 mmol)을 5-브로모피콜리노니트릴(0.089 g, 0.48 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(0.020 g, 0.022 mmol), 크산트포스(0.025 g, 0.044 mmol) 및 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.286 g, 0.88 mmol)과 1,4-디옥산(6 mL) 속에서 **일반적인 과정 4 방법 1**에 따라서 반응시켜 5-((3-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)아미노)피콜리노니트릴을 88% 수율(0.128 g)로서 수

특하였다.  $^1\text{H}$  NMR (401 MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  8.92 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 1H), 8.51 (dd,  $J$  = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 8.30 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 7.94 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 8.30 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H). LCMS  $R_f$  (min) = 3.946., MS  $m/z$  = 330.0  $[\text{M}-\text{H}]^-$ .



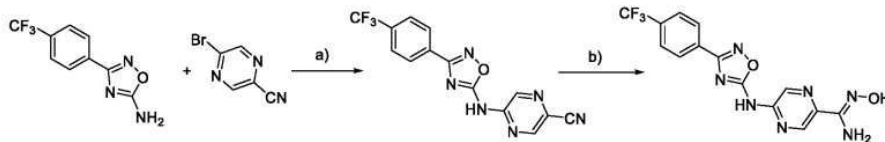
[0971]

[0972]

5-((3-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)아미노)피콜리노니트릴(0.11 g, 0.33 mmol)을  $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ (0.184 g, 2.66 mmol) 및  $\text{Et}_3\text{N}$ (0.37 mL, 2.66 mmol)과 MeOH(5 mL) 속에서 **일반적인 과정 1 방법 2**에 따라 반응시켜 N'-하이드록시-5-((3-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)아미노)피콜린이미드아미드를 38% 수율(0.046 g)로서 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (401 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.61 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 8.85 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1H), 8.23 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 8.14 (dd,  $J$  = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 7.96-7.91 (m, 3H), 5.86 (br s, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  168.3, 166.6, 149.3, 144.6, 137.9, 135.1, 131.4, 130.7, 127.8, 126.20, 126.17, 125.5, 125.3, 119.9. LCMS  $R_f$  (min) = 2.630, HRMS (ESI)  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_2^+$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ 에 대한 계산치: 365.0974, 실측치: 365.0979.

[0973]

83. N'-하이드록시-5-((3-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)아미노)피라진-2-카복시이미드아미드 (반응식 80)



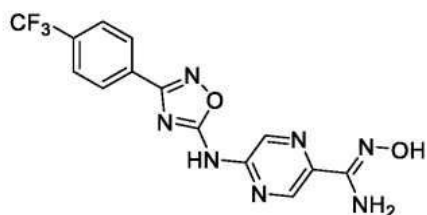
[0974]

[0975]

**반응식 80:** a)  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ , 크산트포스,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , 1,4-디옥산,  $95^\circ\text{C}$ , 5시간; b)  $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , 무수 MeOH, 환류, 1시간.

[0976]

3-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-아민(0.3 g, 1.31 mmol)을 5-브로모피라진-2-카보니트릴(0.20 g, 1.09 mmol),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.060 g, 0.065 mmol), 크산트포스(0.050 g, 0.087 mmol) 및  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (0.710 g, 2.18 mmol)와 1,4-디옥산(12 mL) 속에서 **일반적인 과정 4 방법 1**에 따라 반응시켜 5-((3-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)아미노)피라진-2-카보니트릴을 98% 수율(0.355 g)로서 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (401 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.66 (d,  $J$  = 1.4 Hz, 1H), ), 8.46 (d,  $J$  = 1.4 Hz, 1H), ), 8.15 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), ), 7.86 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H). LCMS  $R_f$  (min) = 3.082. MS  $m/z$  = 331.0  $[\text{M}-\text{H}]^-$ .



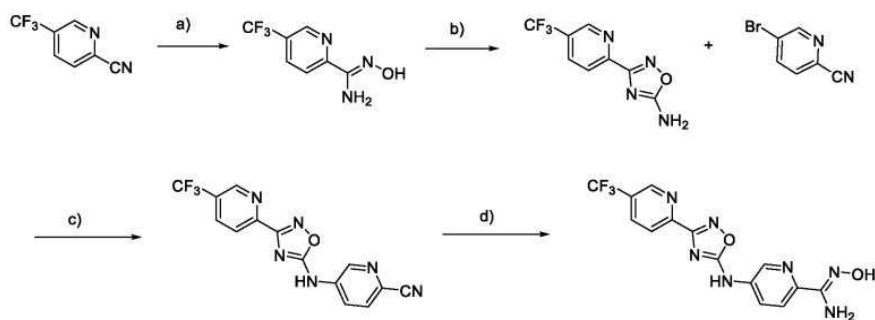
[0977]

[0978]

5-((3-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)아미노)피라진-2-카보니트릴(0.30 g, 0.90 mmol)을  $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ (0.188 g, 2.71 mmol) 및  $\text{Et}_3\text{N}$ (0.38 mL, 2.71 mmol)과 MeOH(8 mL) 속에서 1시간 동안 **일반적인 과정 1 방법 2**에 따라 반응시켜 N'-하이드록시-5-((3-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)아미노)피

라진-2-카복시이미드아미드를 74% 수율(0.242 g)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.29 (br s, 1H), 10.07 (s, 1H), 9.29 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.83 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.96 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.91 (br s, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 168.2, 167.0, 148.7, 147.8, 140.9, 139.9, 132.8, 131.9, 131.5, 130.9, 128.3, 126.6, 125.7, 123.0. LCMS R<sub>f</sub> (min) = 2.761, HRMS (ESI) C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup> [M + H]<sup>+</sup>에 대한 계산치: 366.0926, 실측치: 366.0939.

[0979] 84. N'-하이드록시-5-((3-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)아미노)피콜린이미드아미드 (반응식 81)



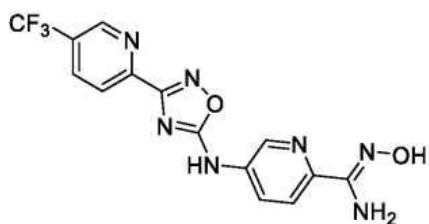
[0980]

[0981] **반응식 81:** a) aq. NH<sub>2</sub>OH (50%), EtOH, 환류, 8 h; b) i) 트리클로로아세트산 무수물, 톨루엔, 환류, 5시간; ii) aq. NH<sub>3</sub> (28-30%), 실온, 밤새; c) Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, 크산트포스, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 1,4-디옥산, 95°C, 16시간; d) NH<sub>2</sub>OH · HCl, Et<sub>3</sub>N, 무수 MeOH, 환류, 1시간.

[0982] 5-(트리플루오로메틸)피콜리노니트릴(2.0 g, 11.62 mmol)을 NH<sub>2</sub>OH(0.75 mL, 12.20 mmol, aq. 50%)와 EtOH(12 mL) 속에서 8시간 동안 **일반적인 과정 1 방법 1**에 따라 반응시켜 N'-하이드록시-5-(트리플루오로메틸)피콜린이미드아미드를 100% 수율(2.38 g)로서 수득하였다.

[0983] N'-하이드록시-5-(트리플루오로메틸)피콜린이미드아미드(2.38 g, 11.62 mmol)를 트리클로로아세트산 무수물(2.34 mL, 12.78 mmol)과 톨루엔(6 mL) 속에서 5시간 동안 반응시킨 다음, NH<sub>3</sub>(50 mL, aq. 28 내지 30%)로 **일반적인 과정 3**에 따라 처리하여 3-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-아민을 63% 수율(1.67 g)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.07 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.12-8.08 (m, 3H). LCMS R<sub>f</sub> (min) = 3.154, MS m/z = 231.1 [M + H]<sup>+</sup>.

[0984] 3-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-아민(0.31 g, 1.35 mmol)을 5-브로모피콜리노니트릴(0.176 g, 0.96 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(0.053 g, 0.058 mmol), 크산트포스(0.044 g, 0.077 mmol) 및 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.626 g, 1.92 mmol)과 1,4-디옥산(10 mL) 속에서 **일반적인 과정 4 방법 1**에 따라 반응시켜 5-((3-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)아미노)피콜리노니트릴을 96% 수율(0.308 g)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.12 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.40-8.34 (m, 4H), 8.02 (s, 1H). LCMS R<sub>f</sub> (min) = 3.676, MS m/z = 333.1 [M + H]<sup>+</sup>.

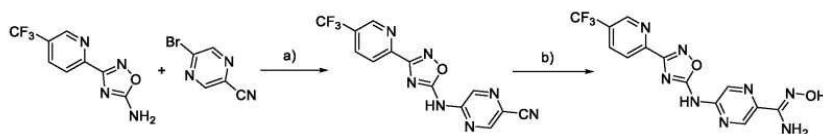


[0985]

[0986] 5-((3-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)아미노)피콜리노니트릴(0.10 g, 0.30 mmol)

을  $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$  (0.063 g, 0.90 mmol) 및  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.13 mL, 0.90 mmol)과  $\text{MeOH}$  (5 mL) 속에서 1시간 동안 **일반적인 과정 1 방법 2**에 따라 반응시켜 N'-하이드록시-5-((3-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)아미노)피롤린이미드아미드를 81% 수율(0.088 g)로서 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (401 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9.87 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.82 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 8.44 (dd,  $J = 8.3, 1.9$  Hz, 1H), 8.31 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 8.14 (dd,  $J = 8.8, 2.6$  Hz, 1H), 7.91 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 5.81 (br s, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  168.6, 166.9, 149.9, 149.5, 147.1, 144.9, 138.2, 137.9, 135.5, 135.2, 127.0, 126.6, 125.7, 124.9, 123.5, 120.1. LCMS  $R_f$  (min) = 3.158, HRMS (ESI)  $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_7\text{O}_2^+$  [M + H] $^+$ 에 대한 계산치: 366.0926, 실측치: 366.0933.

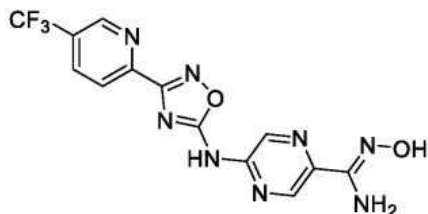
[0987] 85. N'-하이드록시-5-((3-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)아미노)피라진-2-카복스이미드아미드 (반응식 82)



[0988]

[0989] **반응식 82:** a)  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ , 크산트포스,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , 1,4-디옥산, 95°C, 5시간; b)  $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , 무수  $\text{MeOH}$ , 환류, 1시간.

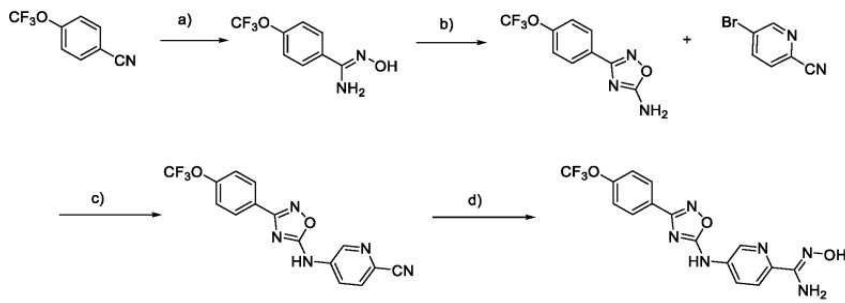
[0990] 3-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-아민(0.3 g, 1.30 mmol)을 5-브로모피라진-2-카보니트릴(0.171 g, 0.93 mmol),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.051 g, 0.056 mmol), 크산트포스(0.043 g, 0.074 mmol) 및  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (0.606 g, 1.86 mmol)과 1,4-디옥산(12 mL) 속에서 **일반적인 과정 4 방법 1**에 따라 반응시켜 5-((3-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)아미노)피라진-2-카보니트릴을 98% 수율(0.305 g)로서 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (401 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9.08 (s, 1H), 8.21-8.61 (m, 5H). LCMS  $R_f$  (min) = 3.649, MS  $m/z$  = 334.1 [M + H] $^+$ .



[0991]

[0992] 5-((3-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)아미노)피라진-2-카보니트릴(0.15 g, 0.45 mmol)을  $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ (0.094 g, 1.35 mmol) 및  $\text{Et}_3\text{N}$ (0.19 mL, 1.35 mmol)과  $\text{MeOH}$ (6 mL) 속에서 1시간 동안 **일반적인 과정 1 방법 2**에 따라 반응시켜 N'-하이드록시-5-((3-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)아미노)피라진-2-카복스이미드아미드를 53% 수율(0.088 g)로서 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (401 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12.33 (br s, 1H), 10.07 (s, 1H), 9.28 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 8.83 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 8.46 (dd,  $J = 8.3, 1.9$  Hz, 1H), 8.33 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 5.91 (br s, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  168.0, 166.7, 149.6, 148.2, 147.3, 147.0, 140.5, 139.4, 135.4, 132.4, 126.8, 126.5, 124.8, 123.4, 122.1. LCMS  $R_f$  (min) = 2.456, HRMS (ESI)  $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_8\text{O}_2^+$  [M + H] $^+$ 에 대한 계산치: 367.0879, 실측치: 367.0889.

[0993] 86. N'-하이드록시-5-((3-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)아미노)피롤린이미드아미드 (반응식 83)



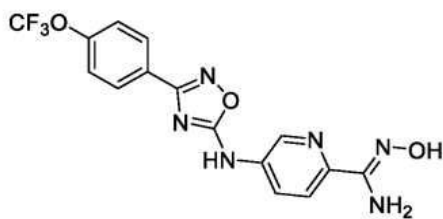
[0994]

[0995] **반응식 83:** a) aq.  $\text{NH}_2\text{OH}$  (50%), EtOH, 환류, 8시간; b) i) 트리클로로아세트산 무수물, 톨루엔, 환류, 5시간; ii) aq.  $\text{NH}_3$  (28-30%), 실온, 밤새; c)  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ , 크산트포스,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , 1,4-디옥산,  $95^\circ\text{C}$ , 5시간; d)  $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , 무수 MeOH, 환류, 1시간.

[0996] 4-(트리플루오로메톡시)벤조니트릴(2.0 g, 10.69 mmol)을  $\text{NH}_2\text{OH}$ (0.69 mL, 11.23 mmol, aq. 50%)와 EtOH(12 mL) 속에서 8시간 동안 **일반적인 과정 1 방법 1**에 따라 반응시켜 N'-하이드록시-4-(트리플루오로메톡시)벤조이미드아미드를 100% 수율(2.35 g)로서 수득하였다.

[0997] N'-하이드록시-4-(트리플루오로메톡시)벤조이미드아미드(2.35 g, 10.69 mmol)를 트리클로로아세트산 무수물(2.15 mL, 11.76 mmol)과 톨루엔(10 mL) 속에서 5시간 동안 반응시킨 다음,  $\text{NH}_3$ (50 mL, aq. 28 내지 30%)로 **일반적인 과정 3**에 따라 처리하여 3-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-아민을 78% 수율(2.11 g)로서 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (401 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.06-7.94 (m, 4H), 7.50 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H). LCMS  $R_f$  (min) = 2.774, MS  $m/z = 246.1$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

[0998] 3-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-아민(0.30 g, 1.22 mmol)을 5-브로모피콜리노니트릴(0.171 g, 0.94 mmol),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.052 g, 0.056 mmol), 크산트포스(0.044 g, 0.075 mmol) 및  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (0.612 g, 1.88 mmol)와 1,4-디옥산(12 mL) 속에서 **일반적인 과정 4 방법 1**에 따라 반응시켜 5-((3-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)아미노)피콜리노니트릴을 64% 수율(0.21 g)로서 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (401 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.75 (s, 1H), 8.32 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 8.12 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.95 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.54 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H). LCMS  $R_f$  (min) = 3.145, MS  $m/z = 348.0$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

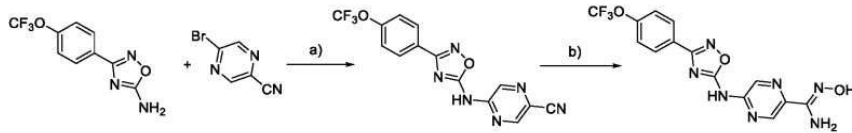


[0999]

[1000] 5-((3-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)아미노)피콜리노니트릴(0.15 g, 0.43 mmol)를  $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ (0.09 g, 1.30 mmol) 및  $\text{Et}_3\text{N}$ (0.18 mL, 1.30 mmol)과 MeOH(5 mL) 속에서 1시간 동안 **일반적인 과정 1 방법 2**에 따라 반응시켜 N'-하이드록시-5-((3-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)아미노)피콜린이미드아미드를 95% 수율(0.155 g)로서 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (401 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  11.53 (br s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.15-8.13 (m, 3H), 7.91 (d,  $J = 8.7$ , 1H), 7.56 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 5.81 (br s, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  168.1, 166.5, 150.3, 149.2, 144.6, 137.9, 135.1, 129.1, 126.0, 125.4, 121.6, 119.8. LCMS  $R_f$  (min) = 3.535, HRMS (ESI)  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_3^+$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ 에 대한 계산치: 381.0917, 실측치: 381.0930.

[1001] 87. N'-하이드록시-5-((3-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)아미노)피라진-2-카복스이미드

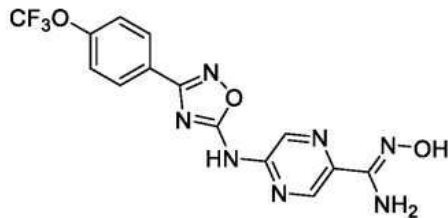
아미드 (반응식 84)



[1002]

[1003] **반응식 84:** a) Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, 크산트포스, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 1,4-디옥산, 95°C, 5시간; b) NH<sub>2</sub>OH·HCl, Et<sub>3</sub>N, 무수 MeOH, 환류, 1시간.

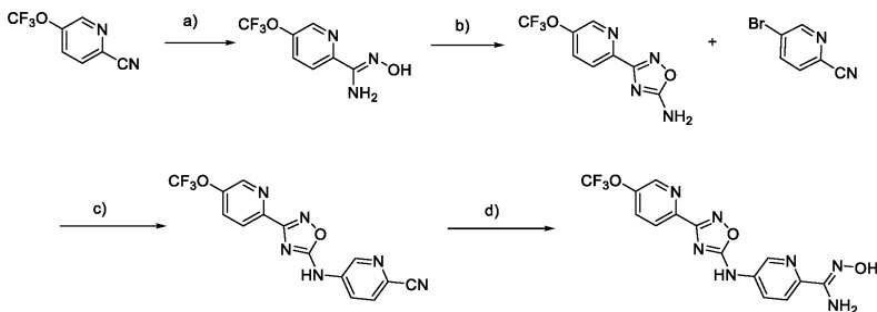
[1004] 3-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-아민(0.3 g, 1.22 mmol)을 5-브로모피라진-2-카보니트릴(0.187 g, 1.02 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(0.056 g, 0.061 mmol), 크산트포스(0.047 g, 0.082 mmol) 및 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.665 g, 2.04 mmol)와 1,4-디옥산(12 mL) 속에서 **일반적인 과정 4 방법 1**에 따라 반응시켜 5-((3-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)아미노)피라진-2-카보니트릴을 79% 수율(0.283 g)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.26 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.15 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 7.3 Hz, 2H), LCMS R<sub>f</sub> (min) = 3.129, MS m/z = 347.0 [M-H]<sup>-</sup>.



[1005]

[1006] 5-((3-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)아미노)피라진-2-카보니트릴(0.21 g, 0.60 mmol)을 NH<sub>2</sub>OH·HCl(0.126 g, 1.81 mmol) 및 Et<sub>3</sub>N(0.25 mL, 1.81 mmol)과 MeOH(7 mL) 속에서 1시간 동안 **일반적인 과정 1 방법 2**에 따라 반응시켜 N'-하이드록시-5-((3-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)아미노)피라진-2-카복시이미드아미드를 90% 수율(0.206 g)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.27 (br s, 1H), 10.06 (s, 1H), 9.27 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 8.8, 2H), 7.57 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.90 (br s, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 167.6, 166.5, 150.4, 148.2, 147.5, 140.4, 139.4, 132.3, 129.2, 125.8, 121.6, 121.3, 118.7. LCMS R<sub>f</sub> (min) = 3.684, HRMS (ESI) C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup> [M + H]<sup>+</sup>에 대한 계산치: 382.0875, 실측치: 382.0882.

[1007] **88. N'-하이드록시-5-((3-(5-(트리플루오로메톡시)피리딘-2-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)아미노)피롤리미드아미드 (반응식 85)**



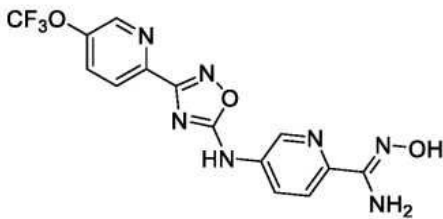
[1008]

[1009] **반응식 85:** a) aq. NH<sub>2</sub>OH (50%), EtOH, 실온, 1시간; b) i) 트리클로로아세트산 무수물, 톨루엔, 환류, 5시간; ii) aq. NH<sub>3</sub> (28-30%), 실온, 밤새; c) Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, 크산트포스, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 1,4-디옥산, 95°C, 5시간; d) NH<sub>2</sub>OH·HCl, Et<sub>3</sub>N, 무수 MeOH, 환류, 1시간.

[1010] 5-(트리플루오로메톡시)피콜리노니트릴(1.0 g, 5.32 mmol)을 NH<sub>2</sub>OH(0.36 mL, 5.85 mmol, aq. 50%)와 EtOH(6 mL) 속에서 1시간 동안 **일반적인 과정 1 방법 1**에 따라 반응시켜 N'-하이드록시-5-(트리플루오로메톡시)피콜린 이미드아미드를 100% 수율(1.18 g)로 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.08 (s, 1H), 8.64 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.99 (dd, *J* = 8.9, 0.6 Hz, 1H), 7.93-7.89 (m, 1H), 5.89 (br s, 2H). LCMS *R*<sub>f</sub> (min) = 2.528, MS *m/z* = 222.1 [M + H]<sup>+</sup>.

[1011] N'-하이드록시-5-(트리플루오로메톡시)피콜린 이미드아미드(1.16 g, 5.32 mmol)를 트리클로로아세트산 무수물 (1.05 mL, 5.77 mmol)과 톨루엔(5 mL) 속에서 5시간 동안 반응시킨 다음, NH<sub>3</sub>(45 mL, aq. 28~30%)로 **일반적인 과정 3**에 따라 반응시켜 3-(5-(트리플루오로메톡시)피리딘-2-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-아민을 93% 수율(1.16 g)로 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.78 (s, 1H), 8.06-8.05 (m, 4H). LCMS *R*<sub>f</sub> (min) = 3.204, MS *m/z* = 247.1 [M + H]<sup>+</sup>.

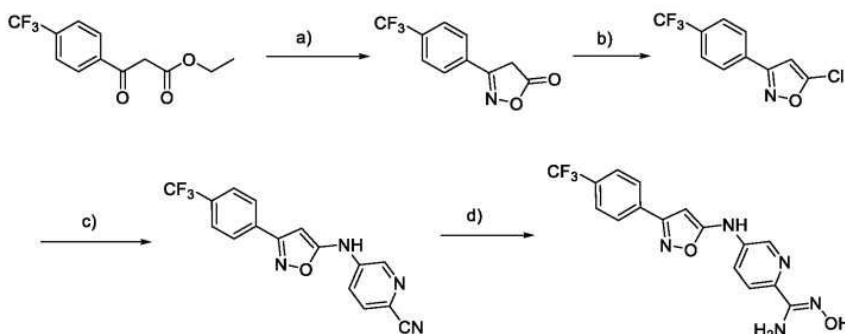
[1012] 3-(5-(트리플루오로메톡시)피리딘-2-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-아민(0.20 g, 0.81 mmol)을 5-브로모피콜리노니트릴(0.124 g, 0.68 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(0.038 g, 0.041 mmol), 크산트포스(0.032 g, 0.054 mmol) 및 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.443 g, 1.36 mmol)와 1,4-디옥산(8 mL) 속에서 **일반적인 과정 4 방법 1**에 따라 반응시켜 5-((3-(5-(트리플루오로메톡시)피리딘-2-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)아미노)피콜리노니트릴을 95% 수율(0.268 g)로 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.89 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.08-8.13 (m, 2H). LCMS *R*<sub>f</sub> (min) = 2.841, MS *m/z* = 349.0 [M + H]<sup>+</sup>.



[1013]

[1014] 5-((3-(5-(트리플루오로메톡시)피리딘-2-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)아미노)피콜리노니트릴(0.20 g, 0.574 mmol)을 NH<sub>2</sub>OH·HCl(0.12 g, 1.72 mmol), Et<sub>3</sub>N(0.24 mL, 1.72 mmol)과 MeOH(6 mL) 속에서, 1의 경우 환류 하에 **일반적인 과정 1 방법 2**에 따라 반응시켜 N'-하이드록시-5-((3-(5-(트리플루오로메톡시)피리딘-2-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)아미노)피콜린 이미드아미드를 71% 수율(0.156 g)로 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.42 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.15-8.10 (m, 2H), 7.91 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.81 (br s, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 168.3, 166.6, 149.2, 146.4, 145.2, 144.7, 143.2, 137.9, 135.0, 130.0, 125.4, 124.7, 121.3, 119.9, 118.7. LCMS *R*<sub>f</sub> (min) = 3.165, HRMS (ESI) 에 대한 계산치: C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup> [M + H]<sup>+</sup> 382.0875, 실측치: 382.0885.

