(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0097420
(43) 공개일자 2022년07월07일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 401/14 (2006.01) *A61K 31/551* (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01) *C07D 403/12* (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 401/14 (2013.01)
A61K 31/551 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2022-7017188
(22) 출원일자(국제) 2020년10월22일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2022년05월20일
(86) 국제출원번호 PCT/GB2020/052658
(87) 국제공개번호 WO 2021/079121
국제공개일자 2021년04월29일
(30) 우선권주장
1915273.5 2019년10월22일 영국(GB)

(71) 출원인
리바이럴 리미티드
영국 에스지1 2에프엑스 스티브니지 거널스 우드 로드 스티브니지 바이오사이언스 카탈리스트
(72) 발명자
바렛 매튜
영국 에스지1 2에프엑스 스티브니지 하트퍼드셔 거널스 우드 로드 스티브니지 바이오사이언스 카탈리스트 리바이럴 리미티드
코커릴 조지 스튜어트
영국 에스지1 2에프엑스 스티브니지 하트퍼드셔 거널스 우드 로드 스티브니지 바이오사이언스 카탈리스트 리바이럴 리미티드
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
리앤목특허법인

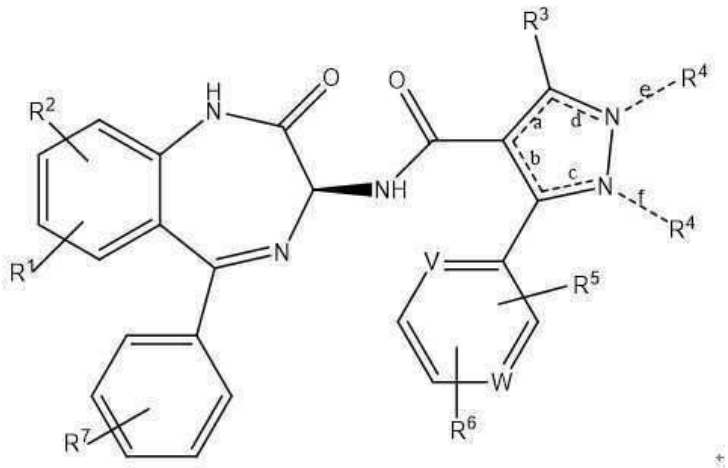
전체 청구항 수 : 총 18 항

(54) 발명의 명칭 **호흡기 세포융합 바이러스 (RSV) 감염 치료용 벤조디아제핀 유도체**

(57) 요 약

하기 화학식 (I)의 벤즈이미다졸 유도체 및 이의 약학적으로 허용가능한 염은 RSV의 억제제이므로 RSV 감염을 치료 또는 예방하는데 사용될 수 있다:

염:



여기에서:

R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 H 또는 할로이고;

R^3는 H, C_1-C_6 알킬, -NHR^8 및 -OR'이며;

(i) ---a--, ---c-- 및 ---e-- 는 모두 결합이며, ---b--, ---d-- 및 ---f-- 는 부재하거나; 또는 ---b--, ---d-- 및 ---f-- 는 모두 결합이며 ---a--, ---c-- 및 ---e-- 는 부재하고;

(뒷면에 계속)

R^4는 C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로 알킬 및 4- 내지10-원 헤테로시클릴로부터 선택된 기이며, 상기 기는 비치환 또는 치환되며;

R^5는 H 또는 할로이고;

R^6는 -OR^8, -NR^8R^9 또는 R^8이며;

R^7은 H 또는 할로이고;

R^8 및 R^9는 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬 및 4- 내지 10-원 헤테로시클릴로부터 선택된 기이며, 상기 기는 비치환 또는 치환되며;

R'은 H 또는 C_1-C_6 알킬이고;

V와 W 중 하나는 CH이고 다른 하나는 CH 또는 N이다.

(52) CPC특허분류
A61P 31/14 (2018.01)
C07D 403/12 (2013.01)
C07D 405/14 (2013.01)

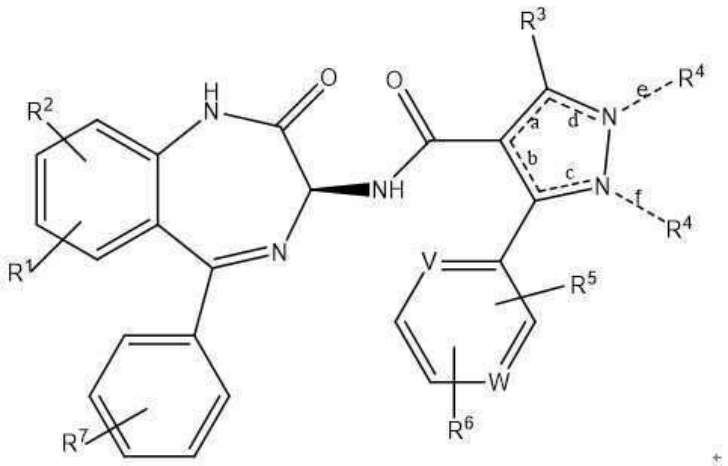
(72) 발명자
굿 제임스
영국 에스지1 2에프엑스 스티브니지 하트퍼드셔 거널스 우드 로드 스티브니지 바이오사이언스 카탈리스트 리바이럴 리미티드
에이버리 크레이그 알렉스
영국 노팅엄 노팅엄셔 엔쥐1 1쥐알 페니풋 스트리트 바이오시티 시그니처 디스커버리 리미티드
코크레인 에드워드 제임스
영국 노팅엄 노팅엄셔 엔쥐1 1쥐알 페니풋 스트리트 바이오시티 시그니처 디스커버리 리미티드

명 세 서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 (I)의 벤조디아제피닐 피라졸 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



여기에서:

R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 H 또는 할로이고;

R^3는 H, C_1-C_6 알킬, $-NHR^8$ 및 $-OR'$이며;

(i) ---a--, ---c-- 및 ---e--- 는 모두 결합이며, ---b--, --d-- 및 --f--는 부재하거나; 또는 ---b--, --d-- 및 --f--는 모두 결합이며 ---a--, ---c-- 및 ---e--- 는 부재하고;

R^4는 C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로 알킬 및 4- 내지10-원 헤테로시클릴로부터 선택된 기이며, 상기 기는 비치환 또는 치환되며;

R^5는 H 또는 할로이고;

R^6는 $-OR^8$, $-NR^8R^9$ 또는 R^8이며;

R^7은 H 또는 할로이고;

R^8 및 R^9는 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬 및 4- 내지 10-원 헤테로시클릴로부터 선택된 기이며, 상기 기는 비치환 또는 치환되며;

R'은 H 또는 C_1-C_6 알킬이고;

V와 W 중 하나는 CH이고 다른 하나는 CH 또는 N이다.

청구항 2

제1항에 있어서, R^2가 벤조디아제피닐 고리 시스템의 9 위치에서 F 인, 화합물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, ,  및  는 모두 결합이며, , 및 는 부재하는 화합물.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, ,  및 는 모두 결합이며. , 및  는 부재하는 화합물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 V가 N이고 W가 CH 이거나; 또는 V는 CH이고 W는 N인, 화합물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, R^2가 벤조디아제피닐 고리 시스템의 9- 위치에서 할로 치환기인, 화합물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, R^5는 고리 위치 2에 있고, R^6는 6-원 고리의 고리 위치 4에 있고, 이들 고리는 R^5 및 R^6 모두가 결합되어 있는 것인, 화합물.

청구항 8

제1항에 있어서, 하기로부터 선택되는 것인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:

1-에틸-5-[2-플루오로-6-(메틸아미노)피리딘-3-일]-N-[(3S)-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]피라졸-4-카르복사미드;

1-에틸-5-[6-(에틸아미노)-2-플루오로피리딘-3-일]-N-[(3S)-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]피라졸-4-카르복사미드;

1-에틸-5-[2-플루오로-6-(프로판-2-일아미노)피리딘-3-일]-N-[(3S)-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]피라졸-4-카르복사미드;

1-에틸-5-[2-플루오로-6-(시클로프로필아미노)피리딘-3-일]-N-[(3S)-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]피라졸-4-카르복사미드;

5-[6-(시클로부틸아미노)-2-플루오로피리딘-3-일]-1-에틸-N-[(3S)-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]피라졸-4-카르복사미드;

1-에틸-5-[2-플루오로-6-[(1-메틸시클로프로필)아미노]피리딘-3-일]-N-[(3S)-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]피라졸-4-카르복사미드;

5-[5-(시클로프로필아미노)-3-플루오로피리딘-2-일]-1-에틸-N-[(3S)-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]피라졸-4-카르복사미드;

1-에틸-5-[3-플루오로-5-(프로판-2-일아미노)피리딘-2-일]-N-[(3S)-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아

제핀-3-일]피라졸-4-카르복사미드;

1-에틸-5-[2-플루오로-4-(프로판-2-일아미노)페닐]-N-[(3S)-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀- 3-일]피라졸-4-카르복사미드;

1-에틸-5-[6-(에틸아미노)-2-플루오로피리딘-3-일]-3-메틸-N-[(3S)-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]피라졸-4-카르복사미드;

5-[6-(시클로프로필아미노)-2-플루오로피리딘-3-일]-1-에틸-N-[(3S)-9-플루오로-2-옥소 -5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]피라졸-4-카르복사미드;

5-[5-(시클로프로필아미노)-3-플루오로피리딘-2-일]-1-에틸-N-[(3S)-9-플루오로-2-옥소 -5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]피라졸-4-카르복사미드;

1-에틸-5-[5-(에틸아미노)-3-플루오로피리딘-2-일]-N-[(3S)-9-플루오로-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4 -벤조디아제핀-3-일]피라졸-4-카르복사미드;

1-시클로프로필-5-[6-(에틸아미노)-2-플루오로피리딘-3-일]-N-[(3S)-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]피라졸-4-카르복사미드;

1-시클로프로필-5-[6-(시클로프로필아미노)-2-플루오로피리딘-3-일]-N-[(3S)-2-옥소-5- 페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]피라졸-4-카르복사미드;

5-[6-(시클로프로필아미노)-2-플루오로피리딘-3-일]-N-[(3S)-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]-1-프로판-2-일피라졸-4-카르복사미드;

1-에틸-N-[(3S)-9-플루오로-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]-5-[3-플루오로-5-(프로판-2-일아미노)피리딘-2-일]피라졸-4-카르복사미드;

5-[6-(시클로프로필아미노)-2-플루오로피리딘-3-일]-1-(옥세탄-3-일)-N-[(3S)-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]피라졸-4-카르복사미드;

5-[6-(시클로프로필아미노)-2-플루오로피리딘-3-일]-1-(옥세탄-3-일)-N-[(3S)-9-플루오로-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]피라졸-4-카르복사미드;

5-[6-(시클로프로필아미노)-2-플루오로피리딘-3-일]-N-[(3S)-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]-1-(옥산-4-일)피라졸-4-카르복사미드;

5-[6-(시클로프로필아미노)-2-플루오로피리딘-3-일]-N-[(3S)-9-플루오로-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]-1-(옥산-4-일)피라졸-4-카르복사미드;

N-[(3S)-9-플루오로-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]-5-[2-플루오로-6-(프로판-2-일아미노)피리딘-3-일]-1-(옥산-4-일)피라졸-4-카르복사미드;

5-[2-플루오로-6-(프로판-2-일아미노)피리딘-3-일]-1-(옥산-4-일)-N-[(3S)-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]피라졸-4-카르복사미드;

5-[6-(에틸아미노)-2-플루오로피리딘-3-일]-N-[(3S)-9-플루오로-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]-1-(옥산-4-일)피라졸-4-카르복사미드;

3-[6-(시클로프로필아미노)-2-플루오로피리딘-3-일]-1-에틸-N-[(3S)-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]피라졸-4-카르복사미드;

3-[6-(시클로프로필아미노)-2-플루오로피리딘-3-일]-1-에틸-N-[(3S)-9-플루오로-2-옥소 -5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]피라졸-4-카르복사미드;

1-에틸-3-[2-플루오로-6-(프로필아미노)피리딘-3-일]-N-[(3S)-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]피라졸-4-카르복사미드;

1-에틸-N-[(3S)-9-플루오로-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]-3-[2-플루오로-6-(프로필아미노)피리딘-3-일]피라졸-4-카르복사미드;

1-*tert*-부틸-3-[6-(시클로프로필아미노)-2-플루오로피리딘-3-일]-N-[(3S)-2-옥소-5-페닐 -1,3-디히드로-1,4-벤

조디아제핀-3-일]피라졸-4-카르복사미드;

1-*tert*-부틸-3-[6-(시클로프로필아미노)-2-플루오로피리딘-3-일]-N-[(3S)-9-플루오로-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]피라졸-4-카르복사미드;

3-[6-(시클로프로필아미노)-2-플루오로피리딘-3-일]-1-(옥산-4-일)-N-[(3S)-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]피라졸-4-카르복사미드;

3-[6-(시클로프로필아미노)-2-플루오로피리딘-3-일]-N-[(3S)-9-플루오로-2-옥소-5-페닐 -2,3-디히드로-1H-1,4-벤조디아제핀-3-일]-1-(옥산-4-일)-1H-피라졸-4-카르복사미드;

3-[6-(시클로프로필아미노)-2-플루오로피리딘-3-일]-N-[(3S)-9-플루오로-2-옥소-5-페닐-2,3-디히드로-1H-1,4-벤조디아제핀-3-일]-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸-4-카르복사미드;

3-[6-(시클로프로필아미노)-2-플루오로피리딘-3-일]-1-(4,4-디플루오로시클로헥실)-N-[(3S)-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]피라졸-4-카르복사미드;

3-[6-(시클로프로필아미노)-2-플루오로피리딘-3-일]-1-(4,4-디플루오로시클로헥실)-N-[(3S)-9-플루오로-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]피라졸-4-카르복사미드;

3-[6-(시클로프로필아미노)-2-플루오로피리딘-3-일]-N-[(3S)-9-플루오로-2-옥소-5-페닐 -1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]-1-(옥세탄-3-일)피라졸-4-카르복사미드;

3-[6-(시클로프로필아미노)-2-플루오로피리딘-3-일]-1-(옥세탄-3-일)-N-[(3S)-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]피라졸-4-카르복사미드;

에틸-5-(3-플루오로-5-(메틸아미노)피리딘-2-일)-N-((S)-2-옥소-5-페닐-2,3-디히드로-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-3-일)-1H-피라졸-4-카르복사미드;

1-에틸-5-(5-(에틸아미노)-3-플루오로피리딘-2-일)-N-((S)-2-옥소-5-페닐-2,3-디히드로-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-3-일)-1H-피라졸-4-카르복사미드;

5-[6-(에틸아미노)-2-플루오로피리딘-3-일]-N-[(3S)-9-플루오로-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]-1-(옥세탄-3-일)피라졸-4-카르복사미드;

N-[(3S)-9-플루오로-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]-5-[2-플루오로-6-(프로판-2-일아미노)피리딘-3-일]-1-(옥세탄-3-일)피라졸-4-카르복사미드;

5-[6-(에틸아미노)-2-플루오로피리딘-3-일]-1-(옥산-4-일)-N-[(3S)-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]피라졸-4-카르복사미드;

5-(4-시클로프로필-2-플루오로페닐)-1-(옥산-4-일)-N-[(3S)-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]피라졸-4-카르복사미드;

5-(4-시클로프로필-2-플루오로페닐)-N-[(3S)-9-플루오로-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]-1-(옥산-4-일)피라졸-4-카르복사미드;

5-(2-플루오로-4-프로판-2-일페닐)-1-(옥산-4-일)-N-[(3S)-9-플루오로-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]피라졸-4-카르복사미드;

5-(4-에틸-2-플루오로페닐)-1-(옥산-4-일)-N-[(3S)-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]피라졸-4-카르복사미드;

5-(4-에틸-2-플루오로페닐)-1-(옥산-4-일)-N-[(3S)-9-플루오로-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]피라졸-4-카르복사미드;

5-(5-시클로프로필-2-플루오로피리딘-3-일)-1-에틸-N-[(3S)-9-플루오로-2-옥소-5-페닐 -1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]피라졸-4-카르복사미드;

5-(6-시클로프로필-2-플루오로피리딘-3-일)-N-[(3S)-9-플루오로-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조다이제핀-3-일]-1-(옥산-4-일)피라졸-4-카르복사미드;

5-(5-시클로프로필-2-플루오로피리딘-3-일)-1-(옥산-4-일)-N-[(3S)-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아

제핀-3-일]피라졸-4-카르복사미드;

5-(5-시클로프로필-2-플루오로피리딘-3-일)-N-[(3S)-9-플루오로-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]-1-(옥산-4-일)피라졸-4-카르복사미드;

5-(6-에틸-2-플루오로피리딘-3-일)-1-(옥산-4-일)-N-[(3S)-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]피라졸-4-카르복사미드;

5-(6-에틸-2-플루오로피리딘-3-일)-1-(옥산-4-일)-N-[(3S)-9-플루오로-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]피라졸-4-카르복사미드;

3-에톡시-1-에틸-5-(2-플루오로페닐)-N-[(3S)-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]피라졸-4-카르복사미드;

3-에톡시-1-에틸-N-[(3S)-9-플루오로-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]-5-(2-플루오로페닐)피라졸-4-카르복사미드;

5-[6-(시클로프로필아미노)피리딘-3-일]-1-(옥산-4-일)-N-[(3S)-9-플루오로-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]피라졸-4-카르복사미드;

5-[6-(시클로프로필아미노)-2-플루오로피리딘-3-일]-N-[(3S)-9-플루오로-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)피라졸-4-카르복사미드;

1-(옥산-4-일)-5-[6-(프로판-2-일아미노)피리딘-3-일]-N-[(3S)-9-플루오로-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]피라졸-4-카르복사미드;

5-(4-에틸-2-플루오로페닐)-1-(1-메틸피페리딘-4-일)-N-[(3S)-9-플루오로-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]피라졸-4-카르복사미드;

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에서 정의된 화합물 및 약학적으로 허용 가능한 담체 또는 희석제를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 10

치료법에 의해 인간 또는 동물 신체를 치료하는데 사용하기 위한, 제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에서 정의된 화합물.

청구항 11

RSV 감염의 치료 또는 예방을 사용하기 위한, 제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에서 정의된 화합물.

청구항 12

RSV 감염의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 의약(medicament)의 제조에 있어서, 제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에서 정의된 화합물의 용도.

청구항 13

RSV에 감염되거나 이에 취약한 대상체의 치료방법으로서, 상기 방법은 제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에서 정의된 화합물의 유효량을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 14

(a) 제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 정의된 화합물; 및

(b) 하나 이상의 추가 치료제;를 함유하는,

RSV에 감염되거나 이에 취약한 대상체의 치료에 동시, 개별 (separate) 또는 순차적으로 사용하기 위한, 제품 (product).

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 추가 치료제는

(i) RSV 뉴클레오캡시드(nucleocapsid) (N) - 단백질 억제제;

(ii) 단백질 억제제, 예를 들어 인단백질(phosphoprotein) (P) 단백질 및/또는 라지(large) (L) 단백질을 억제하는 것;

(iii) 항 -RSV 모노클로날 항체, 예를 들어 F- 단백질 항체;

(iv) 면역조절(immunomodulating) 톨 - 유사 수용체 화합물;

(v) 호흡기 바이러스 항바이러스제, 예를 들어 항-인플루엔자 및/또는 항-리노바이러스 화합물; 및/또는

(vi) 항염증성 화합물인 제품.

청구항 16

(a) 제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 정의된 화합물, 및 (b) 제15항에서 정의된 하나 이상의 치료제를 약학적으로 허용 가능한 담체 또는 희석제와 함께 포함하는 약학적 조성물.

청구항 17

제1항에서 정의된 약학적으로 허용가능한 염을 제조하는 방법으로서, 상기 방법은 제1항에서 정의된 화학식 (I)의 벤조디아제핀 유도체를 적합한 용매에서 적합한 산으로 처리하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 18

제16항에 있어서, 상기 산은 염산(hydrochloric acid), 브롬화수소산 (hydrobromic acid), 요오드화수소산 (hydroiodic acid), 황산(sulphuric acid), 질산(nitric acid), 인산(phosphoric acid), 메탄설폰산 (methanesulfonic acid), 벤젠설폰산(benzenesulphonic acid), 포름산(formic acid), 아세트산(acetic acid), 트리플루오로아세트산(trifluoroacetic acid), 프로피온산(propionic acid), 옥살산(oxalic acid), 말론산 (malonic acid), 숙신산(succinic acid), 푸마르산(fumaric acid), 말레산(maleic acid), 락트산(lactic acid), 말산(malic acid), 타르타르산(tartaric acid), 시트르산(citric acid), 에탄설폰산(ethanesulfonic acid), 아스파르트산(aspartic acid) 및 글루탐산(glutamic acid)으로부터 선택된 것인 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 벤조디아제핀 유도체 및 호흡기 세포융합 바이러스 (respiratory syncytial virus: RSV) 감염을 치료 또는 예방하는데 있어 이의 용도에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] RSV는 파라믹소바이러스(Paramyxoviridae) 과의 음성단일 가닥(negative-sense single-stranded) RNA 바이러스이다. RSV는 감염된 사람으로부터의 분비물에 의해 표면(surfaces) 또는 직접(hand-to-hand) 전달을 통해 쉽게 감염된다. 인플루엔자와 달리, 소-입자 에어로졸에 의해서는 전달되지 않는다. 성공적인 침입(inoculation) 후, 잠복기는 4 내지 6 일이며, 그동안 바이러스는 비인두(nasopharynx)로부터 하기도(lower respiratory tract)로, 감염되지 않은 세포와 감염된 세포의 융합 및 괴사 상피의 탈리(sloughing)에 의해 확산된다. 영아(infants)에서, 증가된 점액 분비 및 부종(oedema)이 결부되면, 점액 플러그 (mucus plugging)를 유도하여 기관지염을 나타내는 원위 폐 조직의 과-팽창(hyper-inflation) 및 붕괴(collapse)를 유발할 수 있다. 저산소증(Hypoxia)이 일반적이며 호흡 곤란으로 인해 식이 공급 능력이 종종 손상된다. RSV 폐렴에서, 기도의 염증 침윤은 단핵 세포(mononuclear cells)로 구성되며, 세기관지, 기관지 및 폐포가 연관되는 것이 더욱 일반적이다. 바이러스 발산(shedding)의 지속시간 및 정도는 임상적 징후 및 질병의 중증도와 상관관계가 있는 것으로 밝혀졌다.

[0003] RSV는 전 세계 영유아의 심각한 호흡기 감염의 주요 원인이다. RSV 감염으로 입원한 많은 영아들이 그렇지 않으면 건강하더라도, 조산된 영아에서 및 만성 폐 또는 심장 질환을 갖는 영아에 대해 가장 높은 이환율(morbidity) 및 사망률(mortality)이 발생한다. 영아기의 중증 RSV 감염은 수 년간 재발성 천명(wheezing)을 유발할 수 있으며, 이후 천식 발병과 관련이 있다.

[0004] RSV는 또한 만성 폐쇄성 폐 질환(chronic obstructive pulmonary disease: COPD) 및 울혈성 심부전(congestive heart failure: CHF)을 가진 노인, 및 면역결핍(immunocompromised) 어린이 및 성인에서 이환율 및 사망률의 주요 원인이다.

[0005] RSV는 계절성으로 발생(incidence)하며; 양 반구(hemispheres)의 겨울에, 유럽 및 북미에서는 9월부터 5월 사이에 발생한다는 것이 매우 예측가능하고, 12월과 1월에 정점에 도달하며, 열대(tropical) 국가에서 일년 내내 발생할 수 있다. 2 세까지 영유아의 90 % 이상에 영향을 미치며, 자연 면역(natural immunity)이 오래 가지 않아서; 다수가 매년 재-감염될 것이다. 인플루엔자와 마찬 가지로, 노인에서도, RSV는 겨울에 입원의 약 10 %를 유발하며 연관 사망률 10 %를 나타낸다.

[0006] 현재 항-RSV 치료는 팔리비주맙(palivizumab)이라 불리는, RSV에 대한 모노클로날 항체의 사용을 포함한다. 팔리비주맙의 상기 사용은 RSV의 치료법이라기보다는, 예방적 치료이다. 상기 항체가 종종 효과적이지만, 그 사용은 조산아 및 고위험군의 영아로 제한된다. 실제로, 이의 제한된 이용은 항-RSV 치료를 필요로 하는 많은 사람들이 이용할 수 없다는 것을 의미한다. 따라서, 기존의 항-RSV 치료에 대한 효과적인 대안이 시급히 필요하다.