[1015] 89. N'-하이드록시-5-((3-(4-(트리플루오로메틸)페닐)이속사졸-5-일)아미노)피콜린 이미드아미드 (반응식 86)



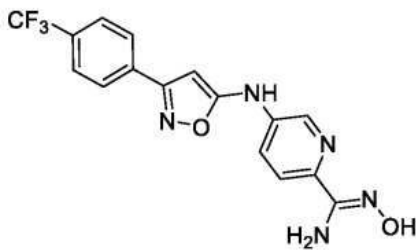
[1016]

[1017] **반응식 86:** a)  $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ ,  $\text{NaOAc}$ ,  $\text{MeOH}$ , 실온, 밤새; b)  $\text{POCl}_3$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , 0 내지  $60^\circ\text{C}$ , 50시간; c) 5-아미노피콜리노니트릴,  $\text{NaH}$ (광 오일 중 60% 분산액), 무수  $\text{DMF}$ ,  $0^\circ\text{C}$  내지 실온, 16시간; d)  $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , 무수  $\text{MeOH}$ , 환류, 2시간.

[1018] 에틸 3-옥소-3-(4-(트리플루오로메틸)페닐)프로파노에이트(1.0 g, 3.84 mmol)를  $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ (0.801 g, 11.53 mmol) 및  $\text{NaOAc}$ (0.946 g, 11.53 mmol)와  $\text{MeOH}$ (10 mL) 속에서 **일반적인 과정 9**에 따라 반응시켜 3-(4-(트리플루오로메틸)페닐)이속사졸-5(4H)-온을 100% 수율(0.88 g)로 수득하였다.

[1019] 에틸 3-(4-(트리플루오로메틸)페닐)이속사졸-5(4H)-온(0.88 g, 3.84 mmol)  $\text{POCl}_3$ (3.6 mL) 및  $\text{Et}_3\text{N}$ (0.32 mL, 2.30 mmol)과 **일반적인 과정 10**에 따라 반응시켜 5-클로로-3-(4-(트리플루오로메틸)페닐)이속사졸을 96% 수율(0.91 g)로 수득하였다.

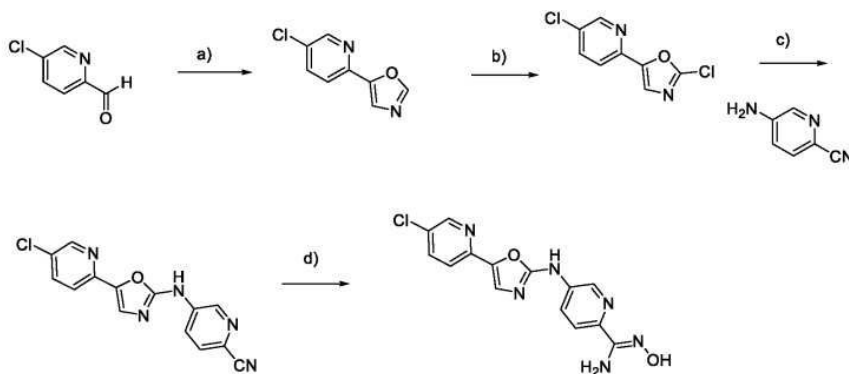
[1020] 5-클로로-3-(4-(트리플루오로메틸)페닐)이속사졸(0.15 g, 0.61 mmol)을 5-아미노피콜리노니트릴(0.108 g, 0.91 mmol) 및  $\text{NaH}$ (60%, 0.049 g, 1.22 mmol)와  $\text{DMF}$ (4 mL) 속에서 **일반적인 과정 2 방법 2**에 따라 반응시켜 5-((3-(4-(트리플루오로메틸)페닐)이속사졸-5-일)아미노)피콜리노니트릴을 88% 수율(0.176 g)로 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (401 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  11.06 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.14 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 8.00 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.90 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.83 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.76 (s, 1H). LCMS  $R_f$  (min) = 3.858, MS  $m/z$  = 329.1  $[\text{M-H}]^-$ .



[1021]

[1022] 5-((3-(4-(트리플루오로메틸)페닐)이속사졸-5-일)아미노)피콜리노니트릴(0.18 g, 0.545 mmol)을  $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ (0.114 g, 1.64 mmol) 및  $\text{Et}_3\text{N}$ (0.23 mL, 1.64 mmol)과  $\text{MeOH}$ (6 mL) 속에서 2시간 동안 **일반적인 과정 1 방법 2**에 따라 반응시켜 N'-하이드록시-5-((3-(4-(트리플루오로메틸)페닐)이속사졸-5-일)아미노)피콜린이미드아미드를 67% 수율(0.132 g)로 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (401 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  10.54 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.12 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 7.89-7.83 (m, 3H), 7.72 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.76 (br s, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  165.5, 161.8, 149.3, 143.2, 136.7, 136.6, 133.1, 130.6, 130.3, 130.0, 129.7, 127.3, 125.9, 125.4, 123.7, 120.0, 80.4. LCMS  $R_f$  (min) = 3.393, HRMS (ESI)  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2^+$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ 에 대한 계산치: 364.1021, 실측치: 364.1025.

[1023] **90. 5-((5-(5-클로로피리딘-2-일)옥사졸-2-일)아미노)-N'-하이드록시피콜린이미드아미드 (반응식 87)**



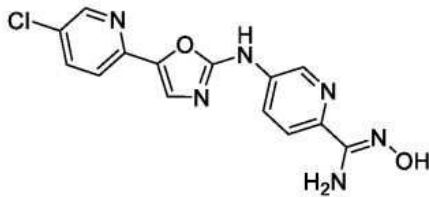
[1024]

[1025] **반응식 87:** a) TosMIC, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, 환류, 5시간; b) i. LiHMDS, THF, -78°C, 0.5시간, ii. C<sub>2</sub>Cl<sub>6</sub>, -78°C 내지 실온, 5시간; c) *이소*-프로판올, 환류, 16시간; d) NH<sub>2</sub>OH·HCl, Et<sub>3</sub>N, 무수 MeOH, 환류, 8시간.

[1026] 5-클로로피콜린알데하이드(3.09 g, 21.83 mmol) 및 TosMIC(5.11 g, 26.20 mmol)를 **일반적인 과정 14**에 따라 반응시켜 5-(5-클로로피리딘-2-일)옥사졸(4.0 g, 100%)을 백색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.69 (dd, *J* = 2.5, 0.7 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.07 (dd, *J* = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.81 (dd, *J* = 8.5, 0.7 Hz, 1H); LCMS *R*<sub>f</sub> (min) = 2.55. MS *m/z* = 181.1 [M + H]<sup>+</sup>.

[1027] 5-(5-클로로피리딘-2-일)옥사졸(3.20 g, 17.7 mmol)을 LiHMDS(21.3 mL, 21.3 mmol)에 이어서 C<sub>2</sub>Cl<sub>6</sub>(6.3 g, 26.6 mmol)과 무수 THF 속에서 **일반적인 과정 15 방법 1**에 따라 반응시켜 2-클로로-5-(5-클로로피리딘-2-일)옥사졸(3.01 g, 79% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.69 (dd, *J* = 2.5, 0.6 Hz, 1H), 8.07 (dd, *J* = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.79 (dd, *J* = 8.5, 0.5 Hz, 1H). LCMS *R*<sub>f</sub> (min) = 2.943, MS *m/z* = 215.0 [M + H]<sup>+</sup>.

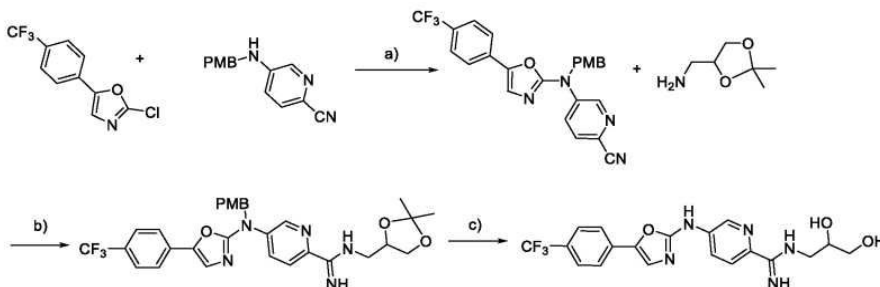
[1028] 2-클로로-5-(5-클로로피리딘-2-일)옥사졸(0.5 g, 2.33 mmol)을 5-아미노피콜리노니트릴(0.416 g, 3.49 mmol)과 *이소*-프로판올(10 mL)과 **일반적인 과정 2 방법 1**에 따라 반응시켜 5-((5-(5-클로로피리딘-2-일)옥사졸-2-일)아미노)피콜리노니트릴을 71% 수율(0.492 g)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.83 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.32 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.00-7.98 (m, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H). LCMS *R*<sub>f</sub> (min) = 2.794, MS *m/z* = 298.1 [M + H]<sup>+</sup>.



[1029]

[1030] 5-((5-(5-클로로피리딘-2-일)옥사졸-2-일)아미노)피콜리노니트릴(0.30 g, 1.01 mmol)을 NH<sub>2</sub>OH·HCl(0.561 g, 8.08 mmol) 및 Et<sub>3</sub>N(1.13 mL, 8.08 mmol)과 MeOH (10 mL) 속에서 8시간 동안 **일반적인 과정 1 방법 2**에 따라 반응시켜 5-((5-(5-클로로피리딘-2-일)옥사졸-2-일)아미노)-*N'*-하이드록시피콜린이미드아미드를 92% 수율(0.306 g)로 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.98 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.12-7.62 (m, 5H), 5.77 (br s, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 156.8, 149.4, 148.2, 145.2, 143.5, 143.2, 137.0, 136.8, 136.1, 128.7, 126.9, 124.0, 119.7, 119.0. LCMS *R*<sub>f</sub> (min) = 2.241, HRMS (ESI) C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup> [M + H]<sup>+</sup>에 대한 계산치: 331.0705, 실측치: 331.0715.

[1031] 91. *rac*-*N*-(2,3-디하이드록시프로필)-5-((5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피콜린이미드아미드 (**반응식 88**)



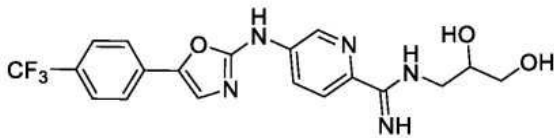
[1032]

[1033] **반응식 88:** a) NaH(광 오일 중 60% 분산액), 무수 DMF, 0°C, 1시간; b) Na, MeOH, 실온 내지 환류, 16시간; c)

TFA, 70°C, 24시간.

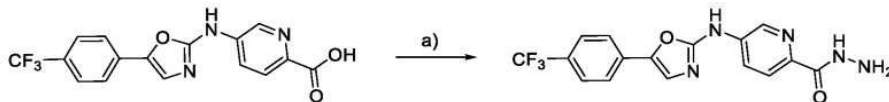
[1034] 2-클로로-5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸(중간체 I, 0.50 g, 2.02 mmol)을 5-((4-메톡시벤질)아미노)피콜리노니트릴(0.483 g, 2.02 mmol) 및 NaH(60%, 0.121 g, 3.03 mmol)과 DMF(9 mL) 속에서 **일반적인 과정 2 방법 2**에 따라 반응시켜 5-((4-메톡시벤질)(5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피콜리노니트릴을 98% 수율(0.89 g)로 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.85 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.97 (dd, *J* = 8.7, 2.8 Hz, 1H), 7.66-7.57 (m, 5H), 7.32 (s, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.27 (s, 2H), 3.78 (s, 3H). LCMS *R<sub>f</sub>* (min) = 3.336, MS *m/z* = 451.2 [M + H]<sup>+</sup>.

[1035] 나트륨 금속(0.044 g, 1.9 mmol)을 무수 MeOH(2 mL) 속에 용해한 다음 무수 MeOH(2 mL) 중 5-((4-메톡시벤질)(5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피콜리노니트릴(0.172 g, 0.38 mmol)의 현탁액에 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 교반한 다음 추가로 1시간 동안 환류시켰다. *rac*-(2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메탄아민·HCl(0.255 g, 1.52 mmol)을 혼합물에 가하였다. 반응 혼합물을 16시간 동안 환류시켜 *rac*-N-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메틸)-5-((4-메톡시벤질)(5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피콜린이미드아미드를 수율 84%(0.186 g)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 9.03 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.72 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.0, 2H), 6.91 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 5.41 (s, 2H), 4.50 (m, 1H), 4.19 (m, 1H), 3.87-3.72 (m, 6H), 1.43 (s, 3H), 1.37 (s, 3H). LCMS *R<sub>f</sub>* (min) = 3.642, MS *m/z* = 582.3 [M + H]<sup>+</sup>.



[1036] *rac*-N-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메틸)-5-((4-메톡시벤질)(5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피콜린이미드아미드(0.05 g, 0.086 mmol)를 TFA(5 mL)와 70°C에서 Et<sub>3</sub>SiH 또는 아니솔을 첨가하는 것을 제외하고는, 24시간 동안 **일반적인 과정 11**에 따라 반응시켜 *rac*-N-(2,3-디하이드록시프로필)-5-((5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피콜린이미드아미드를 72% 수율 (0.026 g)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 8.94 (dd, *J* = 2.6, 0.5 Hz, 1H), 8.51 (dd, *J* = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 8.17 (dd, *J* = 8.8, 0.5 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.74 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.59 (s, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.73-3.61 (m, 4H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 146.1, 141.6, 140.2, 137.1, 132.8, 127.1, 126.9, 125.3, 124.5, 124.40, 124.36, 124.3, 71.1, 68.1, 64.8. LCMS *R<sub>f</sub>* (min) = 3.128, HRMS (ESI) C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup> [M + H]<sup>+</sup>에 대한 계산치: 422.1440, 실측치: 422.1449.

[1038] 92. 5-((5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피콜리노하이드라지드 (반응식 89)



[1039] **반응식 89:** a) EDAC·HCl, HOBt, 하이드라진 일수화물, DMF, 실온, 밤새.

[1041] EDAC·HCl(0.071 g, 0.371 mmol) 및 HOBt(0.054 g, 0.4 mmol)를 DMF(5.0 mL) 중 5-((5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피콜린산(중간체 B, 0.10 g, 0.286 mmol)의 현탁액에 가하였다. 수득되는 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 이후에, 하이드라진 일수화물(0.022 g, 0.43 mmol)을 반응 혼합물에 가하고 교반을 밤새 지속하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 검성 고체를 수득하고, 이를 제조 HPLC를 사용하여 95% A:5% B 내지 100% B 용매 시스템으로 정제하였다. TFA 및 아세트니트릴을 회전 증발을 통해 제거하고 H<sub>2</sub>O를 동결-건조를 통해 여과하여, 5-((5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피콜리노하이드라지드를 베이지색 고체(0.066 g, 63% 수율)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.23 (m, 1H), 8.83 (m,

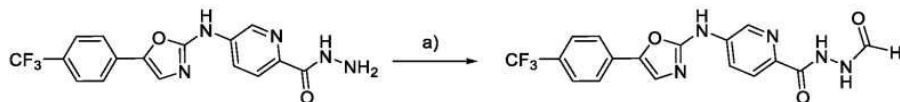
1H), 8.34 (m, 1H), 8.09 (m, 1H), 7.82-7.79 (m, 5H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 163.3, 159.0, 156.1, 143.5, 139.0, 138.5, 137.6, 137.3, 131.4, 126.1, 125.6, 125.3, 123.7, 123.5, 123.2. LCMS R<sub>f</sub> (min) = 3.931. HRMS (ESI) C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup> [M + H]<sup>+</sup>에 대한 계산치: 364.1021, 실측치: 364.1021.

[1042] 93. N'-포름일-5-((5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피콜리노하이드라지드 (반응식 90)

[1043]

[1044]

[1045]



반응식 90: a) 포름산, 실온, 1시간.

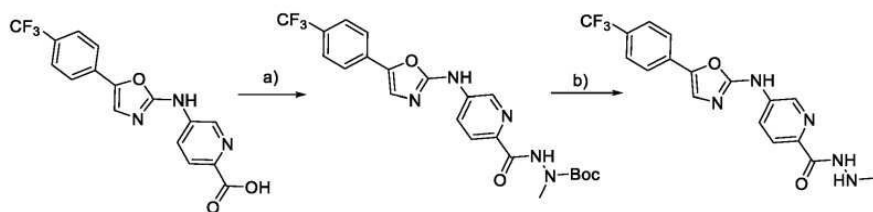
5-((5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피콜리노하이드라지드(0.05 g, 13.7 mmol)를 포름산(5 mL)에 실온에서 가하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 휘발물을 감압하에 제거하여 잔사를 수득하고 이를 제조 HPLC를 사용하여 95% A:5% B 내지 100% B 용매 시스템 속에서 정제하였다. TFA 및 아세트니트릴을 회전 증발을 통해 제거하고 H<sub>2</sub>O를 동결-건조를 통해 여과하여, 5-((5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피콜리노하이드라지드를 베이지색 고체(0.032 g, 60% 수율)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.18 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 8.83 (J = 2.3, 1H), 8.32 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.82 (br s, 4H), 7.79 (s, 1H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 162.5, 159.7, 156.2, 141.7, 138.6, 137.4, 131.5, 126.2, 125.3, 123.5, 123.4, 123.2. LCMS R<sub>f</sub> (min) = 3.492, HRMS (ESI) C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup> [M + H]<sup>+</sup>에 대한 계산치: 392.0970, 실측치: 392.0974.

[1046] 94. N'-메틸-5-((5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피콜리노하이드라지드 (반응식 91)

[1047]

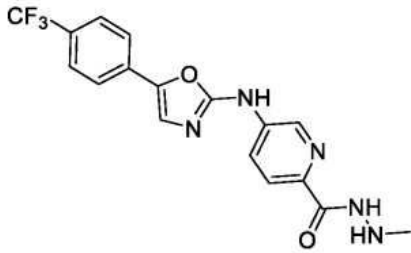
[1048]

[1049]



반응식 91: a) EDAC·HCl HOBt, 3급-부틸 1-메틸하이드라진-1-카복실레이트, DMF, 실온, 15h; b) HCl(디옥산 중 4M), MeOH, 실온, 밤새.

EDAC·HCl(0.071 g, 0.371 mmol) 및 HOBt(0.054 g, 0.4 mmol)를 DMF(5.0 mL) 중 5-((5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피콜린산(중간체 B, 0.10 g, 0.286 mmol)의 현탁액에 가하였다. 수득되는 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 이후에, 3급-부틸 1-메틸하이드라진-1-카복실레이트(0.084 g, 0.572 mmol)를 반응 혼합물에 가하고 교반을 밤새 지속하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 검성 고체(gummy solid)를 수득하고, 이를 섬광 크로마토그래피를 사용하여 정제함으로써 3급-부틸 1-메틸-2-(5-((5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피콜리노일)하이드라진-1-카복실레이트를 백색 고체(0.117 g, 86% 수율)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.99 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.56-7.52 (m, 2H), 7.43-7.39 (m, 2H), 2.54 (s, 9H). LCMS R<sub>f</sub> (min) = 3.116, MS m/z = 476.1 [M - H]<sup>-</sup>.



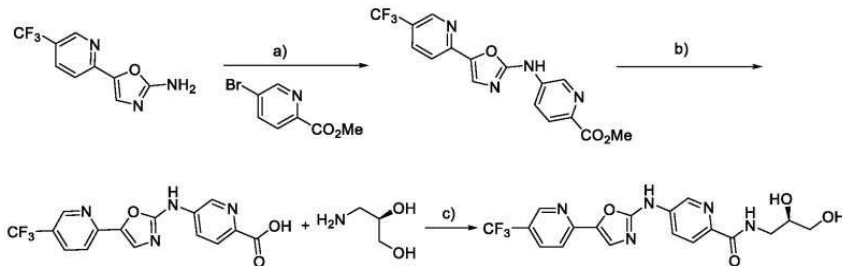
[1050]

[1051]

HCl(0.5 mL, 2.0 mmol, 디옥산 중 4M)을 MeOH(5 mL) 중 3-*tert*-부틸 1-메틸-2-(5-((5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피콜리노일)하이드라진-1-카복실레이트(0.06, 0.126 mmol)의 용액에 실온에서 가하였다. 혼합물을 밤새 교반하였다. 휘발물을 감압하에 제거하여 잔사를 수득하고 이를 제조 HPLC를 사용하여 95% A:5% B 내지 100% B 용매 시스템 속에서 정제하였다. TFA 및 아세트니트릴을 회전 증발을 통해 제거하고 H<sub>2</sub>O를 동결-건조를 통해 여과하여, N'-메틸-5-((5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피콜리노하이드라지드 (0.038 g, 80% 수율)를 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.27 (s, 1H), 8.86 (d, *J* = 2.4, 1H), 8.36 (dd, *J* = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.83 (br s, 4H), 7.81 (s, 1H), 2.80 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 162.7, 156.1, 143.5, 140.4, 139.1, 137.6, 131.4, 126.1, 125.3, 123.8, 123.5, 123.2, 122.9, 66.4. LCMS *R*<sub>f</sub> (min) = 3.893, HRMS (ESI) C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup> [M + H]<sup>+</sup>에 대한 계산치: 378.1178, 실측치: 378.1190.

[1052]

95. (*R*)-N-(2,3-디하이드록시프로필)-5-((5-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥사졸-2-일)아미노)피콜린아미드 (반응식 92)



[1053]

[1054]

반응식 92: a) Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, 크산트포스, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 1,4-디옥산, 90°C, 16시간; b) LiOH·H<sub>2</sub>O, 1,4-디옥산/ MeOH/ H<sub>2</sub>O, 실온, 18시간; c) EDAC·HCl, HOBt, DMF, 실온, 밤새.

[1055]

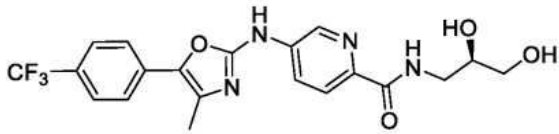
5-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥사졸-2-아민(0.6 g, 2.62 mmol) 및 메틸 5-브로모피콜리네이트(0.68 g, 3.14 mmol)를 일반적인 과정 4 방법 1에 따라, 1,4-디옥산 중 5 mol% Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, 10 mol% 크산트포스, 1.5 eq Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>를 90°C에서 16시간 동안 사용하여 메틸 5-((5-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥사졸-2-일)아미노)피콜리네이트(0.63 g, 63%)를 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.45 (br s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.84 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.32 (dd, *J* = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 8.27 (dd, *J* = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H). LCMS *R*<sub>f</sub> (min) = 2.748, MS *m/z* = 365.1 [M + H]<sup>+</sup>.

[1056]

LiOH·H<sub>2</sub>O(0.07 g, 1.65 mmol)를 1,4-디옥산(2 mL) 중 메틸 5-((5-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥사졸-2-일)아미노)피콜리네이트(0.20 g, 0.55 mmol), MeOH(2 mL) 및 H<sub>2</sub>O(2 mL)에 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 휘발물을 진공 속에서 제거하고 염수를 가하였다(2 mL). 이후에, 당해 잔사를 6M HCl aq.(2 mL)로 0°C에서 산성화시킨 다음 여과하고, H<sub>2</sub>O(4 mL) 및 Et<sub>2</sub>O(4 mL)로 세척하여 5-((5-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥사졸-2-일)아미노)피콜린산(0.18 g, 94% 수율)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)



H]<sup>+</sup>.



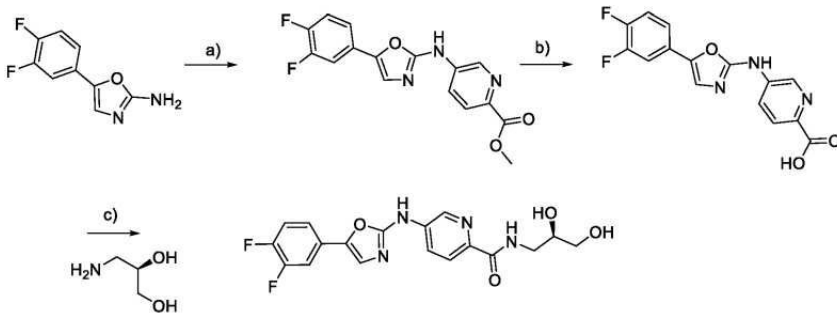
[1063]

[1064]

EDAC·HCl(0.027 g, 0.14 mmol) 및 HOBt(0.021 g, 0.154 mmol)을 DMF(2 mL) 중 5-((4-메틸-5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피콜린산(0.04 g, 0.11 mmol)의 현탁액에 가하였다. 수득되는 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 이후에, (R)-3-아미노프로판-1,2-디올·HCl(0.02 g, 0.22 mmol)을 반응 혼합물에 가하고 교반을 밤새 지속하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 검성 고체를 수득하고, 이를 제조 HPLC를 사용하여 95% A:5% B 내지 100% B 용매 시스템 속에서 정제하였다. TFA 및 아세토니트릴을 회전 증발을 통해 제거하고 H<sub>2</sub>O를 동결-건조를 통해 여과하여, (R)-N-(2,3-디하이드록시프로필)-5-((4-메틸-5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피콜린아미드를 베이지색 고체(0.032 g, 67% 수율)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.02 (br s, 1H), 8.79 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.44 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.94 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.66 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.52-3.46 (m, 2H), 3.25-3.19 (m, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 163.7, 154.7, 142.7, 138.2, 137.5, 137.2, 134.6, 132.4, 126.0, 124.2, 123.5, 122.6, 70.2, 63.9, 42.4, 13.7. LCMS R<sub>f</sub> (min) = 2.740. HRMS (ESI) C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub><sup>+</sup> [M + H]<sup>+</sup>에 대한 계산치: 437.1437, 실측치: 437.1442.