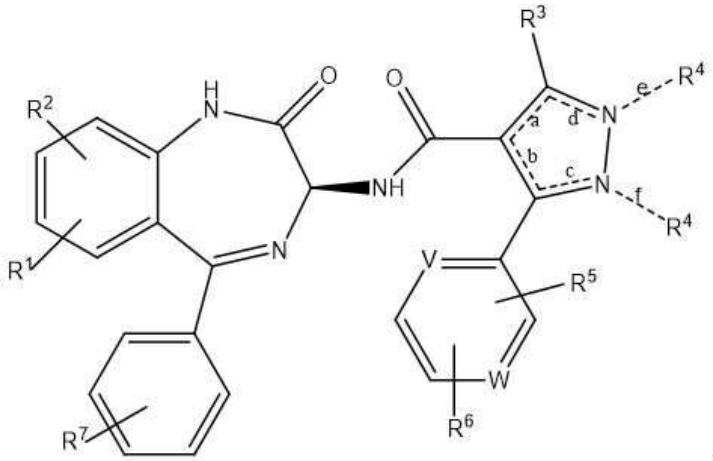
[0007] 소분자 또한 RSV의 억제제로 제안되어 왔다. 여기에는 벤즈이미다졸과 벤조디아제핀이 포함된다. 예를 들어, 서브-마이크로몰 항-RSV 활성을 갖는 벤조디아제핀 화합물인 RSV604의 발견 및 초기 개발은 Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Sept. 2007, 3346-3353 (Chapman *et al*)에 기재되어있다. RSV의 벤조디아제핀 억제제는 WO2004 / 026843 및 WO2005 / 089770 (Arrow Therapeutics Limited); WO2016 / 166546 및 WO2018 / 033714 (Durhan University); WO2017 / 015449, WO2018 / 129287 및 WO2018 / 226801 (Enanta Pharmaceuticals, Inc.)을 포함한 간행물에 개시되어 있다.

[0008] 항-RSV 활성을 갖는 추가 화합물, 특히 강력한 항바이러스 활성 및 유리한 약동학적 특성의 조합을 갖는 화합물을 규명할 필요가 있다.

발명의 내용

과제의 해결 수단

[0009] 본원에서는 신규한 일련의 벤조디아제핀 유도체가 유리한 약동학 및 우수한 용해도를 갖는 강력한 항-RSV 활성을 갖는 것으로 밝혀졌다. 따라서, 본 발명은 하기 화학식 (I)의 벤조디아제핀 피라졸 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다.

[0010] 

(I)

[0011] 여기에서:

[0012] R^1및 R^2는 각각 독립적으로 H 또는 할로이고;

[0013] R^3는 H, C_1-C_6 알킬, -NHR^8 및 -OR'이며;

[0014] (i) ---a--, ---c-- 및 ---e--- 는 모두 결합이며, ---b--, ---d-- 및 ---f---는 부재하거나; 또는 ---b--, ---d-- 및 ---f---는 모두 결합이며 ---a--, ---c-- 및 ---e--- 는 부재하고;

[0015] R^4는 C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로 알킬 및 4- 내지10-원 헤테로시클릴로부터 선택된 기이며, 상기 기는 비치환 또는 치환되며;

[0016] R^5는 H 또는 할로이고;

[0017] R^6는 -OR^8, -NR^8R^9 또는 R^8이며;

[0018] R^7은 H 또는 할로이고;

[0019] R^8 및 R^9는 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬 및 4- 내지 10-원 헤테로시클릴로부터 선택된 기이며, 상기 기는 비치환 또는 치환되며;

[0020] R'은 H 또는 C_1-C_6 알킬이고;

[0021] V와 W 중 하나는 CH이고 다른 하나는 CH 또는 N이다.

[0022] **발명의 상세한 설명**

[0023] 본원에서 정의된 임의의 기, 고리(ring), 치환기(substituent) 또는 모이어티(moiety)가 치환되는 경우, 이는 전형적으로 하기 정의된 Q로 치환된다.

[0024] C_{1-6} 알킬기 또는 모이어티는 선형 또는 분지형이다. C_{1-6} 알킬기는 전형적으로 C_{1-4} 알킬기 또는 C_{4-6} 알킬기이다. C_{1-6} 알킬기 및 모이어티의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, t-부틸, n-펜틸, i-펜틸(즉, 3-메틸부트-1-일), t-펜틸(즉, 2-메틸부트-2-일), 네오펜틸(즉, 2,2-디메틸프로판-1-일), n-헥실, i-헥실(즉, 4-메틸펜탄-1-일), t-헥실(즉, 3-메틸펜탄-3-일) 및 네오펜틸 (즉, 3,3-디메틸부탄-1-일)을 포함한다. 의심의 여지를 피하기 위해, 그룹에 2 개의 알킬 모이어티가 존재하는 경우, 알킬 모이어티는 동일하거나 상이할 수 있다. C_{1-6} 알킬기는 비치환, 또는 전형적으로 하기 정의된 바와 같은 하나 이상의 기 Q로 치환된다. 예를 들어, C_{1-6} 알킬기는 비치환 또는 하기 정의된 바와 같이 1, 2 또는 3 개의 기 Q로 치환된다.

[0025] Q는 할로, 니트로, -CN, OH, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 알킬티오, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-4} 할로알

콕시, $-CO_2R'$, $-NR'_2$, $-SR'$, $-S(=O)R'$, $-S(=O)_2R'$, C_3-C_{10} 시클로알킬, 5 내지 10-원 헤테로시클릴, 5- 내지 12-원 아릴 또는 5- 내지 12-원 헤테로아릴이며, 여기서 각각의 R'은 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{3-10} 시클로알킬, 5- 내지 10-원 헤테로시클릴, C_{6-10} 아릴 및 5- 내지 12-원 헤테로아릴로부터 선택된다. 의심의 여지를 피하기 위해, 이들 정의에서 알킬, 알콕시, 알킬티오, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴 모이어티는 그 자체는 전형적으로 비치환된다.

[0026] C_{1-6} 알콕시기는 선형 또는 분지형이다. 이는 전형적으로 C_{1-4} 알콕시기, 예를 들어 메톡시, 에톡시, 프로폭시, i-프로폭시, n-프로폭시, n-부톡시, sec-부톡시 또는 tert-부톡시기다. C_{1-6} 알콕시기는 비치환, 또는 전형적으로 상기 정의된 바와 같은 하나 이상의 Q기로 치환된다.

[0027] C_{1-6} 알킬티오기는 선형 또는 분지형이다. 이는 전형적으로 C_{1-4} 알킬티오기, 예를 들어 메틸티오, 에틸티오, 프로필티오, i-프로필티오, n-프로필티오, n-부틸티오, sec-부틸티오 또는 tert-부틸티오기이다. C_{1-6} 알킬티오기는 비치환, 또는 전형적으로 상기 정의된 하나 이상의 기 Q로 치환된다.

[0028] 할로겐 또는 할로기는 F, Cl, Br 또는 I이다. 전형적으로는 F 또는 Cl이다. 할로겐으로 치환된 C_{1-6} 알킬기는 "C_{1-6} 할로알킬"로 나타낼 수 있으며, 이는 하나 이상의 수소가 할로로 대체된 상기 정의된 바와 같은 C_{1-6} 알킬기를 의미한다. 마찬가지로 할로겐으로 치환된 C_{1-6} 알콕시기는 "C_{1-6} 할로알콕시"로 나타낼 수 있으며, 이는 하나 이상의 수소가 할로로 대체된 상기 정의된 바와 같은 C_{1-6} 알콕시기를 의미한다. 전형적으로, C_{1-6} 할로알킬 또는 C_{1-6} 할로알콕시는 1, 2 또는 3 개의 상기 할로겐 원자로 치환된다. 할로알킬 및 할로알콕시 기는 $-CX_3$ 및 $-OCX_3$ 와 같은 퍼할로알킬 및 퍼할로알콕시 기를 포함하고, 여기에서 X는 할로겐, 예를 들어 $-CF_3$ $-CCl_3$ $-OCF_3$ 및 $-OCCl_3$이다.

[0029] C_{1-6} 히드록시알킬기는 하나 이상의 OH 기로 치환된, 상기 정의된 바와 같은 C_{1-6} 알킬 기이다. 전형적으로, 이는 1 개, 2 개 또는 3 개의 OH기로 치환된다. 바람직하게는, 단일의 OH기로 치환된다.

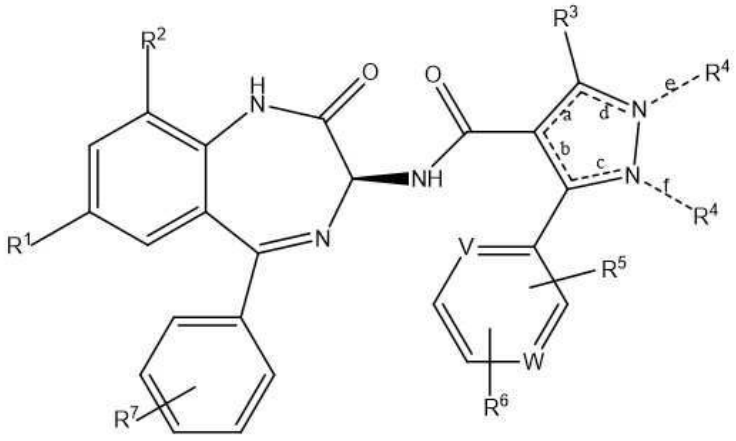
[0030] C_6 - C_{10} 아릴기는 6 내지 10 개의 탄소 원자를 함유하는 방향족 카보시클릭기이다. 이는 모노시클릭, 또는 방향족 고리가 다른 방향족 카보시클릭 고리에 융합된 융합 바이시클릭(bicyclic) 고리 시스템이다. C_6 - C_{10}아릴기의 예는 페닐 및 나프틸(naphthyl)을 포함한다. 치환되는 경우, 아릴기는 전형적으로 상기 정의된 바와 같은 기 Q, 예컨대 상기 정의된 바와 같은 기 Q로부터 선택된 1, 2 또는 3 개의 기로 치환된다. 보다 구체적으로, 치환된 페닐기와 같은 치환된 아릴기는 C_1-C_6 알킬, 할로, $-OR^8$ 및 $-N(R^8)_2$ 로부터 선택된 1 또는 2기로 치환되며, 여기에서 R_8은 H 또는 C_1-C_6 알킬이며 두 가지가 있는 경우 각 R^8은 동일하거나 다르다.

[0031] C_{3-10} 시클로알킬기는 3 내지 10 개의 탄소 원자를 갖는 포화 탄화수소 고리이다. C_{3-10} 시클로알킬기는, 예컨대 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 또는 시클로헵틸과 같은 C_3-C_7 시클로알킬일 수 있다. 전형적으로 이는 C_3-C_6 시클로알킬, 또는 C_4-C_6 시클로알킬, 예를 들어 시클로부틸, 시클로펜틸 또는 시클로헥실이다. 일 구체예에서, 이는 시클로부틸이다. C_{3-10} 시클로알킬기는 비치환, 또는 전형적으로 상기 정의된 바와 같은 하나 이상의 기 Q로 치환된다. 4- 내지 10-원 헤테로아릴기 또는 모이어티는 O, N 및 S로부터 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 함유하는 4- 내지 10-원 방향족 헤테로시클릭기이다. 이는 모노시클릭 또는 바이시클릭이다. 전형적으로 이것은 하나의 N 원자와 O, S 및 N에서 선택된 0, 1, 2 또는 3개의 추가 헤테로원자를 포함한다. 예를 들어, 모노시클릭 5- 내지 7-원 헤테로아릴기, 예를 들어 5- 또는 6-원 N-함유 헤테로아릴기일 수 있다. 예는 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 푸라닐, 티에닐, 피라졸리디닐, 피롤릴, 옥사디아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 이미다졸릴 및 피라졸릴 기를 포함한다. 푸라닐, 티에닐, 이미다졸릴, 피리딜 및 피리미딜 기가 바람직하다. 이는 대안적으로 바이시클릭 헤테로아릴기, 예를 들어 8- 내지 10-원 바이시클릭 헤테로아릴기일 수 있다. 예는 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 퀴나졸릴, 퀴녹살리닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 인다졸릴, 이미다조피리다지닐, 피롤로피리디닐, 피라졸로피리미디닐 및 피롤로피리미디닐을 포함한다. 치환된 경우, 헤테로아릴기(모노시클릭 또는 바이시클릭)는 전형적으로 하나 이상, 예를 들어 C_{1-4} 알킬 및 상기 정의된 바와 같은 기 Q로부터 선택된 1, 2 또는 3기이다.

[0032] 4- 내지 10-원 헤테로시클릴기는 모노시클릭 또는 바이시클릭 비-방향족, 포화 또는 불포화 고리이고, 여기서 고리 내에 5 내지 10 탄소 원자 및 N, O, S, SO, SO_2 및 CO, 더욱 전형적으로, N 또는 O으로 부터 선택된 하나 이상의 원자 또는 기를 함유한다. 고리 시스템이 바이시클릭 인 경우, 하나의 고리가 포화될 수 있고, 하나의 고리가 불포화될 수 있다. 전형적으로, 이는 고리 내 탄소 원자 중 1, 2 또는3 개가 O, S, SO_2, CO 및 NH로부터 선택된 원자 또는 기로 대체된 C_{4-10} 고리 시스템이다. 보다 전형적으로는 이는 모노시클릭 고리, 바람직하게는 모노시클릭 C_4-C_6 고리이다. 예는 피페리딜(piperidyl), 피페리딘-2,6-디오닐(piperidin-2,6-dionyl), 피페리딘-2-오닐(piperidin-2-only), 피페라지닐(piperazinyl), 모르폴리닐(morpholinyl), 티오모르폴리닐(thimorpholinyl), S,S-디옥소티오모르폴리닐(S,S-dioxothimorpholinyl), 1,3-디옥솔라닐(1,3-dioxolanyl), 피롤리디닐(pyrrolidinyl), 이미다졸-2-오닐(imidazol-2-only), 피롤리딘-2-오닐(pyrrolidin-2-only), 옥세타닐(oxetanyl), 테트라히드로푸라닐(tetrahydrofuranyl) 및 테트라히드로피라닐(tetrahydropyranyl) 모이어티를 포함한다.

[0033] 의심의 여지를 피하기 위해, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴 기의 상기 정의는 고리 내에 존재할 수 있는 "N" 원자를 지칭하지만, 통상의 화학자에게는 N 원자가 각 인접한 고리 원자에 단일 결합을 통해 부착된다면 N 원자는 양성자화될 (또는 상기 정의된 바와 같은 치환기를 지닐) 것임이 명백할 것이다. 이러한 양성자화된 형태는 헤테로아릴 및 헤테로시클릴기의 본 정의 내에 포함된다.

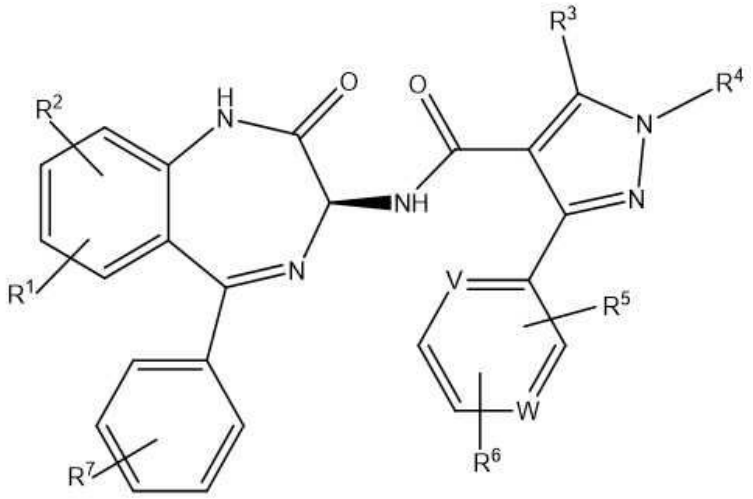
[0034] 상기 정의된 화학식 (I)의 일 구체예에서, R^2 는 벤조디아제피닐 고리 시스템의 9- 위치에서의 할로 치환기이고, 특히 F이다. 이러한 화합물의 예는 하기 화학식 (I')의 화합물이다.



[0035] (I')

[0036] 여기에서 R^1은 H 또는 할로이고, R^2는 H 또는 할로이고, 나머지기 및 변수는 상기 화학식 (I)에 대해 정의된 바와 같다. 전형적으로 R^1은 H 또는 F이고, R^2는 H 또는 F이다. 예를 들어, R^1은 H 또는 F이고, R^2는 F이다.

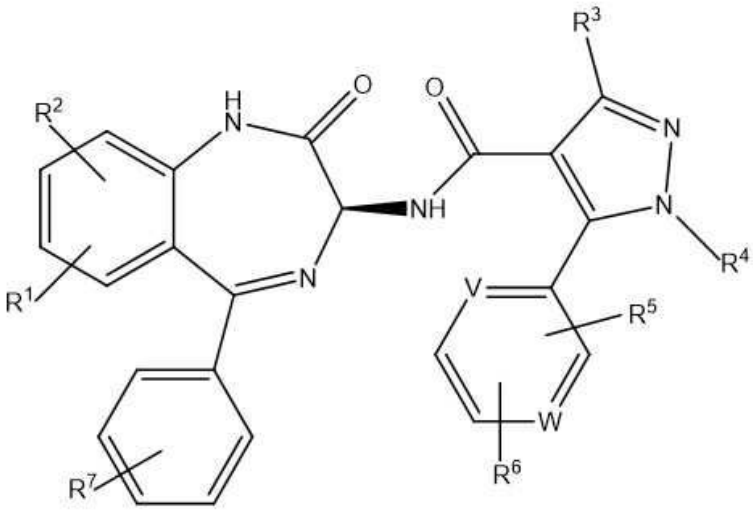
[0037] 화학식 (I)의 일 구체예에서, ---a--, ---c-- 및 ---e-- 는 모두 결합이며, ---b--, ---d-- 및 ---f--는 부재한다. 그러한 화합물은 하기 식 (Ia)을 갖는다:



[0038] (Ia)

[0039] 여기에서, 모든 기와 변수가 화학식 (I) 또는 (I')에 대해 앞서 정의된 바와 같다.

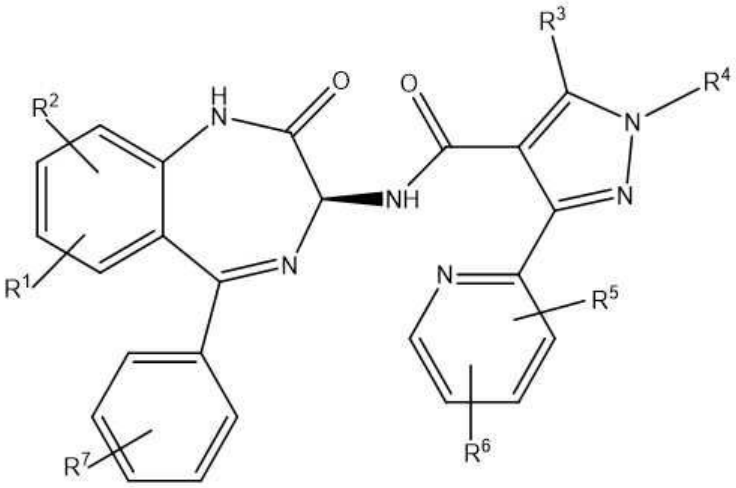
[0040] 화학식 (I)의 또 다른 일 구체예에서, ---b---, ---d--- 및 ---f---는 모두 결합이며, ---a---, ---c--- 및 ---e--- 가 부재한다. 그러한 화합물은 하기 화학식 (Ib)을 갖는다:



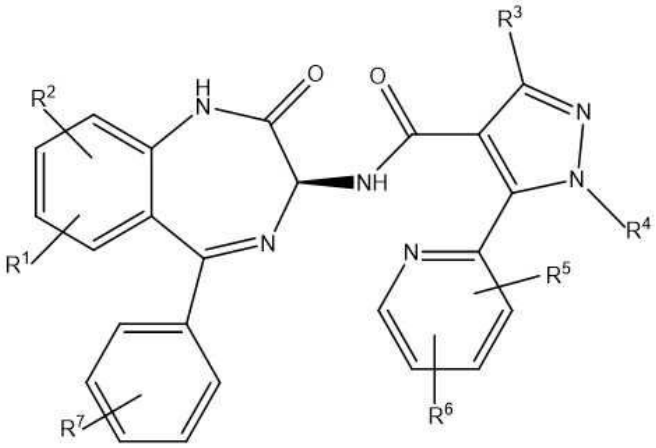
[0041] (Ib)

[0042] 여기에서, 모든 기와 변수가 화학식 (I) 또는 (I')에 대해 앞서 정의된 바와 같다.

[0043] 상기 화학식 (I), (I'), (Ia) 및 (Ib)의 일 구체예에서, V는 N이고 W는 CH이다. 이러한 구조의 예로는 하기 화학식 (Ia') 및 (Ib')의 벤조디아제피닐 피라졸을 포함한다:



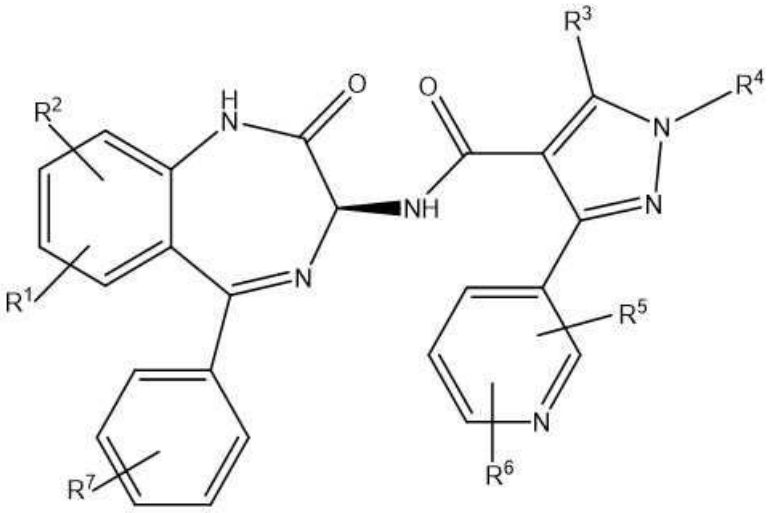
[0044] (Ia')



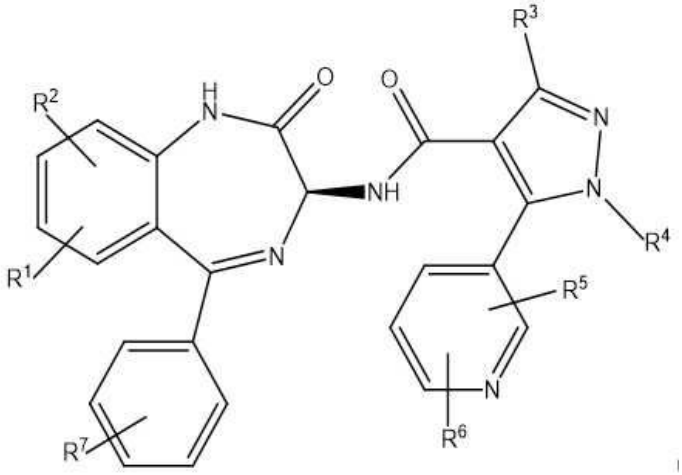
[0045] (Ib')

[0046] 화학식 (Ia') 및 (Ib')에서, R^1 내지 R^7 각각은 화학식 (I) 또는 (I ')에 대해 상기 정의된 바와 같다.

[0047] 상기 화학식 (I), (I'), (Ia) 및 (Ib)의 또 다른 일 구체예에서, V는 CH이고 W는 N이다. 이러한 구조의 예들은 하기 화학식 (Ia'') 및 (Ib'')의 벤조디아제피닐 피라졸을 포함한다:



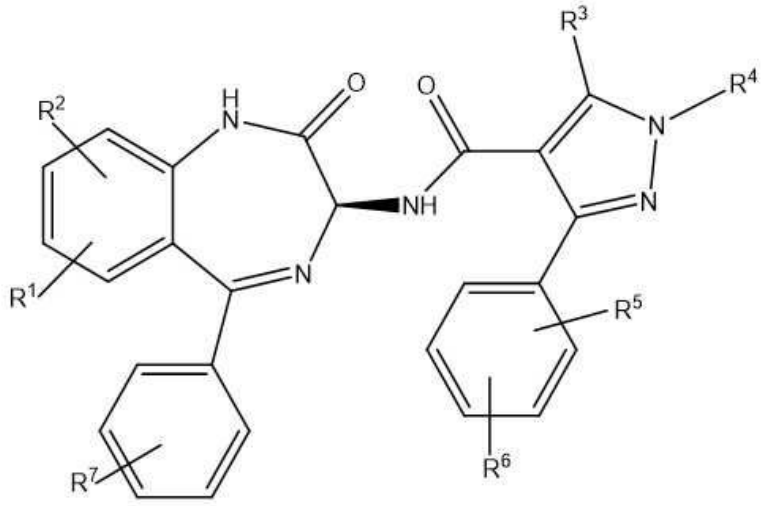
[0048] (Ia'')



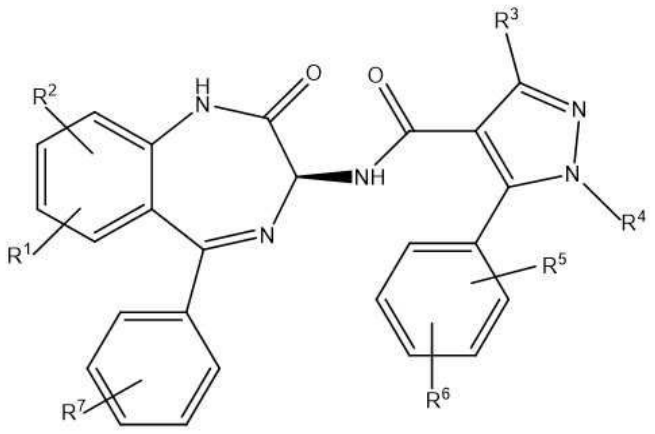
[0049] (Ib'')

[0050] 화학식 (Ia") 및 (Ib")에서, R^1 내지 R^7 각각은 상기 식 (I) 또는 (I')에 대해 상기 정의된 바와 같다.