[1065]

97. (R)-5-((5-(3,4-디플루오로페닐)옥사졸-2-일)아미노)-N-(2,3-디하이드록시프로필)피콜린아미드 (반응식 94)



[1066]

[1067]

**반응식 94:** a) 메틸 5-브로모피콜리네이트, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, 크산트포스, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 1,4-디옥산, 100°C, 5시간; b) LiOH·H<sub>2</sub>O, 1,4-디옥산: MeOH: H<sub>2</sub>O (1:1:1), 실온, 3시간; c) EDAC·HCl, HOBt, DMF, 실온, 밤새.

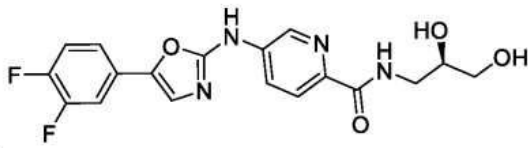
[1068]

5-(3,4-디플루오로페닐)옥사졸-2-아민(0.25 g, 1.27 mmol)을 메틸 5-브로모피콜리네이트(0.33 g, 1.53 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(0.058 g, 0.064 mmol), 크산트포스(0.044 g, 0.076 mmol) 및 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.622 g, 1.91 mmol)와 1,4-디옥산(10 mL) 속에서 100°C에서 5시간 동안 **일반적인 과정 4 방법 1**에 따라 반응시켜 메틸 5-((5-(3,4-디플루오로페닐)옥사졸-2-일)아미노)피콜리네이트를 88% 수율(0.37 g)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.54 (s, 1H), 8.21 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.36 (m, 1H), 3.80 (s, 3H). LCMS R<sub>f</sub> (min) = 3.068, MS m/z = 332.0 [M + H]<sup>+</sup>.

[1069]

H<sub>2</sub>O(2 mL) 중 LiOH·H<sub>2</sub>O(0.101 g, 4.23 mmol)를 1,4-디옥산(2 mL) 및 MeOH(2 mL) 중 메틸 5-((5-(3,4-디플루오로페닐)옥사졸-2-일)아미노)피콜리네이트(0.35 g, 1.05 mmol)에 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 유기 용매를 진공 속에서 제거하고 수득되는 현탁액에 염수(2 mL)에 이어서, HCl(2 mL, 6M)을 0°C에서 적가하였다. 수득되는 침전물을 여과하고 H<sub>2</sub>O(2x2 mL)로 세척하여, 5-((5-(3,4-디플루오로페닐)옥사졸-2-일)아미노)피콜린산을 80% 수율(0.267 g)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.30 (br s, 1H), 8.87 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.64

(s, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.45 (m, 1H). LCMS  $R_f$  (min) = 3.003, MS  $m/z$  = 318.0 [M + H]<sup>+</sup>.



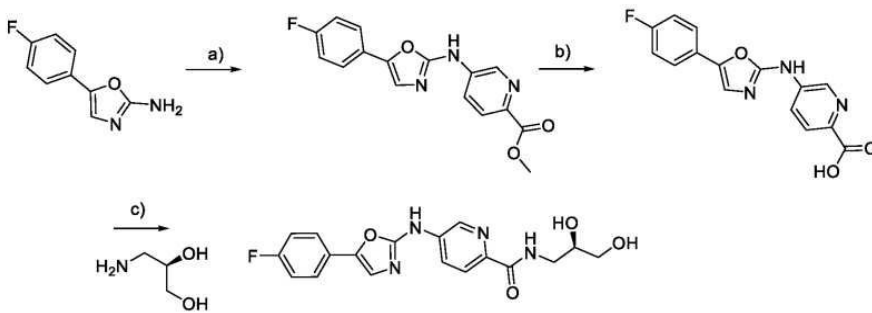
[1070]

[1071]

5-((5-(3,4-디플루오로페닐)옥사졸-2-일)아미노)피콜린산(0.10 g, 0.315)을 EDAC·HCl(0.079 g, 0.41 mmol), HOBt(0.059 g, 0.441 mmol) 및 (R)-3-아미노프로판-1,2-디올(0.034 g, 0.378 mmol)과 단계 c, **반응식 92**에 따라 반응시켜 (R)-5-((5-(3,4-디플루오로페닐)옥사졸-2-일)아미노)-N-(2,3-디하이드록시프로필)피콜린아미드를 35% 수율(0.043 g)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.04 (s, 1H), 8.78 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.45 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.29 (dd, *J* = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.69 (ddd, *J* = 11.7, 7.6, 2.1 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.55 (dt, *J* = 10.5, 8.5 Hz, 1H), 7.43 (m, 1H), 4.95 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.66 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 3.61 (dt, *J* = 10.8, 5.3 Hz, 1H). \*H<sub>2</sub>O 잔사와 오버랩핑된 공명은 지정되지 않았다. <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 163.9, 155.8, 142.6, 138.2, 137.1, 123.8, 123.4, 122.6, 119.6, 118.6, 112.1, 111.9, 70.2, 63.9, 42.3. LCMS  $R_f$  (min) = 2.949. HRMS (ESI) C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub><sup>+</sup> [M + H]<sup>+</sup>에 대한 계산치: 391.1218, 실측치: 391.1222.

[1072]

98. (R)-N-(2,3-디하이드록시프로필)-5-((5-(4-플루오로페닐)옥사졸-2-일)아미노)피콜린아미드 (**반응식 95**)



[1073]

[1074]

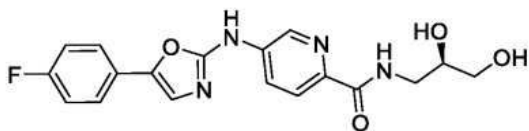
**반응식 95:** a) 메틸 5-브로모피콜리네이트, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, 크산트포스, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 1,4-디옥산, 100°C, 5시간; b) LiOH·H<sub>2</sub>O, 1,4-디옥산: MeOH: H<sub>2</sub>O (1:1:1), 실온, 3시간; c) EDAC·HCl, HOBt, DMF, 실온, 밤새.

[1075]

5-(4-플루오로페닐)옥사졸-2-아민(0.17 g, 0.95 mmol)을 메틸 5-브로모피콜리네이트(0.247 g, 1.15 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(0.043 g, 0.048 mmol), 크산트포스(0.033 g, 0.057 mmol) 및 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.464 g, 1.43 mmol)와 1,4-디옥산(10 mL) 속에서 100°C에서 5시간 동안 **일반적인 과정 4 방법 1**에 따라 반응시켜 메틸 5-((5-(4-플루오로페닐)옥사졸-2-일)아미노)피콜리네이트를 82% 수율(0.243 g)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.56 (s, 1H), 8.22 (m, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.25 (m, 2H), 3.80 (s, 3H). LCMS  $R_f$  (min) = 2.767, MS  $m/z$  = 314.1 [M + H]<sup>+</sup>.

[1076]

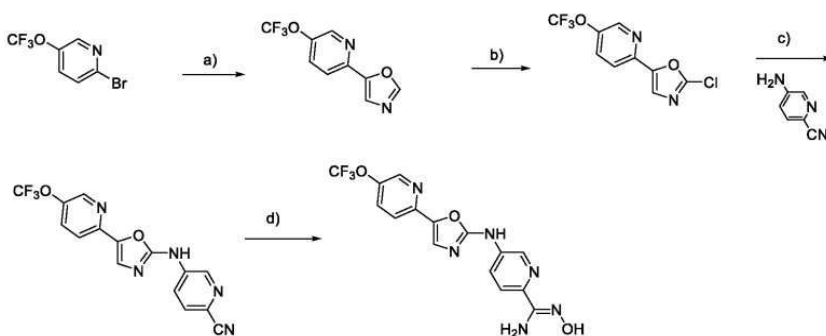
H<sub>2</sub>O(3 mL) 중 LiOH·H<sub>2</sub>O(0.058 g, 2.43 mmol)를 1,4-디옥산(3 mL) 및 MeOH(3 mL) 중 메틸 5-((5-(4-플루오로페닐)옥사졸-2-일)아미노)피콜리네이트(0.19 g, 0.61 mmol)의 용액에 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 휘발성 용매를 진공 속에서 제거하고 수득되는 현탁액에 염수(2 mL)에 이어서, HCl(2 mL, 6M)을 가하고 0°C에서 적가하였다. 수득되는 침전물을 여과하고 H<sub>2</sub>O(2x2 mL)로 세척하여, 5-((5-(4-플루오로페닐)옥사졸-2-일)아미노)피콜린산을 86% 수율(0.158 g)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.08 (s, 1H), 8.82 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.29 (dd, *J* = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.80 - 7.60 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.31 (dd, *J* = 12.4, 5.5 Hz, 2H). LCMS  $R_f$  (min) = 2.966, MS  $m/z$  = 300.1 [M + H]<sup>+</sup>.



[1077]

[1078] 5-((5-(4-플루오로페닐)옥사졸-2-일)아미노)피콜린산(0.10 g, 0.334)을 EDAC·HCl(0.083 g, 0.434 mmol), HOBt(0.063 g, 0.468 mmol) 및 (R)-3-아미노프로판-1,2-디올(0.036 g, 0.40 mmol)과 단계 c, **반응식 92**에 따라 반응시켜 (R)-N-(2,3-디하이드록시프로필)-5-((5-(4-플루오로페닐)옥사졸-2-일)아미노)피콜린아미드를 44% 수율(0.055 g)로 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.97 (br s, 1H), 8.78 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.44 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 8.8, 5.3 Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.31 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 4.95 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.66 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.61 (m, 1H). \*H<sub>2</sub>O 잔사와 오버랩된 공명은 지정되지 않았다. <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 160.8, 152.1, 144.3, 142.6, 139.3, 138.3, 137.1, 130.4, 129.6, 123.2, 122.2, 120.6, 118.5, 117.6, 115.3, 111.7, 110.2, 70.66, 65.1, 42.70. LCMS R<sub>f</sub> (min) = 2.965. HRMS (ESI) C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub><sup>+</sup> [M + H]<sup>+</sup>에 대한 계산치: 373.1312, 실측치: 373.1306.

[1079] 99. N'-하이드록시-5-((5-(5-(트리플루오로메톡시)피리딘-2-일)옥사졸-2-일)아미노)피콜린아미드아미드 (**반응식 96**)



[1080]

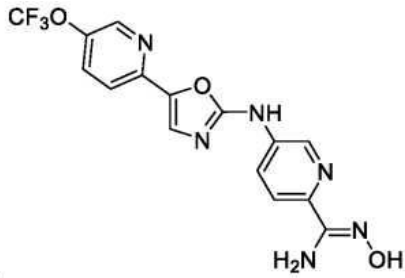
[1081] **반응식 96**: a) PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, THF : 1M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3.5 : 1.5), 환류, 16시간; b) i. LiHMDS, THF, -78°C, 0.5시간, ii. C<sub>2</sub>Cl<sub>6</sub>, -78°C 내지 실온, 5시간; c) iPrOH, 환류, 16시간; d) NH<sub>2</sub>OH·HCl, Et<sub>3</sub>N, MeOH, 환류, 16시간.

[1082] THF(3.5 mL) 및 1 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (aq.)(1.5 mL)의 탈기된 이상 용액에 2-브로모-5-(트리플루오로메톡시)피리딘(1.20 g, 4.96 mmol), 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)옥사졸(THF 중 1.0 M, 5.45 mL, 5.45 mmol) 및 PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(348 mg, 0.496 mmol)를 가하였다. 혼합물을 **일반적인 과정 12 방법 1**에 따라 반응시켜 5-(5-(트리플루오로메톡시)피리딘-2-일)옥사졸을 갈색 고체(57.8 mg, 5.1%)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.52 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.72 - 7.66 (m, 2H), 7.63 - 7.56 (m, 1H).

[1083] 5-(5-(트리플루오로메톡시)피리딘-2-일)옥사졸(0.33 g, 1.43 mmol)을 LiHMDS(1.57 mL, 1.57 mmol, 헥산 중 1 M) 및 C<sub>2</sub>Cl<sub>6</sub>(0.51 g, 2.15 mmol)과 THF(6 mL) 속에서 **일반적인 과정 15 방법 1**에 따라 반응시켜 2-클로로-5-(5-(트리플루오로메톡시)피리딘-2-일)옥사졸(0.322 g, 85%)을 백색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.51 (s, 1H), 7.76-7.49 (m, 3H), LCMS R<sub>f</sub> (min) = 3.065, MS m/z = 265.0 [M + H]<sup>+</sup>.

[1084] 2-프로판올(5 mL) 중 2-클로로-5-(5-(트리플루오로메톡시)피리딘-2-일)옥사졸(185 mg, 0.699 mmol, 1.0 eq.) 및 5-아미노피콜리노니트릴(125 mg, 1.05 mmol, 1.5 eq.)을 **일반적인 과정 2 방법 1**에 따라 반응시켜 5-((5-(5-(트리플루오로메톡시)피리딘-2-일)옥사졸-2-일)아미노)피콜리노니트릴을 베이지색 고체(205.1 mg, 85%)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.85 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 8.00 (m, 2H), 7.83 - 7.71 (m, 2H). LCMS R<sub>f</sub> (min) = 2.905, MS m/z = 348.1 [M +

H]<sup>+</sup>.



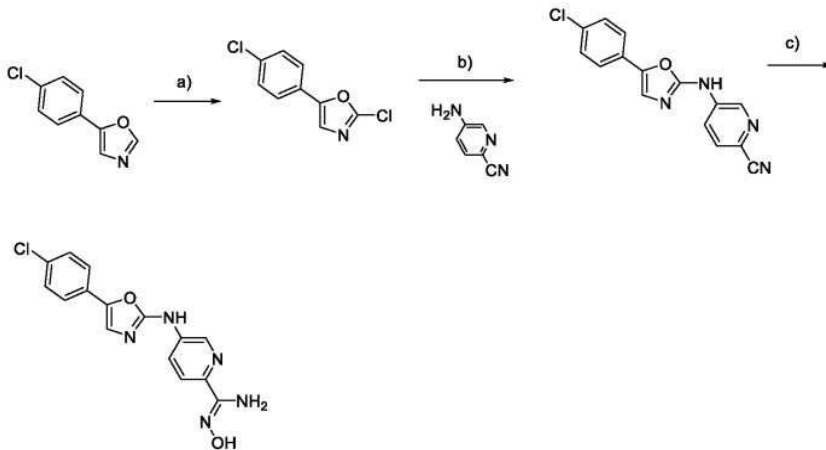
[1085]

[1086]

무수 MeOH(10 mL) 중 5-((5-(5-(트리플루오로메톡시)피리딘-2-일)옥사졸-2-일)아미노)피콜리노니트릴(285 mg, 0.821 mmol, 1.0 eq.), NH<sub>2</sub>OH.HCl(456 mg, 6.57 mmol, 8.0 eq.) 및 Et<sub>3</sub>N(0.916 mL, 6.57 mmol 8.0 eq.)을 **일반적인 과정 1 방법 2**에 따라 반응시켜 N'-하이드록시-5-((5-(5-(트리플루오로메톡시)피리딘-2-일)옥사졸-2-일)아미노)피콜린이미드아미드를 베이지색 고체(0.027 g, 22%)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.75 (s, 1H), 8.79 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.13 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 8.02 - 7.94 (m, 1H), 7.84 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.74 (m, 2H), 5.76 (s, 2H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO) δ 157.0, 149.4, 145.9, 143.5, 143.4, 143.2, 143.0, 136.9, 136.1, 130.4, 130.4, 127.2, 124.0, 119.7, 119.0. LCMS R<sub>t</sub> (min) = 2.385, MS m/z = 381.1 [M + H]<sup>+</sup>. HRMS (ESI) C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup> ([M + H]<sup>+</sup>)에 대한 계산치: 381.0917, 실측치: 381.0935.

[1087]

100. 5-((5-(4-클로로페닐)옥사졸-2-일)아미노)-N'-하이드록시피콜린이미드아미드 (반응식 97)



[1088]

[1089]

**반응식 97.** a) i. LiHMDS, THF, -78°C, 0.5시간, ii. C<sub>2</sub>Cl<sub>6</sub>, -78°C 내지 실온, 5시간; b) NaH(광 오일 중 60% 분산액), DMF, 0°C ~ 실온, 4시간; d) NH<sub>2</sub>OH · HCl, Et<sub>3</sub>N, MeOH, 환류, 16시간.

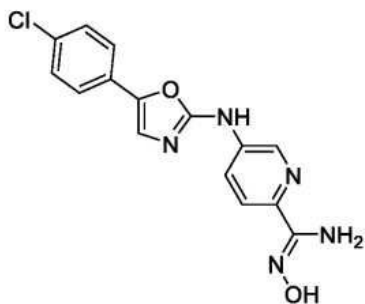
[1090]

5-(4-클로로페닐)옥사졸(5.0 g, 27.8 mmol)을 LiHMDS(33.4 mL, 33.4 mmol)에 이어서 C<sub>2</sub>Cl<sub>6</sub>(9.9 g, 41.8 mmol)과 무수 THF 속에서 **일반적인 과정 15 방법 1**에 따라 반응시켜 2-클로로-5-(4-클로로페닐)옥사졸(5.1 g, 86% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.57 - 7.50 (m, 2H), 7.44 - 7.38 (m, 2H), 7.28 (s, 1H). LCMS R<sub>t</sub> (min) = 3.265, MS m/z = 214.0 [M + H]<sup>+</sup>.

[1091]

무수 DMF(4 mL) 속에서 5-아미노피콜리노니트릴(200 mg, 1.68 mmol, 1.0 eq.), NaH(60%, 60 mg, 2.52 mmol, 1.5 eq.) 및 2-클로로-5-(4-클로로페닐)옥사졸(431 mg, 2.01 mmol, 1.2 eq.)을 **일반적인 과정 2 방법 2**에 따라 반응시켜 5-((5-(4-클로로페닐)옥사졸-2-일)아미노)피콜리노니트릴을 베이지색 고체(186 mg, 37%)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.82 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.66 - 7.60 (m, 3H), 7.54 - 7.48 (m, 2H), <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 155.21, 144.11,

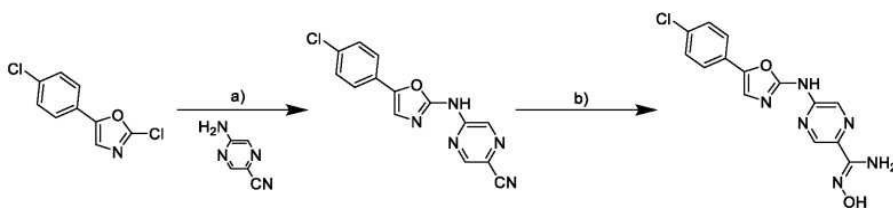
140.19, 139.20, 131.99, 129.94, 129.27, 126.51, 124.69, 123.72, 123.37, 122.68, 118.15. LCMS  $R_f$  (min) = 3.039, MS  $m/z$  = 297.0 [M + H]<sup>+</sup>.



[1092]

[1093] 무수 MeOH(2 mL) 중 5-((5-(4-클로로페닐)옥사졸-2-일)아미노)피콜리노니트릴(50 mg, 0.169 mmol, 1.0 eq.), NH<sub>2</sub>OH.HCl(47 mg, 0.674 mmol, 4.0 eq.) 및 Et<sub>3</sub>N(94 μL, 0.674 mmol, 4.0 eq.)을 일반적인 과정 1 방법 2에 따라 반응시켜 5-((5-(4-클로로페닐)옥사졸-2-일)아미노)-N'-하이드록시피콜린이미드아미드를 베이지색 고체(48 mg, 86%)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.80 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 8.76 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.11 (dd, *J* = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.76 (s, 2H), <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 156.06, 149.48, 143.43, 142.98, 136.76, 136.34, 131.57, 129.14, 126.73, 124.41, 123.82, 123.37, 119.74. LCMS  $R_f$  (min) = 2.446, MS  $m/z$  = 330.1 [M + H]<sup>+</sup>. HRMS (ESI) C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup> ([M + H]<sup>+</sup>에 대한 계산치: 330.0752, 실측치: 330.0764.

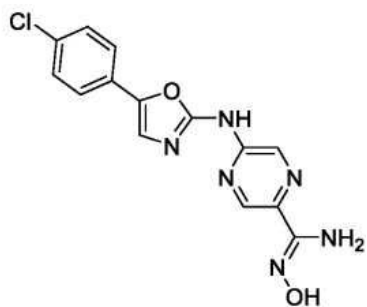
[1094] 101. 5-((5-(4-클로로페닐)옥사졸-2-일)아미노)-N'-하이드록시피라진-2-카복시미드아미드 (반응식 98)



[1095]

[1096] 반응식 98: a) NaH(광 오일 중 60% 분산액), DMF, 0°C 내지 실온, 4시간; b) NH<sub>2</sub>OH · HCl, Et<sub>3</sub>N, MeOH, 환류, 16 시간.

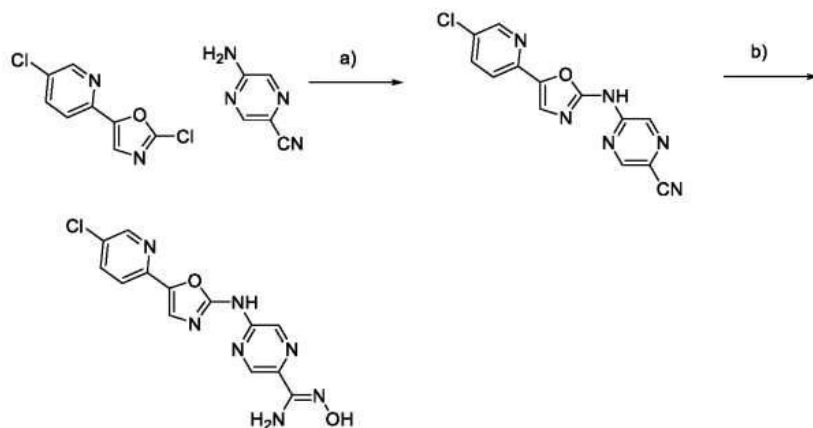
[1097] 무수 DMF(4 mL) 중 5-아미노피라진-2-카보니트릴(200 mg, 1.67 mmol, 1.0 eq.), NaH(60%, 60 mg, 2.50 mmol, 1.5 eq.) 및 2-클로로-5-(4-클로로페닐)옥사졸(428 mg, 2.00 mmol, 1.2 eq.)을 일반적인 과정 2 방법 2에 따라 반응시켜 5-((5-(4-클로로페닐)옥사졸-2-일)아미노)피라진-2-카보니트릴을 황색 고체(355 mg, 72%)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.21 (s, 1H), 8.85 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.68 - 7.63 (m, 2H), 7.56 - 7.51 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 154.23, 147.62, 132.33, 129.28, 126.31, 124.91, 120.39, 117.00, 113.95 ppm. LCMS  $R_f$  (min) = 3.010, MS  $m/z$  = 298.0 [M + H]<sup>+</sup>.



[1098]

[1099] 5-((5-(4-클로로페닐)옥사졸-2-일)아미노)피라진-2-카보니트릴(50 mg, 0.168 mmol, 1.0 eq.), NH<sub>2</sub>OH·HCl(47 mg, 0.672 mmol, 4.0 eq.) 및 Et<sub>3</sub>N(94 μL, 0.672 mmol, 4.0 eq.)을 무수 MeOH(2 mL) 속에서 **일반적인 과정 1 방법 2**에 따라 반응시켜 5-((5-(4-클로로페닐)옥사졸-2-일)아미노)-N'-하이드록시피라진-2-카복시이미드아미드를 백색 고체(43 mg, 77%)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.09 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 6.92 - 6.73 (m, 3H), 6.68 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.01 (s, 2H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 154.92, 148.36, 139.30, 138.91, 131.82, 129.17, 126.55, 124.57, 123.35. LCMS R<sub>f</sub> (min) = 2.537, MS m/z = 331.0 [M + H]<sup>+</sup>. HRMS (ESI) C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup> ([M + H]<sup>+</sup>에 대한 계산치: 331.0705, 실측치: 331.0704.

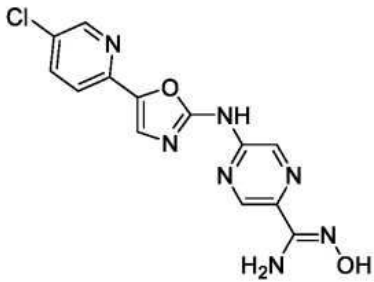
[1100] 102. 5-((5-(5-클로로피리딘-2-일)옥사졸-2-일)아미노)-N'-하이드록시피라진-2-카복시이미드아미드 (반응식 99)



[1101]

[1102] **반응식 99**: a) NaH(광 오일 중 60% 분산액), DMF, 0°C 내지 실온, 4시간; b) NH<sub>2</sub>OH·HCl, Et<sub>3</sub>N, MeOH, 환류, 16 시간.

[1103] 무수 DMF(5 mL) 중 5-아미노피라진-2-카보니트릴(279 mg, 2.33 mmol, 1.2 eq.), NaH(60%, 84 mg, 3.49 mmol, 3.0 eq.) 및 2-클로로-5-(5-클로로피리딘-2-일)옥사졸(250 mg, 1.16 mmol, 1.0 eq.)을 **일반적인 과정 2 방법 2**에 따라 반응시켜 5-((5-(5-클로로피리딘-2-일)옥사졸-2-일)아미노)피라진-2-카보니트릴을 황색 고체(232 mg, 67%)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.23 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.64 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.07 - 7.97 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.6 Hz, 1H). LCMS R<sub>f</sub> (min) = 2.717, MS m/z = 299.1 [M + H]<sup>+</sup>.