[0051] 상기 화학식 (I), (I'), (Ia) 및 (Ib)의 추가의 구체예에서, V는 CH이고 W는 CH이다. 이러한 구조의 예들은 하기 화학식 (Ia''') 및 (Ib''')의 벤조디아제피닐 피라졸을 포함한다:



[0052] (Ia''')

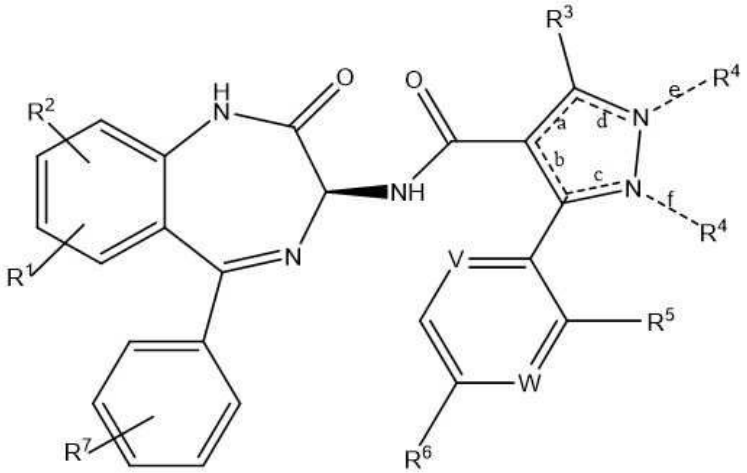


[0053] (Ib''')

[0054] 화학식 (Ia''') 및 (Ib''')에서, R^1 내지 R^7 각각은 상기 식 (I) 또는 (I')에 대해 상기 정의된 바와 같다. 상기 정의된 구조식 중 어느 하나를 갖는 본 발명의 화합물에서, R^5는 그것이 부착된 6-원 고리의 임의의 이용 가능한 고리 위치에서 결합될 수 있다. 일 구체예에서, 6-원 고리를 인접한 피라졸 고리에 연결시키는 결합에 대해 고리 위치 2, 즉 오쏘(ortho)에서 결합된다. 전형적으로 R^5는 2 위치에서 F, 즉 2- 플루오로기 이다.

[0055] 상기 정의된 구조식 중 어느 하나를 갖는 본 발명의 화합물에서, R^6은 그것이 부착된 6-원 고리의 임의의 이용 가능한 고리 위치에서 결합될 수 있다. 일 구체예에서, 6-원 고리를 인접한 피라졸 고리에 연결시키는 결합에 대해 고리 위치 4, 즉 파라(para)에서 결합된다.

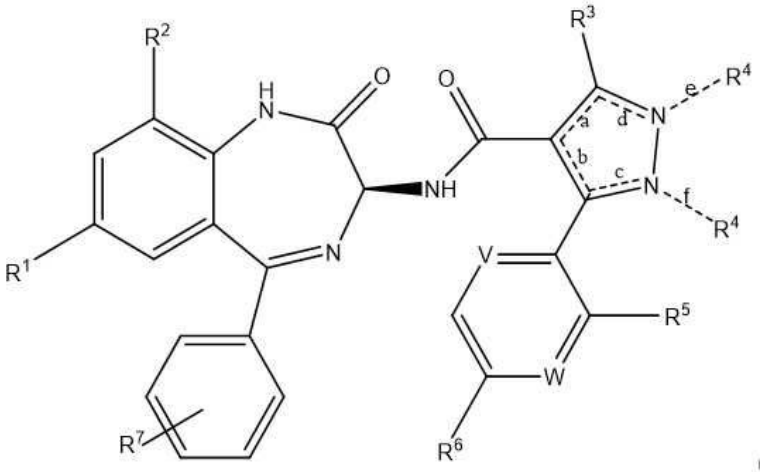
[0056] 일 양상에서, 본 발명은 하기 화학식 (I'')의 벤조디아제피닐 피라졸인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다:



[0057] (I'')

[0058] 상기에서 기 및 변수 각각은 상기 화학식 (I)에 대해 상기 정의된 바와 같다.

[0059] 화학식 (I'')의 R^1 및 R^2가 상기 화학식 (I')에 도시된 동일한 고리 위치를 가질 경우, 얻어지는 화합물은 하기 화학식 (I''')의 벤조디아제피닐 피라졸이다.



[0060] (I''')

[0061] 여기에서 R^1은 H 또는 할로이고, R^2는 H 또는 할로이고 나머지 기 및 변수는 상기 화학식 (I)에 대해 정의된 바와 같다. 전형적으로 R^1은 H 또는 F이고, R^2는 H 또는 F이다. 예를 들어, R^1은 H이고 R^2는 F이다.

[0062] 상기에서 정의된 바와 같은 구조식 (I''), (Ia), (Ib), (Ia'), (Ib'), (Ia''), (Ib''), (Ia''') 또는 (Ib''') 중 어느 하나을 갖는 본 발명의 화합물의 일 구체예에서, R^2는 벤조디아제피닐 고리 시스템의 9- 위치에 존재한다. 이 구체예에서, 전형적으로 R^2는 할로 치환기, 특히 F이다. 본 구체예에서 보다 전형적으로는, R^1은 H 또는 F이고, R^2는 H 또는 F이다. 예를 들어, R^1은 H 또는 F이고, R^2는 F이다.

[0063] 상기 정의된 구조식 중 어느 하나를 갖는 본 발명의 화합물에서, R^3는 H, C_1-C_6 알킬, $-NR^8R^9$ 및 -OR'이고, 여기에서 R'은 H 또는 C_1-C_6 알킬, 예를 들어 메틸 또는 에틸이고, R^8 및 R^9 각각은 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬,

C_3-C_6 시클로알킬 및 4- 내지 10- 원 헤테로시클릴로부터 선택된 기이며, 그 기는 비치환 또는 치환된다. 상기 정의된 구조식의 일 구체예에서, R^3는 H, C_1-C_6 알킬 및 $-NR^8R^9$로부터 선택된 기이다. 전형적으로 R^8은 H이고, R^9는 H 또는 C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬 및 4- 내지 10-원 헤테로시클릴로부터 선택된 기이고, 이들 기는 비치환 또는 치환된다. 일 구체예에서, R^8은 H이고, R^9는 H 또는 C_1-C_6 알킬이다.

[0064] 상기 정의된 구조식 중 어느 하나를 갖는 본 발명의 화합물에서, R^4는 H 이거나, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 및 4- 내지 10- 원 헤테로시클릴로부터 선택된 기이며, 그 기는 비치환 또는 치환된다. 일 구체예에서, R^4는 C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬 및 4- 내지 10- 원 헤테로시클릴로부터 선택된 기이며, 그 기는 비치환 또는 치환된다. 전형적으로, R^4는 C_1-C_6 알킬 (예: C_1-C_3 알킬), C_3-C_6 시클로알킬 (예: 시클로프로필) 및 4- 내지 10- 원 헤테로시클릴 (예: 옥세타닐, 테트라히드로푸라닐 또는 테트라히드로피라닐과 같은 O-함유 헤테로시클릴기)으로부터 선택된 기이다.

[0065] 상기 정의된 구조식 중 어느 하나를 갖는 본 발명의 화합물에서, R^5는 H 또는 할로, 특히 F이다.

[0066] 상기 정의된 구조식 중 어느 하나의 구조식을 갖는 본 발명의 화합물에서, R^6 는 $-OR^8$, $-NR^8R^9$ 또는 $-R^8$이고, 여기에서 R^8 및 R^9 각각은 H이거나, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 및 4- 내지 10-원 헤테로시클릴로부터 선택된 기이며, 그 기는 비치환 또는 치환된다. 전형적으로 R^6는 $-OR^8$, $-NR^8R^9$ 및 R^8로부터 선택되며, 여기에서 R^8은 C_1-C_6 알킬 (예: C_1-C_3 알킬), C_3-C_6 시클로알킬 (예: 시클로프로필 또는 시클로부틸)이고, R^9는 H 또는 C_1-C_6 알킬이고, 여기서 알킬 및 시클로알킬기는 비치환 또는 치환된다. 보다 전형적으로는, R^6는 $-OR^8$, $-NR^8R^9$ 또는 R^8이고, 예를 들어 $-OR^8$ 또는 $-NR^8R^9$ 이고, 여기에서 R^8은 비치환된 C_1-C_6 알킬 (예: 메틸, 에틸 또는 i-프로필) 또는 C_3-C_6 시클로알킬 (예: 시클로프로필 또는 시클로부틸)이고, 여기서 시클로알킬기는 비치환된 C_1-C_3 알킬(예: 메틸)에 의해 비치환 또는 치환되고, R^9은 C_1-C_6 알킬 또는 H이다.

[0067] 본 발명의 구체적인 화합물은 하기를 포함한다:

[0068] 1-에틸-5-[2-플루오로-6-(메틸아미노)피리딘-3-일]-N-[(3S)-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]피라졸-4-카르복사미드;

[0069] 1-에틸-5-[6-(에틸아미노)-2-플루오로피리딘-3-일]-N-[(3S)-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]피라졸-4-카르복사미드;

[0070] 1-에틸-5-[2-플루오로-6-(프로판-2-일아미노)피리딘-3-일]-N-[(3S)-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]피라졸-4-카르복사미드;

[0071] 1-에틸-5-[2-플루오로-6-(시클로프로필아미노)피리딘-3-일]-N-[(3S)-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]피라졸-4-카르복사미드;

[0072] 5-[6-(시클로부틸아미노)-2-플루오로피리딘-3-일]-1-에틸-N-[(3S)-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]피라졸-4-카르복사미드;

[0073] 1-에틸-5-[2-플루오로-6-[(1-메틸시클로프로필)아미노]피리딘-3-일]-N-[(3S)-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]피라졸-4-카르복사미드;

[0074] 5-[5-(시클로프로필아미노)-3-플루오로피리딘-2-일]-1-에틸-N-[(3S)-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]피라졸-4-카르복사미드;

[0075] 1-에틸-5-[3-플루오로-5-(프로판-2-일아미노)피리딘-2-일]-N-[(3S)-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]피라졸-4-카르복사미드;

[0076] 1-에틸-5-[2-플루오로-4-(프로판-2-일아미노)페닐]-N-[(3S)-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀- 3-

일]피라졸-4-카르복사미드;

[0077] 1-에틸-5-[6-(에틸아미노)-2-플루오로피리딘-3-일]-3-메틸-N-[(3S)-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]피라졸-4-카르복사미드;

[0078] 5-[6-(시클로프로필아미노)-2-플루오로피리딘-3-일]-1-에틸-N-[(3S)-9-플루오로-2-옥소 -5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]피라졸-4-카르복사미드;

[0079] 5-[5-(시클로프로필아미노)-3-플루오로피리딘-2-일]-1-에틸-N-[(3S)-9-플루오로-2-옥소 -5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]피라졸-4-카르복사미드;

[0080] 1-에틸-5-[5-(에틸아미노)-3-플루오로피리딘-2-일]-N-[(3S)-9-플루오로-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4 -벤조디아제핀-3-일]피라졸-4-카르복사미드;

[0081] 1-시클로프로필-5-[6-(에틸아미노)-2-플루오로피리딘-3-일]-N-[(3S)-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]피라졸-4-카르복사미드;

[0082] 1-시클로프로필-5-[6-(시클로프로필아미노)-2-플루오로피리딘-3-일]-N-[(3S)-2-옥소-5- 페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]피라졸-4-카르복사미드;

[0083] 5-[6-(시클로프로필아미노)-2-플루오로피리딘-3-일]-N-[(3S)-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]-1-프로판-2-일피라졸-4-카르복사미드;

[0084] 1-에틸-N-[(3S)-9-플루오로-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]-5-[3-플루오로-5-(프로판-2-일아미노)피리딘-2-일]피라졸-4-카르복사미드;

[0085] 5-[6-(시클로프로필아미노)-2-플루오로피리딘-3-일]-1-(옥세탄-3-일)-N-[(3S)-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]피라졸-4-카르복사미드;

[0086] 5-[6-(시클로프로필아미노)-2-플루오로피리딘-3-일]-1-(옥세탄-3-일)-N-[(3S)-9-플루오로-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]피라졸-4-카르복사미드;

[0087] 5-[6-(시클로프로필아미노)-2-플루오로피리딘-3-일]-N-[(3S)-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]-1-(옥산-4-일)피라졸-4-카르복사미드;

[0088] 5-[6-(시클로프로필아미노)-2-플루오로피리딘-3-일]-N-[(3S)-9-플루오로-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]-1-(옥산-4-일)피라졸-4-카르복사미드;

[0089] N-[(3S)-9-플루오로-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]-5-[2-플루오로-6-(프로판-2-일아미노)피리딘-3-일]-1-(옥산-4-일)피라졸-4-카르복사미드;

[0090] 5-[2-플루오로-6-(프로판-2-일아미노)피리딘-3-일]-1-(옥산-4-일)-N-[(3S)-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]피라졸-4-카르복사미드;

[0091] 5-[6-(에틸아미노)-2-플루오로피리딘-3-일]-N-[(3S)-9-플루오로-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]-1-(옥산-4-일)피라졸-4-카르복사미드;

[0092] 3-[6-(시클로프로필아미노)-2-플루오로피리딘-3-일]-1-에틸-N-[(3S)-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]피라졸-4-카르복사미드;

[0093] 3-[6-(시클로프로필아미노)-2-플루오로피리딘-3-일]-1-에틸-N-[(3S)-9-플루오로-2-옥소 -5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]피라졸-4-카르복사미드;

[0094] 1-에틸-3-[2-플루오로-6-(프로필아미노)피리딘-3-일]-N-[(3S)-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]피라졸-4-카르복사미드;

[0095] 1-에틸-N-[(3S)-9-플루오로-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]-3-[2-플루오로-6-(프로필아미노)피리딘-3-일]피라졸-4-카르복사미드;

[0096] 1-*tert*-부틸-3-[6-(시클로프로필아미노)-2-플루오로피리딘-3-일]-N-[(3S)-2-옥소-5-페닐 -1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]피라졸-4-카르복사미드;

[0097] 1-*tert*-부틸-3-[6-(시클로프로필아미노)-2-플루오로피리딘-3-일]-N-[(3S)-9-플루오로-2-옥소-5-페닐-1,3-디히

드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]피라졸-4-카르복사미드;

[0098] 3-[6-(시클로프로필아미노)-2-플루오로피리딘-3-일]-1-(옥산-4-일)-N-[(3S)-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]피라졸-4-카르복사미드;

[0099] 3-[6-(시클로프로필아미노)-2-플루오로피리딘-3-일]-N-[(3S)-9-플루오로-2-옥소-5-페닐 -2,3-디히드로-1H-1,4-벤조디아제핀-3-일]-1-(옥산-4-일)-1H-피라졸-4-카르복사미드;

[0100] 3-[6-(시클로프로필아미노)-2-플루오로피리딘-3-일]-N-[(3S)-9-플루오로-2-옥소-5-페닐-2,3-디히드로-1H-1,4-벤조디아제핀-3-일]-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸-4-카르복사미드;

[0101] 3-[6-(시클로프로필아미노)-2-플루오로피리딘-3-일]-1-(4,4-디플루오로시클로헥실)-N-[(3S)-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]피라졸-4-카르복사미드;

[0102] 3-[6-(시클로프로필아미노)-2-플루오로피리딘-3-일]-1-(4,4-디플루오로시클로헥실)-N-[(3S)-9-플루오로-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]피라졸-4-카르복사미드;

[0103] 3-[6-(시클로프로필아미노)-2-플루오로피리딘-3-일]-N-[(3S)-9-플루오로-2-옥소-5-페닐 -1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]-1-(옥세탄-3-일)피라졸-4-카르복사미드;

[0104] 3-[6-(시클로프로필아미노)-2-플루오로피리딘-3-일]-1-(옥세탄-3-일)-N-[(3S)-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]피라졸-4-카르복사미드;

[0105] 에틸-5-(3-플루오로-5-(메틸아미노)피리딘-2-일)-N-((S)-2-옥소-5-페닐-2,3-디히드로-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-3-일)-1H-피라졸-4-카르복사미드;

[0106] 1-에틸-5-(5-(에틸아미노)-3-플루오로피리딘-2-일)-N-((S)-2-옥소-5-페닐-2,3-디히드로-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-3-일)-1H-피라졸-4-카르복사미드;

[0107] 5-[6-(에틸아미노)-2-플루오로피리딘-3-일]-N-[(3S)-9-플루오로-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]-1-(옥세탄-3-일)피라졸-4-카르복사미드;

[0108] N-[(3S)-9-플루오로-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]-5-[2-플루오로-6-(프로판-2-일아미노)피리딘-3-일]-1-(옥세탄-3-일)피라졸-4-카르복사미드;

[0109] 5-[6-(에틸아미노)-2-플루오로피리딘-3-일]-1-(옥산-4-일)-N-[(3S)-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]피라졸-4-카르복사미드;

[0110] 5-(4-시클로프로필-2-플루오로페닐)-1-(옥산-4-일)-N-[(3S)-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]피라졸-4-카르복사미드;

[0111] 5-(4-시클로프로필-2-플루오로페닐)-N-[(3S)-9-플루오로-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]-1-(옥산-4-일)피라졸-4-카르복사미드;

[0112] 5-(2-플루오로-4-프로판-2-일페닐)-1-(옥산-4-일)-N-[(3S)-9-플루오로-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]피라졸-4-카르복사미드;

[0113] 5-(4-에틸-2-플루오로페닐)-1-(옥산-4-일)-N-[(3S)-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]피라졸-4-카르복사미드;

[0114] 5-(4-에틸-2-플루오로페닐)-1-(옥산-4-일)-N-[(3S)-9-플루오로-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]피라졸-4-카르복사미드;

[0115] 5-(5-시클로프로필-2-플루오로피리딘-3-일)-1-에틸-N-[(3S)-9-플루오로-2-옥소-5-페닐 -1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]피라졸-4-카르복사미드;

[0116] 5-(6-시클로프로필-2-플루오로피리딘-3-일)-N-[(3S)-9-플루오로-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조다이제핀-3-일]-1-(옥산-4-일)피라졸-4-카르복사미드;

[0117] 5-(5-시클로프로필-2-플루오로피리딘-3-일)-1-(옥산-4-일)-N-[(3S)-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]피라졸-4-카르복사미드;

[0118] 5-(5-시클로프로필-2-플루오로피리딘-3-일)-N-[(3S)-9-플루오로-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-

3-일]-1-(옥산-4-일)피라졸-4-카르복사미드;

[0119] 5-(6-에틸-2-플루오로피리딘-3-일)-1-(옥산-4-일)-N-[(3S)-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]피라졸-4-카르복사미드;

[0120] 5-(6-에틸-2-플루오로피리딘-3-일)-1-(옥산-4-일)-N-[(3S)-9-플루오로-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]피라졸-4-카르복사미드;

[0121] 3-에톡시-1-에틸-5-(2-플루오로페닐)-N-[(3S)-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]피라졸-4-카르복사미드;

[0122] 3-에톡시-1-에틸-N-[(3S)-9-플루오로-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]-5-(2-플루오로페닐)피라졸-4-카르복사미드;

[0123] 5-[6-(시클로프로필아미노)피리딘-3-일]-1-(옥산-4-일)-N-[(3S)-9-플루오로-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]피라졸-4-카르복사미드;

[0124] 5-[6-(시클로프로필아미노)-2-플루오로피리딘-3-일]-N-[(3S)-9-플루오로-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)피라졸-4-카르복사미드;

[0125] 1-(옥산-4-일)-5-[6-(프로판-2-일아미노)피리딘-3-일]-N-[(3S)-9-플루오로-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]피라졸-4-카르복사미드;

[0126] 5-(4-에틸-2-플루오로페닐)-1-(1-메틸피페리딘-4-일)-N-[(3S)-9-플루오로-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]피라졸-4-카르복사미드; 및 이들의 약학적으로 허용가능한 염.

[0127] 본 발명의 화합물은 비대칭(asymmetric) 또는 키랄 중심(chiral centres)을 함유할 수 있고, 따라서 상이한 입체이성질체(stereoisomeric) 형태로 존재할 수 있다. 본 발명 화합물의 모든 입체이성질체 형태는 부분입체이성질체(diastereomers), 거울상이성질체(enantiomers) 및 아트로프이성질체(atropisomers)뿐만 아니라 라세미 혼합물과 같은 이들의 혼합물을 포함하지만, 이에 제한되지 않으며, 이들은 본 발명의 일부를 형성하는 것으로 의도된다. 하나 이상의 키랄 중심을 함유하는 화학식 (I)의 화합물은 순수한 형태의 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체로, 또는 이성질체의 혼합물의 형태로 사용될 수 있다.

[0128] 본 발명은 상기 정의된 바와 같은 본 발명 화합물의 모든 기하 (geometric) 및 위치(positional) 이성질체를 포함한다. 예를 들어, 본 발명의 화합물이 이중 결합 또는 융합 고리를 포함하는 경우, 시스- 및 트랜스-형뿐만 아니라, 이들의 혼합물이 본 발명의 범위 내에 포함된다. 또한 단일 위치 이성질체 및 위치 이성질체의 혼합물 모두 본 발명의 범위 내에 있다.

[0129] 본 발명의 화합물은 용매화되지 않은 것뿐만 아니라 물, 에탄올 등과 같은 약학적으로 허용가능한 용매로 용매화된 형태로 존재할 수 있으며, 본 발명은 용매화된 형태 및 용매화되지 않은 형태 모두를 포함하는 것으로 의도된다.

[0130] 본 발명의 화합물은 상이한 토토머 형태로 존재할 수 있으며, 이러한 모든 형태는 본 발명의 범주 내에 포함된다. 상기 용어 "토토머(tautomer)" 또는 "토토머 형태(tautomeric form)"는 저에너지 장벽을 통해 상호전환될 수 있는 상이한 에너지를 갖는 구조 이성질체(structural isomers)를 지칭한다. 예를 들어, 양성자 토토머(프로토트로픽 토토머(prototropic tautomers)로도 알려져 있음)는 케토-엔올 토토머화(keto-enol tautomerizations)와 같은, 양성자의 이동을 통한 상호전환을 포함한다. 원자가 토토머(Valence tautomers)는 결합 전자의 일부의 재구성에 의한 상호전환을 포함한다.

[0131]

[0132] 본 발명의 화합물은 하기 실시예에 기재된 합성 방법 또는 통상의 화학자에게 친숙한 적절한 출발 물질 및 방법론을 사용하여 이들 방법과 유사하게 제조될 수 있다.

[0133] 화학식 (I)의 벤조디아제핀 유도체는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로 전환될 수 있고, 염은 통상적인 방법으로, 유리 화합물로 전환될 수 있다. 예를 들어, 화학식 (I)의 벤조디아제핀 유도체는 약학적으로 허용가능한 산과 접촉하여 약학적으로 허용가능한 염을 형성할 수 있다. 약학적으로 허용가능한 염은 약학적으로 허용 가능한 산 또는 염기와의 염이다.

[0134] 약학적으로 허용가능한 산은 무기산(예: 염산(hydrochloric), 황산 (sulphuric), 인산(phosphoric), 이인산

(diphosphoric), 브롬화수소산 (hydrobromic) 또는 질산(nitric acid)) 및 유기산(예: 시트르산(citric), 푸마르산(fumaric), 말레산(maleic), 말산(malic), 아스코르브산(ascorbic), 숙신산(succinic), 타르타르산(tartaric), 벤조산(benzoic), 아세트산(acetic), 메탄설폰산(methanesulphonic), 에탄설폰산(ethanesulphonic), 벤젠설폰산 (benzenesulphonic) 또는 *p*-톨루엔설폰산(p-toluenesulphonic acid)) 모두를 포함한다. 약학적으로 허용가능한 염기는 알칼리 금속(예: 소듐 또는 포타슘) 및 알칼리 토금속(예: 칼슘 또는 마그네슘) 히드록시드, 및 유기 염기(예: 알킬 아민, 아랄킬아민, 및 헤테로시클릭 아민)을 포함한다.

[0135] 본 발명의 화합물은 생물학적 시험에서 호흡기 세포융합 바이러스 (RSV)의 억제제인 것으로 밝혀졌다. 그들은 강력한 항-RSV 활성, 및 우수한 생체이용률과 우수한 용해도 특성과의 조합을 가지고 있다. 이러한 특성들의 조합은 상기 화합물을 앞서 논의된 종래 기술의 참조 문헌에 개시된 많은 화합물에 비해 약물 후보 물질로서 치료적으로 유용하고 우수하게 한다.

[0136] 따라서, 본 발명은 치료법에 의해 인간 또는 동물 신체를 치료하는 방법에 사용하기 위한, 상기 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 벤조디아제핀 유도체인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 추가로 제공한다.

[0137] 본 발명은 또한 RSV 감염을 치료 또는 예방하는 방법에 사용하기 위한 상기 정의된 바와 같은 본 발명의 화합물을 제공한다. 여전히 또한, 본 발명은 RSV 감염의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 의약 (medicament)의 제조에 있어서 상기 정의된 바와 같은 본 발명의 화합물의 용도를 제공한다. 따라서 RSV 감염되거나 이에 취약한 개체에게 상기 정의된 바와 같은 본 발명의 화합물을 투여하는 단계를 포함하는 방법에 의해 이들을 치료할 수 있다. 이에 의해 개체의 병태가 개선되거나 완화될 수 있다.

[0138] RSV 감염은 전형적으로 호흡기 감염이다. RSV 감염은 아동, 예컨대 10세 미만의 아동 또는 2세 미만의 영아에서의 감염일 수 있다. 일 구체예에서, 본 발명은 소아 환자에서 RSV 감염을 치료 또는 예방하는데 사용하기 위한 상기 정의된 바와 같은 화합물을 제공한다. 대안적으로, 상기 감염은 성인 또는 노인, 예컨대 60세 초과의 성인, 70세 초과의 성인, 또는 80세 초과의 성인에서의 감염일 수 있다. 본 발명은 추가로 노인 환자에서 RSV 감염을 치료 또는 예방하는데 사용하기 위한 화합물을 제공한다.

[0139] RSV 감염은 면역이 약화된 개체 또는 COPD 또는 CHF로 고통받는 개체에서의 감염일 수 있다. 다른 구체예에서, RSV 감염은 비-약화된(non-compromised)개체, 예컨대 건강한 개체의 감염이다.

[0140] 본 발명의 화합물은 다양한 투여 형태, 예를 들어 경구(예: 정제, 캡슐, 당- 또는 필름-코팅 정제, 액체 용액 또는 현탁제의 형태)로 또는 비경구(예: 근육내, 정맥내 또는 피하)로 투여될 수 있다. 따라서 상기 화합물은 주사(injection), 주입(infusion), 또는 흡입(inhalation) 또는 분무 (nebulaisation)로 제공될 수 있다. 상기 화합물은 바람직하게는 경구 투여로 제공된다.

[0141] 투여량은 환자의 연령, 체중 및 병태, 및 투여 경로를 포함한 다양한 요인에 따라 달라진다. 일일 투여량은 넓은 범위 내에서 달라질 수 있으며, 각각 개체별 요구조건에 따라 조정될 것이다. 그러나, 전형적으로, 화합물이 성인 인간에게 단독으로 투여되는 경우 각각의 투여 경로에서 채택되는 투여량은 0.0001 내지 650 mg/kg, 가장 일반적으로는 0.001 내지 10 mg/kg, 체중, 예컨대 0.01 내지 1 mg/kg의 범위이다. 상기 투여량은 예를 들어 일일 1 내지 5 회로 제공될 수 있다. 정맥 주사의 경우, 적합한 일일 용량은 0.0001 내지 1 mg/kg 체중, 바람직하게는 0.0001 내지 0.1 mg/kg 체중이다. 일일 투여량은 단일 투여량으로 또는 분할된 투여 스케줄에 따라 투여될 수 있다.

[0142] 정제 또는 캡슐과 같은 단위 제형는 일반적으로 1-250 mg의 활성성분을 함유할 것이다. 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물은 하루에 한 번, 하루에 두 번 또는 세 번 100-250 mg의 용량으로 인간 환자에게 투여될 수 있다. 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물은 하루에 한 번, 하루에 두 번 또는 세 번 100-250 mg의 용량으로 인간 환자에게 투여될 수 있다.

[0143] 상기 화학식 (I)의 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염은 그 자체로 사용될 수 있다. 대안적으로, 이는 약학적 조성물의 형태로 투여될 수 있다. 따라서 본 발명은 또한 약학적으로 허용가능한 아쥬반트(adjuvant), 희석제 (diluent) 또는 담체(carrier)와 함께 상기 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다. 적합한 약제학적 제제의 선택 및 제조를 위한 통상적인 과정은 예를 들어 "Pharmaceuticals - The Science of Dosage Form Designs", M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988에 기재되어 있다.

[0144] 투여 방식에 따라, 상기 약학적 조성물은 바람직하게는 0.05 내지 99 % w(중량 백분율), 보다 바람직하게는 0.05 내지 80 %w, 보다 더 바람직하게는 0.10 내지 70 %w, 더욱더 바람직하게는 0.10 내지 50 %w의 활성성분을

포함할 것이고, 모든 중량 백분율은 총 조성물을 기준으로 한다.

[0145] 본 발명은 추가적으로 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 상기 정의된 바와 같은 약학적으로 허용가능한 아쥬반트, 희석제 또는 담체와 혼합하는 단계를 포함하는 본 발명의 약학적 조성물을 제조하는 방법을 제공한다.

[0146] 본 발명의 화합물은 다양한 투여 형태로 투여될 수 있다. 따라서, 이는 예를 들어 정제, 트로키제(troches), 로젠지제(lozenges), 수성 또는 유성 현탁제(suspensions), 액제, 분산성 파우더 또는 과립제로서 경구로 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물은 또한 피하, 정맥내, 근육내, 흉골내(intrasternally), 경피적으로, 주입 기술 또는 흡입 또는 분무에 의해 비경구로 투여될 수 있다. 상기 화합물은 또한 좌제(suppositories)로 투여될 수 있다.

[0147] 본 발명의 약학적 조성물의 고체 경구 형태는, 활성 화합물과 함께, 희석제(예: 락토오스(lactose), 덱스트로오스(dextrose), 사카로오스(saccharose), 셀룰로오스(cellulose), 옥수수 전분(corn starch) 또는 감자 전분(potato starch)); 활택제(lubricants)(예: 실리카, 탈크, 스테아르산, 마그네슘 또는 칼슘 스테아레이트 및/또는 폴리에틸렌 글리콜); 결합제(binding agents)(예: 전분, 아라비아 검, 젤라틴, 메틸셀룰로오스, 카복시메틸셀룰로오스 또는 폴리비닐 피롤리돈(polyvinyl pyrrolidone); 붕해제(disaggregating agents)(예: 전분, 알긴산, 알기네이트 또는 소듐 전분 글리콜레이트(sodium starch glycolate); 발포 혼합물 (effervescing mixtures); 염료(dyestuffs); 감미료(sweeteners); 습윤제(wetting agents)(예: 레시틴, 폴리소르베이트, 라우릴설페이트(laurylsulfates)); 및 일반적으로, 약학적 제형에 사용되는 비독성 및 약리학적으로 불활성인 물질을 함유할 수 있다. 이러한 약학적 제제는 알려진 방식으로, 예를 들어, 혼합, 과립화, 타정 (tableting), 당코팅 또는 필름 코팅 공정에 의해 제조될 수 있다.

[0148] 경구 투여용 액체 분산제는 시럽, 에멀젼 및 현탁제일 수 있다. 시럽은 담체로서, 예를 들어, 사카로오스, 또는 글리세린 및/또는 만니톨 및/또는 소르비톨과 함께 사카로오스를 함유할 수 있다.

[0149] 현탁제 및 에멀젼은 담체로서, 예를 들어 천연 검(natural gum), 아가(agar), 소듐 알기네이트, 펙틴, 메틸셀룰로오스, 카복시메틸셀룰로스 또는 폴리비닐알코올을 함유할 수 있다. 근육내 주사용 현탁제 또는 용액은 활성 화합물과 함께 약학적으로 허용가능한 담체, 예를 들어 멸균수(sterile water), 올리브 오일, 에틸 올레에이트(ethyl oleate), 글리콜(예: 프로필렌 글리콜), 및 원할 경우, 적절한 양의 리도카인 히드로클로라이드를 함유할 수 있다. 또한, 현탁제에 적절한 추가적인 담체는 멸균수, 히드록시프로필메틸 셀룰로오스(HPMC), 폴리소르베이트 80, 폴리비닐피롤리돈(PVP), 에어로졸 AOT(즉, 소듐 1,2-비스(2-에틸헥속시카보닐) 에탄설포네이트), 플루로닉 F127(pluronic F127) 및/또는 캡티솔(즉, 설포부틸에테르-베타-시클로덱스트린)을 포함한다.

[0150] 본 발명의 화합물은, 예를 들어, 하기로부터 선택된 담체 중의 수성 현탁제로서 제제화될 수 있다:

[0151] (i) 0.5 % w/v 히드록시프로필메틸 셀룰로오스(HPMC)/0.1% w/v 폴리소르베이트 80;

[0152] (ii) 0.67% w/v 폴리비닐피롤리돈(PVP)/0.33% w/v 에어로졸 AOT (소듐 1,2-비스(2-에틸헥속시카보닐) 에탄설포네이트);

[0153] (iii) 1 % w/v 플루로닉 F127; 및

[0154] (iv) 0.5 % w/v 폴리소르베이트 80.

[0155] 상기 담체는 당해 기술분야의 통상의 기술자에게 알려진 표준적인 과정으로 제조될 수 있다. 예를 들어, 각각의 상기 담체 (i) 내지 (iv)는 필요한 양의 부형제를 적절한 용기에 칭량하고, 물의 최종 부피의 대략 80 %를 첨가하고 용액이 형성될 때까지 자기적으로 교반함으로써 제조될 수 있다. 그런 다음 그 담체에 물을 보충하여 용량으로 한다. 화학식 I의 화합물의 수성 현탁제는 필요한 양의 화학식 I의 화합물을 적절한 용기에 칭량하고, 필요한 부피 100%의 담체를 첨가하고 자기적으로 교반함으로써 제조될 수 있다.

[0156] 주사 또는 주입용 용액은 담체로서, 예를 들어 멸균수를 함유할 수 있거나, 바람직하게는 멸균, 수성, 등장성(isotonic) 식염수 용액의 형태일 수 있다.

[0157] 본 발명의 화합물은 또한 바이러스 감염의 치료에 사용되는 다른 화합물과 함께 투여될 수 있다. 따라서, 본 발명은 추가적으로 바이러스 감염, 특히 RSV에 의한 감염을 치료 또는 예방하기 위해, 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적 으로 허용가능한 염, 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 약학적 조성물 또는 제제를 다른 치료제 또는 치료제들과 동시에 또는 순차적으로 또는 복합 제제로 투여하는 병용 요법(combination therapies)에 관한

것이다.

[0158] 본원에서, 상기 용어 "병용(combination)"이 사용되는 경우, 이는 동시, 개별(separate) 또는 순차적 투여를 지칭하는 것으로 이해한다. 본 발명의 일 양상에서 "병용"은 동시 투여를 지칭한다. 본 발명의 또 다른 일 양상에서 "병용"은 개별 투여를 지칭한다. 본 발명의 추가적인 양상에서 "병용"은 순차적 투여를 지칭한다. 투여가 순차적이거나 개별적인 경우, 제2 성분의 투여 지연으로 인해 유익한 병용 효과를 상실하지 않도록 해야 한다.

[0159] 병용 요법으로 사용하기에 적합한 치료제는 하기를 포함한다

[0160] (i) RSV 뉴클레오캡시드(nucleocapsid) (N)-단백질 억제제;

[0161] (ii) 인단백질(phosphoprotein) (P) 단백질 및 라지(large) (L) 단백질을 억제하는 억제제와 같은, 다른 RSV 단백질 억제제;

[0162] (iii) F-단백질 항체와 같은, 항-RSV 모노클로날 항체;

[0163] (iv) 면역조절(immunomodulating) 톨-유사 수용체 화합물;

[0164] (v) 항-인플루엔자 및 항-리노바이러스 화합물과 같은, 다른 호흡기 바이러스 항-바이러스제; 및/또는

[0165] (vi) 항-염증성 화합물.

[0166] 상기 RSV 뉴클레오캡시드 (N)-단백질은, 게놈 RNA와 바이러스로 코딩된 RNA-의존성 RNA 폴리머라제 간의 상호작용을 매개하는, 바이러스 전사 및 복제에서 중추적인 역할을 한다. RSV P- 및 L-단백질은 RSV의 바이러스로 코딩된 RNA-의존성 RNA 폴리머라제의 성분이다.

[0167] 본 발명의 추가적인 양상에 따르면, RSV의 치료에 사용하기 위한, 상기 (i) 내지 (vi)로 열거된 하나 이상의 치료제와 병용하는 상기 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0168] 하기 실시예는 본 발명을 더욱 설명한다. 제조예는 실시예의 화합물을 제조하는데 사용되는 출발 물질 및 중간체의 제조에 관한 것이다. 실시예나 제조예는 어느 것도 어떤식으로든 본 발명을 제한하지 않는다.

[0169] **실시예**

[0170] 상업적 공급원으로부터 시약을 입수하였고 추가 정제 없이 사용하였다. 상업용 공급원으로부터 얻은 무수 용매를 사용하여 무수 조건 하에서 반응을 수행하였다. 모든 온도는 ℃ 단위이다. 254 nM(중간값 공극 크기 60 Å)에서 형광 지시제 (fluorescence indicator)을 갖는 알루미늄 백킹 실리카겔 플레이트 상에서 TLC를 수행하였다. Biotage Initiator를 사용하여 마이크로파 반응을 수행하였다. KP-Sil, Ultra 또는 KP-NH 컬럼을 사용하는 Biotage Isolera One 시스템 또는 FlashPure, RediSep Rf 또는 RediSep Rf Gold 컬럼을 사용하는 Isco CombiFlash Rf 를 사용하여 플래시 컬럼 크로마토그래피를 수행하였다. Isco CombiFlash Rf 및 RP Flash C18 컬럼을 사용하여 역상 플래시 크로마토그래피를 수행하였다. 주변 프로브 온도 (공칭(norminal) 298K)에서 400, 500, 600 또는 700 MHz 분광계 상에서 NMR 스펙트럼을 기록하였다. 화학적 이동(δ)은 ppm으로 제공되고 내부 표준으로서 용매의 잔류 피크를 사용하여 보정하였다(CDCl3, δ = 7.26 ppm; DMSO-d6, δ = 2.50 ppm). 커플링 상수(Coupling constants)는 헤르츠(Hz)로 제공된다. APCI 또는 ESI 이온 소스가 장착된 Advion Plate Express expression^{L} 소형 질량 분석기를 사용하여 LRMS를 기록하였다.

[0171] LCMS 분석을 Waters X-Select UPLC C18 컬럼 (1.7 μm; 2.1 × 30 mm) 및 3분 (방법 A) 또는 10분 방법 (방법 B)를 갖는 Waters Acquity UPLC, 또는 Waters X-Select C18 (2.5 μm; 4.6 × 30 mm) 및 3 분 (방법 C) 또는 10분 방법 (방법 D)를 갖는 Agilent UPLC를 이용하여 수행하였다. 화합물의 친유성에 적합한 선형 5-95% 아세토니트릴 구배로 0.77 mL/분에서 40 ℃에서 수행하였다. 이동상의 수성 부분은 0.1% 포름산이었다. LC-UV 크로마토그램을 210 내지 400 nm 사이의 Waters Accity Photodiode 어레이 검출기를 사용하여 기록하였다. 질량 스펙트럼을 양이온 모드와 음이온 모드 사이를 전환하는 ESI를 갖는 Waters Acquity QDa 검출기를 사용하여 기록하였다.

[0172] 제조예 (3S)-3-아미노-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-2-온 및 (3S)-3-아미노-9-플루오로-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-2-온을 WO/2004/026843, WO/2005/090319 및 WO/2017/015449에 기술된 방법을 사용하여 제조하였다.

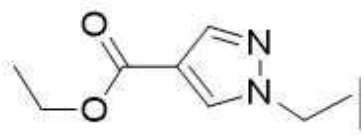
[0173] *약어*

APCI	대기압 화학적 이온화
BINAP	(±)-2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-바이나프탈렌
DIPEA	*N,N*-디이소프로필에틸아민
DMF	*N,N*-디메틸포름아미드
DMSO	디메틸 설폭시드
eq.	등가물
ES	전자분무이온화
h	시간
HATU	1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1*H*-1,2,3-트리아졸로[4,5-*b*]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트, *N*-[(디메틸아미노)-1*H*-1,2,3-트리아졸로-[4,5-*b*]피리딘-1-일메틸렌]-*N*-메틸메탄아미늄 헥사플루오로포스페이트 *N*-옥사이드
LCMS	액체 크로마토그래피-질량 분석법
LDA	리튬 디이소프로필아미드
LRMS	저 해상도 질량 분광계
MTBE	메틸 tert-부틸 에테르
MWI	마이크로파 조사
Pd-170	XPhos Pd(크로틸)Cl
$Pd_2(dba)_3$	트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)
rt	실온
RuPhos	2-디시클로헥실포스피노-2',6'-디이소프로폭시비페닐
THF	테트라히드로퓨란
XPhos	2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필비페닐
XPhos Pd G2	클로로(2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐 (II).
XantPhos	4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸크산텐

[0174]

[0175] **제조예**

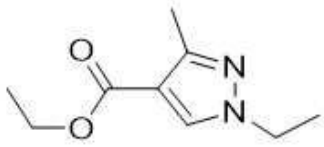
[0176] 1A *에틸 1-에틸피라졸-4-카르복실레이트*



[0177]

[0178] 요오도에탄 (1.89 ml, 23.56 mmol)을 DMF (20 mL) 중에 에틸 1H-피라졸-4-카르복실레이트 (3.00 g, 21.4 mmol) 및 K_2CO_3 (3.25 g, 23.6 mmol)의 용액에 첨가하고 반응 혼합물을 23시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (50 mL)로 희석하고, EtOAc (3×30 mL)로 추출하고, 합한 유기물을 물 및 염수 (각각 30mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 감압 하에 농축하였다. 플래시 크로마토그래피 (10-50% EtOAc/헵탄)에 의한 정제로 백색 고체 (3.10 g, 86%)를 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ8.33 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 4.25 - 4.12 (m, 4H), 1.37 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). LRMS *m/z* 169.0 $[M+H]^+$.

[0179] 2A *에틸 1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-4-카르복실레이트*

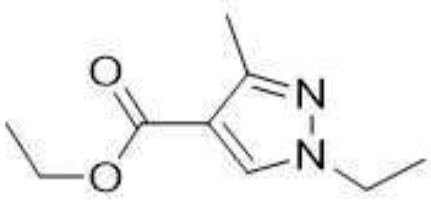


[0180]

[0181] NaH (광유 중 60%; 0.300 g, 7.50 mmol)를 0 ℃에서 DMF (10 mL) 중 에틸 3-메틸-1H-피라졸-4-카르복실레이트 (1.00 g, 6.49 mmol)의 용액에 부분적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 분 동안 교반하고, 요오도에탄 (0.60 mL, 7.42 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (50 mL)으로 켄칭

(quench)시키고, MTBE (50 mL)로 희석하고, 분리하고 수성 상을 MTBE (2×20 mL)로 추출하였다. 합한 유기물을 1 : 1 물/염수 (2 × 50 mL)로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 용매를 감압 하에 제거하였다. 플래시 크로마토그래피 (0-30% EtOAc/이소헥산)에 의한 정제로 옅은 황색 오일 (840 mg, 47%)을 수득하였다. 물질은 원하는 위치이성질체 및 부 생성물로서 에틸 1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-4-카르복실레이트 의 ~ 1 : 0.8 혼합물이었다. 추가 정제없이 사용되었다. δ 피라졸 CH 신호에 기초하여 ^{1}H NMR에 의해 비율이 확인되었다 : ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.83 (s, 1H), 4.27 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.11 (q, J = 7.3 Hz, 2H)), 2.46 (s, 3H), 1.48 (t, J = 7.3Hz, 3H), 1.34 (t, j = 7.1 Hz, 3H). LCMS (방법 A) 1.00분에서 *m/z* 183.1 [M+H]+. 부 생성물: 에틸 1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-4-카르복실레이트. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ7.84 (s, 1H), 4.28 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.11 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.41 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.34 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). LCMS (방법 A) 1.00분에서 *m/z* 183.1 $[M+H]^+$.

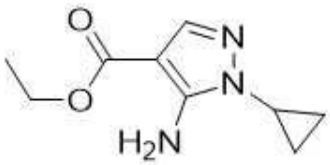
[0182] **3A** ***에틸 1-프로판-2-일피라졸-4-카르복실레이트***



[0183]

[0184] Cs_2CO (3.7 g, 10.7 mmol) 및 2-브로모프로판 (1.62 g, 13.2 mmol)을 DMF (15 mL) 중에 에틸 1H-피라졸-4-카르복실레이트 (1.5 g, 10.7 mmol)의 용액에 첨가하고 60° C에 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 물 (150 mL)로 희석하고 MTBE (2 × 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기물을 염수 (50 mL)로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (5-60% EtOAc/이소 헥산)에 의해 정제하였다. 무색 오일 (1.65 g, 81%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.92 (s, 1H), 7.91(s, 1H), 4.59-4.49(m, 1H), 4.28(q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.52 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.33 (t, j = 7.1 Hz, 3H). LCMS (방법 C): 1.03 분에서 *m/z* 183.2 $[M+H]^+$.

[0185] **4A** ***에틸 5-아미노-1-시클로프로필피라졸-4-카르복실레이트***



[0186]

[0187] 실온에서 EtOH (10 mL)중 시클로프로필히드라진 히드로클로라이드 (1.00 g, 9.21 mmol) 및 에틸(에톡시메틸렌) 시아노아세테이트 (1.56 g, 9.21 mmol)의 교반된 용액에 NEt_3 (2.57 mL, 18.42 mmol)을 45 분에 걸쳐 적가하였다, 이어서 40 ℃에서 16 시간 동안 가열했다. 휘발성 물질을 감압 하에 제거하고, 잔류물을 CH_2CL_2 (30 mL)에 용해시키고, 물 (2 × 20 mL) 및 염수 (20 mL)로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 용매를 감압 하에 제거하였다. 플래시 크로마토그래피 (30% EtOAc: 헵탄)에 의한 정제로 황색 오일 (725 mg, 40%)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.37 (s, 1H), 6.23(s, 2H), 4.15(q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.26 (tt, *J* = 6.8, 4.1 Hz, 1H), 1.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.02 - 0.86 (m, 4H). LRMS: 196.2 $[M+H]^+$.

[0188] 5A *에틸 5-브로모-1-시클로프로필피라졸-4-카르복실레이트*

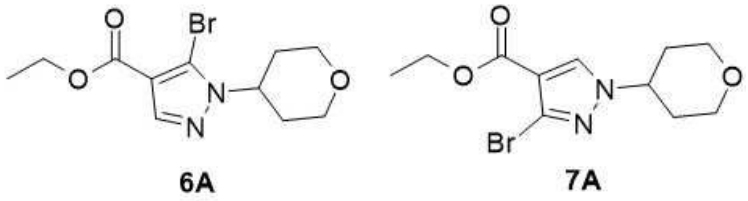


[0189]

[0190] MeCN (7.7 mL) 중 구리 (II) 브로마이드 (1001 mg, 4.48 mmol)의 용액을 0 ℃로 냉각시켰다. *t*- 부틸 아질산염 (0.64 mL, 5.38 mmol)을 첨가한 후 30 분에 걸쳐 MeCN (7.7 mL)중 중간체 4A (700 mg, 3.59 mmol)를 적가하였다. 반응을 0 ℃에서 30 분 동안 교반하고, 얼음을 제거한 다음, 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 그 혼합물을 6M aq. HCl (20 mL) 용액에 붓고, CH_2Cl_2 (3 × 20 mL)로 추출하였다. 유기물을 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 용매를 감압 하에 제거하였다. 플래시 크로마토그래피 (0-10% EtOAc : 헵탄)에 의한 정제로 무색 오일 (694 mg, 75%)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.92 (s, 1H), 4.23 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.75 - 3.65 (m, 1H), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.12 - 1.03 (m, 4H). LRMS: 259.1/261.1 $[M+H]^+$.

[0191] 6A *에틸 5-브로모-1-(옥산-4-일)피라졸-4-카르복실레이트*

[0192] 7A *에틸 3-브로모-1-(옥산-4-일)피라졸-4-카르복실레이트*



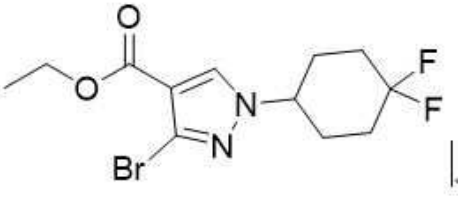
6A 7A

[0193]

[0194] 옥산-4-일 4-메틸벤젠설포네이트 (1.67 g, 6.53 mmol)를 DMF (10 mL) 중 에틸 3-브로모-1H-피라졸-4-카르복실레이트 (1.30 g, 5.93 mmol) 및 Cs_2CO (2.63 g, 8.01 mmol)의 용액에 첨가 후 80 ℃에서 16 시간 동안 가열하였다. 실온까지 냉각시, 물 (40 mL)을 첨가하고 혼합물을 EtOAc(3 × 20 mL)으로 추출하였다. 유기물을 물 및 염수 (각각 20mL)로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4) 용매를 감압 하에 제거하였다. 플래시 크로마토그래피 (10-80% EtOAc: 헵탄)에 의한 정제로 백색 고체로서 중간체 6A (445 mg, 25%)를 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.05 (s, 1H), 4.66 (tt, *J* = 11.3, 4.3 Hz, 1H), 4.24 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.01 - 3.91 (m, 2H), 3.50 (td, *J* = 12.0, 2.1 Hz, 2H), 2.08 - 1.94 (m, 2H), 1.83 (ddd, *J* = 12.6, 4.4, 2.0 Hz, 2H), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). LRMS: 303.0/ 305.0 $[M+H]^+$.