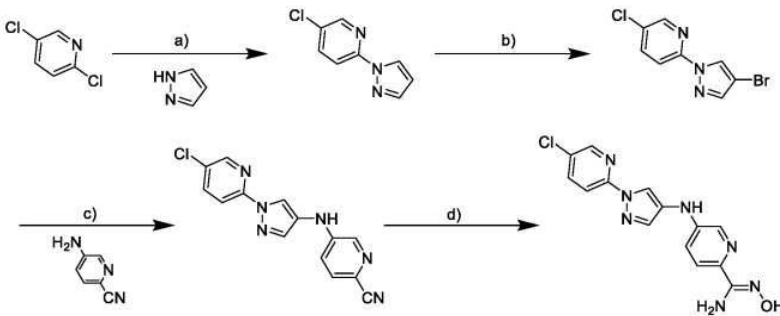
[1104]

[1105]

5-((5-(5-클로로피리딘-2-일)옥사졸-2-일)아미노)피라진-2-카보닐트릴(100 mg, 0.336 mmol, 1.0 eq.), NH<sub>2</sub>OH·HCl(93 mg, 1.34 mmol, 4.0 eq.) 및 Et<sub>3</sub>N(187 μL, 1.34 mmol, 4.0 eq.)을 무수 MeOH(5 mL) 속에서 **일반적인 과정 1 방법 2**에 따라 반응시켜 5-((5-(5-클로로피리딘-2-일)옥사졸-2-일)아미노)-N'-하이드록시피라진-2-카복시이미드아미드를 베이지색 고체(91 mg, 81%)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.96 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.75 (m, 1H), 8.63 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.02 (dd, *J* = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.86 (s, 2H). LCMS *R*<sub>f</sub> (min) = 2.423, MS *m/z* = 332.1 [M + H]<sup>+</sup>. HRMS (ESI) C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup> ([M + H]<sup>+</sup>에 대한 계산치: 332.0657, 실측치: 332.0666.

[1106]

103. 5-((1-(5-클로로피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-4-일)아미노)-*N'*-하이드록시피롤린이미드아미드 (반응식 100)



[1107]

[1108]

**반응식 100**: a) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF, 100°C, 16시간; b) NBS, MeCN, 25°C, 16시간; c) tBuBrettPhos Pd G3, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, tBuOH, 환류, 16시간; d) NH<sub>2</sub>OH·HCl, Et<sub>3</sub>N, MeOH, 환류, 16시간.

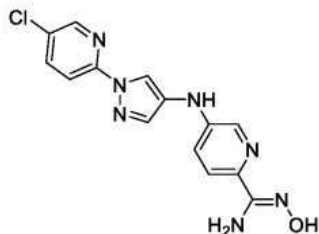
[1109]

DMF(25 mL) 중 2,5-디클로로피리딘(3.0 g, 20.3 mmol, 1.0 eq.)의 용액에 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(7.0 g, 50.7 mmol, 2.5 eq.) 및 1*H*-피라졸(2.76 g, 40.5 mmol, 2.0 eq.)을 가하고, 혼합물을 100°C에서 16시간 동안 교반되도록 하였다. 냉각시, 반응 혼합물을 진공 속에서 농축시키고 컬럼 크로마토그래피(경유, 0 내지 20% EtOAc)를 통해 정제하여 5-클로로-2-(1*H*-피라졸-1-일)피리딘을 백색 고체(3.21 g, 88%)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.56 (dd, *J* = 2.6, 0.6 Hz, 1H), 8.51 - 8.47 (m, 1H), 8.07 (dd, *J* = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 7.92 (dd, *J* = 8.8, 0.5 Hz, 1H), 7.83 (dd, *J* = 1.5, 0.5 Hz, 1H), 6.58 (dd, *J* = 2.6, 1.7 Hz, 1H). LCMS *R*<sub>f</sub> (min) = 2.992, MS *m/z* = 180.1 [M + H]<sup>+</sup>.

[1110]

MeCN(25 mL) 중 5-클로로-2-(1*H*-피라졸-1-일)피리딘(3.0 g, 16.7 mmol, 1.0 eq.)의 용액에 *N*-브로모석신이미드(4.46 g, 25.1 mmol, 1.5 eq.)를 가하고, 혼합물을 25°C에서 16시간 동안 교반되도록 하였다. 완료시, 반응 혼합물을 진공 속에서 농축시키고 역-상 컬럼 크로마토그래피(H<sub>2</sub>O, MeCN 10 내지 100%)를 통해 정제하여 2-(4-브로모-1*H*-피라졸-1-일)-5-클로로피리딘을 백색 고체(499 mg, 12%)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.82 - 8.75 (m, 1H), 8.55 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.13 (dd, *J* = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 148.80, 146.82, 142.96, 139.59, 129.02, 127.62, 113.26, 96.42. LCMS *R*<sub>f</sub> (min) = 3.396, MS *m/z* = 258.0 [M + H]<sup>+</sup>.

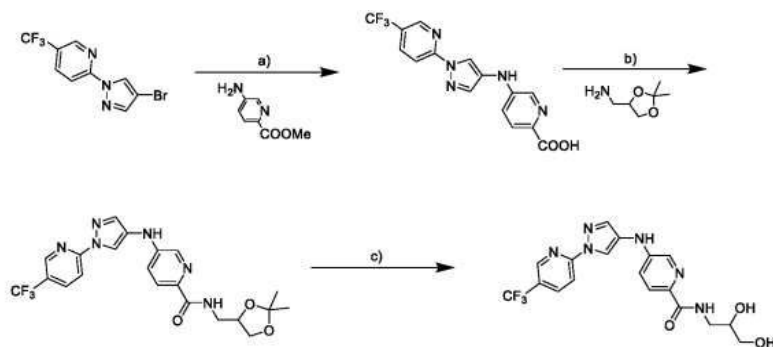
[1111] tBuOH 중 2-(4-브로모-1H-피라졸-1-일)-5-클로로피리딘(150 mg, 0.58 mmol, 1.0 eq.), 5-아미노피콜리노니트릴(104 mg, 0.87 mmol, 1.5 eq.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(567 mg, 1.74 mmol, 3.0 eq.)를 tBuBrettPhos Pd G3(25 mg, 0.029 mmol, 0.05 eq.)로 채우고 **일반적인 과정 4 방법 2**에 따라 반응시켜 5-((1-(5-클로로피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)아미노)피콜리노니트릴을 갈색 고체(105 mg, 61%)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.14 (s, 1H), 8.65 - 8.48 (m, 2H), 8.28 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.10 (dd, *J* = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.93 (m, 2H), 7.76 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.34 (dd, *J* = 8.6, 2.5 Hz, 1H). LCMS *R*<sub>f</sub> (min) = 2.898, MS *m/z* = 297.0 [M + H]<sup>+</sup>



[1112]

[1113] 5-((1-(5-클로로피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)아미노)피콜리노니트릴(105 mg, 0.353 mmol, 1.0 eq.), NH<sub>2</sub>OH.HCl(98 mg, 1.41 mmol, 4.0 eq.) 및 Et<sub>3</sub>N(197 μL, 1.41 mmol, 4.0 eq.)을 무수 MeOH(5 mL) 속에서 반응시켜 **일반적인 과정 1 방법 2**에 따라 반응시켜 5-((1-(5-클로로피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)아미노)-N'-하이드록시피콜린이미드아미드를 베이지색 고체(70 mg, 60%)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.57 (s, 1H), 8.57 - 8.51 (m, 2H), 8.47 (s, 1H), 8.19 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.09 (dd, *J* = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.34 (dd, *J* = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 5.67 (s, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 149.33, 149.17, 146.31, 141.34, 139.50, 138.85, 136.35, 134.07, 127.48, 126.98, 119.82, 119.70, 115.27, 112.51. LCMS *R*<sub>f</sub> (min) = 2.271, MS *m/z* = 330.1 [M + H]<sup>+</sup>. HRMS (ESI) C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>C<sub>1</sub>N<sub>7</sub>O<sup>+</sup> ([M + H]<sup>+</sup>에 대한 계산치: 330.0865, 실측치: 330.0872.

[1114] 104. *rac-N*-(2,3-디하이드록시프로필)-5-((1-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)아미노)피콜린아미드 (반응식 101)



[1115]

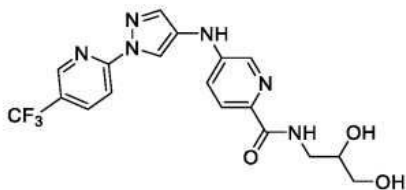
[1116] **반응식 101:** a) i. tBuBrettPhos Pd G3, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, tBuOH, 환류, 16시간, ii. LiOH·H<sub>2</sub>O, 80°C, 1 h; b) EDCI·HCl, HOBt, 디PEA, 무수 DMF, 25°C, 16시간; c) TFA, 25°C, 2시간.

[1117] tBuOH(5 mL) 중 2-(4-브로모-1H-피라졸-1-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘(**중간체 M**, 250 mg, 0.856 mmol, 1.0 eq.), 메틸 5-아미노피콜리네이트(153 mg, 1.28 mmol, 1.5 eq.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(837 mg, 2.57 mmol, 3.0 eq.)의 용액을 tBuBrettPhos Pd G3(37 mg, 0.043 mmol, 0.05 eq.)로 채우고 혼합물을 3회 주기의 배기 및 N<sub>2</sub>로 역충전에 적용시켰다. 반응 혼합물을 가열하여 환류시키고 16시간 동안 교반하였다. 냉각시, H<sub>2</sub>O(1.5 mL) 중 LiOH·H<sub>2</sub>O(108 mg, 2.57 mmol, 3 eq.)을 가하고 혼합물을 80°C에서 1시간 동안 교반하였다. 현탁액을 농축된 HCl로 pH 1로 산성화시키고, 이때 침전이 관찰되었다. 침전물을 여과하고 H<sub>2</sub>O(15 mL)로 세척하여 조 물질을 수득하고, 이를 역-

상 컬럼 크로마토그래피(H<sub>2</sub>O, MeCN 10 내지 100%)로 정제하여 5-((1-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)아미노)피콜린산을 황색 고체(108 mg, 38%)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.00 (s, 1H), 8.88 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.37 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 8.7, 2.8 Hz, 1H). LCMS R<sub>t</sub> (min) = 2.541, MS m/z = 350.1 [M + H]<sup>+</sup>

[1118]

무수 DMF(5 mL) 중 5-((1-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)아미노)피콜린산(80 mg, 0.229 mmol, 1.0 eq.), EDCI·HCl(57 mg, 0.298 mmol, 1.3 eq.), HOBT(43 mg, 0.321 mmol, 1.4 eq.), DIPEA(79 μL, 0.458 mmol, 2.0 eq.)의 용액에 (2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메탄아민하이드로클로라이드(60 mg, 0.458 mmol, 2.0 eq.)를 가하였다. 반응물을 25°C에서 16시간 동안 교반되도록 두었다. 완료시, 반응물을 얼음-물(25 mL)의 혼합물에 가하고, 이때 침전이 관찰되었다. 침전물을 여과하여 *rac-N*-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메틸)-5-((1-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)아미노)피콜린아미드를 오렌지색 고체(89 mg, 84%)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.88 (dd, J = 6.6, 5.3 Hz, 2H), 8.61 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 8.43 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.36 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 8.6, 2.8 Hz, 1H), 4.30 - 4.16 (m, 1H), 3.97 (dd, J = 8.3, 6.4 Hz, 1H), 3.70 (dd, J = 8.3, 5.7 Hz, 1H), 3.41 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.35 (s, 3H), 1.26 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 164.19, 153.20, 145.91, 143.41, 139.45, 137.84, 136.98, 135.16, 127.01, 123.23, 122.66, 122.34, 119.02, 116.34, 111.64, 108.43, 74.25, 66.67, 41.49, 26.82, 25.28. LCMS R<sub>t</sub> (min) = 2.978, MS m/z = 463.2 [M + H]<sup>+</sup>

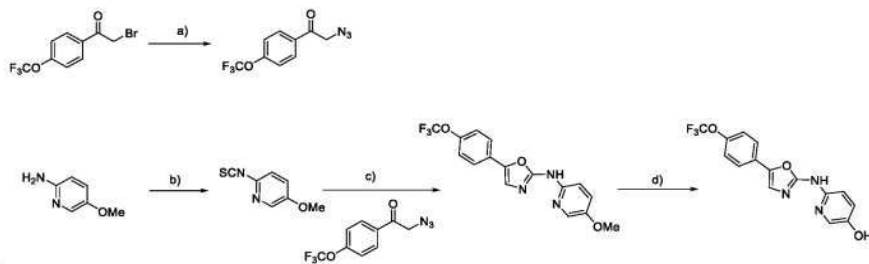


[1119]

[1120]

*rac-N*-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메틸)-5-((1-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)아미노)피콜린아미드(70 mg, 0.151 mmol, 1.0 eq.)를 TFA(2 mL) 속에서 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 완료시, 반응물을 진공 속에서 농축시키고 역-상 컬럼 크로마토그래피(H<sub>2</sub>O, MeCN 10 내지 100%)를 통한 정제에 적용시켜 *rac-N*-(2,3-디하이드록시프로필)-5-((1-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)아미노)피콜린아미드를 베이지색 고체(18 mg, 28%)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.94 - 8.84 (m, 2H), 8.61 (s, 1H), 8.36 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 8.31 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 4.93 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.65 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.65 - 3.54 (m, 1H), 3.54 - 3.43 (m, 1H), 3.24 - 3.12 (m, 1H) \*H<sub>2</sub>O와 오버랩핑된 공명은 지정되지 않았다; <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 164.06, 153.20, 145.92, 143.33, 139.93, 139.62, 137.81, 136.98, 135.18, 127.06, 123.10, 122.66, 119.07, 116.27, 111.65, 70.32, 63.93, 42.23. LCMS R<sub>t</sub> (min) = 2.566, MS m/z = 423.1 [M + H]<sup>+</sup>. HRMS (ESI) C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup> ([M + H]<sup>+</sup>)에 대한 계산치: 423.1387, 실측치: 423.1399.

[1121] 105. 6-((5-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피리딘-3-올 (반응식 102)



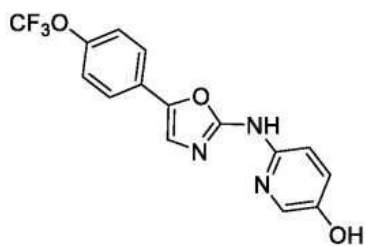
[1122]

[1123] **반응식 102:** a)  $\text{NaN}_3$ , 아세톤, 실온, on; b) 티오포스겐, 25%  $\text{NaHCO}_3$  (aq.), 아세톤, 실온, 1시간; c)  $\text{PPh}_3$ , 1,4-디옥산,  $90^\circ\text{C}$ , 2시간; d)  $\text{BBr}_3$ , DCM, 실온, 48시간.

[1124] 아세톤(9 mL) 중 2-브로모-1-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)에탄-1-온(0.51 g, 1.80 mmol) 및  $\text{NaN}_3$ (0.23 g, 3.59 mmol)의 용액을 18시간 동안 실온에서 교반하였다. 이후에, 반응 혼합물을 진공 속에서 농축시키고 잔사를 EtOAc(30 mL) 속에서 재용해시키고,  $\text{H}_2\text{O}$ (15 mL) 및 염수(15 mL)로 세척하였다. 유기 층을  $\text{MgSO}_4$  위에서 건조시키고 감압하에 농축시켜 2-아지도-1-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)에탄-1-온을 황색 고체(0.41 g, 92%)로서 수득하였다.  $^1\text{H NMR}$  (401 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.98 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 7.33 (m, 2H), 4.54 (s, 2H).

[1125] 5-메톡시피리딘-2-아민(0.33 g, 2.63 mmol)을 티오포스겐(0.24 mL, 3.15 mmol)과 **일반적인 과정 6**에 따라 반응시켰다. 현탁액을 1시간 동안 실온에서 교반하도록 하여 2-이소티오시아네이트-5-메톡시피리딘을 오렌지색 왁스(0.24 g, 54% 수율)로서 수득하였다.  $^1\text{H NMR}$  (401 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.09 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 7.21 (dd,  $J = 8.7, 3.1$  Hz, 1H), 7.07 (m, 1H), 3.87 (s, 3H).

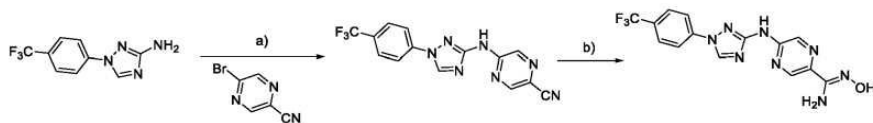
[1126] 2-아지도-1-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)에탄-1-온(0.20 g, 0.83 mmol) 및 2-이소티오시아네이트-5-메톡시피리딘(0.15 g, 0.92 mmol)을 **일반적인 과정 5**에 따라 2.5시간 동안 반응시켰다. 이후에, 반응 혼합물을 고체로 농축시키고 DCM으로 연마하여 N-(5-메톡시피리딘-2-일)-5-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)옥사졸-2-아민(0.15 g, 51% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.  $^1\text{H NMR}$  (401 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  10.73 (s, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.98 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 7.69 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.49 - 7.41 (m, 3H), 3.80 (s, 3H). LCMS  $R_f$  (min) = 2.97, MS  $m/z$  = 352.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .



[1127]

[1128] N-(5-메톡시피리딘-2-일)-5-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)옥사졸-2-아민(0.10 g, 0.29 mmol)을 **일반적인 과정 8**에 따라서 무수 DCM(1.5 mL) 중  $\text{BBr}_3$ (DCM 중 1.0 M, 0.9 mL, 0.88 mmol)를 사용하여 탈메틸화시키고 반응 혼합물을 48시간 동안 실온에서 교반되도록 하였다. 조 잔사를 C18 역 상 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 6-((5-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피리딘-3-올(0.04 g, 38%)을 회백색 고체로서 수득하였다.  $^1\text{H NMR}$  (401 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  10.56 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 7.87 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.84 (d,  $J = 2.9$  Hz, 1H), 7.68 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.43 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.23 (dd,  $J = 8.9, 3.0$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  156.6, 149.0, 146.9, 144.5, 142.7, 135.0, 127.4, 125.0, 124.3, 123.5, 121.80, 111.6. LCMS  $R_f$  (min) = 2.65, MS  $m/z$  = 338.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . HRMS (ESI)  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 계산치: 338.0747, 실측치: 338.0757.

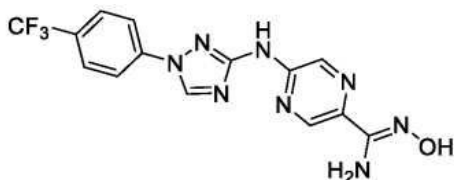
[1129] 106. N'-하이드록시-5-((1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)아미노)피라진-2-카복시미드  
아미드 (반응식 103)



[1130]

[1131] **반응식 103.** a) Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, 크산트포스, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 1,4-디옥산, 90°C, 16시간; NH<sub>2</sub>OH.HCl, NEt<sub>3</sub>, MeOH, 80°C, 18시간.

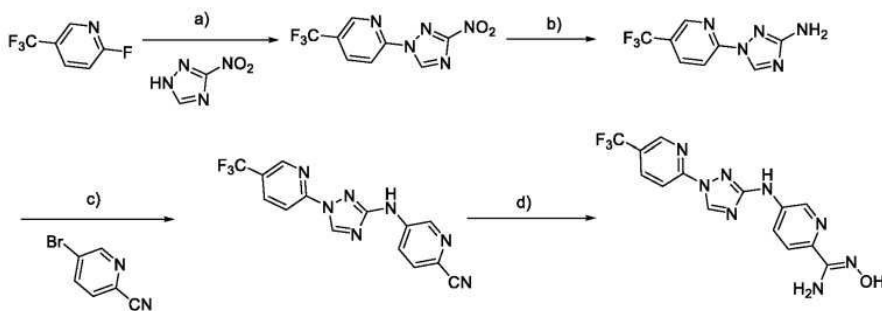
[1132] **중간체 F**(0.07 g, 0.33 mmol) 및 5-브로모피라진-2-카보니트릴(0.05 g, 0.27 mmol)을 **일반적인 과정 4 방법 1**에 따라서, 5 mol% Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, 10 mol% 크산트포스, 1.5 eq Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>을 사용하여 반응시키고, 90°C에서 16시간 동안 가열하였다. 조 잔사를 **일반적인 과정 4 방법 1**에 기술된 바와 같이 정제하여 5-((1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)아미노)피라진-2-카보니트릴(0.07 g, 80% 수율)을 오렌지색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.39 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 9.24 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.80 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.96 (d, J = 8.6 Hz, 2H). LCMS R<sub>f</sub> (min) = 2.90, MS m/z = 332.0 [M + H]<sup>+</sup>.



[1133]

[1134] 5-((1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)아미노)피라진-2-카보니트릴(0.06 g, 0.18 mmol)을 **일반적인 과정 1 방법 2**에 따라서 무수 MeOH(1 mL) 중 NH<sub>2</sub>OH.HCl (0.05 g, 0.70 mmol) 및 NEt<sub>3</sub>(0.1 mL, 0.70 mmol)를 사용하여 반응시켜 N'-하이드록시-5-((1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)아미노)피라진-2-카복시미드아미드(0.04 g, 67% 수율)를 핑크색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.70 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 9.25 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.96 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.84 (s, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 159.2, 149.88, 148.5, 139.5, 139.3, 137.7, 130.7, 127.1, 118.8. LCMS R<sub>f</sub> (min) = 2.44. MS m/z = 365.1 [M + H]<sup>+</sup>. HRMS (ESI) C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup>에 대한 계산치: 365.1081, 실측치: 365.1100.

[1135] 107. N'-하이드록시-5-((1-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)아미노)피롤린이미드아미드 (반응식 104)



[1136]

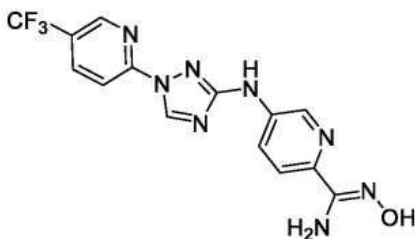
[1137] **반응식 104:** a) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF, 60°C, 20시간; b) Pd/C, H<sub>2</sub>, MeOH, 실온, 2시간; c) Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, 크산트포스, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 1,4-디옥산, 90°C, 16시간; d) NH<sub>2</sub>OH.HCl, NEt<sub>3</sub>, MeOH, 환류, 2시간.

[1138] DMF(90 mL) 중 2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)피리딘(3.0 g, 18.17 mmol), 3-니트로-1H-1,2,4-트리아졸(3.11

g, 27.26 mmol) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(6.28 g, 45.43 mmol)의 현탁액을 60℃로 가열하고 20시간 동안 교반되도록 하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(2 x 100 mL)로 희석시키고, H<sub>2</sub>O(100 mL) 및 염수(100 mL)로 세척하였다. 유기 층을 MgSO<sub>4</sub> 위에서 건조시키고 감압하에 농축시켰다. 수득되는 조 잔사를 경유 중 20 내지 30% EtOAc로 용출시키는 섬광 크로마토그래피로 정제하여 2-(3-니트로-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘(2.50 g, 53% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.79 (s, 1H), 9.08 (dd, J = 1.5, 0.8 Hz, 1H), 8.58 (ddd, J = 8.7, 2.4, 0.5 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.6 Hz, 1H). LCMS R<sub>f</sub> (min) = 2.85, MS m/z = 260.1 [M + H]<sup>+</sup>.

[1139] MeOH(50 mL) 중 2-(3-니트로-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘(1.50 g, 5.79 mmol)의 용액을 배기시키고 N<sub>2</sub> x 3로 역충전시킨 다음, 10% Pd/C(0.75 g)를 가하였다. 현탁액을 배기시키고 H<sub>2</sub> x 3로 플러싱(flushing)하고 수소 대기(별분) 하에 2시간 동안 교반하였다. 이후에, 반응 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고 여액을 감압하에 농축시켜 1-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-아민(0.78 g, 59% 수율)을 흑색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.99 (s, 1H), 8.84 (dd, J = 1.5, 0.8 Hz, 1H), 8.37 (dd, J = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.05 (s, 2H). LCMS R<sub>f</sub> (min) = 2.60. MS m/z = 230.1 [M + H]<sup>+</sup>.

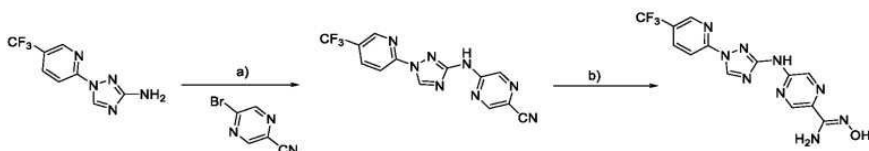
[1140] 1-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-아민(0.05 g, 0.22 mmol) 및 5-브로모피콜리노니트릴(0.04 g, 0.20 mmol)을 일반적인 과정 4 방법 1에 따라 5 mol% Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, 10 mol% 크산트포스, 1.5 eq Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>를 사용하여 반응시키고 90℃에서 16시간 가열하였다. 조 잔사를 일반적인 과정 4 방법 1에 따라서 정제하여 5-((1-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)아미노)피콜리노니트릴(0.04 g, 65% 수율)을 회색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.70 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.89 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.48 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.7 Hz, 1H); LCMS R<sub>f</sub> (min) = 2.91. MS m/z = 332.1 [M + H]<sup>+</sup>.