[0195] 중간체 7A (제 2 용리성 레지오이성질체)는 백색 고체 (1018 mg, 57%)로서 수득되었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.43 (s, 1H), 4.45 (dd, *J* = 10.5, 5.0 Hz, 1H), 4.22 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.00 - 3.88 (m, 2H), 3.48 - 3.36 (m, 2H), 2.04 - 1.83 (m, 4H), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). LRMS: 303.4/305.4 $[M+H]^+$.

[0196] 8A *에틸 3-브로모-1-(4,4-디플루오로시클로헥실)피라졸-4-카르복실레이트*



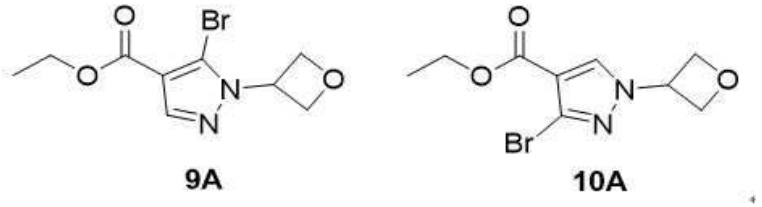
[0197]

[0198] 중간체 6A에 대해 기재된 것과 유사한 과정에 의해 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.86 (s, 1H), 4.28

(q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.25 - 4.12 (m, 1H), 2.36 - 2.04 (m, 6H), 2.04 - 1.73 (m, 2H), 1.32 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). LRMS: 317.3/319.3 $[M+H]^+$.

[0199] 9a *에틸 5-브로모-1-(옥세탄-3-일)피라졸-4-카르복실레이트*

[0200] 10A *에틸 3-브로모-1-(옥세탄-3-일)피라졸-4-카르복실레이트*



[0201]

[0202] 에틸 3-브로모-1H-피라졸-4-카르복실레이트 (1.70 g, 7.76 mmol), 옥세탄-3-일 4-메틸벤젠 설포네이트 (1.95 g, 8.50 mmol) 및 Cs_2CO_3 (3.43 g, 10.48 mmol)를 이용하고, 90 ℃에서 22 시간 동안 가열하여, 중간체 6A에 대해 기재된 것과 유사한 과정에 의해 제조하였다. 플래시 크로마토그래피 (10-100% EtOAc : 헵탄)에 의한 정제로 백색 고체 (640 mg, 30%)로서 중간체 9A (제 1 용리성 위치이성질체)를 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ8.15 (s, 1H), 5.75 (tt, *J* = 7.4, 6.2 Hz, 1H), 4.98 - 4.85 (m, 4H), 4.24 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). LRMS: 275.5/277.5 $[M+H]^+$. 중간체 10A : (제 2 용리성 레지오이성질체), 백색 고체 (1.06 g, 50%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ8.50 (s, 1H), 5.60 (tt, *J* = 7.5, 6.1 Hz, 1H), 4.94 - 4.77 (m, 4H), 4.23 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). LRMS: 275.5/277.5 $[M+H]^+$.

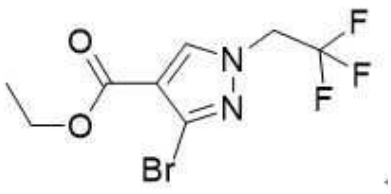
[0203] 11a *에틸 3-브로모-1-에틸피라졸-4-카르복실레이트*



[0204]

[0205] 에틸 요오다이드 (2.02 mL, 25.11 mmol)를 DMF (35 mL) 중 에틸 3-브로모-1H-피라졸-4-카르복실레이트 (5.00 g, 22.83 mmol) 및 K_2CO_3 (4.10 g, 29.67 mmol)의 용액에 첨가 하였고, 그 반응물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 물 (100 mL)을 첨가하고, 그 혼합물을 EtOAc (3 × 50 mL)로 추출하였다. 유기물을 물 (2 × 50ml) 및 염수 (50 mL)로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 용매를 감압 하에 제거하였다. 플래시 크로마토그래피 (10-25% EtOAc : 헵탄)로 정제하여 백색 고체 (3.70 g, 66%)를 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ8.39 (s, 1H), 4.21 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.15 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.36 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). LRMS: 247.0/ 249.0 $[M+H]^+$.

[0206] 12a *에틸 3-브로모-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피라졸-4-카르복실레이트*

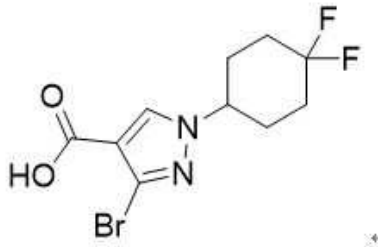


[0207]

[0208] DMF (7 mL) 중 에틸 3-브로모-1H-피라졸-4-카르복실레이트 (1.50 g, 6.85 mmol), 1,1,1-트리플루오로-2-요오도에탄 (1.35 mL, 13.7 mmol), 및 Cs_2CO_3 (4.46 g, 13.7 mmol) 를 사용하고, 70 ℃에서 3 시간 동안 가열한 후,

40 ℃에서 16 시간 동안 가열하여, 중간체 11A에 대해 기재된 것과 유사한 과정에 의해 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.01 (s, 1H), 4.71 (q, *J* = 8.1 Hz, 2H), 4.35 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.39 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). LRMS: 301.2/ 303.2 $[M+H]^+$.

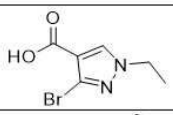
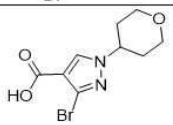
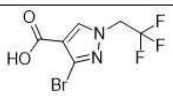
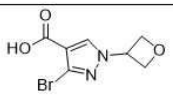
[0209] 13A *3-브로모-1-(4,4-디플루오로시클로헥실)피라졸-4-카르복실 산*



[0210]

[0211] THF : MeOH (1 : 1; 14 mL) 중의 중간체 8A (580 mg, 1.72 mmol) 및 LiOH (1 m aq., 6.88 ml, 6.88 mmol)의 용액을 55 ℃에서 1 시간 동안 가열하였다. 휘발성 물질을 감압 하에 제거하고, 잔류물을 HCl (1 m aq.)으로 pH ≈ 2로 산성화한 다음, EtOAc (3 × 15 mL)로 추출했다. 합한 유기 추출물을 물 및 염수 (각각 15mL)로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 용매를 감압 하에 제거하여 백색 고체 (464 mg, 87%)를 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.57 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 4.47 - 4.38 (m, 1H), 2.23 - 1.78 (m, 8H). LRMS: 289.1/ 291.1 $[M+H]^+$.

[0212] 하기 중간체 화합물을 중간체 13A에 대해 기재된 동일한 일반적인 과정에 의해 제조하였다.

제조예	구조	명칭	^{1}H NMR δ (400 MHz, DMSO-d_6)	LRMS *m/z*
13B		3-브로모-1-에틸피라졸-4-카르복실 산	12.61 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 4.14 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.36 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).	219.1/ 221.1 $[M+H]^+$
13C		3-브로모-1-(옥산-4-일)피라졸-4-카르복실 산	12.64 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 4.51 – 4.37 (m, 1H), 3.94 (ddd, *J* = 11.8, 3.9, 2.0 Hz, 2H), 3.45 – 3.41 (m, 2H), 2.03 – 1.85 (m, 4H).	275.3/ 277.3 $[M+H]^+$
13D		3-브로모-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피라졸-4-카르복실 산	12.92 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 5.21 (q, *J* = 9.0 Hz, 2H)	273.2/ 275.1 $[M+H]^+$
13E		3-브로모-1-(옥세탄-3-일)피라졸-4-카르복실 산	δ 12.71 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 5.59 (tt, *J* = 7.5, 6.1 Hz, 1H), 4.98 – 4.71 (m, 4H).	247.3/ 249.2 $[M+H]^+$

[0213]

[0214] 14A *3-브로모-1-tert-부틸피라졸-4-카르복실 산*

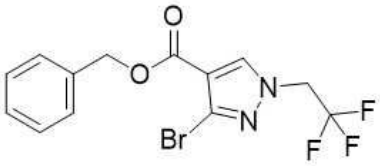


[0215]

[0216] 3-메틸-1-부탄올 (4 mL) 중의 에틸 3-브로모-1H-피라졸-4-카르복실레이트 (1.00 g, 4.57 mmol) 용액을 30 ℃로 가온한 다음 황산 (0.97 ml, 18.26 mmol.)을 천천히 추가했다. 반응을 30 ℃에서 30 분 동안 교반한 다음,

80 ℃로 1.5 시간 동안 가열하였다. 반응을 실온으로 냉각시키고, EtOAc (15 mL)로 희석하고 유기층을 분리하고, 물 (10 mL)로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 용매를 감압 하에 제거하여 조 에틸 3-브로모-1-*tert*-부틸피라졸-4-카르복실레이트를 무색 오일 (1.40 g)으로서 수득하였으며, 추가 정제없이 사용하였다. THF : MeOH (1 : 1, 20 ml) 중의 조 에틸 3-브로모-1-부틸피라졸-4-카르복실레이트 (1.40 g, 5.09 mmol) 및 LiOH (1 M aq, 10.18 ml, 10.18 mmol)의 용액은 55 ℃에서 1 시간 동안 가열하였다. 휘발성 물질을 감압 하에 제거하고, 잔류물을 1M HCl (aq.)으로 pH ≈ 2로 산성화시킨 다음, EtOAc (3 × 15 mL)로 추출했다. 합한 유기 추출물을 물 및 염수 (각각 15mL)으로 세척하고, 건조시키고, ($MgSO_4$) 감압 하에 농축시켜 백색 고체 (815 mg, 72%)를 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.59 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 1.51 (s, 9H). LRMS: 247.3/ 249.3 $[M+H]^+$.

[0217] 15a ***벤질 3-브로모-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피라졸-4-카르복실레이트***

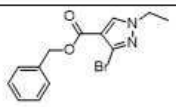
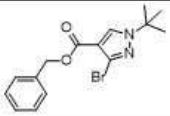
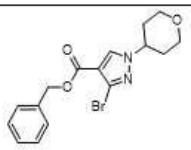
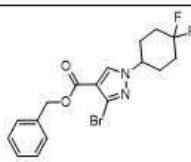
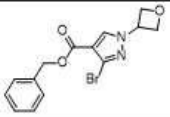


[0218]

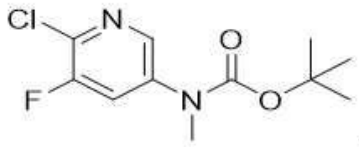
[0219] 1,8- 디아자바이시클로[5.4.0]운데크 -7- 엔(0.15 mL, 0.97 mmol)을 질소 대기 하에서 DMSO (3 mL)중 중간체 13D (204 mg, 0.75 mmol)의 용액에 첨가하고, 5 분 동안 실온에서 교반하였다. DMSO(3 mL)중의 벤질 브로마이드 (0.09 mL, 0.75 mmol)를 첨가하고, 반응을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 및 염수(각각 20mL)로 켄칭시키고 EtOAc (3 × 20 mL)로 추출하였다. 유기물을 염수(2 × 20 mL)로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 용매를 감압 하에 제거하였다. 정제 플래시 크로마토그래피 (60-100% EtOAc : 헵탄)로 백색 고체 (218 mg, 80%)를 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.59 (s, 1H), 7.48 - 7.32 (m, 5H), 5.28 (s, 2H), 5.21 (q, J = 8.9 Hz, 2H). LRMS: 363.3/ 365.3 $[M+H]^+$.

[0220] 하기 중간체 화합물을 중간체 15A에 대해 기재된 동일한 일반적인 과정에 의해 제조하였다.

[0221]

실시예	구조	명칭	^{1}H NMR δ (400 MHz)	LRMS *m/z*
15B		벤질 3-브로모-1-에틸피라졸-4-카르복실레이트	(DMSO-d_6) δ 8.47 (s, 1H), 7.58 – 7.24 (m, 5H), 5.27 (s, 2H), 4.16 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.36 (t, J = 7.3 Hz, 3H).	309.2 /311.2 $[M+H]^+$
15C		벤질 3-브로모-1-tert-부틸피라졸-4-카르복실레이트	(DMSO-d_6) δ 8.41 (s, 1H), 7.52 – 7.28 (m, 5H), 5.28 (s, 2H), 1.52 (s, 8H).	337.5 /339.5 $[M+H]^+$
15D		벤질 3-브로모-1-(옥산-4-일)피라졸-4-카르복실레이트	(DMSO-d_6) δ 8.50 (s, 1H), 7.53 – 7.22 (m, 5H), 5.27 (s, 2H), 4.56– 4.37 (m, 1H), 3.99 – 3.88 (m, 2H), 3.50 – 3.39 (m, 2H), 2.00 – 1.77 (m, 5H).	365.5 /367.5 $[M+H]^+$
15E		벤질 3-브로모-1-(4,4-디플루오로시클로헥실)피라졸-4-카르복실레이트	($CDCl_3$) δ 7.91 (s, 1H), 7.49 – 7.30 (m, 5H), 5.30 (s, 2H), 4.21 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 2.36 – 1.76 (m, 8H).	399.4/ 401.3 $[M+H]^+$
15F		벤질 3-브로모-1-(옥세탄-3-일) 피라졸-4-카르복실레이트	(DMSO-d_6) δ 8.57 (s, 1H), 7.52 – 7.29 (m, 5H), 5.60 (tt, J = 7.5, 6.2 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.94 – 4.78 (m, 4H)	337.5/ 339.5 $[M+H]^+$

[0222] 16A *tert-부틸 (6-클로로-5-플루오로피리딘-3-일) (메틸)카바메이트*



[0223]

[0224] 바이알을 5- 브로모-2-클로로-3-플루오로피리딘 (100 mg, 0.475 mmol), tert-부틸 메틸카바메이트 (75 mg, 0.572 mmol) 및 Cs_2CO_3 (217 mg, 0.665 mmol)으로 채우고1,4- 디옥산을 (2 mL) 첨가하고, 반응 혼합물을 질소로 탈기시켰다. $Pd_2(dba)_3$ (9 mg, 9.83 μmol) 및 Xantphos (22 mg, 0.038 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 배기시키고 질소 (× 3)로 퍼지하고 밤새 110 ℃에서 가열하였다. 물 (10 mL) 및 EtOAc (10 mL)를 첨가하고 상을 분리하였다. 수성 상을 EtOAc (2 × 10 mL)로 추출하고 합한 유기 추출물을 염수 (20 mL)로 세척하고, 건조 ($MgSO_4$)시키고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (0-20% EtOAc)/이소헥산)에 의해 정제하여 옅은 황색 검 (52 mg, 41%)을 수득하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ8.17 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 1.50 (s, 9H). LCMS (방법 A): 1.54분에서 m/z 261.1 $[M+H]^+$.

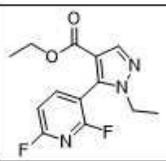
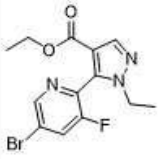
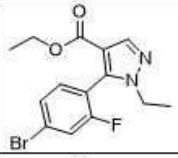
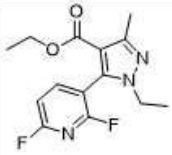
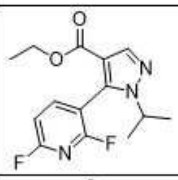
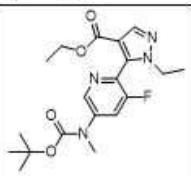
[0225] 17A *에틸 5-(3,5-디플루오로피리딘-2-일)-1-에틸피라졸-4-카르복실레이트*



[0226]

[0227] 무수 THF (5 mL) 중 중간체 1A (500 mg, 2.97 mmol)의 용액을 질소로 탈기시켰다. 용액을 -78 ℃로 냉각시키고 LDA (THF에서 2.0M; 1.8 mL, 3.60 mmol)를 첨가하고, -78 ℃에서 1 분 동안 교반한 다음 아연 (II) 클로라이드 (2-Me THF에서 2.0m; 1.8mL, 3.60 mmol) 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온하고 질소로 탈기시켰다. 2-브로모-3,5-디플루오로피리딘 (690 mg, 3.56 mmol) 및 $Pd(PPh_3)_4$ (172 mg, 0.15 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 배기시키고 질소로 퍼지한 다음, 밤새 질소 하에서 70 ℃에서 가열하였다. 1 M aq. HCl (50 mL) 및 EtOAc (50 mL)를 첨가하고 상을 분리하였다. 수성 상을 EtOAc (2 × 20 mL)로 추출하고, 합한 유기물을 염수 (100 mL)로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (0-40% MTBE/이소헥산)로 정제하여 옅은 황색 오일 (523 mg, 62%)을 수득하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ8.49 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.36 (td, *J* = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 4.18 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.10 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.39 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.20 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). LCMS (방법 A):1.23분에서 *m/z* 282.1 $[M+H]^+$.

[0228] 하기 중간체 화합물을 중간체 17A에 대해 기재된 동일한 일반적인 과정에 의해 제조하였다.

제조예	구조	명칭	^{1}H NMR δ (500 MHz, $CDCl_3$)	LCMS *m/z* 방법 A
17B		에틸 5-(2,6-디플루오로피리딘-3-일)-1-에틸피라졸-4-카르복실레이트	8.06 (s, 1H), 7.97 - 7.89 (m, 1H), 7.03 - 6.97 (m, 1H), 4.18 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.04 – 3.95 (m, 2H), 1.41 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.21 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).	1.30 분에서 282.1 $[M+H]^+$
17C		에틸 5-(4-브로모-2-플루오로페닐)-1-에틸-1H-피라졸-4-카르복실레이트	8.65 (dd, *J* = 1.9, 0.9 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.76 (dd, *J* = 8.1, 1.9 Hz, 1H), 4.20 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.13 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.40 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.22 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).	1.42 분에서 342.0 /344.0 $[M+H]^+$
17D		에틸 5-(4-브로모-2-플루오로페닐)-1-에틸피라졸-4-카르복실레이트	-	1.56 분에서 341.0 /343.0 $[M+H]^+$
17E		에틸 5-(2,6-디플루오로피리딘-3-일)-1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-4-카르복실레이트	-	1.36 분에서 296.2 $[M+H]^+$
17F		에틸 5-(2,6-디플루오로피리딘-3-일)-1-프로판-2-일피라졸-4-카르복실레이트	8.06 (s, 1H), 7.94 – 7.85 (m, 1H), 6.99 (dd, *J* = 8.1, 2.8 Hz, 1H), 4.16 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.51 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.42 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.20 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).	2.25 분에서 296.1 $[M+H]^+$
17G		에틸 5-(5-((tert 부톡시카르보닐)(메틸)아미노)-3-플루오로피리딘-2-일)-1-에틸-1H-피라졸-4-카르복실레이트	8.60 – 8.55 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.19 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.14 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 1.54 (s, 9H), 1.40 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.21 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).	1.56 분에서 393.6 $[M+H]^+$

[0229]

[0230] 18A *에틸 1-시클로프로필-5-(2,6-디플루오로피리딘-3-일)피라졸-4-카르복실레이트*



[0231]

[0232] 1,4-디옥산(7 mL) 중 중간체 5A (500 mg, 1.93 mmol), 2,6-디플루오로피리딘-3-보론산 (337 mg, 2.12 mmol), K_2CO_3 (2M 수성; 4.82 ml, 9.65 mmol)의 용액을 마이크로웨이브 바이알에서 15 분 동안 질소로 퍼지하였다. $Pd(PPh_3)_4$ (223 mg, 0.19 mmol)를 첨가하고, 밀봉된 바이알을 110 ℃에서 17 시간 동안 가열하였다. 그 반응물을 실온으로 냉각시키고, 15 분동안 질소로 퍼지하고, 추가 2,6-디플루오로피리딘-3-보론산 (61.3 mg, 0.39 mmol) 및 $Pd(PPh_3)_4$ (55.8 mg, 0.05 mmol)를 첨가하고 추가 4 시간 동안 110° C에서 가열하였다. 그 반응물을 실온으로 냉각시키고, 물 (20 mL)을 첨가하고, EtOAc (3 × 20 mL)으로 추출하였다. 합한 유기물을 염수 (20 mL)로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 용매를 감압 하에 제거하였다. 플래시 크로마토그래피 (10-35% EtOAc : 헵탄)에 의한 정제에 의해, ^{1}H NMR 에 의해 생성물의 디할로겐화 출발 물질에 대한 ~ 1 : 1 비율로서 황색 오

일 (206 mg, 18%)을 수득하였다. 이후 추가 정제없이 사용되었다. 중간체 18A: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.51 - 8.42 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.42 (ddd, J = 8.2, 2.5, 0.7 Hz, 1H), 4.08 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.58 (tt, J = 7.4, 3.8 Hz, 1H), 1.13 - 1.04 (m, 5H), 1.04 - 0.92 (m, 4H), 0.92 - 0.83 (m, 2H). LRMS m/z: 294.1 $[M+H]^+$. 부산물 : 에틸 1-시클로프로필-1H-피라졸-4-카르복실레이트 : ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.37 (s, 1H), 7.81 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 4.20 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.80 (tt, J = 7.5, 3.9 Hz, 1H), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.13 - 0.82 (m, 4H). LRMS m/z: 181.1 $[M+H]^+$.

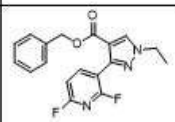
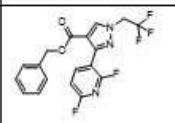
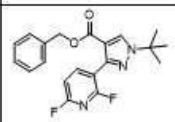
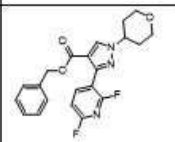
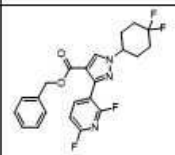
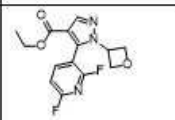
[0233] 19A *벤질 3-(2,6-디플루오로피리딘-3-일)-1-(옥세탄-3-일)피라졸-4-카르복실레이트*



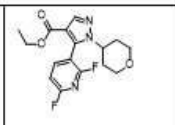
[0234]

[0235] 2,6-디플루오로피리딘-3-보론산 (413 mg, 2.60 mmol), 중간체 15F (585 mg, 1.74 mmol) 및 XPhos Pd G2 (7.5 mol%; 102 mg, 0.130 mmol)로 채워진 마이크로웨이브 바이알을 배기시키고 N_2 (3×)로 채웠다. 모두 15분 이상 동안 N_2로 탈기시킨 THF (10 mL) 및 K_3PO_4 (2M aq; 1.74 mL, 3.47 mmol)를 첨가하고, 바이알을 80 ℃에서 30 분 동안 MWI로 가열하였다. 휘발성 물질을 감압 하에 제거하고, 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (20 내지 45% EtOAc : 헵탄)에 의해 정제하여 황색 오일 (520 mg, 81%)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.68 (s, 1H), 8.28 (q, J = 8.5 Hz, 1H), 7.39 - 7.21 (m, 6H), 5.73 - 5.61 (m, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.96 - 4.90 (m, 4H). LRMS m/z: $[M+H]^+$ 372.5.

[0236] 하기 중간체 화합물을 유사한 과정을 사용하여 제조하였다.

제조예	구조	명칭	^{1}H NMR δ (400 MHz)	LRMS *m/z*	촉매 로딩/반응시간/온도
19B		벤질 3-(2,6-디플루오로피리딘-3-일)-1-에틸피라졸-4-카르복실레이트	(DMSO-d_6) δ 8.57 (s, 1H), 8.22 (dt, J = 9.3, 8.0 Hz, 1H), 7.39 – 7.26 (m, 5H), 7.22 (ddd, J = 8.1, 2.5, 0.6 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.24 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.43 (t, J = 7.3 Hz, 3H).	341.1 $[M+H]^+$	5 mol% / 2×15 분 / 70 °C
19C		벤질 3-(2,6-디플루오로피리딘-3-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피라졸-4-카르복실	($CDCl_3$) δ 8.15 (s, 1H), 8.00 (dt, J = 8.9, 7.8 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 5.1, 2.0 Hz, 3H), 7.28 (d, J = 3.4 Hz, 2H), 6.84 (dd, J = 8.1, 2.8 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.76 (q, J = 8.2 Hz, 2H).	398.4 $[M+H]^+$	5 mol% / 30 분 / 80 °C
19D		벤질 1-*tert*-부틸-3-(2,6-디플루오로피리딘-3-일)피라졸-4-카르복실레이트	(DMSO-d_6) δ 8.52 (s, 1H), 8.20 (dt, J = 9.4, 8.0 Hz, 1H), 7.40 – 7.24 (m, 5H), 7.24 – 7.16 (m, 1H), 5.16 (s, 2H), 1.58 (s, 9H).	372.4 $[M+H]^+$	5 mol% / 20 분 / 80 °C
19E		벤질 3-(2,6-디플루오로피리딘-3-일)-1-(옥산-4-일)피라졸-4-카르복실레이트	(DMSO-d_6) δ 8.60 (s, 1H), 8.21 (dt, J = 9.3, 8.0 Hz, 1H), 7.42 – 7.16 (m, 6H), 5.17 (s, 2H), 4.61 – 4.45 (m, 1H), 4.05 – 3.91 (m, 2H), 3.51 – 3.37 (m, 2H), 2.01 (td, J = 10.7, 9.4, 3.9 Hz, 4H).	400.3 $[M+H]^+$	7.5 mol% / 30 분 / 80 °C
19F		벤질 1-(4,4-디플루오로시클로헥실)-3-(2,6-디플루오로피리딘-3-일)피라졸-4-카르복실레이트	(DMSO-d_6) δ 8.61 (s, 1H), 8.31 – 8.16 (m, 1H), 7.38 – 7.17 (m, 6H), 5.16 (s, 2H), 4.53 (s, 1H), 2.24 – 1.84 (m, 8H).	434.6 $[M+H]^+$	5 mol% / 30 분 / 80 °C
19G		에틸 5-(2,6-디플루오로피리딘-3-일)-1-(옥세탄-3-일)피라졸-4-카르복실레이트	($CDCl_3$) δ 8.18 (s, 1H), 7.96 (ddd, J = 9.0, 8.2, 7.5 Hz, 1H), 7.01 (ddd, J = 8.2, 2.9, 0.7 Hz, 1H), 5.20 – 4.96 (m, 4H), 4.86 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 4.20 (qd, J = 7.1, 0.9 Hz, 2H), 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 3H)	310.8 $[M+H]^+$	7.5 mol% / 30 분 / 80 °C

[0237]

19H		에틸 5-(2,6-디플루오로피리딘-3-일)-1-(옥산-4-일)피라졸-4-카르복실레이트	(DMSO-d_6) δ 8.43 – 8.28 (m, 1H), 8.10 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 7.46 – 7.35 (m, 1H), 4.25 – 4.18 (m, 1H), 4.12 – 3.79 (m, 5H), 2.14 – 1.81 (m, 4H), 1.67 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.07 (t, J = 7.1 Hz, 3H).	338.7 $[M+H]^+$	7.5 mol% / 30 분 / 80 °C

[0238]

[0239] 20A *에틸 1-에틸-5-(2-플루오로-6-(메틸아미노)피리딘-3-일)-1H-피라졸-4-카르복실레이트*



[0240]

[0241] NEt_3 (40 μL, 0.287 mmol) 및 메틸아민 (THF에서 2.0M; 72 μL, 0.144 mmol)을 THF (1 mL) 중 중간체 17B

(40.5 mg, 0.144 mmol)의 용액에 첨가하고 밤새 실온에서 교반하였다. 추가 메틸아민 (THF중 2.0M; 72 μL, 0.144 mmol)을 첨가하고, 반응을 실온에서 밤새 교반 하였다. 물 (10 mL) 및 EtOAc (10 mL)를 첨가하고, 상을 분리하고, 수성 상을 EtOAc (2 × 5 mL)로 추출하였다. 합한 유기물을 염수 (10 mL)로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 용매를 감압 하에 제거하였다. 플래시 크로마토그래피 (0-50% EtOAc/이소헥산)에 의한 정제로 무색 검 (18 mg, 42%)을 수득하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.01 (s, 1H), 7.50 (dd, *J* = 9.5, 8.3 Hz, 1H), 6.34 (dd, *J* = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 4.85 - 4.81 (m, 1H), 4.19 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.04 - 4.00 (m, 2H), 2.99 (d, *J* = 5.1 Hz, 3H), 1.40 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). LCMS (방법 A): 1.19분에서 *m/z* 293.2 $[M+H]^+$.

[0242] 21A *에틸 1-에틸-5-(6-(에틸아미노)-2-플루오로피리딘-3-일)-1H-피라졸-4-카르복실레이트*

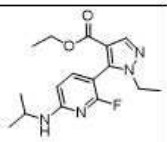
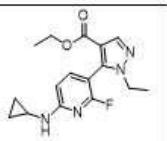
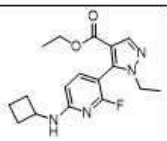


[0243]

[0244] DIPEA (130 μL, 0.744 mmol) 및 에틸 아민 (물에서 68%, 38 μL, 0.466 mmol)을 THF (1 mL) 중 중간체 17B (100 mg, 0.356 mmol)의 용액에 첨가하고, 그 반응물을 밤새 60° C으로 가열하였다. 그 반응 혼합물을 CH_2Cl_2 (10 mL) 및 물 (10 mL)으로 희석하고, 상 분리기를 통과시키고 감압 하에 건조시켰다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피 (0-50% EtOAc/이소헥산)에 의해 정제하여 무색 검 (57 mg, 48%)을 수득하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.03 (s, 1H), 7.52 (dd, *J* = 9.3, 8.3 Hz, 1H), 6.36 (dd, *J* = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.20 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.11 - 3.98 (m, 2H), 3.38 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.46 - 1.37 (m, 3H), 1.31 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). LCMS (방법 A) : 1.31 분에서 *m/z* 307.1 [M+ H]+.

[0245] 하기 중간체 화합물을 중간체 21A에 사용하는 것과 유사한 과정을 사용하여 제조하였다.

[0246]

제조예	구조	명칭	^{1}H NMR δ (500 MHz, $CDCl_3$)	LCMS *m/z* 방법 A	아민 eq./ 온도 (°C)
21B		에틸 1-에틸-5-(2-플루오로-6-(이소프로필아미노)피리딘-3-일)-1H-피라졸-4-카르복실레이트	8.02 (s, 1H), 7.50 (dd, *J* = 10.1, 8.3 Hz, 1H), 6.35 - 6.28 (m, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.20 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.06 -4.02 (m, 2H), 4.00 - 3.91 (m, 1H), 1.45 - 1.38 (m, 3H), 1.33 -1.27 (m, 6H), 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).	1.44 분에서 321.2 $[M+H]^+$	9.8 eq. 50 °C
21C		에틸 5-(6-(시클로프로필아미노)-2-플루오로피리딘-3-일)-1-에틸-1H-피라졸-4-카르복실레이트	δ 8.05 – 8.01 (m, 1H), 7.60 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.75 – 6.70 (m, 1H), 4.20 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.07 – 4.01 (m, 2H), 2.63 -2.56 (m, 1H), 1.46 – 1.37 (m, 3H), 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.96 - 0.86 (m, 2H), 0.67 – 0.60 (m, 2H).	1.34 분에서 319.2 $[M+H]^+$	10 eq. 60 °C
21D		에틸 5-(6-(시클로부틸아미노)-2-플루오로피리딘-3-일)-1-에틸-1H-피라졸-4-카르복실레이트	-	1.48 분에서 333.5 $[M+H]^+$	3 eq. 50 °C

[0247] 22A *에틸 1-시클로프로필-5-[6-(에틸아미노)-2-플루오로피리딘-3-일]피라졸-4-카르복실레이트*



[0248]

[0249] THF (0.49 mL) 중의 조 중간체 18A (50 mg, 0.170 mmol), 에틸아민 (MeOH에서 2M; 34 μl, 0.511 mmol) 및 NEt_3 (95 μL, 0.682 mmol)의 용액을 질소 하의 밀봉된 바이알에서 18.5 시간 동안 50 ℃에서 가열하였다. 추가 에틸아민 (MeOH에서 2M; 34 μL, 0.511 mmol)을 첨가하고 반응을 50 ℃에서 4 시간 동안 가열하였다. 휘발성 물질을 감압 하에 제거하고, 플래시 크로마토그래피 (10-30% EtOAc/헵탄)에 의해 잔류물을 정제하여 무색 오일 (32.0 mg, 59%)을 수득하였다. TLC R_f 0.56 (헵탄/EtOAc 1:1). LRMS *m/z*: 294.1 $[M+H]^+$.

[0250] 23A *에틸 1-시클로프로필-5-[6-(시클로프로필아미노)-2-플루오로피리딘-3-일]피라졸-4-카르복실레이트*



[0251]

[0252] 시클로프로필아민 (71 μL, 1.02 mmol)을 사용하고, 60 ℃에서 19 시간 동안 가열하여, 중간체 22A에 대해 기재된 것과 유사한 과정에 의해 제조하였다. TLC R_f 0.45 (헵탄/EtOAc 1:1). LRMS *m/z*: 331.3 $[M+H]^+$.

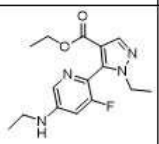
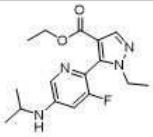
[0253] 24A *에틸 5-[5-(시클로프로필아미노)-3-플루오로피리딘-2-일]-1-에틸피라졸-4-카르복실레이트*



[0254]

[0255] 시클로프로필아민 (500 μL, 7.21 mmol)을 DMSO (1 mL) 중에 중간체 17A (200 mg, 0.711 mmol) 및 DIPEA (150 μL, 0.861 mmol)의 용액에 첨가하고 140 ℃에서 3 시간 동안 MWI로 가열하였다. 물 (20 mL) 및 EtOAc (20 mL)를 첨가하고, 상을 분리하고 수성 상을 EtOAc (2 × 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기물을 물 및 함수로 세척하고 (각각 20mL), 건조시키고 ($MgSO_4$), 용매를 감압 하에 증발시켰다. 플래시 크로마토그래피 (10-60% EtOAc/이소헥산)에 의한 정제로 무색 오일 (215 mg, 94%)을 수득하였다. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ8.04 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 6.99 - 6.92 (m, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.19 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.13 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.51 (s, 1H), 1.64 (s, 1H), 1.39 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.22 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.90 - 0.82 (m, 2H), 0.65 - 0.59 (m, 2H). LCMS (방법 A) 1.30분에서 *m/z* 319.2 $[M+H]^+$.

[0256] 하기 중간체 화합물을 중간체 24A에 사용된 것과 유사한 과정에 의해 제조하였다.

제조예	구조	명칭	^{1}H NMR δ (500 MHz, $CDCl_3$)	LCMS *m/z* 방법 A	아민 eq./ 반응 시간
24B		에틸 1-에틸-5-[5-(에틸아미노)-3-플루오로피리딘-2-일]피라졸-4-카르복실레이트	7.98 (s, 1H), 7.95 – 7.91 (m, 1H), 6.65 (dd, *J* = 11.4, 2.4 Hz, 1H), 4.18 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.11 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 4.09 – 4.06 (m, 1H), 3.26 – 3.17 (m, 2H), 1.37 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.32 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.21 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).	1.24 분에서 307.1 $[M+H]^+$	10 eq., 1 시간
24C		에틸 1-에틸-5-[3-플루오로-5-(프로판-2-일아미노)피리딘-2-일]피라졸-4-카르복실레이트	8.00 (s, 1H), 7.94 – 7.90 (m, 1H), 6.65 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.19 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.13 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.65 (p, *J* = 6.3 Hz, 1H), 1.59 – 1.54 (m, 1H), 1.39 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.32 – 1.27 (m, 6H), 1.22 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).	1.34 분에서 321.2 $[M+H]^+$	6.5 eq., 3 시간

[0257]

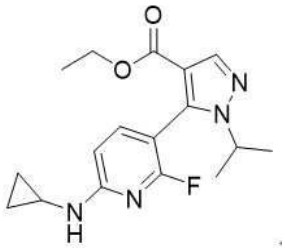
[0258] **25A** ***에틸 1-에틸-5-[2-플루오로-6-[(1-메틸시클로프로필)아미노]피리딘-3-일]피라졸-4-카르복실레이트***



[0259]

[0260] 중간체 17B (100 mg, 0.338 mmol), 1- 메틸시클로프로판-1-아민 히드로클로라이드 (182 mg, 1.69 mmol) 및 DIPEA (350 μL, 2.01 mmol)를 이용하고, MWI에 의해 120 ℃에서 1 시간 동안 가열하여, 중간체 24A에 대해 기재된 것과 유사한 과정에 의해 제조하였다. 유사한 작업 후, RP 플래시 C18 (25-75% MeCN/물 0.1% 포름 산) 상에서 플래시 크로마토그래피에 의한 정제로 옅은 황색 검 (70 mg, 62%)을 수득하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ8.02 (s, 1H), 7.55 (dd, *J* = 9.5, 8.2 Hz, 1H), 6.65 (dd, *J* = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 4.19 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.08 - 3.96 (m, 2H), 1.44 (s, 3H), 1.41 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.88 - 0.85 (m, 2H), 0.78 - 0.75 (m, 2H). LCMS (방법 A): 1.44분에서 *m/z* 333.2 $[M+H]^+$.

[0261] **26A** ***에틸 5-[6-(시클로프로필아미노)-2-플루오로피리딘-3-일]-1-프로판-2-일피라졸-4-카르복실레이트***



[0262]

[0263] DMSO (1 mL) 중 중간체 17F (100 mg, 0.339 mmol) 및 시클로프로필아민 (117 μL, 1.693 mmol) 의 용액을 50 ℃에서 16 시간 동안 가열하였다. 중간체 24A에 대해 기재된 것과 유사한 작업 및 정제로 무색 오일 (100 mg, 82%)을 수득하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ8.02 (s, 1H), 7.57 - 7.50 (m, 1H), 6.68 (dd, *J* = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.33 -4.24 (m, 1H), , 4.17 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.61 - 2.53 (m, 1H), 1.49 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.39 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.21 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.87 - 0.80 (m, 2H), 0.64 - 0.59 (m, 2H). LCMS (방법 A) 1.35분에서 *m/z* 333 $[M+H]^+$.

[0264] **27A** ***에틸 1-에틸-5-[2-플루오로-4-(프로판-2-일아미노)페닐]피라졸-4-카르복실레이트***

[0265] 

[0266] 중간체 17D (100 mg, 0.29 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (13 mg, 0.010 mmol), BINAP (18 mg, 0.030 mmol), 포타슘 tert-부톡사이드 (43 mg, 0.38 mmol) 및 이소프로필아민(29 μL, 0.35 mmol)으로 채운 마이크로웨이브 바이알를 배기시키고 N_2로 퍼지한 다음, DMSO (1 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소로 탈기시킨 다음, 110 ℃에서 1시간 동안 가열하였다. 물 (20 mL) 및 EtOAc (10 mL)를 첨가하고, 상을 분리하고, 수성 상을 EtOAc (2 × 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물, 염수 (각각 20mL)로 세척하고, 건조시키고($MgSO_4$), 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (0-50% EtOAc/이소헥산)로 정제하여 무색 검 (22.0 mg, 23%)을 수득하였다. LCMS (방법 A) 1.52분에서 *m/z* 320.2 $[M+H]^+$.

[0267] **28A** ***에틸 1-에틸-5-(6-(에틸아미노)-2-플루오로피리딘-3-일)-3-메틸-1H-피라졸-4-카르복실레이트***

[0268] 

[0269] THF (1 mL) 중의 중간체 17E (100 mg, 0.254 mmol), DIPEA (0.1 mL, 0.573 mmol), 및 수중 68% 에틸아민(0.4 mL, 4.9 mmol)를 사용하여, 중간체 21A에 대한 유사한 과정에 의해 제조하였다. 반응은 50 ℃에서 2 시간 동안 수행되었다. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.49 - 7.39 (m, 1H), 6.34 - 6.28 (m, 1H), 4.15 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.99 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.42 - 3.33 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.38 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.17 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). LCMS (방법 A) 1.36분에서 *m/z* 321.2 $[M+H]^+$.

[0270] **29A** **에틸 5-(5-((*tert*-부톡시카르보닐)(에틸)아미노)-3-플루오로피리딘-2-일)-1-에틸-1H-피라졸-4-카르복실레이트**

[0271] 

[0272] 바이알을 중간체 17C (130 mg, 0.380 mmol), *tert*-부틸 에틸카바메이트 (56 mg, 0.386 mmol) 및 $CsCO_3$ (173 mg, 0.532 mmol)로 채웠다. 1,4- 디옥산 (2 mL)을 첨가하고 반응 혼합물을 질소로 탈기시켰다. $Pd_2(dba)_3$ (7mg, 7.64 μmol) 및 Xantphos (11 mg, 0.019 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 배기시키고 질소 (3x)로 정제한 다음, 밤새 110 ℃에서 가열하였다. 물 (20 mL), 염수 (10 mL) 및 EtOAc (20 mL)를 첨가하고, 분리하고, 수성 상을 EtOAc (2 × 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수(20 mL)로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 용매

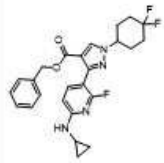
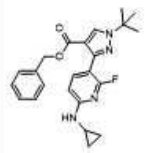
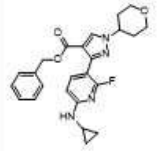
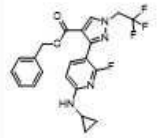
를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (0-50% EtOAc/이소헥산)에 의해 정제하여 옅은 황색 검 (144 mg, 88%)을 수득하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.55-8.50 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.59 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 4.19 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.14 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.81 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.39 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.20 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). LCMS (방법 A): 1.63 분에서 *m/z* 407.2 $[M+H]^+$.

[0273] **30A** ***벤질 3-[6-(시클로프로필아미노)-2-플루오로피리딘-3-일]-1-에틸피라졸-4-카르복실레이트***

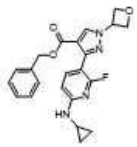
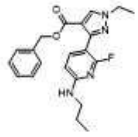
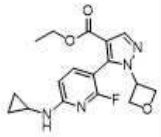
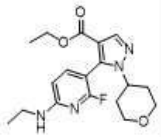
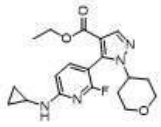
[0274] 

[0275] 시클로프로필아민 (0.2 mL, 2.91 mmol) 및 DIPEA (0.2 mL, 1.17 mmol)는 DMSO (3 mL) 중 중간체 19B (200 mg, 0.58 mmol)의 용액에 첨가하고 반응을 120 ℃에서 30분 동안 MWI에 의해 가열하였다. 물 (40 mL) 및 염수 (40 mL)을 첨가하고 혼합물을 EtOAc (3 × 40 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (2 × 40 mL)로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 용매를 감압 하에 제거하였다. 플래시 크로마토그래피 (1 : 9 내지 3 : 7 EtOAc : 헵탄)에 의한 정제로 제 1 용리성 위치이성질체로서의 벤질 3-[2-(시클로프로필아미노)-6-플루오로피리딘-3-일]-1-에틸피라졸-4-카르복실레이트 (무색 오일, 90 mg, 41%)를 수득하고, 그런 다음 제 2 용리성 위치이성질체 (흰색 오일, 95 mg, 43%)로서 중간체 30A를 수득하였다. 벤질 3-[2-(시클로프로필아미노)-6-플루오로피리딘-3-일]-1-에틸피라졸-4-카르복실레이트: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.43 (s, 1H), 7.60 (dd, *J* = 9.9, 8.2 Hz, 1H), 7.40 - 7.23 (m, 5H), 6.48 (dd, *J* = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.19 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.41 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 0.73 (td, *J* = 6.8, 4.6 Hz, 2H), 0.58 - 0.37 (m, 2H). LRMS *m/z*: 381.4 $[M+H]^+$. 중간체 30A: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.51 (s, 1H), 7.81 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.45 - 7.25 (m, 5H), 7.02 (s, 1H), 6.24 (dd, *J* = 8.0, 2.9 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.21 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.41 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 0.67 (td, *J* = 6.9, 4.7 Hz, 2H), 0.43 - 0.35 (m, 2H). LRMS *m/z*: 381.3 $[M+H]^+$.

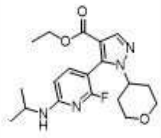
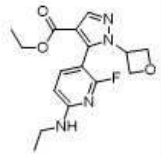
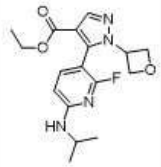
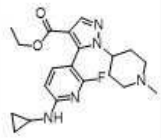
[0276] 하기의 중간체 화합물을 중간체 30A의 제조에 사용된 것과 유사한 과정에 의해, 지시된 반응 시간 및/또는 온도는 변경하여, 제조하였다. 중간체 30N, 30O, 30P을 통상적인 가열에 의해 제조하였다.

제조예	구조	명칭	^{1}H NMR δ (DMSO-d_6)	LRMS *m/z* TLC R_f	반응시간/ 온도(°C)
30B		벤질 3-[6-(시클로프로필아미노)-2-플루오로피리딘-3-일]-1-(4,4-디플루오로시클로헥실)피라졸-4-카르복실레이트	(400 MHz) 8.47 (s, 1H), 7.60 (dd, *J* = 9.9, 8.2 Hz, 1H), 7.41 – 7.24 (m, 5H), 6.48 (dd, *J* = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.47 (s, 1H), 2.20 – 1.87 (m, 7H), 0.73 (td, *J* = 6.8, 4.6 Hz, 2H), 0.52 – 0.37 (m, 2H)	471.4 $[M+H]^+$	30 분 130 °C
30C		벤질 1-tert-부틸-3-[6-(시클로프로필아미노)-2-플루오로피리딘-3-일]피라졸-4-카르복실레이트	(400 MHz) 8.37 (s, 1H), 7.59 (dd, *J* = 9.9, 8.2 Hz, 1H), 7.42 – 7.24 (m, 6H), 6.48 (dd, *J* = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 1.56 (s, 9H), 0.73 (td, *J* = 6.8, 4.6 Hz, 2H), 0.54 – 0.36 (m, 2H)	409.3 $[M+H]^+$	30 분 130 °C
30D		벤질 3-[6-(시클로프로필아미노)-2-플루오로피리딘-3-일]-1-(옥산-4-일)피라졸-4-카르복실레이트	(400 MHz) 8.46 (s, 1H), 7.60 (dd, *J* = 10.0, 8.2 Hz, 1H), 7.44 – 7.22 (m, 6H), 6.48 (dd, *J* = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.56 – 4.39 (m, 1H), 4.04 – 3.88 (m, 2H), 3.55 – 3.39 (m, 2H), 2.04 – 1.92 (m, 4H), 0.79 – 0.64 (m, 2H), 0.51 – 0.33 (m, 2H)	437.5 $[M+H]^+$	30 분 130 °C
30E		벤질 3-[6-(시클로프로필아미노)-2-플루오로피리딘-3-일]-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피라졸-4-카르복실레이트	-	435.4 $[M+H]^+$; TLC (1:1 헵탄:EtOAc) R_f = 0.49.	30 분 130 °C

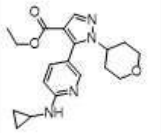
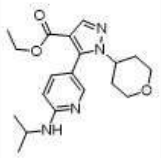
[0277]

30F		벤질 3-[6-(시클로프로필아미노)-2-플루오로피리딘-3-일]-1-(옥세탄-3-일)피라졸-4-카르복실레이트	(400 MHz) 8.55 (s, 1H), 7.66 (dd, *J* = 9.9, 8.2 Hz, 1H), 7.43 – 7.25 (m, 6H), 6.50 (dd, *J* = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 5.64 (tt, *J* = 7.5, 6.3 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 5.00 – 4.83 (m, 4H), 0.73 (td, *J* = 6.8, 4.6 Hz, 2H), 0.55 – 0.37 (m, 2H).	409.7 $[M+H]^+$	30 분 130 °C
30G		벤질 1-에틸-3-[2-플루오로-6-(프로필아미노)피리딘-3-일]피라졸-4-카르복실레이트	(400 MHz) 8.41 (s, 1H), 7.50 (dd, *J* = 10.0, 8.2 Hz, 1H), 7.38 – 7.26 (m, 5H), 7.10 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 6.36 (dd, *J* = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.18 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.17 (td, *J* = 7.0, 5.6 Hz, 2H), 1.62 – 1.47 (m, 2H), 1.40 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 0.93 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).	383.6 $[M+H]^+$	40 분 120 °C
30H		에틸 5-[6-(시클로프로필아미노)-2-플루오로피리딘-3-일]-1-(옥세탄-3-일)피라졸-4-카르복실레이트	-	375.5 $[M+H]^+$; TLC (1:1 헵탄:EtOAc) R_f = 0.44.	30 분 100 °C
30I		에틸 5-[6-(에틸아미노)-2-플루오로피리딘-3-일]-1-(옥산-4-일)피라졸-4-카르복실레이트	-	363.0 $[M+H]^+$; TLC (1:1 헵탄:EtOAc) R_f = 0.53.	15 분 100 °C
30J		에틸 5-[6-(시클로프로필아미노)-2-플루오로피리딘-3-일]-1-(옥산-4-일)피라졸-	-	375.5 $[M+H]^+$; TLC (1:1 헵탄:EtOAc) R_f = 0.44.	30 분 100 °C