[1141]

[1142] 5-((1-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)아미노)피콜리노니트릴(0.05 g, 0.16 mmol)을 일반적인 과정 1 방법 3에 따라 NH<sub>2</sub>OH.HCl (0.04 g, 0.63 mmol) 및 NEt<sub>3</sub>(0.09 mL, 0.63 mmol)과 무수 MeOH(1.0 mL) 속에서 반응시켰다. 이후에, 수득되는 조 잔사를 C18 역상 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 N'-하이드록시-5-((1-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)아미노)피콜린이미드(0.02 g, 40%)를 백색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.14 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.87 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.46 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 8.10 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.74 (s, 2H).; <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 160.8, 149.5, 141.9, 137.9, 136.8, 123.4, 119.6, 112.2; LCMS R<sub>f</sub> (min) = 3.13, MS m/z = 365.1 [M + H]<sup>+</sup>. HRMS (ESI) C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>N<sub>8</sub>O [M+H]<sup>+</sup>에 대한 계산치: 365.1081, 실측치: 365.1093.

[1143] 108. N'-하이드록시-5-((1-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)아미노)피라진-2-카복스이미드(반응식 105)

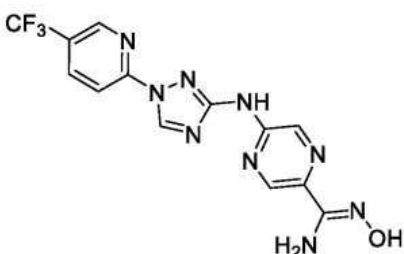


[1144]

[1145] **반응식 105:** a) Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, 크산트포스, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 1,4-디옥산, 90°C, 16시간; b) NH<sub>2</sub>OH.HCl, NEt<sub>3</sub>, MeOH, 환류, 3 시간.

[1146]

1-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-아민(0.05 g, 0.22 mmol) 및 5-브로모피라진-2-카보니트릴(0.04 g, 0.20 mmol)을 **일반적인 과정 4 방법 1**에 따라, 5 mol% Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, 10 mol% 크산트포스, 1.5 eq Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>를 사용하여 반응시키고 90°C에서 16시간 동안 가열하였다. 조 잔사를 **일반적인 과정 4 방법 1**에 따라 5-((1-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)아미노)피라진-2-카보니트릴(0.02 g, 25% 수율)을 회색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.13 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.49 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.6 Hz, 1H); LCMS R<sub>f</sub> (min) = 2.88. MS m/z = 333.1 [M + H]<sup>+</sup>.

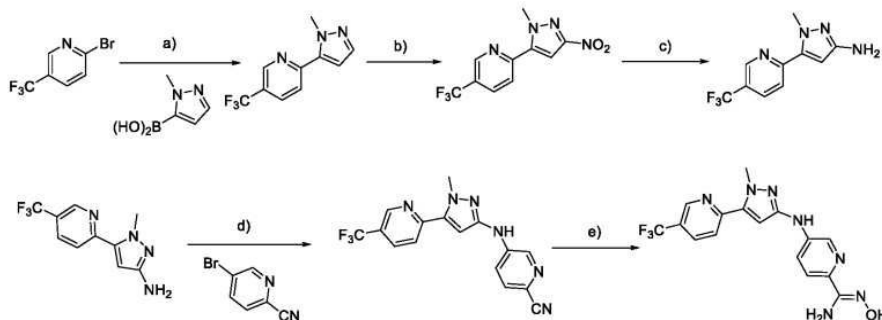


[1147]

[1148] 5-((1-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)아미노)피라진-2-카보니트릴(0.02 g, 0.06 mmol)을 **일반적인 과정 1 방법 3**에 따라 NH<sub>2</sub>OH.HCl(0.02 g, 0.22 mmol) 및 NEt<sub>3</sub>(0.03 mL, 0.22 mmol)을 사용하여 무수 MeOH(0.3 mL) 속에서 반응시켜 N'-하이드록시-5-((1-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)아미노)피라진-2-카복시이미드아미드(0.02 g, 74%)를 백색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.81 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.72 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.49 (dd, J = 8.6, 0.9 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.82 (s, 2H); LCMS R<sub>f</sub> (min) = 2.51, MS m/z = 366.1 [M + H]<sup>+</sup>. HRMS (ESI) 에 대한 계산치: C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>N<sub>9</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 366.1033, 실측치: 366.1021.

[1149]

**109. N'-하이드록시-5-((1-메틸-5-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-1H-피라졸-3-일)아미노)피콜린이미드아미드 (반응식 106)**



[1150]

[1151] **반응식 106:** a) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, DME, H<sub>2</sub>O, 환류, 48시간; b) HNO<sub>3</sub>, Ac<sub>2</sub>O, 0°C 내지 실온, 16시간; c) Pd/C, H<sub>2</sub>, MeOH, 실온, 0.5시간; d) Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, 크산트포스, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 1,4-디옥산, 90°C, 16시간; e) NH<sub>2</sub>OH.HCl, NEt<sub>3</sub>,

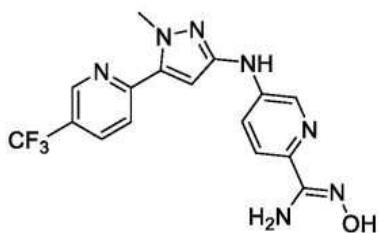
MeOH, 환류, 3시간.

[1152] DME(95 mL) 및 H<sub>2</sub>O(10 mL) 중 2-브로모-5-(트리플루오로메틸)피리딘(5.38 g, 23.83 mmol), (1-메틸-1H-피라졸-5-일)보론산(3.0 g, 23.83 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(13.17 g, 95.30 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.84 g, 1.19 mmol)의 현탁액을 48시간 동안 가열하여 환류시켰다. 휘발물을 진공 속에서 제거한 다음 H<sub>2</sub>O(100 mL)를 가하고, EtOAc(2 x 100 mL)로 추출하고 염수(100 mL)로 세척하였다. 합한 유기 층을 MgSO<sub>4</sub> 위에서 건조시키고 감압하에 농축시켰다. 수득되는 조 잔사를 경유 중 20 내지 30% EtOAc로 용출시키는 섬광 크로마토그래피에 의해 정제하여, 2-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘(1.85 g, 34% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.06 (dd, *J* = 1.5, 0.9 Hz, 1H), 8.31 (ddd, *J* = 8.4, 2.4, 0.6 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.18 (s, 3H). LCMS *R*<sub>f</sub> (min) = 2.88, MS *m/z* = 228.1 [M + H]<sup>+</sup>.

[1153] HNO<sub>3</sub>(37% aq., 1.7 mL)를 Ac<sub>2</sub>O(10 mL) 중 2-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘에 0°C에서 가하였다. 반응 혼합물을 실온까지 서서히 가온시키고 16시간 동안 교반되도록 하였다. 반응 혼합물을 빙수에 부었다. 당해 냉 수성 혼합물에 포화된 수성 NaHCO<sub>3</sub>(aq.)(25 mL)를 가한 후, EtOAc(2 x 25 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 H<sub>2</sub>O(25 mL) 및 염수(25 mL)로 세척한 다음, MgSO<sub>4</sub> 위에서 건조시키고 감압하에 농축시켰다. 수득되는 조 잔사를 경유 중 15 내지 20% EtOAc로 용출시키는 섬광 크로마토그래피에 의해 정제하여, 2-(1-메틸-3-니트로-1H-피라졸-5-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘(0.67 g, 59% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.14 (dd, *J* = 1.4, 0.8 Hz, 1H), 8.44 (dd, *J* = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 4.30 (s, 3H). LCMS *R*<sub>f</sub> (min) = 3.01, MS *m/z* = 273.0 [M + H]<sup>+</sup>.

[1154] MeOH(25 mL) 중 2-(1-메틸-3-니트로-1H-피라졸-5-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘(0.67 g, 2.46 mmol)의 용액을 배기시키고 N<sub>2</sub> x 3로 역충전시킨 다음, 10% Pd/C (0.33 g)를 가하였다. 수득되는 현탁액을 배기하고 H<sub>2</sub> x 3로 플라싱하고 수소 대기(벌룬) 하에 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고 여액을 감압하에 농축시켜 1-메틸-5-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-1H-피라졸-3-아민(0.50 g, 83% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.00 (s, 1H), 8.23 (dd, *J* = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.05 (s, 1H), 4.74 (s, 2H), 3.93 (s, 3H). LCMS *R*<sub>f</sub> (min) = 3.22, MS *m/z* = 243.1 [M + H]<sup>+</sup>.

[1155] 1-메틸-5-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-1H-피라졸-3-아민(0.1 g, 0.41 mmol) 및 5-브로모피콜리노니트릴(0.069 g, 0.38 mmol)을 일반적인 과정 4 방법 1에 따라, 5 mol% Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, 10 mol% 크산트포스, 1.5 eq Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>을 사용하여 반응시키고, 90°C에서 16시간 동안 가열하였다. 조 잔사를 경유 중 50 내지 70% EtOAc로 용출시키는, 섬광 크로마토그래피로 정제하여 5-((1-메틸-5-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-1H-피라졸-3-일)아미노)피콜리노니트릴(0.09 g, 70% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.71 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.62 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.34 (dd, *J* = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.01 (dd, *J* = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.13 (s, 3H); LCMS *R*<sub>f</sub> (min) = 2.89, MS *m/z* = 345.1 [M + H]<sup>+</sup>.

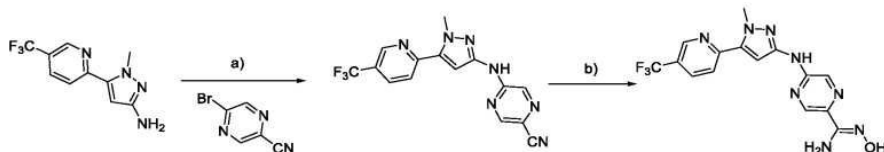


[1156]

[1157] 5-((1-메틸-5-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-1H-피라졸-3-일)아미노)피콜리노니트릴(0.09 g, 0.26 mmol)

을 일반적인 과정 1 방법 3에 따라 무수 MeOH(1.3 mL) 중 NH<sub>2</sub>OH.HCl (0.07 g, 1.06 mmol) 및 NEt<sub>3</sub>(0.1 mL, 0.70 mmol)를 사용하여 반응시킴으로써 N'-하이드록시-5-((1-메틸-5-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-1H-피라졸-3-일)아미노)피라진-2-카복스이미드(0.09 g, 93% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.58 (s, 1H), 9.07 (m, 2H), 8.59 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.68 (s, 2H), 4.11 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 152.4, 149.7, 149.3, 140.2, 140.0, 139.9, 135.2, 134.8, 125.1, 123.5, 123.0, 122.4, 121.5, 119.6, 96.1, 39.2. LCMS R<sub>f</sub> (min) = 2.42, MS m/z = 378.1 [M + H]<sup>+</sup>. HRMS (ESI) C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>N<sub>7</sub>O [M+H]<sup>+</sup>에 대한 계산치: 378.1285, 실측치: 378.1294.

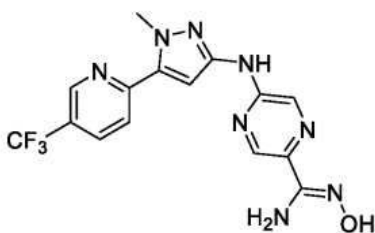
[1158] 110. N'-하이드록시-5-((1-메틸-5-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-1H-피라졸-3-일)아미노)피라진-2-카복스이미드 (반응식 107)



[1159]

[1160] 반응식 107: a) Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, 크산트포스, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 1,4-디옥산, 90°C, 16시간; b) NH<sub>2</sub>OH.HCl, NEt<sub>3</sub>, MeOH, 환류, 2 시간.

[1161] 1-메틸-5-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-1H-피라졸-3-아민(0.1 g, 0.41 mmol) 및 5-브로모피라진-2-카보니트릴(0.069 g, 0.38 mmol)을 일반적인 과정 4 방법 1에 따라, 5 mol% Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, 10 mol% 크산트포스, 1.5 eq Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>을 사용하여 반응시키고, 90°C에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EAc(10 mL)로 희석시키고, H<sub>2</sub>O(10 mL) 및 염수(10 mL)로 세척하였다. 합한 유기 층을 MgSO<sub>4</sub> 위에서 건조시키고 감압하에 농축시켰다. 조 잔사를 경유 중 25 내지 30% EtOAc로 용출시키는, 섬광 크로마토그래피로 정제하여 5-((1-메틸-5-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-1H-피라졸-3-일)아미노)피라진-2-카보니트릴(0.04 g, 34% 수율)을 담황색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.93 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.68 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.32 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 4.14 (s, 3H); LCMS R<sub>f</sub> (min) = 2.98, MS m/z = 346.0 [M + H]<sup>+</sup>.

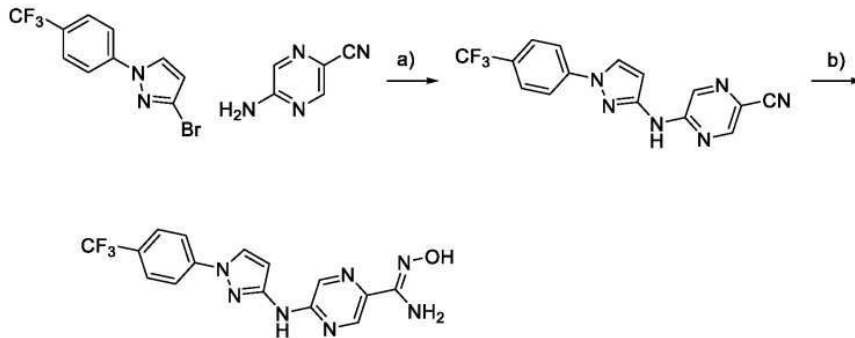


[1162]

[1163] 5-((1-메틸-5-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-1H-피라졸-3-일)아미노)피라진-2-카보니트릴(0.03 g, 0.08 mmol)을 일반적인 과정 1 방법 3에 따라 NH<sub>2</sub>OH.HCl (0.02 g, 0.3 mmol) 및 NEt<sub>3</sub>(0.04 mL, 0.3 mmol)를 사용하여 무수 MeOH(0.5 mL) 속에서 반응시켜 N'-하이드록시-5-((1-메틸-5-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-1H-피라졸-3-일)아미노)피라진-2-카복스이미드(0.02 g, 76% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.11 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 9.07 (dd, J = 1.3, 0.8 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.30 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.73 (s, 2H), 4.12 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 152.4, 151.1, 148.7, 147.2, 139.6, 138.6, 135.4, 131.1, 122.8, 97.8, 39.3; LCMS R<sub>f</sub> (min) = 2.39, MS m/z = 379.1 [M + H]<sup>+</sup>. HRMS (ESI) C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>N<sub>8</sub>O [M+H]<sup>+</sup>에

대한 계산치: 379.1237, 실측치: 379.1253.

[1164] 111. *N'*-하이드록시-5-((1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1*H*-피라졸-3-일)아미노)피라진-2-카복스이미드아미드 (반응식 108)

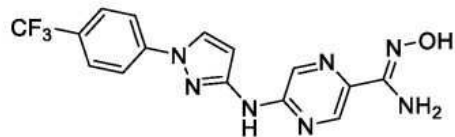


[1165]

[1166] 반응식 108: a) *t*BuBrettPhos Pd G3, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, *t*BuOH, 85°C b) NH<sub>2</sub>OH·HCl, Et<sub>3</sub>N, 무수 MeOH, 환류, 3시간

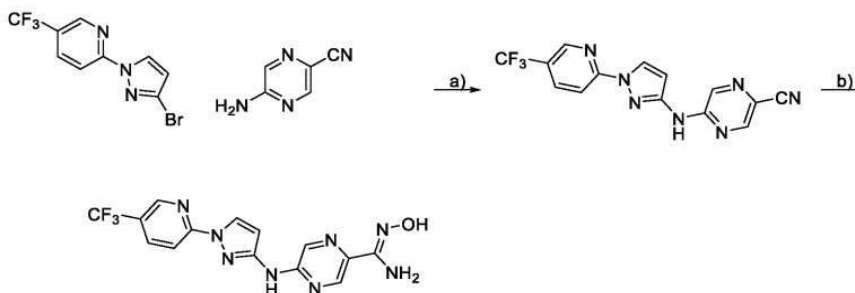
[1167] 3-브로모-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1*H*-피라졸(중간체 0, 1 eq.) 및 5-아미노피라진-2-카보니트릴(1.4 eq) 을 일반적인 과정 4 방법 2에 따라 5 mol% Pd 예비촉매, 4 eq. Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>를 사용하여 반응시키고 85°C에서 20시간 동안 가열하였다. 조 생성물을 경유 중 25 내지 35% EtOAc 구배를 사용하여 정제함으로써 5-((1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1*H*-피라졸-3-일)아미노)피라진-2-카보니트릴(98.5 mg, 84% 수율)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.72 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 8.66 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.87 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.91 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H). LCMS *R*<sub>f</sub> (min) = 3.96, MS *m/z* 331.1 [M + H]<sup>+</sup>.

[1168]



[1169] 5-((1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1*H*-피라졸-3-일)아미노)피라진-2-카보니트릴을 일반적인 과정 1 방법 3에 따라 4 eq. NH<sub>2</sub>OH·HCl 및 4 eq. Et<sub>3</sub>N을 3시간 동안 사용하여 반응시킴으로써 *N'*-하이드록시-5-((1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1*H*-피라졸-3-일)아미노)피라진-2-카복스이미드아미드를 백색 고체(84.2 mg, 83%)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.34 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.77 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.64 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.61 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.86 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.74 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 5.78 (s, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 151.0, 150.7, 148.7, 142.3, 138.9, 136.3, 131.1, 128.9, 126.9, 126.9, 125.6, 125.3, 125.0, 122.9, 117.3, 100.2. LCMS *R*<sub>f</sub> (min) = 2.52, MS *m/z* 364.1 [M + H]<sup>+</sup>. HRMS (ESI) C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>N<sub>7</sub>O<sup>+</sup> [M + H]<sup>+</sup>에 대한 계산치: 364.1128, 실측치: 364.1133.

[1170] 112. *N'*-하이드록시-5-((1-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-3-일)아미노)피라진-2-카복스이미드아미드 (반응식 109)

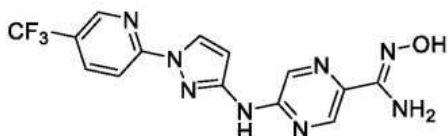


[1171]

[1172] **반응식 109:** a) *t*BuBrettPhos Pd G3, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, *t*BuOH, 85°C, 20시간; b) NH<sub>2</sub>OH·HCl, Et<sub>3</sub>N, MeOH, 환류, 3시간.

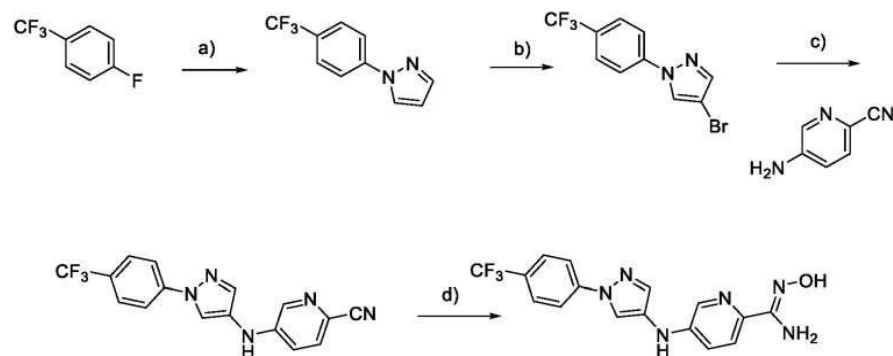
[1173] 2-(3-브로모-1*H*-피라졸-1-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘(**중간체 N**, 1 eq.) 및 5-아미노피라진-2-카보니트릴 (1.4 eq)을 **일반적인 과정 4 방법 2**에 따라 6 mol% Pd 예비촉매, 3.8 eq. Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>를 사용하여 반응시키고 85°C에서 20시간 동안 가열하였다. 조 생성물을 경유 중 25 내지 35% EtOAc 구배를 사용하여 정제함으로써 5-((1-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-3-일)아미노)피라진-2-카보니트릴(97.3 mg, 82% 수율)을 수득하였다. LCMS *R*<sub>f</sub> (min) = 4.00, MS *m/z* 332.1 [M + H]<sup>+</sup>.

[1174]



[1175] 5-((1-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-3-일)아미노)피라진-2-카보니트릴을 **일반적인 과정 1 방법 3**에 따라 4 eq. NH<sub>2</sub>OH·HCl 및 4 eq. Et<sub>3</sub>N을 3시간 동안 반응시켜 *N'*-하이드록시-5-((1-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-3-일)아미노)피라진-2-카복시미드아미드를 백색 고체(63.8 mg, 67%)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.45 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.87-8.84 (m, 2H), 8.67 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.62 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.39 (dd, *J* = 9.0, 2.2 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 5.80 (s, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 152.9, 152.1, 150.4, 148.6, 145.8, 138.9, 137.1, 137.1, 136.7, 131.2, 128.5, 125.2, 122.5, 121.9, 121.6, 111.1, 101.2. LCMS *R*<sub>f</sub> (min) = 2.52, MS *m/z* 365.1 [M + H]<sup>+</sup>. HRMS (ESI) <sub>14</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>N<sub>8</sub>O<sup>+</sup> [M + H]<sup>+</sup>에 대한 계산치: 365.1081, 실측치: 365.1085.

[1176] **113.** *N'*-하이드록시-5-((1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1*H*-피라졸-4-일)아미노)피콜린미드아미드 (**반응식 110**)



[1177]

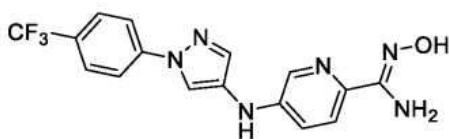
[1178] **반응식 110:** a) 피라졸, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF, 110°C, 18시간; b) NBS, CH<sub>3</sub>CN, 실온, 48시간; c) *t*BuBrettPhos Pd G3, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, *t*BuOH, 85°C; d) NH<sub>2</sub>OH·HCl, Et<sub>3</sub>N, MeOH, 환류, 3시간.

[1179] 1-플루오로-4-(트리플루오로메틸)벤젠(5 g, 30.46 mmol)을 피라졸(2.5 g, 36.6 mmol)과 함께 DMF(60 mL) 속에서 110°C에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, Et<sub>2</sub>O 및 물로 희석시켰다. 분리 후 수성 상을 Et<sub>2</sub>O(4x)로 추출하고, 합한 유기 상을 (MgSO<sub>4</sub>) 위에서 건조시키고, 증발 건조시켰다. 잔사를 실리카 겔로 경유 및 DCM의 혼합물을 용출제로서 사용하여 정제함으로써 1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1*H*-피라졸을 37.1% 수율(2.4 g)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.98 (dd, *J* = 2.6, 0.4 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.75 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.51 (dd, *J* = 2.5, 1.8 Hz, 1H). LCMS *R*<sub>f</sub> (min) = 3.062, MS *m/z* = 213.0 [M + H]<sup>+</sup>.

[1180] 1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1*H*-피라졸(2.4 g, 11.31 mmol)을 NBS(3 g, 17 mmol)와 함께 CH<sub>3</sub>CN(16 mL) 속에

서 실온에서 48시간 동안 교반하였다. 휘발성 용매를 제거하고 잔사를 DCM 및 포화된 NaHCO<sub>3</sub> 용액 속에 넣었다. 분리 후 수성 상을 DCM(4x)으로 추출하고, 합한 유기 상을 (MgSO<sub>4</sub>) 위에서 건조시키고, 증발 건조시켰다. 잔사를 실리카 겔로 경유 및 DCM의 혼합물을 용출제로서 사용하여 정제함으로써 4-브로모-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-피라졸을 36.5% 수율(1.2 g)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.00 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.73 (m, 3H). LCMS R<sub>f</sub> (min) = 4.197, MS m/z = 291.0/293.0 [M + H]<sup>+</sup>.

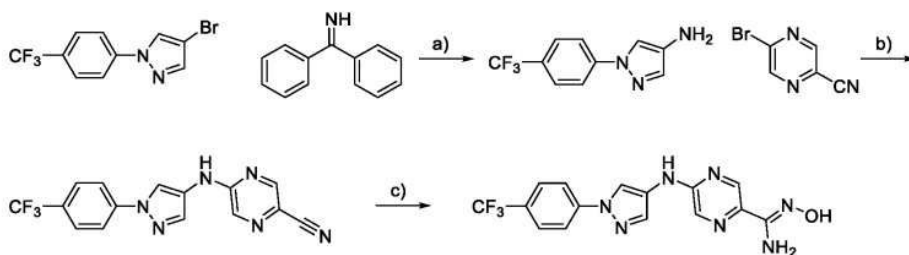
[1181] 4-브로모-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-피라졸 (1 eq.) 및 5-아미노피콜리노니트릴(1.4 eq)을 **일반적인 과정 4 방법 2**에 따라 5 mol% Pd 예비촉매, 2.8 eq. Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>를 사용하여 반응시키고 85°C에서 20시간 동안 가열하였다. 조 생성물을 경유 중 10 내지 100% EtOAc 구배를 사용하여 정제함으로써 5-((1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-피라졸-4-일)아미노)피콜리노니트릴(58.5 mg, 50% 수율)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.16 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.33 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.90 - 7.85 (m, 3H), 7.78 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 8.7, 2.9 Hz, 1H). LCMS R<sub>f</sub> (min) = 3.87, MS m/z 330.1 [M + H]<sup>+</sup>.



[1182] .

[1183] 5-((1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-피라졸-4-일)아미노)피콜리노니트릴을 **일반적인 과정 1 방법 3**에 따라 4 eq. NH<sub>2</sub>OH.HCl 및 4 eq. Et<sub>3</sub>N을 사용하여 3시간 동안 반응시켜 N'-하이드록시-5-((1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-피라졸-4-일)아미노)피콜린이미드아미드를 백색 고체(34.9 mg, 54%)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.59 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.24 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.86 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 5.67 (s, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 149.6, 142.5, 141.7, 139.6, 136.0, 134.2, 127.3, 126.8, 126.8, 125.8, 125.6, 125.5, 125.2, 122.9, 120.0, 120.0, 117.9, 117.1. LCMS R<sub>f</sub> (min) = 3.28, MS m/z 363.1 [M + H]<sup>+</sup>. HRMS (ESI) C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sup>+</sup> [M + H]<sup>+</sup>에 대한 계산치: 363.1176, 실측치: 363.1187.

[1184] 114. N'-하이드록시-5-((1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-피라졸-4-일)아미노)피라진-2-카복시이미드아미드 (반응식 111)



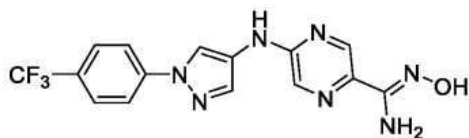
[1185] .

[1186] **반응식 111:** a) *t*BuBrettPhos Pd G3, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 1,4-디옥산, 90°C 이후에 NH<sub>2</sub>OH.HCl 및 NaOH(aq.), 148시간; b) DIPEA, 1,4-디옥산, 80°C; c) NH<sub>2</sub>OH · HCl, Et<sub>3</sub>N, MeOH, 환류, 1시간.

[1187] 4-브로모-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-피라졸(0.314 g, 1.08 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.01 g, 3.1 mmol) 및 *t*BuBrettPhos Pd G3 예비촉매(0.044 g, 0.052 mmol) 및 디페닐메탄이민(0.35 ml, 2.1 mmol)을 환저 플라스크에 N<sub>2</sub> 하에 두었다. 무수 디옥산(4 mL)을 가하고 반응물을 90°C로 20시간 동안 가열하고, 냉각시킨 다음 NH<sub>2</sub>OH · HCl(0.285 g, 4.1 mmol) 및 2M aq. NaOH를 가하고(2 mL, 4 mmol) 혼합물을 실온에서 교반하였다. 24시간 후, 혼합물을 4 mL의 디옥산, 4 mL의 MeOH 및 2 mL의 물로 희석시키고 NH<sub>2</sub>OH · HCl(0.285 g, 4.1 mmol)을 가하였다.

24시간 동안 교반한 후, 혼합물을 400 mL의 물에 가하고 수득되는 고체를 여과로 수집하고, 건조시키고, EtOAc 속에 용해하고 실리카 상에서 농축시켰다. 조 생성물을 설팅 크로마토그래피(DCM 중 25 내지 100% EtOAc)로 정제하여 1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1*H*-피라졸-4-아민(0.0525 g, 0.231 mmol, 21%)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.87 - 7.86 (m, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.72 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.64 (s, 1H). LCMS *R*<sub>f</sub> (min) = 3.13, MS *m/z* 228.1 [M + H]<sup>+</sup>.

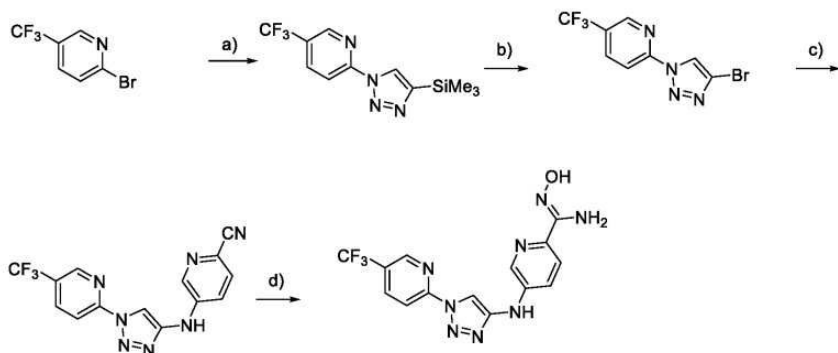
[1188] 1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1*H*-피라졸-4-아민(0.0525 g, 0.231 mmol) 및 5-브로모피라진-2-카보니트릴(0.127 g, 0.693 mmol)을 N<sub>2</sub> 하에 스크류 캡 바이알(screw cap vial) 속에 두고, 무수 디옥산(2 mL) 및 디이소프로필에틸아민(0.12 mL, 0.69 mmol)을 가하고 바이알을 캡핑한 다음 80°C로 22시간 동안 가열하였다. 반응물을 냉각시키고, EtOAc로 희석시키고, 실리카 상에서 농축시키고 설팅 크로마토그래피(경유 중 25 내지 50%)로 정제하여 5-((1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1*H*-피라졸-4-일)아미노)피라진-2-카보니트릴(0.0525 g, 0.159 mmol, 69%)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.84 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H). LCMS *R*<sub>f</sub> (min) = 3.89, MS *m/z* 331.1 [M + H]<sup>+</sup>.



[1189]

[1190] 5-((1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1*H*-피라졸-4-일)아미노)피라진-2-카보니트릴을 일반적인 과정 1 방법 3에 따라 4 eq. NH<sub>2</sub>OH·HCl 및 4 eq. Et<sub>3</sub>N을 1시간 동안 물을 첨가하면서 사용하여 침전을 유도하고 DCM으로 세척한 후 건조시켜 N'-하이드록시-5-((1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1*H*-피라졸-4-일)아미노)피라진-2-카복시이미드아미드를 크림색 고체(36.5 mg, 0.100 mmol, 63%)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.86 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.64 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.72 (s, 2H). LCMS *R*<sub>f</sub> (min) = 3.25. MS *m/z* 364.1 [M + H]<sup>+</sup>. HRMS (ESI) C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup> [M + H]<sup>+</sup>에 대한 계산치: 364.1128, 실측치: 364.1133.

[1191] 115. N'-하이드록시-5-((1-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-1*H*-1,2,3-트리아졸-4-일)아미노)피롤린이미드아미드 (반응식 112)



[1192]

[1193] 반응식 112: a) NaN<sub>3</sub>, DMSO, 70°C, 밤새, 이후에 CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O, Na-아스코르베이트, HCCSiMe<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O, MeOH, 실온, 2 일; b) NBS, SiO<sub>2</sub>, MeCN 80°C, 1시간; c) *t*BuBrettPhos Pd G3, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, *t*BuOH, 85°C, 20시간; d) NH<sub>2</sub>OH·HCl, Et<sub>3</sub>N, MeOH, 환류, 1시간.

[1194] DMSO(33 ml) 중 2-브로모-5-(트리플루오로메틸)피리딘(1.5 g, 6.64 mmol)의 용액에 나트륨 아지드(0.86 g, 13.3 mmol)를 실온에서 가하고, 혼합물을 70°C에서 밤새 교반하였다. 반응 용액을 Et<sub>2</sub>O로 희석시키고, 혼합물을

물 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 무수 MgSO<sub>4</sub> 위에서 건조시켜 2-아지도-5-(트리플루오로메틸)피리딘의 Et<sub>2</sub>O 용액을 수득한 다음 이를 다음 단계에서 LCMS에 의한 분석 후 직접 사용하였다. LCMS R<sub>f</sub> (min) = 3.15, MS m/z 189.1 [M + H]<sup>+</sup>, 163.0 [M-N<sub>2</sub>+3H]<sup>+</sup>. 별도의 500mL의 환저 플라스크에 CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O(0.83 g, 3.30 mmol) 및 Na-아스코르베이트(1.31 g, 6.63 mmol)를 충전하였다. 교반하면서, H<sub>2</sub>O(70 mL) 및 MeOH(70 mL)를 가하였다. 당해 혼합물에 에틸트리메틸실란(1.30 g, 13.3 mmol)에 이어 Et<sub>2</sub>O 중 상기 제조한 2-아지도-5-(트리플루오로메틸)피리딘(6.64 mmol)의 용액을 가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 밤새 교반한 후, CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O(0.83 g, 3.30 mmol) 및 Na-아스코르베이트(1.31 g, 6.63 mmol)를 가하고, 교반을 밤새 지속하였다. 휘발성 용매를 진공 하에 제거하고, 잔사를 15% aq. NH<sub>4</sub>OH 및 DCM(각각 100 mL)의 혼합물과 함께 교반하였다. 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, 이를 DCM(3x)으로 세척하였다. 이러한 세척된 DCM 용액을 사용하여 수성 상을 추출하였다. 합한 유기 용매를 MgSO<sub>4</sub> 위에서 건조시키고, 여과하고 증발 건조시켰다. 잔사를 EtOAc속에서 용해하고, 실리카 겔 위에 농축시키고 섬광 크로마토그래피(경유 중 10 내지 35% EtOAc)로 정제하여 5-(트리플루오로메틸)-2-(4-(트리메틸실릴)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)피리딘(10.6%, 0.201 g, 0.701 mmol)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.78 - 8.76 (m, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.38 - 8.34 (m, 1H), 8.17 - 8.13 (m, 1H), 0.39 (s, 9H). LCMS R<sub>f</sub> (min) = 4.24, MS m/z 287.1 [M + H]<sup>+</sup>

[1195] MeCN(3 mL) 중 5-(트리플루오로메틸)-2-(4-(트리메틸실릴)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)피리딘 (0.131 g, 0.46 mmol)의 용액에 실리카 겔(0.712 g, 11.9 mmol) 및 N-브로모석신이미드(0.285 g, 1.6 mmol)를 가하고, 반응물을 80°C로 1시간 동안 가열하고, 냉각시키고, 여과하고, 실리카 겔을 EtOAc로 세척하였다. 여액을 물 및 염수의 혼합물, 5% aq. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>에 이어서 염수로 세척한 다음, MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔사를 최소의 경유 및 DCM 속에서 용해하고 실리카 겔 섬광 크로마토그래피(경유 중 5 내지 10% EtOAc)로 정제하여 2-(4-브로모-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘(0.0360 g, 0.123 mmol, 27%)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.80 - 8.77 (m, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.36 - 8.32 (m, 1H), 8.21 - 8.17 (m, 1H).

[1196] 2-(4-브로모-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘(1 eq.) 및 5-아미노피콜리노니트릴(1.5 eq.)을 일반적인 과정 4 방법 2에 따라 10 mol% Pd 예비촉매 및 3 eq. Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>를 사용하여 반응시키고 85°C에서 20시간 동안 가열하고 후처리에 대한 다음의 변경으로, 반응물을 EtOAc 및 물로 희석시키고, 상을 분리하고 수성 층을 EtOAc로 2회 추출하고, 합한 유기 층을 5% 수성 시트르산, 물 및 염수로 연속적으로 세척하고, MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔사를 MeOH, EtOAc 및 0.1 mL Et<sub>3</sub>N 속에서 용해한 다음 실리카 겔 위에 농축시키고 실리카 겔을 사용하여 섬광 크로마토그래피(경유 중 25 내지 100% EtOAc)로 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 물에 이어 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 위에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고 따뜻한 MeOH로 연마하여 잔류 5-아미노피콜리노니트릴을 제거함으로써 5-((1-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)아미노)피콜리노니트릴(0.0122 g, 0.0368 mmol, 50%)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.97 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.57 - 8.53 (m, 2H), 8.36 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H). LCMS R<sub>f</sub> (min) = 3.66, MS m/z 332.1 [M + H]<sup>+</sup>.

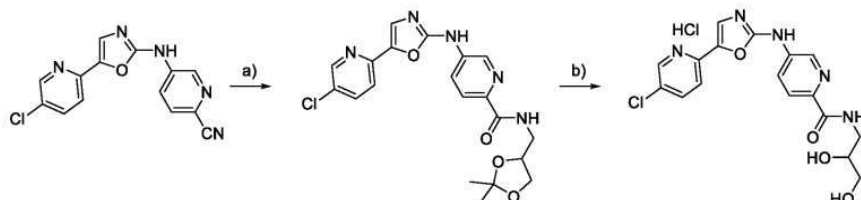


[1197] ...

[1198] 5-((1-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)아미노)피콜리노니트릴을 일반적인 과정 1 방법 3에 따라 4 eq. NH<sub>2</sub>OH·HCl 및 4 eq. Et<sub>3</sub>N을 사용하여 반응시켜 N'-하이드록시-5-((1-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)아미노)피콜린이미드아미드를

백색 고체(0.002 g, 15%)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.63 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 9.05 - 9.03 (m, 1H), 8.56 - 8.51 (m, 2H), 8.49 - 8.46 (m, 1H), 8.37 - 8.33 (m, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.69 (dd, *J* = 8.8, 2.7 Hz, 1H), 5.70 (s, 2H). LCMS *R*<sub>f</sub> (min) = 3.14, MS *m/z* 365.2 [M + H]<sup>+</sup>. HRMS (ESI) C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>N<sub>8</sub>O [M + H]<sup>+</sup>에 대한 계산치: 365.1081, 실측치: 365.1088.

[1199] 116. *rac*-5-((5-(5-클로로피리딘-2-일)옥사졸-2-일)아미노)-*N*-((2,3-디하이드록시프로필)피롤린아미드) 하이드로클로라이드 (반응식 113)



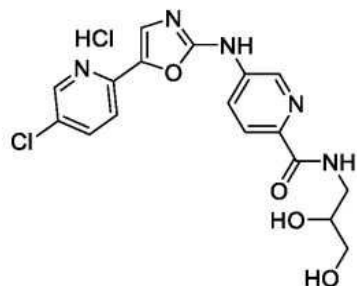
[1200]

[1201] **반응식 113:** a) NaOMe, MeOH, 환류, 22시간에 이어서 (2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메탄아민하이드로클로라이드, T3P(DMF 중 50% w/w), 피리딘, DMF, 65°C, 3일 b) MeOH 중 HCl, DCM, 실온, 4시간.

[1202] 5-((5-(5-클로로피리딘-2-일)옥사졸-2-일)아미노)피롤리노니트릴(0.3084 g, 1.04 mmol)을 4 mL의 NaOMe(7.6 mmol) 1.9 M 용액(Na 금속을 무수 MeOH에 가하여 제조됨)을 가하고 110°C로 설정된 욕 속에서 22시간 동안 N<sub>2</sub> 대기 하에 가열하였다. 이러한 기간 후 용매를 증발시켰다. 냉각된 잔사를 2M NaOH(5 mL) 및 물(200 mL)의 혼합물 속에 용해한 다음 EtOAc(2 x 50 mL)로 세척하고, 수성 층을 0.5 M aq. HCl로 pH=4로 산성화하여 침전물을 수득하고 이를 여과로 수집하고 Et<sub>2</sub>O로 세척하여, 119 mg의 고체를 수득하고 이를 LCMS로 카복실산을 위해 대략 1:2 비의 5-((5-(5-클로로피리딘-2-일)옥사졸-2-일)아미노)피롤린산 및 5-((5-(5-클로로피리딘-2-일)옥사졸-2-일)아미노)피롤린아미드의 혼합물로 이루어짐을 측정하였다. 5-((5-(5-클로로피리딘-2-일)옥사졸-2-일)아미노)피롤린산의 LCMS: *R*<sub>f</sub> (min) = 3.15, MS *m/z* 317.1 [M + H]<sup>+</sup>. 당해 혼합물을 추가의 정제없이 사용하고, 3 mL의 무수 DMF 속에 용해하고, *rac*-(2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메탄아민하이드로클로라이드(0.103 g, 0.614 mmol)를 가한 다음 프로필포스폰산 무수물 용액(DMF 중 50% w/w, 1.1 mL, 1.88 mmol) 및 피리딘(0.3 mL, 3.72 mmol)을 가한 다음 65°C로 3일 동안 가열한 다음, 냉각시키고, 물에 붓고 여과하였다. 수득되는 고체를 EtOAc, MeOH 및 아세톤의 혼합물 속에 용해한 다음 실리카 겔 위로 농축시키고 설파 크로마토그래피(경유 중 25 내지 100% EtOAc)로 정제하고, 목적인 생성물을 함유하는 분획을 농축시키고, 최소의 DCM 속에 용해하고 설파 크로마토그래피(DCM 중 50 내지 75% EtOAc)로 정제하여 *rac*-5-((5-(5-클로로피리딘-2-일)옥사졸-2-일)아미노)-*N*-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메틸)피롤린아미드(0.0248 g, 0.058 mmol, 니트릴로부터 6% 수율)를 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>:CDCl<sub>3</sub> 대략 1:1 v/v) δ 8.66 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.43 (dd, *J* = 2.4, 0.6 Hz, 1H), 8.20 (dd, *J* = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J* = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.53 - 7.47 (m, 2H), 4.35 - 4.28 (m, 1H), 4.06 (dd, *J* = 8.5, 6.5 Hz, 1H), 3.69 (dd, *J* = 8.5, 6.3 Hz, 1H), 3.62 (dd, *J* = 14.0, 4.2 Hz, 1H), 3.52 (dd, *J* = 14.0, 5.6 Hz, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.32 (s, 3H). LCMS *R*<sub>f</sub> (min) = 3.55, MS *m/z* 430.1 [M + H]<sup>+</sup>.

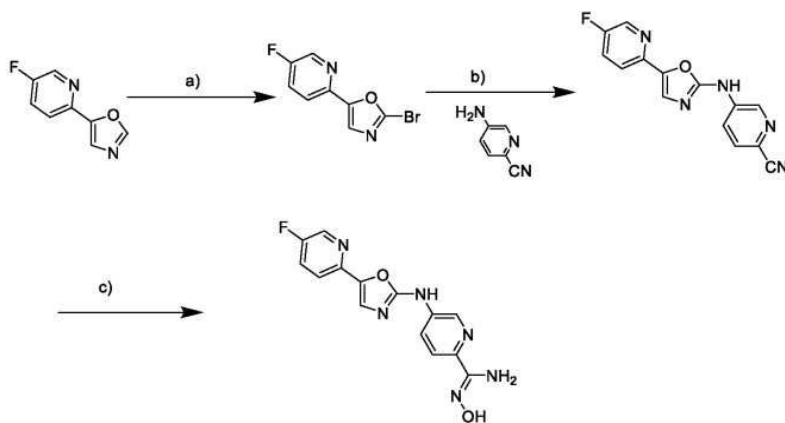
[1203]

[1204] *rac*-5-((5-(5-클로로피리딘-2-일)옥사졸-2-일)아미노)-*N*-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메틸)피롤린아미드(0.



0.248 g, 0.058 mmol)를 3 mL의 MeOH 및 DCM의 1:1 v/v의 혼합물 속에 용해하고, HCl(1.25 M in MeOH, 0.2 mL, 0.25 mmol)을 가하고 혼합물을 실온에서 교반하고, 1시간 후, 1.5 mL의 MeOH 용액(1.9 mmol) 중 1.25 M HCl을 가하고, 추가로 3시간 후 반응물을 농축시키고, 잔사를 5 mL의 물 속에 현탁시키고, 5 mL의 MeOH로 희석시키고 여과한 다음 고체를 Et<sub>2</sub>O 및 DCM으로 세척하여 *rac*-5-((5-(5-클로로피리딘-2-일)옥사졸-2-일)아미노)-N-(2,3-디하이드록시프로필)피롤린아미드 하이드로클로라이드를 황색 고체(14.9 mg, 0.0350 mmol, 61%)로서 HPLC(254 nm)로 측정된 것으로서 90%의 순도로 수득하였다. 여액을 밤새 두고 이 시간 후 침전물이 형성되며 이를 여과로 수집하고 물로 세척하고 무수 상태로 두어 표제 화합물(1.6 mg, 0.004 mmol, 7%)을 HPLC로 측정된 것으로서 98% 순도로수득하였다(254 nm). <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.20 (s, 1H), 8.79 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.64 - 8.61 (m, 1H), 8.45 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.30 (dd, *J* = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 8.06 - 7.99 (m, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.93 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.64 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 3.66 - 3.56 (m, 1H), 3.54 - 3.45 (m, 1H), 3.42 - 3.35 (m, 2H)\*, 3.26 - 3.17 (m, 1H). \*overlapped with H<sub>2</sub>O signal. LCMS *R*<sub>f</sub> (min) = 3.12, MS *m/z* 390.1 [M + H]<sup>+</sup>. HRMS (ESI) C<sub>34</sub>H<sub>32</sub>N<sub>10</sub>O<sub>6</sub>K [2M + K]<sup>+</sup>에 대한 계산치: 747.2036, 실측치: 747.2034.

[1205] 117. 5-((5-(5-플루오로피리딘-2-일)옥사졸-2-일)아미노)-N'-하이드록시피롤린이미드아미드 (반응식 114)

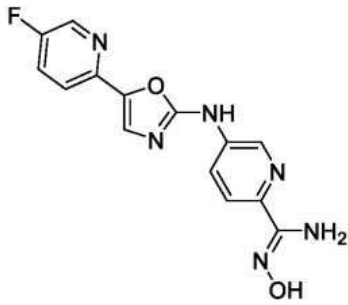


[1206]

[1207] **반응식 114.** a) *t*-BuOLi, BrCF<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>Br, DMF/*m*-크실렌, 60°C, 3시간; b) Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, 크산트포스, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 1,4-디옥산, 100°C, 16시간; c) NH<sub>2</sub>OH · HCl, Et<sub>3</sub>N, MeOH, 환류, 16시간.

[1208] 5-(5-플루오로피리딘-2-일)옥사졸(0.40 g, 2.45 mmol)을 BrCF<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>Br(0.58 mL, 4.90 mmol) 및 *t*-BuOLi(0.392 g, 4.90 mmol)와 DMF/*m*-크실렌(4/4 mL) 속에서 60°C에서 3시간 동안 **일반적인 과정 15 방법 2**에 따라 반응시켜 2-브로모-5-(5-플루오로피리딘-2-일)옥사졸(0.28 g, 46%)을 황색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.46 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.62 (dd, *J* = 8.7, 4.3 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.47 (ddd, *J* = 8.7, 8.0, 2.9 Hz, 1H). LCMS *R*<sub>f</sub> (min) = 3.446, MS *m/z* = 245.0 [M + H]<sup>+</sup>.

[1209] 1,4-디옥산(8 mL) 중 5-아미노피롤리노니트릴(280 mg, 2.35 mmol, 3.0 eq.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (764 mg, 2.35 mmol, 3.0 eq.) 및 2-브로모-5-(5-플루오로피리딘-2-일)옥사졸(190 mg, 0.782 mmol, 1.0 eq.)을 Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(36 mg, 0.039 mmol, 0.05 eq.), 크산트포스(45 mg, 0.078 mmol, 0.1 eq.)와 함께 충전시키고 **일반적인 과정 4 방법 1**에 따라 반응시켜 5-((5-(5-플루오로피리딘-2-일)옥사졸-2-일)아미노)피롤리노니트릴을 황색 고체(190 mg, 83%)로서 수득하였다. LCMS *R*<sub>f</sub> (min) = 3.215, MS *m/z* = 282.1 [M + H]<sup>+</sup>.

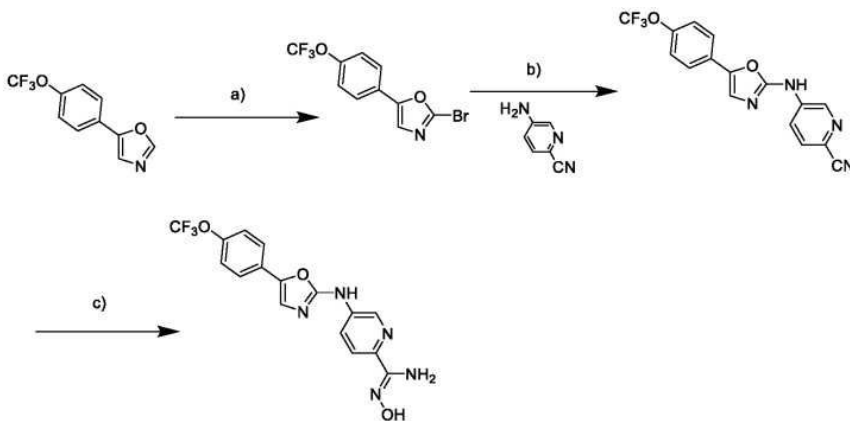


[1210]

[1211] 5-((5-(5-플루오로피리딘-2-일)옥사졸-2-일)아미노)피콜리노니트릴(180 mg, 0.64 mmol, 1.0 eq.)을 EtOH(15 mL) 속에 현탁시킨 다음 NH<sub>2</sub>OH·HCl(356 mg, 5.12 mmol, 8.0 eq.) 및 Et<sub>3</sub>N(714 μL, 5.12 mmol, 8.0 eq.)을 가하고 **일반적인 과정 1 방법 2**에 따라 반응시켜 5-((5-(5-플루오로피리딘-2-일)옥사졸-2-일)아미노)-N'-하이드록시피콜린이미드아미드를 베이지색 고체(40 mg, 20%)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.92 (br s, 1H), 9.75 (br s, 1H), 8.77 (br s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.12 (br s, 1H), 7.83 (br s, 2H), 7.63 (br s, 2H), 5.76 (br s, 2H). LCMS R<sub>t</sub> (min) = 2.999, MS m/z = 315.1 [M + H]<sup>+</sup>. HRMS (ESI) C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup> ([M + H]<sup>+</sup>에 대한 계산치: 315.1000, 실측치: 315.1004.