[0278]

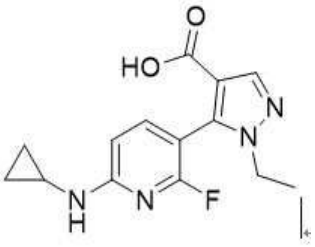
		4-카르복실레이트			
30K		에틸 5-[2-플루오로-6-(프로판-2-일아미노)피리딘-3-일]-1-(옥산-4-일)피라졸-4-카르복실레이트	-	377.8 $[M+H]^+$; TLC (1:1 헵탄:EtOAc) R_f = 0.55.	30 분 110 °C
30L		에틸 5-[6-(에틸아미노)-2-플루오로피리딘-3-일]-1-(옥세탄-3-일)피라졸-4-카르복실레이트	(700 MHz) 8.10 (s, 1H), 7.50 – 7.33 (m, 2H), 6.43 (dd, *J* = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 5.33 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.08 – 4.75 (m, 4H), 4.09 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.21 – 1.07 (m, 5H).	334.8 $[M+H]^+$	30 분 100 °C
30M		에틸 5-[2-플루오로-6-(프로판-2-일아미노)피리딘-3-일]-1-(옥세탄-3-일)피라졸-4-카르복실레이트	(700 MHz) δ 8.10 (s, 1H), 7.45 – 7.22 (m, 2H), 6.41 (dd, *J* = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 5.36 – 5.30 (m, 1H), 5.06 – 4.72 (m, 4H), 4.19 – 4.13 (m, 1H), 4.09 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.19 – 1.11 (m, 9H).	349.3 $[M+H]^+$	30 분 100 °C
30N		에틸 5-[6-(시클로프로필아미노)-2-플루오로피리딘-3-일]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)피라졸-4-카르복실레이트	(400 MHz) δ 7.97 (s, 1H), 7.66 – 7.47 (m, 2H), 6.57 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.12 – 3.99 (m, 2H), 3.89 – 3.76 (m, 1H), 2.81 (d, *J* = 11.5 Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.11 – 1.99 (m, 2H), 1.94 – 1.81 (m, 2H), 1.81 – 1.73 (m, 1H), 1.73 – 1.57 (m, 1H), 1.10 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.80 – 0.66 (m, 2H), 0.53 – 0.38 (m, 2H)	388.3 $[M+H]^+$	1 시간 100 °C

[0279]

30O		에틸 5-[6-(시클로프로필아미노)피리딘-3-일]-1-(옥산-4-일)피라졸-4-카르복실레이트	(600 MHz) δ 8.00 (dd, *J* = 2.5, 0.8 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.49 (dd, *J* = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.25 – 4.16 (m, 1H), 4.07 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.94 – 3.84 (m, 2H), 3.35 – 3.32 (m, 2H), 2.61 – 2.54 (m, 1H), 2.14 – 2.03 (m, 2H), 1.81 – 1.70 (m, 2H), 1.12 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.77 – 0.69 (m, 2H), 0.49 – 0.42 (m, 2H).	357.1 $[M+H]^+$	18 시간 100 °C
30P		에틸 1-(옥산-4-일)-5-[6-(프로판-2-일아미노)피리딘-3-일]피라졸-4-카르복실레이트	(600 MHz) δ 7.95 – 7.89 (m, 2H), 7.33 (dd, *J* = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.49 (dd, *J* = 8.8, 0.8 Hz, 1H), 4.22 – 4.12 (m, 1H), 4.09 – 3.96 (m, 3H), 3.90 – 3.82 (m, 2H), 2.10 – 1.99 (m, 2H), 1.76 – 1.69 (m, 2H), 1.14 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H), 1.08 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)	359.2 $[M+H]^+$	18 시간 100 °C

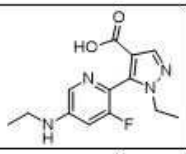
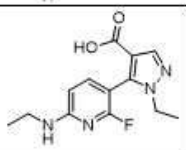
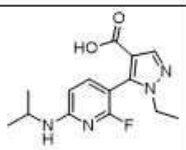
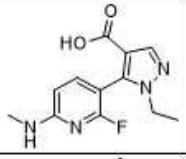
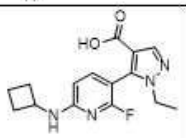
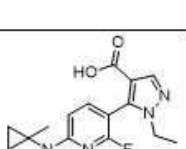
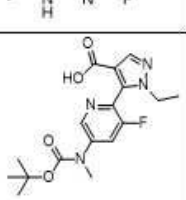
[0280]

[0281] 31A *5-(6-(시클로프로필아미노)-2-플루오로피리딘-3-일)-1-에틸-1H-피라졸-4-카르복실 산*

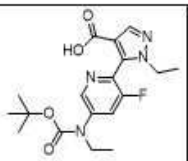
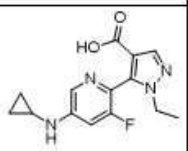
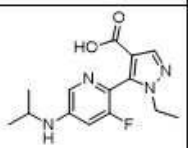
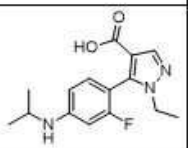
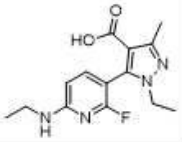
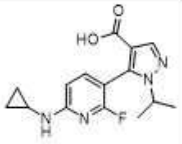
[0282] 

[0283] 1 : 1 : 1 MeOH : THF : 물 (3 mL) 중에 중간체 21C (231 mg, 0.730 mmol)의 용액에 LiOH (140 mg, 5.850 mmol)를 첨가하였다. 그 반응 혼합물을 50 ℃로 가열하고 2 시간 동안 교반하였다. HCl (1M aq, 5 mL) 및 CH_2Cl_2 (10 mL)를 첨가하고, 상을 분리하고, 수성 상을 10% IPA/$CHCl_3$ (5 × 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수 (20 mL)로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 용매를 감압 하에 제거하여 옅은 황색 고체 (195 mg, 93%)를 수득하였다. LCMS (방법 A) 1.03분에서 *m/z* 291.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.10 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.63 - 7.56 (m, 1H), 7.54 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.56 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.95 - 3.90 (m, 2H), 2.59 - 2.54 (m, 1H), 1.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.78 - 0.71 (m, 2H), 0.51 - 0.45 (m, 2H).

[0284] 하기 중간체 화합물을 동일한 일반적인 과정에 의해 제조하였다.

제조예	구조	명칭	^{1}H NMR δ (500 MHz, DMSO-d_6)	LCMS *m/z*
31B		1-에틸-5-[5-(에틸아미노)-3-플루오로피리딘-2-일]피라졸-4-카르복실 산	δ 7.94 – 7.90 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 6.84 (dd, *J* = 12.6, 2.3 Hz, 1H), 6.80 – 6.42 (m, 1H), 4.00 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.13 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.23 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.19 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)	방법 A 0.95 분에서 279.1 [M+H]$^+$
31C		1-에틸-5-(6-(에틸아미노)-2-플루오로피리딘-3-일)-1H-피라졸-4-카르복실 산	δ 12.06 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 1H), 7.33 - 7.28 (m, 1H), 6.42 (dd, *J* = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 3.91 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.30 - 3.21 (m, 2H), 1.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.15 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).	방법 A 1.01 분에서 279.2 [M+H]$^+$
31D		1-에틸-5-(2-플루오로-6-(이소프로필아미노) 피리딘-3-일)-1H-피라졸-4-카르복실 산	δ 12.07 (s, 1H), 7.89(s, 1H), 7.46 (dd, *J* = 10.0, 8.3 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.41 (dd, *J* = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 3.98 - 3.89 (m, 3H), 1.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.17 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H).	방법 A 1.13 분에서 293.1 [M+H]$^+$
31E		1-에틸-5-(2-플루오로-6-(메틸아미노)피리딘-3-일)-1H-피라졸-4-카르복실 산	12.09 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.53 - 7.46 (m, 1H), 7.30 -7.25 (m, 1H), 6.43 (dd, *J* = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 3.96 - 3.87 (m, 2H), 2.79 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 1.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).	방법 A 0.88 분에서 *m/z* 265.1 [M+H]$^+$
31F		5-(6-(사이클로부틸아미노)-2-플루오로피리딘-3-일)-1-에틸-1H-피라졸-4-카르복실 산	12.09 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.54 - 7.45 (m, 1H), 6.38 (dd, *J* = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 4.22 (br s, 1H), 3.96 - 3.84 (m, 2H), 2.33 - 2.25 (m, 2H), 1.98 -1.86 (m, 2H), 1.75 - 1.61 (m, 2H), 1.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).	방법 A 1.18 분에서 305.1 [M+H]$^+$
31G		1-에틸-5-[2-플루오로-6-[(1-메틸시클로프로필)아미노]피리딘-3-일]피라졸-4-카르복실 산	12.10 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.62 – 7.55 (m, 2H), 6.55 – 6.50 (m, 1H), 3.92 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.35 (s, 3H), 1.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.74 – 0.65 (m, 4H).	방법 A 1.14 분에서 305.1 [M+H]$^+$
31H		5-(5-((*tert*-부톡시카보닐)(메틸)아미노)-3-플루오로피리딘-2-일)-1-에틸-1H-피라졸-4-카르복실 산	12.32 (s, 1H), 8.66 - 8.62 (m, 1H), 7.99 - 7.92 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 4.03 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).	방법 A 1.25 분에서 365.1 [M+H]$^+$

[0285]

31I		5-(5-((*tert*-부톡시카보닐)(에틸)아미노)-3-플루오로피리딘-2-일)-1-에틸-1H-피라졸-4-카르복실 산	12.33 (s, 1H), 8.56 (dd, *J* = 2.1, 1.1 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.95 - 7.91 (m, 1H), 4.03 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.76 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.16 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).	방법 A 1.33 분에서 379.2 $[M+H]^+$
31J		5-[5-(시클로프로필아미노)-3-플루오로피리딘-2-일]-1-에틸피라졸-4-카르복실 산	8.01 – 7.96 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.96 (dd, *J* = 12.2, 2.2 Hz, 1H), 4.00 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.49 – 2.41 (m, 1H), 1.24 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.81 – 0.74 (m, 2H), 0.49 – 0.43 (m, 2H).	방법 A 1.01 분에서 291.1 $[M+H]^+$
31K		1-에틸-5-[3-플루오로-5-(프로판-2-일아미노)피리딘-2-일]피라졸-4-카르복실 산	7.92 – 7.89 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 6.84 (dd, *J* = 12.7, 2.3 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.00 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.67 – 3.59 (m, 1H), 1.24 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.17 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H).	방법 A 1.05 분에서 293.2 $[M+H]^+$
31L		1-에틸-5-[2-플루오로-4-(프로판-2-일아미노)페닐]피라졸-4-카르복실 산	11.97 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.03 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.45 (dd, *J* = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 6.39 (dd, *J* = 13.2, 2.2 Hz, 1H), 6.15 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.93 – 3.86 (m, 2H), 3.61 – 3.53 (m, 1H), 1.25 – 1.21 (m, 3H), 1.16 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H).	방법 A 1.21 분에서 292.2 $[M+H]^+$
31M		1-에틸-5-(6-(에틸아미노)-2-플루오로피리딘-3-일)-3-메틸-1H-피라졸-4-카르복실 산	11.90 (s, 1H), 7.47 - 7.40 (m, 1H), 7.27 - 7.23 (m, 1H), 6.40 (dd, *J* = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 3.82 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.27 -3.20 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.22 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.15 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).	방법 A 1.04 분에서 293.1 $[M+H]^+$
31N		5-[6-(시클로프로필아미노)-2-플루오로피리딘-3-일]-1-프로판-2-일피라졸-4-카르복실 산	사용할 수 없음	방법 C, 1.15 분에서 305.1 $[M+H]^+$

[0286]

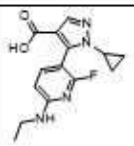
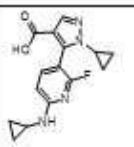
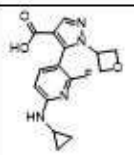
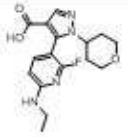
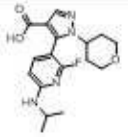
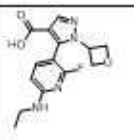
[0287] **32A** ***5-[6-(시클로프로필아미노)-2-플루오로피리딘-3-일]-1-(옥산-4-일)피라졸-4-카르복실 산***



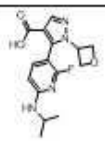
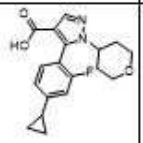
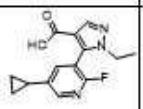
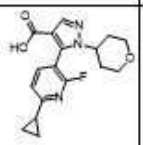
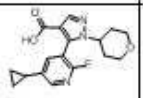
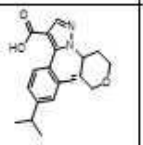
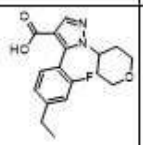
[0288]

[0289] THF : MeOH (1 : 1; 6 mL) 중 중간체 30J (56 mg, 0.15 mmol) 및 LiOH (1 M aq., 1.2 ml, 1.2 mmol)의 용액을 55 ℃에서 4 시간 동안 가열하였다. 휘발성 물질을 감압 하에 제거하고, 잔류물을 HCl (1 m aq.)으로 pH ≈ 2로 산성화시키고 이어서 EtOAc (3 × 10 mL)로 추출했다. 합한 유기 추출물을 물 및 염수 (각각 10mL)로 세척하고, 건조시키고($MgSO_4$), 용매를 감압 하에 제거하여 백색 고체 (50 mg, 97%)를 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.15 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.66 - 7.51 (m, 2H), 6.57 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.21 - 4.07 (m, 1H), 3.95 - 3.81 (m, 2H), 2.16 - 2.04 (m, 2H), 1.85 - 1.63 (m, 2H), 0.86 - 0.70 (m, 2H), 0.64 - 0.41 (m, 2H). LCMS (방법 C), 1.60분에서 *m/z* 347 $[M+H]^+$.

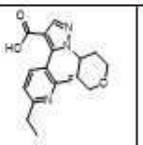
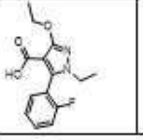
[0290] 하기 중간체 화합물을 동일한 일반적인 과정에 의해 제조하였다.

제조예	구조	명칭	^{1}H NMR δ	LRMS/ LCMS *m/z*
32B		1-시클로프로필-5-[6-(에틸아미노)-2-플루오로피리딘-3-일]피라졸-4-카르복실 산	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.16 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.56 (dd, J = 10.0, 8.3 Hz, 1H), 7.35 – 7.23 (m, 1H), 6.43 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 3.45 (dt, J = 7.3, 3.5 Hz, 1H), 3.23 – 3.21 (m, 2H), 1.15 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.01 – 0.93 (m, 2H), 0.91 – 0.81 (m, 2H).	LRMS 291.1 $[M+H]^+$
32C		1-시클로프로필-5-[6-(시클로프로필아미노)-2-플루오로피리딘-3-일]피라졸-4-카르복실 산	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.97 (s, 1H), 7.76 – 7.61 (m, 1H), 7.56 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.51 (s, 1H), 3.43 (dt, J = 7.5, 3.9 Hz, 1H), 2.88 – 2.80 (m, 2H), 1.29 – 1.21 (m, 2H), 0.94 – 0.85 (m, 4H), 0.66 – 0.60 (m, 2H).	LRMS 303.3 $[M+H]^+$
32D		5-[6-(시클로프로필아미노)-2-플루오로피리딘-3-일]-1-(옥세탄-3-일)피라졸-4-카르복실 산	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.40 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.61 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 6.62 – 6.48 (m, 1H), 5.37 – 5.25 (m, 1H), 4.97 – 4.74 (m, 4H), 2.62 – 2.53 (m, 1H), 0.79 – 0.72 (m, 2H), 0.52 – 0.45 (m, 2H).	LRMS 319.2 $[M+H]^+$
32E		5-[6-(에틸아미노)-2-플루오로피리딘-3-일]-1-(옥산-4-일)피라졸-4-카르복실 산	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.14 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.48 (dd, J = 10.0, 8.2 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 6.43 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 4.18 – 4.04 (m, 1H), 3.96 – 3.84 (m, 2H), 3.30 – 3.19 (m, 3H), 2.15 – 2.01 (m, 2H), 1.81 – 1.59 (m, 2H), 1.17 (t, J = 7.2 Hz, 3H).	LRMS 335.2 $[M+H]^+$
32F		5-[2-플루오로-6-(프로판-2-일아미노)피리딘-3-일]-1-(옥산-4-일)피라졸-4-카르복실 산	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.15 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.47 (dd, J = 10.1, 8.3 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.42 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 4.16 – 4.06 (m, 1H), 3.99 – 3.85 (m, 3H), 2.15 – 2.00 (m, 2H), 1.86 – 1.60 (m, 2H), 1.18 (d, J = 6.4 Hz, 6H).	LRMS 349.2 $[M+H]^+$
32G		5-[2-플루오로-6-(프로판-2-일아미노)피리딘-3-일]-1-(옥세탄-3-일)피라졸-4-카르복실 산	(700 MHz, DMSO-d_6) 12.27 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.50 – 7.28 (m, 2H), 6.42 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 5.34 – 5.24 (m, 1H), 5.02 – 4.75 (m, 4H), 3.30 – 3.19 (m, 2H), 1.16 (t, J = 7.1 Hz, 3H).	LRMS 306.9 $[M+H]^+$

[0291]

32H		5-[2-플루오로-6-(프로판-2-일아미노)피리딘-3-일]-1-(옥세탄-3-일)피라졸-4-카르복실 산	(700 MHz, DMSO-d_6) 12.28 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.50 – 7.21 (m, 2H), 6.41 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 5.34 – 5.27 (m, 1H), 5.00 – 4.72 (m, 4H), 3.98 – 3.91 (m, 1H), 1.17 (dd, J = 6.5, 2.7 Hz, 6H).	LRMS 320.9 $[M+H]^+$
32I		5-(4-시클로프로필-2-플루오로페닐)-1-(옥산-4-일)피라졸-4-카르복실 산	(400 MHz, DMSO-d_6) 12.15 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.29 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.19 – 6.94 (m, 2H), 4.11 – 3.96 (m, 1H), 3.94 – 3.81 (m, 2H), 3.30 – 3.21 (m, 2H), 2.15 – 1.95 (m, 3H), 1.81 – 1.73 (m, 1H), 1.68 – 1.58 (m, 1H), 1.10 – 0.97 (m, 2H), 0.88 – 0.76 (m, 2H).	LRMS 330.8 $[M+H]^+$
32J		5-(5-시클로프로필-2-플루오로피리딘-3-일)-1-에틸피라졸-4-카르복실 산	(500 MHz, DMSO-d_6) 12.29 (s, 1H), 8.20 – 8.15 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.74 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 3.93 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.09 – 2.00 (m, 1H), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.06 – 0.98 (m, 2H), 0.83 – 0.76 (m, 2H)	LCMS 방법 A 1.15 분에서 276.4 $[M+H]^+$
32K		5-(6-시클로프로필-2-플루오로피리딘-3-일)-1-(옥산-4-일)피라졸-4-카르복실 산	(400 MHz, DMSO-d_6) 12.26 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.89 (dd, J = 9.8, 7.6 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 7.7, 1.9 Hz, 1H), 4.16 – 4.02 (m, 1H), 3.95 – 3.82 (m, 2H), 2.27 – 2.16 (m, 1H), 2.13 – 1.99 (m, 2H), 1.90 – 1.78 (m, 1H), 1.69 – 1.59 (m, 1H), 1.11 – 1.03 (m, 2H), 1.04 – 0.92 (m, 2H).	LRMS 332.2 $[M+H]^+$
32L		5-(5-시클로프로필-2-플루오로피리딘-3-일)-1-(옥산-4-일)피라졸-4-카르복실 산	(400 MHz, DMSO-d_6) 12.29 (s, 1H), 8.21 – 8.17 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.72 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 4.22 – 3.98 (m, 1H), 3.94 – 3.82 (m, 2H), 2.19 – 1.98 (m, 3H), 1.84 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.65 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 1.11 – 0.94 (m, 2H), 0.85 – 0.59 (m, 2H).	LRMS 332.1 $[M+H]^+$
32M		5-(2-플루오로-4-프로판-2-일페닐)-1-(옥산-4-일)피라졸-4-카르복실 산	(600 MHz, DMSO-d_6) 12.12 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.36 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.29 – 7.10 (m, 2H), 4.05 – 3.96 (m, 1H), 3.93 – 3.75 (m, 2H), 3.32 – 3.22 (m, 2H), 3.06 – 2.95 (m, 1H), 2.13 – 2.01 (m, 2H), 1.87 – 1.71 (m, 1H), 1.69 – 1.61 (m, 1H), 1.26 (d, J = 6.9 Hz, 6H).	LRMS 333.1 $[M+H]^+$
32N		5-(4-에틸-2-플루오로페닐)-1-(옥산-4-일)피라졸-4-카르복실 산	(600 MHz, DMSO-d_6) 12.12 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.35 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.27 – 7.16 (m, 2H), 4.07 – 3.96 (m, 1H), 3.96 – 3.74 (m, 2H), 3.30 – 3.24 (m, 2H), 2.72 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.22 – 2.02 (m, 2H), 1.83 – 1.72 (m, 1H), 1.72 – 1.54 (m, 1H), 1.25 (t, J = 7.6 Hz, 3H).	LRMS 319.1 $[M+H]^+$

[0292]

32O		5-(6-에틸-2-플루오로피리딘-3-일)-1-(옥산-4-일)피라졸-4-카르복실 산	(500 MHz, DMSO-d_6) 12.27 (s, 1H), 8.06 – 7.89 (m, 2H), 7.38 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 4.16 – 4.01 (m, 1H), 3.91 – 3.79 (m, 2H), 2.86 – 2.76 (m, 2H), 2.14 – 2.02 (m, 2H), 1.82 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 1.66 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.28 (t, J = 7.5 Hz, 3H).	LRMS 320.3 $[M+H]^+$
32P		3-에톡시-1-에틸-5-(2-플루오로페닐)피라졸-4-카르복실 산	(500 MHz, DMSO-d_6) 11.73 (s, 1H), 7.59 – 7.51 (m, 1H), 7.46 – 7.39 (m, 1H), 7.38 – 7.28 (m, 2H), 4.25 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.79 – 3.67 (m, 2H), 1.35 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.18 (t, J = 7.2 Hz, 3H).	LCMS 방법 A 1.15 분에서 279.4 $[M+H]^+$

[0293]

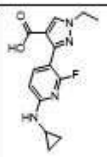
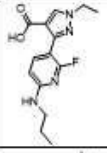
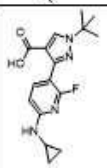
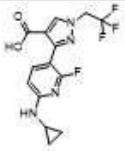
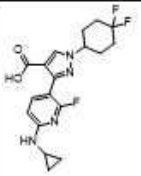
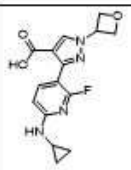
[0294] 33A *3-[6-(시클로프로필아미노)-2-플루오로피리딘-3-일]-1-(옥산-4-일)피라졸-4-카르복실 산*



[0295]

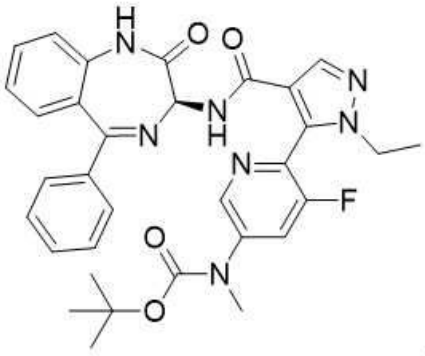
[0296] 수산화 팔라듐/탄소, (20 중량% 로딩, 50% 물; 34.9 mg, 0.22 mmol)를 N_2 (5 ×) 및 수소 (5x)로 연속적으로 퍼지된 용기인 압력 튜브 내에서 EtOH (5 mL) 중 중간체 35D (96 mg, 0.22 mmol) 용액에 첨가한 후, 70 분 동안 40 psi에서 H_2하에 교반하였다. 그 반응물을 CH_2Cl_2 (15 mL) 및 EtOH (5 mL)로 희석하고, 유리 마이크로 화이버 패드를 통해 여과하고, CH_2Cl_2로 세척하고, 용매를 감압 하에 제거하여 백색 고체 (58 mg, 76%)를 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.14 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.60 (dd, *J* = 9.9, 8.2 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.49 (dd, *J* = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 4.44 (dq, *J* = 10.4, 5.4 Hz, 1H), 3.96 (dt, *J* = 11.7, 3.2 Hz, 2H), 3.45 (td, *J* = 11.5, 3.5 Hz, 3H), 1.99 (q, *J* = 4.4 Hz, 4H), 0.84 - 0.69 (m, 2H), 0.57 - 0.38 (m, 2H). LRMS *m/z*: 347.5 $[M+H]^+$

[0297] 하기 중간체 화합물을 중간체 33A에 대해 기재된 것과 유사한 과정에 의해 제조하였다.

제조예	구조	명칭	^{1}H NMR δ (400 MHz, DMSO-d_6)	LRMS *m/z*
33B		3-[6-(시클로프로필아미노)-2-플루오로피리딘-3-일]-1-에틸피라졸-4-카르복실 산	12.17 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.60 (dd, *J* = 9.9, 8.2 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.49 (dd, *J* = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 4.17 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.40 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 0.73 (td, *J* = 6.8, 4.6 Hz, 2H), 0.50 – 0.39 (m, 2H).	291.4 [M+H]$^+$
33C		1-에틸-3-[2-플루오로-6-(프로필아미노)피리딘-3-일]피라졸-4-카르복실 산	-	293.5 [M+H]$^+$
33D		1-*tert*-부틸-3-[6-(시클로프로필아미노)-2-플루오로피리딘-3-일]피라졸-4-카르복실 산	12.09 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.60 (dd, *J* = 9.9, 8.1 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.49 (dd, *J* = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 1.55 (s, 9H), 0.72 (td, *J* = 6.8, 4.6 Hz, 2H), 0.52 - 0.33 (m, 2H).	319.4 [M+H]$^+$
33E		3-[6-(시클로프로필아미노)-2-플루오로피리딘-3-일]-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피라졸-4-카르복실 산	12.36 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.61 (dd, *J* = 9.9, 8.2 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.50 (dd, *J* = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 5.21 (q, *J* = 9.0 Hz, 2H), 0.73 (td, *J* = 6.8, 4.6 Hz, 2H), 0.60 - 0.31 (m, 2H).	345.4 [M+H]$^+$
33F		3-[6-(시클로프로필아미노)-2-플루오로피리딘-3-일]-1-(4,4-디플루오로시클로헥실)피라졸-4-카르복실 산	12.12 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.60 (dd, *J* = 9.9, 8.2 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.49 (dd, *J* = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 4.44 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 2.29 - 1.86 (m, 8H), 0.72 (dd, *J* = 6.8, 2.2 Hz, 2H), 0.45 (dd, *J* = 3.8, 2.4 Hz, 2H).	381.5 [M+H]$^+$
33G		3-[6-(시클로프로필아미노)-2-플루오로피리딘-3-일]-1-(옥세탄-3-일)피라졸-4-카르복실 산	12.21 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.67 (dd, *J* = 9.9, 8.2 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.52 (dd, *J* = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 5.73 - 5.51 (m, 1H), 5.03 - 4.77 (m, 4H), 0.74 (td, *J* = 6.8, 4.6 Hz, 2H), 0.55 - 0.36 (m, 2H).	319.5 [M+H]$^+$

[0298]

[0299] 34A *tert-부틸(6-(1-에틸-4-(((S)-2-옥소-5-페닐-2,3-디히드로-1-벤조[e][1,4]디아제핀-3-일)카바모일)-1H-피라졸-5-일)-5-플루오로피리딘-3-일)(메틸)카바메이트*

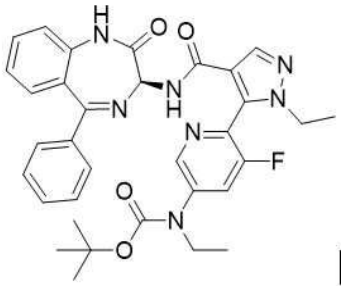


[0300]

[0301] HATU (28 mg, 0.074 mmol), NEt_3 (20 μl, 0.143 mmol), 그 다음 (S)-3-아미노-5-페닐-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-2(3H)-온 (18 mg, 0.072 mmol)를 DMF (1 mL) 중 중간체 31H 용액에 첨가하고 반응을 16 시간 동안 실온에서

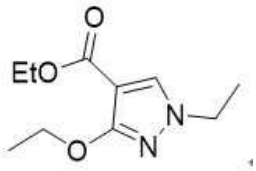
교반하였다. 물 (20 mL)을 첨가하고, 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하고 물로 세척하였다. 침전물을 CH_2Cl_2 (10 mL)로 취하여 염수 함유 상 분리기 (10 mL)를 통해 통과시키고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 플래시 크로마토그래피에 의한 정제 [20-80% (10% MeOH/EtOAc)/이소헥산]로 백색 고체 (35 mg, 81%)를 수득하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.83 (s, 1H), 8.96 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.92 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.62 (ddd, *J* = 8.6, 7.2, 1.6 Hz, 1H), 7.55 - 7.48 (m, 1H), 7.51 - 7.45 (m, 2H), 7.48 - 7.41 (m, 2H), 7.32 - 7.26 (m, 2H), 7.26 - 7.20 (m, 1H), 6.80 (dd, *J* = 12.5, 2.3 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.32 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.99 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.74 (d, *J* = 5.0 Hz, 3H), 1.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). LCMS (방법 B) 3.49분에서 *m/z* 498.2 $[M+H]^+$.

[0302] 34B *tert-부틸 N-에틸-N-[6-[2-에틸-4-[(3S)-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]카바모일]피라졸-3-일]-5-플루오로피리딘-3-일]카바메이트*

[0303] 

[0304] 중간체 34A에 대해 기재된 것과 유사한 과정에 의해 제조하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.83 (s, 1H), 8.96 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.93 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.62 (ddd, *J* = 8.6, 7.1, 1.6 Hz, 1H), 7.55 - 7.48 (m, 1H), 7.51 - 7.45 (m, 2H), 7.48 -7.41 (m, 2H), 7.32 - 7.26 (m, 2H), 7.26 - 7.20 (m, 1H), 6.81 (dd, *J* = 12.6, 2.3 Hz, 1H), 6.65 - 6.59 (m, 1H), 5.32 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.99 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.15 - 3.06 (m, 2H), 1.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.17 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). LCMS (방법 B) 3.86분에서 *m/z* 512.3 $[M+H]^+$.

[0305] 35A *에틸 3-에톡시-1-에틸피라졸-4-카르복실레이트*

[0306] 

[0307] K_2CO_3 (1.7 g, 12.3 mmol) 및 이어서 EtI (1 mL, 12.4 mmol)를 MeCN(20 mL) 중에 에틸 3-옥소-1,2-디히드로피라졸-4-카르복실레이트 (0.9 g, 5.76 mmol)의 용액에 첨가하고 주말 동안 60 ℃에서 반응물을 가열하였다. 그 반응물을 실온으로 냉각시키고, 여과하고, MeCN (2 × 20 mL)으로 세척하였다. 그 여과액을 감압 하에 농축시키고 플래시 크로마토그래피 (0-50% MTBE/이소헥산)에 의해 정제하여 무색 오일 (943 mg, 39%)을 수득하였다. ^{1}H NMR δ 피라졸 CH 신호에 기초하여, 원하는 위치이성질체의 에틸 5-에톡시-1-에틸피라졸-4-카르복실레이트와의 1 : 1 혼합물을 수득하였다. 추가 정제없이 사용되었다. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.71 (s, 1H), 4.40 - 4.32 (m, 2H), 4.32 - 4.24 (m, 2H), 4.07 - 3.98 (m, 2H), 1.51 - 1.43 (m, 6H), 1.38 - 1.30 (m, 3H). LCMS (방법 A) 1.08분에서 213.5 $[M+H]^+$.

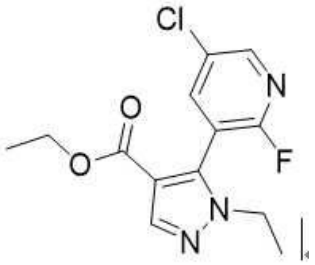
[0308] **36A** ***에틸 3-에톡시-1-에틸-5-(2-플루오로페닐)피라졸-4-카르복실레이트***



[0309]

[0310] 무수 THF (4 mL) 중의 조 중간체 35A (300 mg, 1.41 mmol, ~ 50% 순도)의 용액을 N_2로 탈기시켰다. 그 용액을 -78 ℃로 냉각시키고, LDA (THF에서 2.0M; 0.9 mL,1.8 mmol)를 첨가한 다음 염화 아연 (II) (2-Me THF에서 2.0 M; 0.9 mL, 1.8 mmol)을 첨가하였다. 그 반응 혼합물을 실온으로 가온하고 N_2로 탈기시켰다. 1-브로모-2-플루오로벤젠 (0.19 mL, 1.74 mmol), Pd-170; 38 mg, 0.06 mmol) 및 XPhos (27 mg, 0.06 mmol)를 첨가하고, 그 반응 혼합물을 배기시키고, N_2로 퍼지한 다음, 5 시간 동안 70 ℃로 가열하였다. 1 M aq. HCl (30 mL) 및 EtOAc (30 mL)를 첨가하고, 분리된 수성 상을EtOAc (2 × 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수 (30 mL)로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 감압 하에 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피 (0-50% MTBE/이소헥산)에 의한 정제로 황색 검 (193 mg, 45%)을 수득하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ7.50 - 7.42 (m, 1H), 7.33 - 7.26 (m, 1H), 7.26 - 7.20 (m, 1H), 7.20 - 7.13 (m, 1H), 4.38 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.10 - 4.02 (m, 2H), 3.86 - 3.77 (m, 2H), 1.47 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.30 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.02 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). LCMS (방법 A) 1.50분에서 307.3 $[M+H]^+$.

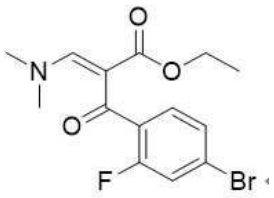
[0311] **37A** ***에틸 5-(5-클로로-2-플루오로피리딘-3-일)-1-에틸피라졸-4-카르복실레이트***



[0312]

[0313] 무수 THF (10 mL)에서 중간체 1A (1 g, 5.95 mmol)의 용액을 N_2로 탈기시켰다. 그 용액을 -78 ℃로 냉각시키고, LDA (THF에서 2.0M; 3.4 mL, 6.8 mmol)를 첨가한 다음, 염화 아연 (II) (2-Me THF에서 2.0 M; 3.4 mL, 6.8 mmol)을 첨가하였다. 반응을 실온으로 가온하고 N_2로 탈기시켰다. $Pd(PPh_3)_4$ (350 mg, 0.3 mmol) 및 3-브로모-5-클로로-2-플루오로피리딘 (1.3 g, 6.18 mmol)을 첨가하고, 반응을 배기시키고 N_2로 퍼지하고, 그 다음 밤새 70 ° C 로 가열시켰다. 1 M aq. HCl (50 mL) 및 EtOAc (50 mL)를 첨가하고 상을 분리하였다. 수성 상을 EtOAc (2 × 20 mL)로 추출하고, 합한 유기상을 염수 (100 mL)로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 감압 하에 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피 (0-10% MTBE/이소헥산)에 의한 정제로 황색 검 (1.2 g, 68%)을 수득하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ8.33 - 8.28 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.83 - 7.77 (m, 1H), 4.21 - 4.13 (m, 2H), 4.04 - 3.98 (m, 2H), 1.41 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.19 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). LCMS (방법 A) 1.36분에서 298.3 $[M+H]^+$.

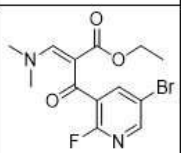
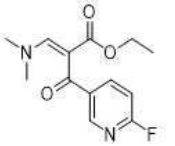
[0314] 38A *에틸 (E)-2-(4-브로모-2-플루오로벤조일)-3-(디메틸아미노)프로프-2-에노에이트*



[0315]

[0316] DMF (0.07 mL, 0.91 mmol) 및 티오닐 클로라이드 (1.67 mL, 22.8 mmol)를 톨루엔 (13 mL) 중 4- 브로모-2-플루오로벤조 산 (1 g, 4.57 mmol)의 현탁액에 첨가하였다. 그 혼합물을 110 ℃에서 2 시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 THF (5 mL)에 녹이고, NEt_3 (0.96 mL, 6.85 mmol)에 첨가한 후, 에틸-N,N-디메틸아미노아실레이트 (0.65 mL, 4.57 mmol)를 적가하였다. 반응을 2 시간 동안 환류가열하고, 실온으로 냉각시키고, 물 및 EtOAc (각각 30mL)를 첨가하였다. 그 혼합물을 EtOAc (3 × 30 mL)으로 추출하고, 합한 유기물을 물 (30 mL), 염수 (30 mL)로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 감압 하에 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피 (10-100% EtOAc/헵탄)에 의한 정제로 황색 오일 (1.16 g, 74%)을 수득하였다. ^{1}H NMR (700 MHz, DMSO-d_6) δ7.75 (s, 1H), 7.53 (dd, J = 9.8, 1.8 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.87 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.77 (s, 3H), 0.89 (t, J = 7.1 Hz, 3H). LRMS *m/z* 343.9/345.9 $[M+H]^+$.

[0317] 하기 중간체 화합물을 중간체 38A에 대해 기재된 동일한 일반적인 과정을 사용하여 제조하였다.

제조예	구조	명칭	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ	LRMS *m/z*; TLC R_f
38B		에틸 (E)-2-(6-브로모-2-플루오로피리딘-3-카르보닐)-3-(디메틸아미노)프로프-2-에노에이트	-	345.0/347.0 $[M+H]^+$; R_f = 0.24 (2:1 EtOAc/헵탄)
38C		에틸 (E)-2-(5-브로모-2-플루오로피리딘-3-카르보닐)-3-(디메틸아미노)프로프-2-에노에이트	-	345.0/347.0 $[M+H]^+$; R_f = 0.38 (2:1 EtOAc/헵탄)
38D		에틸 (E)-2-(2,6-디플루오로피리딘-3-카르보닐)-3-(디메틸아미노)프로프-2-에노에이트	(700 MHz) 8.18 (dt, J = 9.2, 8.0 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.20 (dd, J = 8.1, 2.3 Hz, 1H), 3.91 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 0.93 (t, J = 7.1 Hz, 3H).	284.9 $[M+H]^+$
38E		에틸 (E)-3-(디메틸아미노)-2-(6-플루오로피리딘-3-카르보닐)프로프-2-에노에이트	(400 MHz) 7.75 (s, 1H), 7.53 (dd, J = 9.8, 1.8 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.87 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.34 – 3.20 (m, 3H), 2.77 (s, 3H), 0.89 (t, J = 7.1 Hz, 3H).	267.1 $[M+H]^+$.

[0318]

[0319] 39A *에틸 5-(4-브로모-2-플루오로페닐)-1-(옥산-4-일)피라졸-4-카르복실레이트*



[0320]

[0321] 테트라히드로-2H-피란-4-일히드라진 히드로클로라이드 (377 mg, 2.47 mmol) 및 NEt_3 (0.34 mL, 2.47 mmol)를, EtOH(25 ml)중 중간체 38A (850 mg, 2.47 mmol)의 냉각된 (0 ℃) 현탁액에 첨가하였다. 그 혼합물을 10 분에 걸쳐 실온으로 가온하고, 16 시간 동안 실온에서 교반한 다음, 40 ℃에서 3 시간 동안 가열하였다. 그 반응물을 감압 하에 농축하고, 플래시 크로마토그래피 (10-50% EtOAc/헵탄)에 의해 정제하여 무색 오일 (833 mg, 84%)을 수득하였다. ^{1}H NMR (700 MHz, DMSO-d_6) δ8.05 (s, 1H), 7.77 (dd, J = 9.3, 1.9 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.14 - 3.99 (m, 3H), 3.92 - 3.83 (m, 2H), 3.36 - 3.29 (m, 2H), 2.14 - 2.02 (m, 2H), 1.85 - 1.76 (m, 1H), 1.68 - 1.58 (m, 1H), 1.06 (t, J = 7.1 Hz, 3H). LRMS *m/z*: 397.6/399.7 $[M+H]^+$.

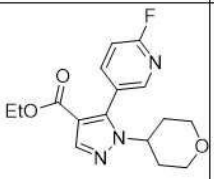
[0322] 39B *에틸 5-(6-브로모-2-플루오로피리딘-3-일)-1-(옥산-4-일)피라졸-4-카르복실레이트*



[0323]

[0324] CH_2Cl_2 (20 mL) 중의 테트라히드로-2H-피란-4-일히드라진 히드로클로라이드 (274 mg, 1.80 mmol) 현탁액에 NEt_3 (0.25 mL, 1.8 mmol)을 첨가하고, 그 반응물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 그 반응물을 감압 하에 농축시키고 N_2하에 배치하였다. EtOH (20 mL) 중 중간체 38B (620 mg, 1.8 mmol)를 첨가하고, 그 혼합물을 18 시간 동안 실온에서 교반한 다음, 40 ℃에서 3 시간 동안 가열하였다. 그 혼합물을 감압 하에 농축시키고 플래시 크로마토그래피 (10-50% EtOAc/헵탄)에 의해 정제하여 백색 고체 (340 mg, 48%)를 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.13 - 8.04 (m, 2H), 7.84 (dd, J = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 4.31 - 4.17 (m, 1H), 4.14 - 4.01 (m, 2H), 3.94 - 3.79 (m, 2H), 3.40 - 3.34 (m, 2H), 2.15 - 1.99 (m, 2H), 1.84 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.66 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.07 (t, J = 7.1 Hz, 3H). LRMS *m/z*: 398.1/400.0 $[M+H]^+$.

[0325] 하기 중간체 화합물을 중간체 39B에 대해 기재된 것과 유사한 과정에 의해 제조하였다.

제조예	구조	명칭	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ	LRMS *m/z*
39C		에틸 5-(5-브로모-2-플루오로피리딘-3-일)-1-(옥산-4-일)피라졸-4-카르복실레이트	(400 MHz,) δ 8.61 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.47 (dd, *J* = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 4.32 – 4.18 (m, 1H), 4.06 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.98 – 3.73 (m, 2H), 3.41 – 3.33 (m, 2H), 2.18 – 1.93 (m, 2H), 1.93 – 1.74 (m, 1H), 1.74 – 1.55 (m, 1H), 1.05 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)	398.2/ 400.2 $[M+H]^+$
39D		에틸 5-(2,6-디플루오로피리딘-3-일)-1-(옥산-4-일)피라졸-4-카르복실레이트	(600 MHz) δ 8.35 – 8.32 (m, 1H), 8.12 (td, *J* = 8.1, 2.5 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.42 – 7.34 (m, 1H), 4.23 – 4.10 (m, 1H), 4.05 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.91 – 3.82 (m, 2H), 3.31 – 3.27 (m, 1H), 2.54 – 2.51 (m, 1H), 2.14 – 2.02 (m, 2H), 1.82 – 1.72 (m, 2H), 1.06 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).	320.1 $[M+H]^+$

[0326]

[0327] **39E** ***에틸 5-(2,6-디플루오로피리딘-3-일)-1-(1-메틸피페리딘-4-일)피라졸-4-카르복실레이트***



[0328]

[0329] EtOH (30 mL) 중 4-히드라지노-1-메틸피페리딘 (450 mg, 3.48 mmol) 및 중간체 38D (990 mg, 3.48 mmol)의 용액을 44 시간 동안 실온에서 교반하였다. 그 반응물을 감압 하에 농축시키고 플래시 크로마토그래피 [CH_2Cl_2 중 0-60% (EtOH:CH_2Cl_2:NH_4OH; 50:8:1) 에 의해 정제하여 황색 오일 (480 mg, 39%)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.33 (q, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.39 (dd, *J* = 8.1, 2.4 Hz, 1H), 4.16 - 4.01 (m, 2H), 3.96 - 3.78 (m, 1H), 2.90 - 2.70 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.12 - 1.95 (m, 2H), 1.94 - 1.78 (m, 3H), 1.73 - 1.60 (m, 1H), 1.05 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). LRMS *m/z*: 351.3 $[M+H]^+$.

[0330] **39F** ***에틸 5-(4-브로모-2-플루오로페닐)-1-(1-메틸피페리딘-4-일)피라졸-4-카르복실레이트***



[0331]

[0332] 중간체 38A 및 4-히드라지노-1-메틸피페리딘 디히드로클로라이드로부터, 중간체 39E와 유사한 과정에 의해 제조한다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.08 (s, 1H), 7.80 (dd, *J* = 9.3, 1.9 Hz, 1H), 7.61 (dd, *J* = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 7.48 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.16 - 3.94 (m, 3H), 3.25 - 3.08 (m, 3H), 2.32 - 2.15 (m, 2H), 2.08 - 1.88 (m, 1H), 1.88 - 1.73 (m, 1H), 1.07 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). LRMS *m/z*: 410.4/412.4 $[M+H]^+$.

[0333] **40A** ***에틸 5-(5-시클로프로필-2-플루오로피리딘-3-일)-1-에틸피라졸-4-카르복실레이트***



[0334]

[0335] 반응 용기를 Pd-170 (20 mg, 0.030 mmol), K_2CO_3 (209 mg, 1.51 mmol) 및 포타슘 시클로프로필트리플루오로보레이트 (90 mg, 0.61 mmol)으로 채웠다. 그 용기를 배기시키고, N_2로 퍼지한 다음, THF:물 (1 : 1, 2 mL) 중의 중간체 37A (150 mg, 0.50 mmol) 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물에 N_2를 살포한 다음, 밤새 70 ℃로 가열하였다. 물 (50 mL) 및 EtOAc (50 mL)를 첨가하고 분리된 수성 상을 EtOAc (2 × 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수 (100 mL)로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 감압 하에 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피 (0-10% MTBE/이소헥산)에 의한 정제로 옅은 황색 오일 (98 mg, 61%)을 수득하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.14 - 8.10 (m, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.42 (dd, *J* = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 4.15 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.02 - 3.95 (m, 2H), 2.01 - 1.92 (m, 1H), 1.39 (*t*, J = 7.2 Hz, 3H), 1.18 - 1.15 (m, 3H), 1.10 - 1.06 (m, 2H), 0.75 - 0.72 (m, 2H). LCMS (방법 A) 1.37분에서 304.3 $[M+H]^+$.

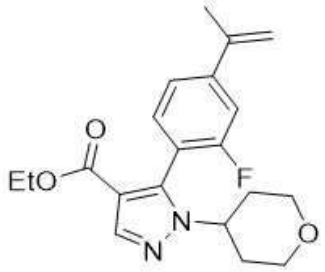
[0336] **40B** ***에틸 5-(5-시클로프로필-2-플루오로피리딘-3-일)-1-(옥산-4-일)피라졸-4-카르복실레이트***



[0337]

[0338] 톨루엔 (3 mL) 및 물 (0.3 mL) 중 중간체 39C (300 mg, 0.75 mmol)의 용액을 15 분 동안 N_2로 탈기시켰다. K_2CO_3 (312 mg, 2.26 mmol) 및 포타슘 시클로프로필트리플루오로보레이트 (167 mg, 1.13 mmol)를 첨가한 후, RuPhos (35.1 mg, 0.08 mmol) 및 $Pd(OAc)_2$ (10.2 mg, 0.05 mmol)를 첨가하였다. 그 바이알을 밀봉하고 100 ℃에서 2 시간동안 가열한 후, 80 ℃에서 밤새 가열하였다. 혼합물을 15 분 동안 N_2로 살포하고, 추가 $Pd(OAc)_2$ (5.1 mg, 0.02 mmol) 및 RuPhos (17.6 mg, 0.04 mmol)를 첨가하고, 그 반응물을 100 ℃에서 4 시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각한 후, 반응물을 CH_2Cl_2 (20 mL)로 희석하고 Celite 패드를 통해 여과하고 CH_2Cl_2 (2 × 15 mL)로 세척하였다. 여과액을 건조시키고 (Na_2SO_4) 감압 하에 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피 (10-50% EtOAc/헵탄)에 의한 정제로 무색 오일 (85 mg, 31%)을 수득하였다. LRMS *m/z*: 360.3 $[M+H]^+$. TLC R_f = 0.23 (2:1 EtOAc/헵탄).

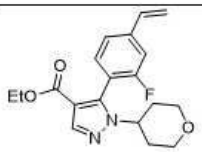
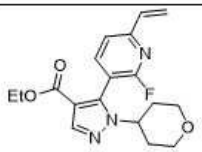
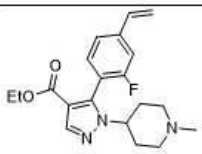
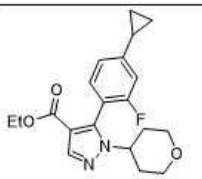
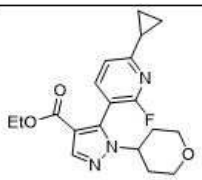
[0339] **40C** ***에틸 5-(2-플루오로-4-프로프-1-엔-2-일페닐)-1-(옥산-4-일)피라졸-4-카르복실레이트***



[0340]

[0341] 톨루엔 (1.5 mL) 및 물 (0.1 mL) 중 중간체 39A (120 mg, 0.3 mmol)의 용액을 15 분 동안 N_2로 탈기시켰다. 포타슘 트리플루오로 (프로프-1-엔-2-일) 보레이트 (67 mg, 0.45 mmol)를 첨가한 후 K_2CO_3 (125 mg, 0.91 mmol), RuPhos (14.1 mg, 0.03 mmol) 및 $Pd(OAc)_2$ (4.1 mg, 0.02 mmol)을 첨가하였고, 반응물을 100 