[1212]

118. N'-하이드록시-5-((5-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피콜린이미드아미드 (반응식 115)



[1213]

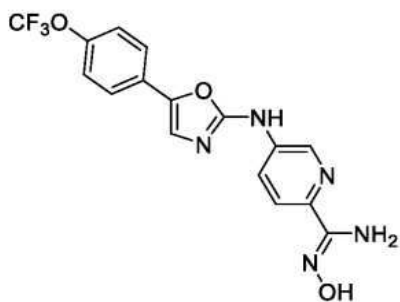
[1214] **반응식 115:** a) BrCF<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>Br, *t*-BuOLi, DMF/*m*-크실렌, 60°C, 3시간; b) Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, 크산트포스, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 1,4-디옥산, 100°C, 16시간; c) NH<sub>2</sub>OH·HCl, Et<sub>3</sub>N, MeOH, 환류, 16시간.

[1215]

5-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)옥사졸(0.9 g, 3.93 mmol)을 BrCF<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>Br(0.70 mL, 5.90 mmol) 및 *t*-BuOLi(0.409 g, 5.11 mmol)와 DMF/*m*-크실렌(5/5 mL) 속에서 **일반적인 과정 15 방법 2**에 따라 반응시켜 2-브로모-5-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)옥사졸(0.676 g, 56%)을 오렌지색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.62-7.54 (m, 2H), 7.26 (s, 1H, CHCl<sub>3</sub> 잔사와 오버랩됨), 7.25-7.23 (m, 2H). LCMS R<sub>t</sub> (min) = 3.752, MS m/z = 309.9 [M + H]<sup>+</sup>.

[1216]

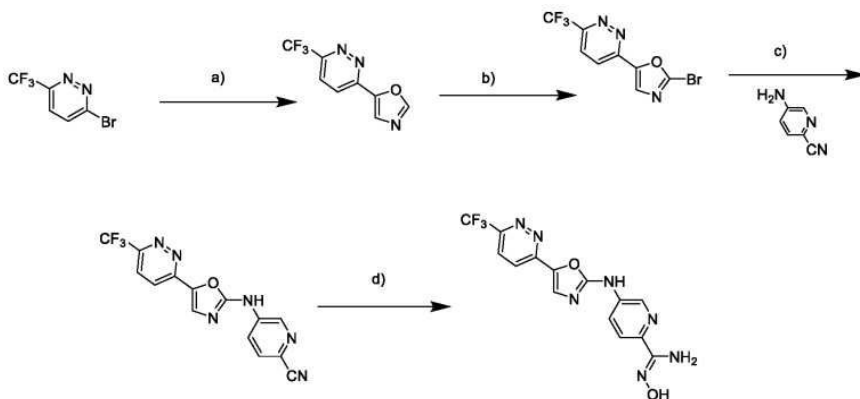
1,4-디옥산(8 mL) 중 5-아미노피콜리노니트릴(232 mg, 1.95 mmol, 3.0 eq.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(634 mg, 1.95 mmol, 3.0 eq.) 및 2-브로모-5-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)옥사졸(200 mg, 0.649 mmol, 1.0 eq.)을 Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(30 mg, 0.033 mmol, 0.05 eq.) 및 크산트포스(37 mg, 0.064 mmol, 0.1 eq.)와 함께 충전시키고 **일반적인 과정 4 방법 1**에 따라 반응시켜 5-((5-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피콜리노니트릴을 황색 고체(160 mg, 71%)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.37 (s, 1H), 8.87 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.36 (dd, *J* = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.84 - 7.73 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H). LCMS R<sub>t</sub> (min) = 3.935, MS m/z = 347.0 [M + H]<sup>+</sup>.



[1217]

[1218] 5-((5-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피콜리노니트릴(70 mg, 0.202 mmol, 1.0 eq.)을 무수 MeOH(8 mL) 속에 현탁시킨 다음 NH<sub>2</sub>OH.HCl(112 mg, 1.61 mmol, 8.0 eq.) 및 Et<sub>3</sub>N(226 μL, 1.61 mmol, 8.0 eq.)을 가하고 **일반적인 과정 1 방법 2**에 따라 반응시켜 N'-하이드록시-5-((5-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)옥사졸-2-일)아미노)피콜린이미드아미드를 베이지색 고체(30 mg, 39%)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.80 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 8.77 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.12 (dd, *J* = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 5.75 (s, 2H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 156.1, 149.4, 147.1, 143.2, 143.0, 136.7, 136.3, 127.2, 124.4, 123.8, 123.6, 121.9, 121.4, 119.7, 118.8. LCMS *R*<sub>f</sub> (min) = 3.294, MS *m/z* = 380.1 [M + H]<sup>+</sup>. HRMS (ESI) C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup> ([M + H]<sup>+</sup>에 대한 계산치: 380.0965, 실측치: 380.0975.

[1219] 119. N'-하이드록시-5-((5-(6-(트리플루오로메틸)피리다진-3-일)옥사졸-2-일)아미노)피콜린이미드아미드 (반응식 116)



[1220]

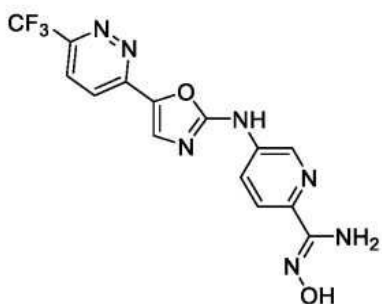
[1221] **반응식 116:** a) PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, THF : 1M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3.5 : 1.5), 환류, 16시간; b) BrCF<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>Br, *t*-BuOLi, DMF/*m*-크실렌, 50°C, 3시간; c) Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, 크산트포스, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 1,4-디옥산, 100°C, 16시간; d) NH<sub>2</sub>OH · HCl, Et<sub>3</sub>N, MeOH, 환류, 16시간.

[1222] THF(3.5 mL) 및 1 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.5 mL)의 탈기된 이상 용액에, 3-클로로-6-(트리플루오로메틸)피리다진(150 mg, 0.822 mmol, 1.0 eq.), 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)옥사졸(THF 중 1.0 M, 904 μL, 0.904 mmol, 1.1 eq.) 및 PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(58 mg, 0.082 mmol, 0.1 eq.)를 가하였다. 혼합물을 **일반적인 과정 12 방법 1**에 따라 반응시켜 5-(6-(트리플루오로메틸)피리다진-3-일)옥사졸을 갈색 고체(99 mg, 55%)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.12 (m, 2H), 7.98 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 152.9, 152.4, 150.7, 150.4, 147.7, 125.4, 124.6, 124.6, 124.5, 124.5, 122.9, 122.9, 122.7, 120.0. LCMS *R*<sub>f</sub> (min) = 3.223, MS *m/z* = 216.0 [M + H]<sup>+</sup>.

[1223] 5-(6-(트리플루오로메틸)피리다진-3-일)옥사졸(0.322 g, 1.50 mmol)을 BrCF<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>Br(0.27 mL, 2.25 mmol) 및 *t*-

BuOLi(0.156 g, 1.94 mmol)와 DMF/m-크실렌(3/3 mL) 속에서 50℃에서 3시간 동안 **일반적인 과정 15 방법 2**에 따라 반응시켜 2-브로모-5-(6-(트리플루오로메틸)피리다진-3-일)옥사졸(0.221 g, 50%)을 오렌지색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.04 (s, 1H), 7.96-7.90 (m, 2H). LCMS R<sub>f</sub> (min) = 3.033, MS m/z = 295.9 [M + H]<sup>+</sup>.

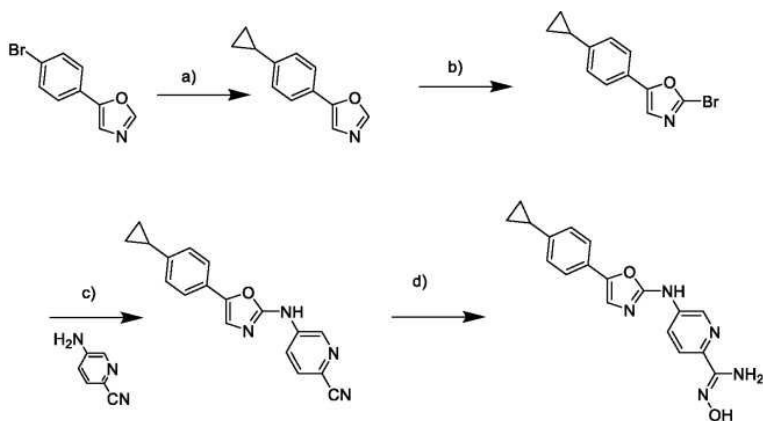
[1224] 1,4-디옥산(5 mL) 중 5-아미노피콜리노니트릴(110 mg, 0.923 mmol, 3.0 eq.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(301 mg, 0.924 mmol, 3.0 eq.) 및 2-브로모-5-(6-(트리플루오로메틸)피리다진-3-일)옥사졸(90 mg, 0.307 mmol, 1.0 eq.)을 Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(14 mg, 0.015 mmol, 0.05 eq.), 크산트포스(18 mg, 0.031 mmol, 0.1 eq.)와 함께 충전시키고 **일반적인 과정 4 방법 1**에 따라 5-((5-(6-(트리플루오로메틸)피리다진-3-일)옥사졸-2-일)아미노)피콜리노니트릴을 황색 고체(50 mg, 49%)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO) δ 11.77 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.39 - 8.32 (m, 1H), 8.30 (dd, J = 9.1, 4.6 Hz, 1H), 8.23 (dd, J = 8.9, 4.3 Hz, 2H), 8.02 (dd, J = 8.6, 4.4 Hz, 1H) ppm. LCMS R<sub>f</sub> (min) = 3.359, MS m/z = 333.0 [M + H]<sup>+</sup>.



[1225]

[1226] 5-((5-(6-(트리플루오로메틸)피리다진-3-일)옥사졸-2-일)아미노)피콜리노니트릴(40 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq.)을 무수 MeOH(4 mL) 속에 현탁시킨 다음 NH<sub>2</sub>OH.HCl (67 mg, 0.964 mmol, 8.0 eq.) 및 Et<sub>3</sub>N(134 μL, 0.964 mmol, 8.0 eq.)을 **일반적인 과정 1 방법 2**에 따라 가하여 N'-하이드록시-5-((5-(6-(트리플루오로메틸)피리다진-3-일)옥사졸-2-일)아미노)피콜린이미드아미드를 베이지색 고체(30 mg, 68%)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.27 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.28 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.21-8.14 (m, 3H), 7.86 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.78 (s, 2H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO) δ 158.4, 151.7, 149.3, 148.3, 148.0, 143.6, 140.7, 137.1, 135.8, 131.7, 125.1, 124.3, 123.1, 119.8 ppm. LCMS R<sub>f</sub> (min) = 2.283, MS m/z = 366.1 [M + H]<sup>+</sup>. HRMS (ESI) C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup> ([M + H]<sup>+</sup>에 대한 계산치: 366.0921, 실측치: 366.0935.

[1227] 120. 5-((5-(4-사이클로프로필페닐)옥사졸-2-일)아미노)-N'-하이드록시피콜린이미드아미드 (반응식 117)



[1228]

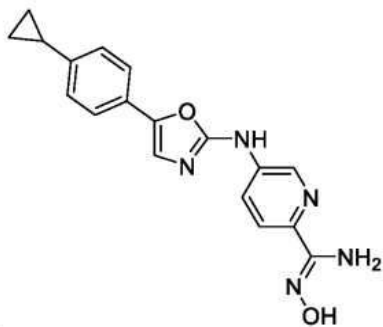
[1229] **반응식 117:** a) 사이클로프로필보론산, Pd(OAc)<sub>2</sub>, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, 톨루엔/H<sub>2</sub>O, 100℃, 16시간; b) BrCF<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>Br, *t*-BuOLi,

DMF/m-크실렌, 60°C, 3시간; c) Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, 크산트포스, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 1,4-디옥산, 100°C, 16시간; d) NH<sub>2</sub>OH·HCl, Et<sub>3</sub>N, MeOH, 환류, 16시간.

[1230] 톨루엔/H<sub>2</sub>O(40/4 mL) 중 5-(4-브로모페닐)옥사졸(1.53 g, 6.83 mmol)을 사이클로프로필보론산(0.76, 8.88 mmol), 인산칼륨(4.35 g, 20.49 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.077 g, 0.34 mmol) 및 트리사이클로헥실포스핀(0.192 g, 0.68 mmol)을 **일반적인 과정 12 방법 2**에 따라 반응시켜 5-(4-사이클로프로필페닐)옥사졸(1.26 g, 89%)을 백색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.88 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 1.91 (m, 1H), 1.19-0.92 (m, 2H), 0.84-0.58 (m, 2H). LCMS *R*<sub>f</sub> (min) = 3.461, MS *m/z* = 186.1 [M + H]<sup>+</sup>.

[1231] 5-(4-사이클로프로필페닐)옥사졸(0.60 g, 3.24 mmol)을 DMF/m-크실렌(8/8 mL) 중 BrCF<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>Br(0.58 mL, 4.86 mmol) 및 *t*-BuOLi(0.337 g, 4.21 mmol)와 함께 60°C에서 3시간 동안 **일반적인 과정 15 방법 2**에 따라 충전시켜 2-브로모-5-(4-사이클로프로필페닐)옥사졸(0.419 g, 49%)을 황색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.48 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 1.92 (m, 1H), 1.02 (ddd, *J* = 8.4, 6.5, 4.6 Hz, 2H), 0.73 (dt, *J* = 6.6, 4.7 Hz, 2H). LCMS *R*<sub>f</sub> (min) = 3.703, MS *m/z* = 264.0 [M + H]<sup>+</sup>.

[1232] 1,4-디옥산(8 mL) 중 5-아미노피콜리노니트릴(271 mg, 2.27 mmol, 3.0 eq.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(741 mg, 2.27 mmol, 3.0 eq.) 및 2-브로모-5-(5-(트리플루오로메틸)피라진-2-일)옥사졸(200 mg, 0.757 mmol, 1.0 eq.)을 Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(35 mg, 0.038 mmol, 0.05 eq.) 및 크산트포스(44 mg, 0.076 mmol, 0.1 eq.)와 함께 **일반적인 과정 4 방법 1**에 따라 충전시켜 5-((5-(4-사이클로프로필페닐)옥사졸-2-일)아미노)피콜리노니트릴을 황색 고체(150 mg, 66%)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.25 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.32 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.49 (s, 2H), 7.16 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 1.94 (m, 1H), 0.97 (m, 2H), 0.71 (m, 2H). LCMS *R*<sub>f</sub> (min) = 3.256, MS *m/z* = 303.1 [M + H]<sup>+</sup>.



[1233]

[1234] 5-((5-(4-사이클로프로필페닐)옥사졸-2-일)아미노)피콜리노니트릴(75 mg, 0.248 mmol, 1.0 eq.)을 무수 MeOH(6 mL) 속에 현탁시킨 다음 NH<sub>2</sub>OH·HCl(138 mg, 1.99 mmol, 8.0 eq.) 및 Et<sub>3</sub>N(201 mg, 1.99 mmol, 8.0 eq.)을 가하고 **일반적인 과정 1 방법 2**에 따라 반응시켜 5-((5-(4-사이클로프로필페닐)옥사졸-2-일)아미노)-N'-하이드록시 피콜린이미드아미드를 베이지색 고체(40 mg, 48%)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.71 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.10 (m, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.50 - 7.23 (m, 3H), 7.15 (m, 2H), 5.75 (s, 2H), 1.94 (m, 1H), 0.97 (m, 2H), 0.70 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO) δ 155.5, 149.4, 144.5, 143.2, 142.7, 136.5, 136.4, 125.9, 124.9, 123.5, 122.7, 121.6, 119.7, 15.0, 9.6 ppm. LCMS *R*<sub>f</sub> (min) = 2.519, MS *m/z* = 336.1 [M + H]<sup>+</sup>. HRMS (ESI) C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup> ([M + H]<sup>+</sup>에 대한 계산치: 336.1455, 실측치: 336.1464.

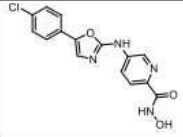
[1235] **실시예 2**

[1236] 디하이드로세라미드 데사투라제-1(Des-1) 활성의 측정

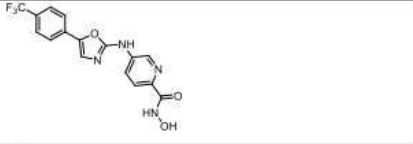
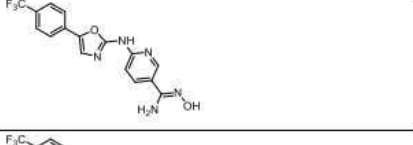
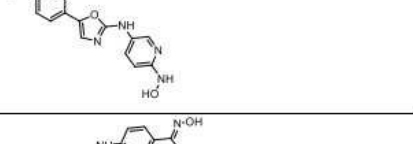
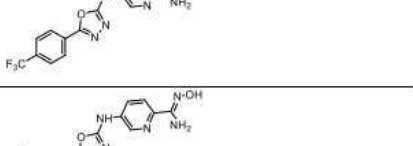
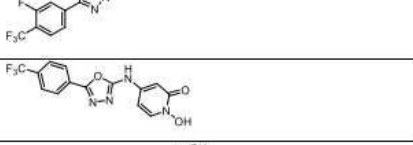
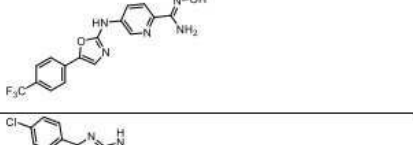
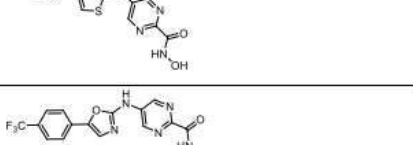
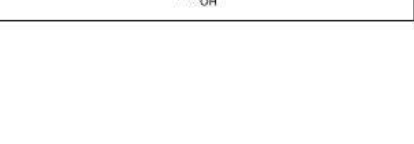

[1237] 화합물을 Des-1 억제 활성에 대해 평가하였다. Des1 활성의 측정은 HPLC로 민감성 및 재생산성을 향상시키기 위한 변형과 함께 문헌(Munoz-Olaya, J. M. *et al. ChemMedChem* 2008, 3, 946-953)에 이미 기술된 바와 같이 DhCer-C6-NBD로 표지된 완전한 저켓 세포(Jurkat cell)를 사용하여 수행하였다. 이러한 변형은 모 저켓 세포, 배양 배지 중 0.5% 혈청, 및 특정의 추출을 극대화하기 위한 500xg에서의 원심분리를 통한 세포 수거(harvesting)의 사용을 포함하였다. 추출된 샘플(50  $\mu$ l)를 형광성 검출기에 커플링된 Waters HPLC 상에서 둘 다 0.1%의 트리플루오로아세트산과 함께 1 ml/min 20% H<sub>2</sub>O 및 80% 아세트니트릴로 용출시킨 30cm C18 역-상 컬럼을 사용하여 분석하였다. NBD-표지된 기질 및 생성물을 각각 465 nm 및 530 nm의 여기(excitation) 및 방출 파장으로 정량화하였다.

[1238] 결과는 표 2-1에 나타낸다.

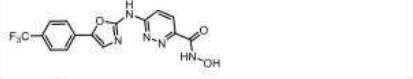
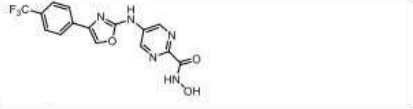
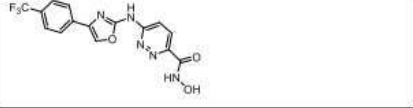
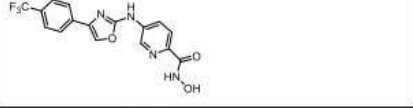
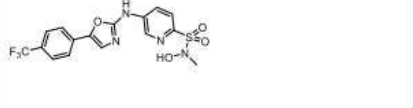
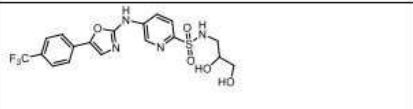
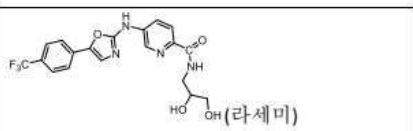
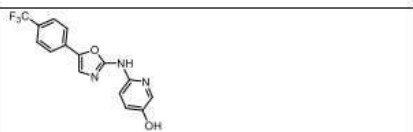
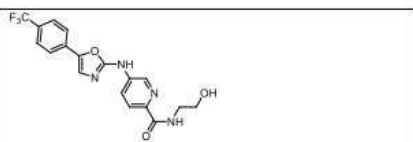
[1239] [표 2-1]

화합물	구조	Des1 (h) 저켓(Jurkat) IC <sub>50</sub> $\mu$ M
1		0.1-1.0

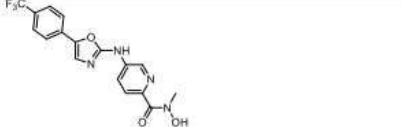
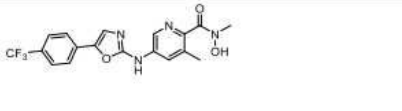
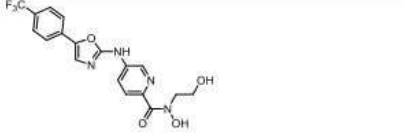
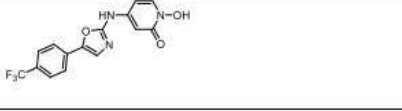
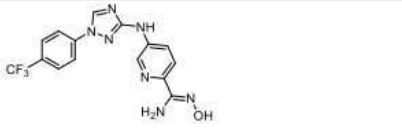
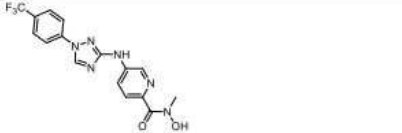
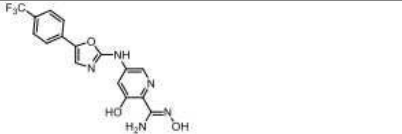
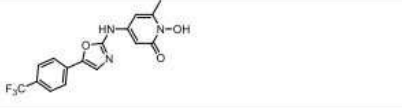
[1240]

2		0.1-1.0
3		0.1-1.0
4		1.0-10
5		0.1-1.0
6		0.1-1.0
7		<1
8		0.1-1.0
9		>10 (10μM 에서 26% 억제)
10		1.0-10

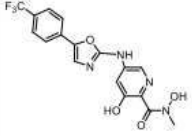
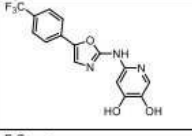
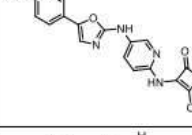
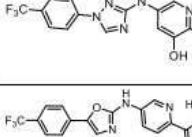
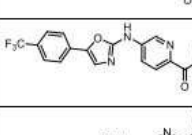
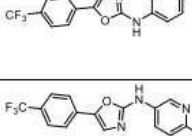
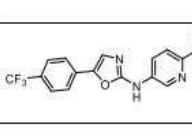
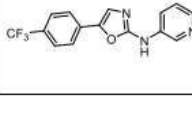


[1241]

11		0.1-1.0
12		1.0-10
13		1.0-10
14		0.1-1.0
15		>1 (1μM 에서 46% 억제)
16		>1 (1μM 에서 42% 억제)
17		0.001-0.01
18		<1
19		1.0-10

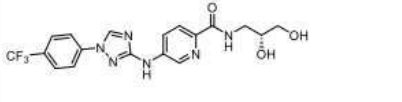
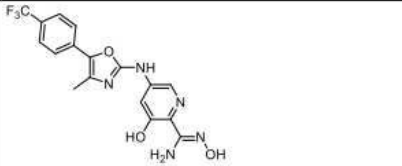
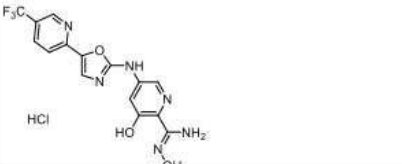
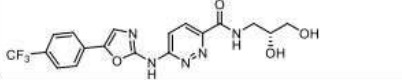
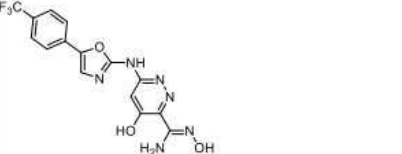
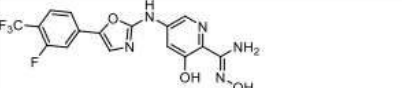
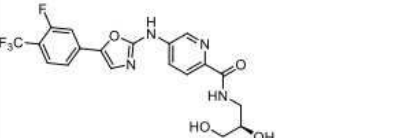
[1242]

20		<0.1
21		>1 (1 $\mu$ M 에서 38% 억제)
22		>10 (10 $\mu$ M 에서 81% 억제)
23		0.001-0.01
24		0.01-0.1
25		<1
26		0.001-0.01
27		0.0001-0.001

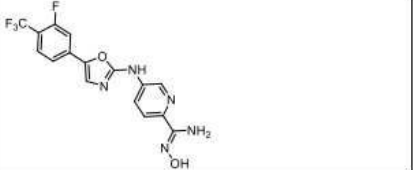
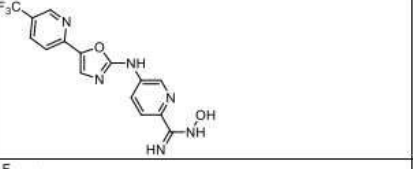
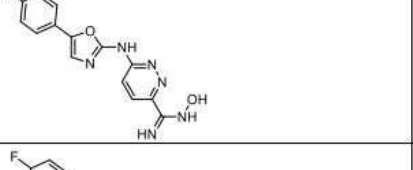
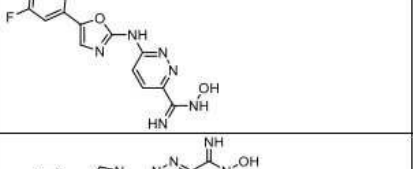
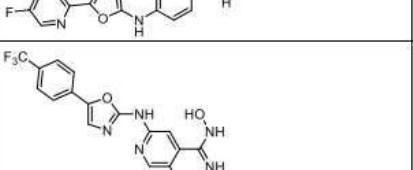
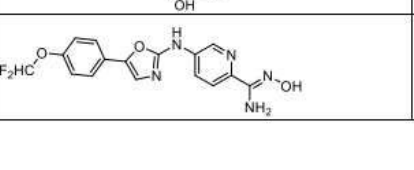

[1243]

28		<1
29		<1
30		<1
31		<1
32		<1
33		1
34		>1 (1 $\mu$ M 에서 23% 억제)
35		0.01-0.1
36		0.001-0.01
37		>1 (1 $\mu$ M 에서 억제 없음)

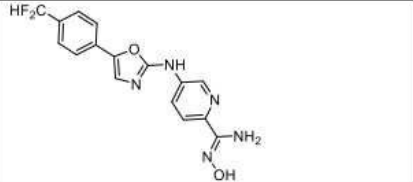
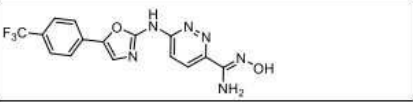
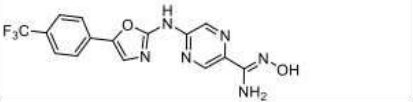
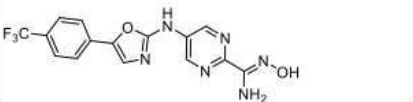
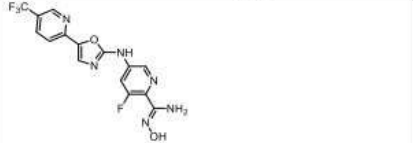
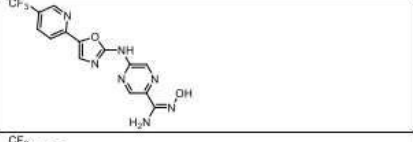
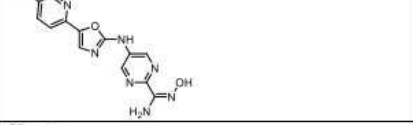
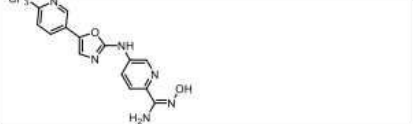
[1244]

38		<p>&gt;1 (1<math>\mu</math>M 에서 30% 억제)</p>
39		<p>&lt;1</p>
40	 <p>HCl</p>	<p>0.01-0.1</p>
41		<p>&lt;0.1</p>
42		<p>0.001-0.01</p>
43		<p>0.001-0.01</p>
44		<p>0.001-0.01</p>

[1245]

45		<0.1
46		0.1-1.0
47		<0.1
48		0.001-0.01
49		<0.1
50		<1
51		0.1-1.0

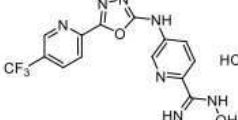
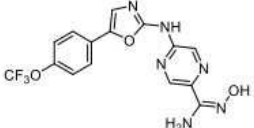
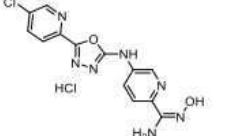
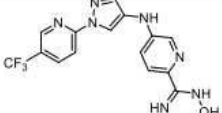
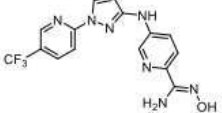
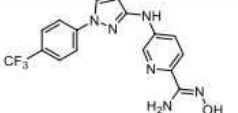
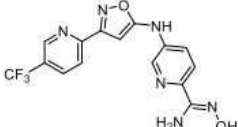
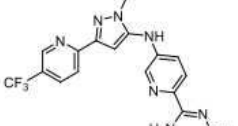
[1246]

52		0.1-1.0
53		0.001-0.01
54		0.1-1.0
55		<1
56		>0.1 (0.1μM 에서 86% 억제)
57		<1
58		>1 (1μM 에서 40% 억제)
59		<1

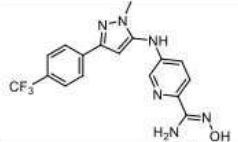
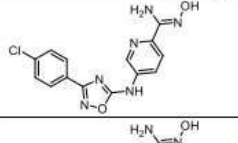
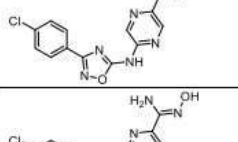
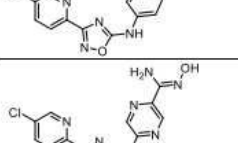
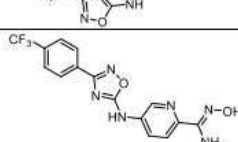
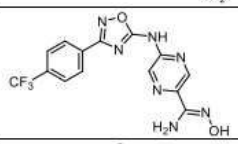
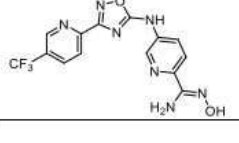

[1247]

60		<1
61		<0.1
62		>1 (1μM 에서 42% 억제)
63		>1 (1μM 에서 23% 억제)
64		>1 (1μM 에서 23% 억제)
65		>1 (1μM 에서 26% 억제)
66		>1 (1μM 에서 47% 억제)
67		<1
68		<1

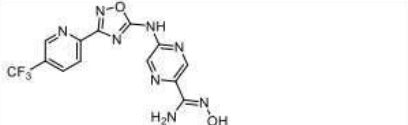
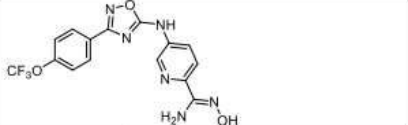
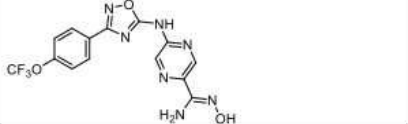
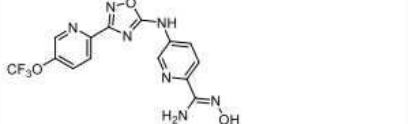
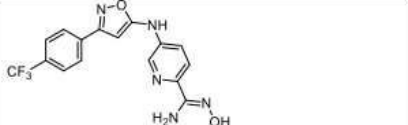
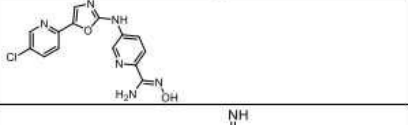
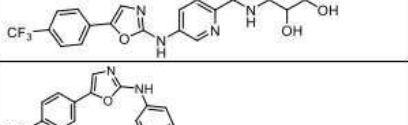
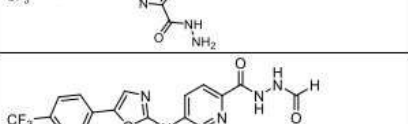

[1248]

69		<p>&gt;1 (1<math>\mu</math>M 에서 억제없음)</p>
70		<p>&lt;1</p>
71		<p>&gt;1 (1<math>\mu</math>M 에서 13% 억제)</p>
72		<p>&lt;1</p>
73		<p>&lt;1</p>
74		<p>&lt;1</p>
75		<p>&lt;1</p>
76		<p>&gt;1 (1<math>\mu</math>M 에서 8% 억제)</p>

[1249]

77		>1 (1 $\mu$ M 에서 47% 억제)
78		<1
79		<1
80		>1 (1 $\mu$ M 에서 24% 억제)
81		>1 (1 $\mu$ M 에서 7% 억제)
82		<1
83		<1
84		>1 (1 $\mu$ M 에서 45% 억제)

[1250]

85		>1 (1 $\mu$ M 에서 15% 억제)
86		<1
87		1
88		>1 (1 $\mu$ M 에서 29% 억제)
89		<1
90		<1
91		>1 (1 $\mu$ M 에서 44% 억제)
92		0.1-1.0
93		<1

[1251]

94		>1 (1 $\mu$ M 에서 30% 억제)
95		0.01-0.1
96		<1
97		>0.1 (0.1 $\mu$ M 에서 55% 억제)
98		>0.1 (0.1 $\mu$ M 에서 70% 억제)
99		>1 (1 $\mu$ M 에서 47% 억제)
100		<1
101		<1
102		<1
103		<1

[1252]

104		>1 (1μM 에서 26% 억제)
105		<1
106		<1
107		<1
108		<1
109		<1
110		>1 (1μM 에서 31% 억제)
111		<1

[1253]

112		<1
113		<1
114		<1
115		<1
116		<1
117		>1 (1μM 에서 36% 억제)
118		<1
119		>1 (1μM 에서 44% 억제)
120		>1 (1μM 에서 10% 억제)

[1254]

[1255]

<sup>a</sup>IC<sub>50</sub> = 비히클 대조군의 50%까지 Des1 활성을 감소시키는데 필요한 시험 화합물의 농도. 달리 기술하지 않는 한, Des1의 이러한 활성 내 시험 화합물의 농도 범위로서 제공된 이것은 비히클 대조군의 50% 이하까지 감소시키는 것으로 밝혀졌다. 하나의 농도 X(X = 10, 1, 또는 0.1 μM)에서만 측정하는 경우, 이러한 값은 <X(X에서의 Des1 활성이 비히클 대조군의 <50%임을 나타냄) 또는 >X(및 X에서 Des1의 억제%가 제공됨)을 나타낸다.

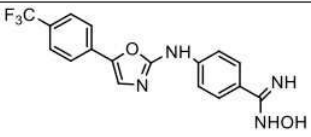
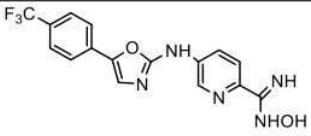
[1256]

**실시예 3**

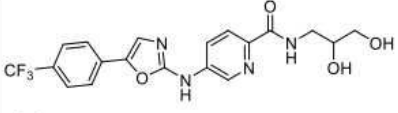
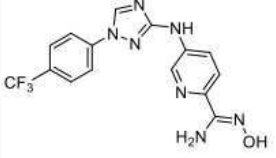
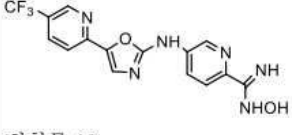
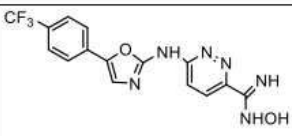
[1257]

하나 이상의 구현예에서, W 내, 예컨대, 그룹 R<sup>b</sup>에 대해 오르토- 및/또는 메타- 위치내 적어도 하나의 환 질소 원자의 존재는, 질소가 부재하는 경우의 W 환, 즉, 페닐 그룹과 비교하여, 하나 이상의 놀라운 장점, 예를 들면, 증가된 효능, 증진된 선택성, 및/또는 하나 이상의 증진된 약동학적 및/또는 생리화학적 특성, 예컨대, 흡수, 분포, 물질대사 및 분비, 및 용해도를 제공할 수 있다. 일부 비-제한적인 예시적인 예는 하기 표 3-1에 나타낸다.

[1258] [표 3-1]

화합물	Des1 IC <sub>50</sub>	T <sub>1/2</sub> 사람 간 마이크로솜(Human Liver Microsome)
 (참고 화합물)	800-1000 nM	30 내지 40 분
 (화합물 8)	100-200 nM	90 내지 100 분

[1259]

 (화합물 17)	1-10 nM	210 내지 220 분
 (화합물 24)	70-80 nM	170 내지 180 분
 (화합물 46)	400-500 nM	190 내지 200 분
 (화합물 53)	1-10 nM	150 내지 170 분

[1260]

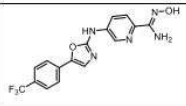
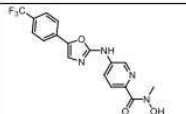
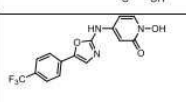
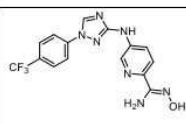
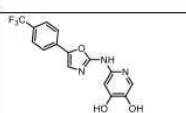
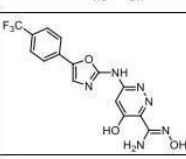
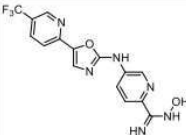
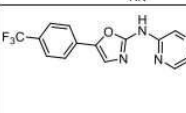
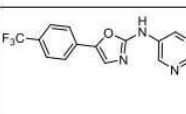
[1261] **실시예 4**

[1262] **연결 조직 성장 인자(connective tissue growth factor)(CTGF) 유전자 발현을 검출하기 위한 사람 간 정상 세포(Human Hepatic Stellate cell)(LX2)에서 실시간 정량적인 폴리머라제 쇠 반응**

[1263] 간 정상 세포주, LX2를 2% 열-불활성화된 FBS, 100U 페니실린(LifeTechnologies), 0.1 mg/mL 스트렙토마이신(LifeTechnologies), 및 2mM L-글루타민(LifeTechnologies)이 들어있는 DMEM (LifeTechnologies) 속에서 37°C에서 5% CO<sub>2</sub>를 사용하여 유지시켰다. 세포를 6-웰 플레이트(well plate)(웰 당 200,000개 세포, 2 mL의 배지) 내로 씨딩(seeding)하고 밤새 성장시켰다. 세포를 2 mL의 0.5% FBS 배지로 처리 전 24시간 동안 변화시켰다. 처리를 2mL의 신선한 0.5% FBS 배지(비히클 대조군, 10ng/mL TGFβ 단독(R&D Systems), 10ng/mL TGFβ + 억제제) 속에 가하고 24시간 동안 항온처리하였다. 세포를 냉 PBS로 1회 세척하고 1% β-머캅토에탄올을 함유하는 RLT 분해 완충제(Qiagen RNeasy kit, 제품 번호 74104, 350 μL) 내로 직접 분해하였다. RNA를 Qiagen RNeasy kit (제품 번호 74104)를 사용하여, 제조업자의 설명서에 따라 추출하였다. RNA(1 μg)를 사용하여 cDNA를 Qiagen Quantitect Reverse Transcription Kit(제품 번호 205311)를 사용하여 생성하고, -20°C에서 저장하였다. cDNA

를 희석시키고(최종 1:25) Sybr Green(Qiagen 제품 번호 204143), 정방향(forward) 및 역방향(reverse) 프라이머(각각 50ng)와 조합하고 실시간 PCR 열순환기 기계(Real Time PCR Thermocycler machine)(RG-6000, Corbett) 상에서 다음의 PCR 조건에서 작동시켰다: 유지 1: 50°C에서 2분 동안; 유지 2: 95°C에서 15분 동안; 순환(Cycling): 다음의 45개 주기: 95°C에서 30초 동안, 58°C에서 21초 동안, 72°C에서 15초 동안, 유지 3: 72°C에서 30초 동안, 용융: 72°C 내지 99°C. GAPDH 프라이머(정방향: ACC CAG AGG ACT GTG GAT GG; 역방향: CAG TGA GCT TCC CGT TCA G) CTGF 프라이머(정방향: CTT GCG AAG CTG ACC TGG AAG A; 역방향: CCG TCG GTA CAT ACT CCA CAG A)[Origene로부터 이용가능한 CTGF 프라이머, 제품 번호 HP205671].

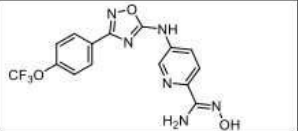
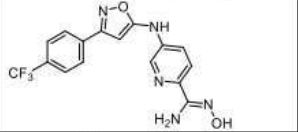
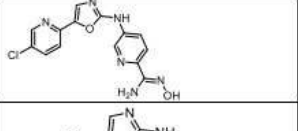
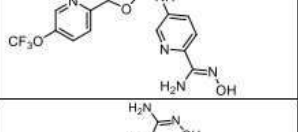
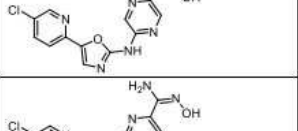
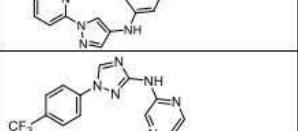
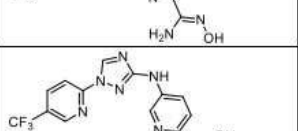
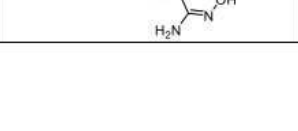
[1264] [표 4-1]

화합물	구조	CTGF, LX2 억제% <sup>a</sup>		
		10 μM	5 μM	1 μM
8		-	>90	-
20		70-80	-	10-20
23		>90	-	30-40
24		-	50-60	-
29		>90	-	>90
42		40-50	-	10-20
46		-	>90	-
54		80-90	-	70-80
55		40-50	-	20-30

[1265]

57		50-60	-	I-10
70		-	>90	-
72		-	50-60	40-50
73		-	>90	-
74		-	80-90	-
75		-	>90	-
82		-	>90	-
84		-	80-90	-

[1266]

86		-	>90	-
89		-	>90	-
90		-	>90	-
99		70-80	-	1-10
102		-	70-80	-
103		-	70-80	-
106		-	-	30-40
107		-	>90	-

[1267]

108		-	40-50	-
109		-	>90	-
111		-	>90	-
112		-	-	>90
113		-	>90	-
114		-	>90	-
115		-	>90	-
116		-	70-80	-
118		70-80	-	50-60
120		40-50	-	40-50

[1268]

[1269] <sup>a</sup>억제 % = 10, 5, 3 또는 1 μM의 시험 화합물에서 TGFβ-자극된 LX2 세포에서 CTGF mRNA 수준의 억제 퍼센트를 비히클 대조군(시험 화합물의 부재하에서 TBGβ-자극된 LX2 세포)을 참고하여 계산하였다.

[1270] 실시예 5

[1271] 랫트 혈관간막 세포(Rat Mesangial cell)(RMC)에서 콜라겐 합성의 억제

[1272] 계대배양시 혈관간막 세포(각각 각각의 작동에 대해 P36, P39 및 P39)을 24웰 디쉬(dish)로 ~15,000개의 세포/웰에서 플레이팅(plating)하였다. 세포를 밤새 부착되도록 하여, 다음날 60% 컨플루언스(confluence)를 목표로 하였다. 각각의 작동에 대해 실제 보고된 컨플루언스는 2일까지 90%이었다. 세포를 밤새 150 μM L-아스코르브산이 들어있는 DMEM 속에서 0.1% BSA의 존재하에 혈청-고갈시켰다. 다음날 배지를 Des1 억제제 화합물을 각각 0.01, 0.1, 1, 3, 10 μM의 용량에서 함유하는 신선한 고갈 배지(starve medium)로 대체하고 4시간 동안 항온처리한 후 TGF-β(5 ng/ml, PeproTech) 및 1 μCi/mL <sup>3</sup>H-프롤린(Amersham L-(2,3,4,5-3H)-프롤린, 75Ci/mmol)을 프롤린 혼입을 위해 가하였다. 최종적으로, 추가로 4시간 동안 항온처리하였다. 항온처리 시간의 말기에, 세포를 상층액을 흡인(aspirating)하고 세포를 빙냉(ice cold) 포스페이이트 완충된 염수(PBS)로 3회 세척함으로써 수집하였다. 1 ml의 트리클로로아세트산(TCA)/웰의 빙냉된 10%를 각각의 웰에 가하고 세포를 빙상에서 30분 동안 항온처리할 것이다. 이후에, 세포를 1ml의 빙냉 10% TCA로 세척하고 밤새에 걸쳐 4°C에서 0.75ml의 1M 수산화나

트륨(NaOH) 속에서 용해시켰다. 0.5 ml의 분취량(aliquot)의 용해된 세포를 신틸레이션 바이알(scintillation vial)로 이동시키고, 동일한 용적의 1 M 염산(HCl)으로 중화시키고 10ml의 인스타겔 신틸런트(Instagel scintillant)를 가하였다. 계수(count)를 베타 카운터(beta counter)(PerkinElmer, 오스트레일리아 로우빌(Rouville) 소재)에서 측정하였다. 프롤린 혼입을 단백질 함량에 대해 조절하였다. 남아있는 분해물의 분취량을 1M HCl로 중화시키고 BioRad(Bradford) 단백질 검정에서 검정할 것이다. 결과는  $\text{cpm } ^3\text{H-프롤린} / \mu\text{g}$ 의 총 단백질로 나타낼 것이다. 샘플로서 등가의 양의 NaOH 및 HCl을 함유하는 BSA의 표준 곡선을 제조한다. 화합물 8 및 46을 5개 용량에서 3개의 독립된 실험으로 시험하였다. 각각의 실시내에서, 각각의 화합물 및 용량의 3개의 기술적 반복을 수행하였다.

[1273] 결과는 도 1의 A 및 B에 나타낸다.

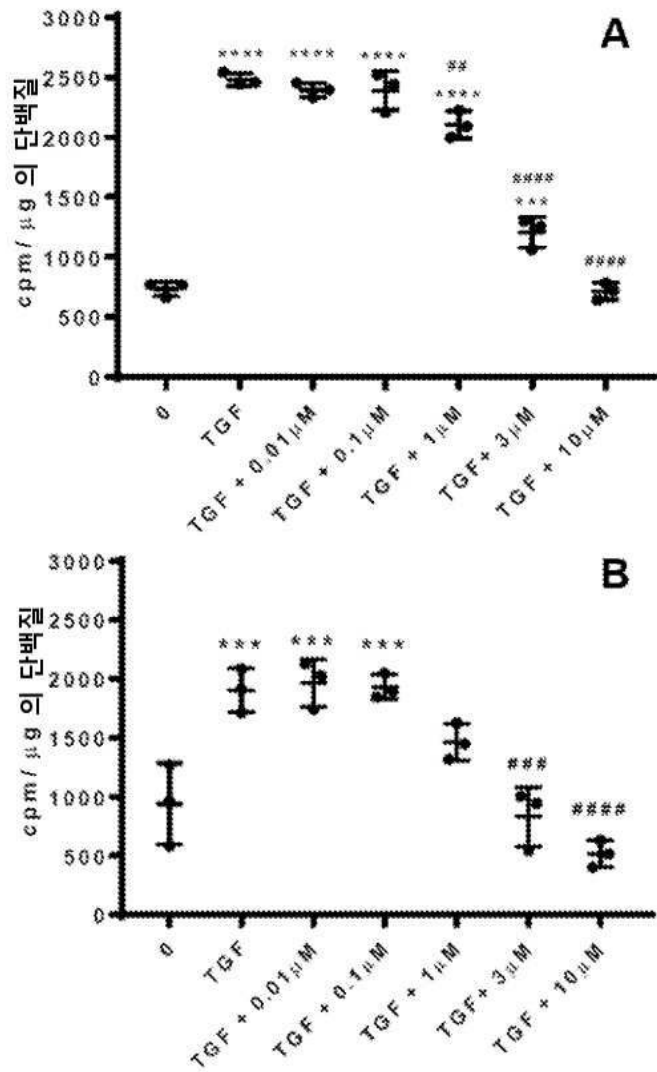
[1274] **특발성 폐 섬유증(Idiopathic Pulmonary Fibrosis)(IPF) 환자 공여자로부터 유래된 사람 폐 세포에서 섬유아세포-대-근육모세포 전이(Fibroblast-to-Myofibroblast Transition)(FMT)**

[1275] 폐-유래된 원발성 사람 기관지 섬유아세포(IPF 공여자로부터)를 웰당 3,000개 세포에서 96-웰 플레이트 속에서 씨딩하고, 5일에 걸쳐 성장시킨 후 목적인 화합물로 처리하였다(세포 배지는 48시간 췌에 재신선화(refreshing)하였다). 이후에, 세포를 8개의 상이한 농도의 화합물 8 또는 46으로, 10  $\mu\text{M}$ 의 상단 투여량(top dose)(비히클 대조군: 0.1% DMSO; 양성 대조군: SB525334 및 닌텐다닙)으로부터 출발하는 반-로그 희석(semi-log dilution)으로 처리하였다. 화합물을 첨가한 지 1시간 후, 세포를 1.25 ng/mL TGF- $\beta$ 1을 가하여 자극시키고, 72 시간 동안 항온처리하였다. 이후에, 세포를 4% 포르말데하이드로 고정시킨 다음, DAPI-표지된  $\alpha$ SMA를 사용하여 염색하고 고-함량 분석을 통해 영상화하였다. 검정을 생물학적 중복(biological duplicate)으로 수행하였다. 이러한 시험관내 FMT 검정 결과는 서비스 동의를 통해 Charles River Laboratories가 제공하였다.

[1276] 결과는 도 2의 A 및 B에 나타낸다.

도면

도면1



도면2

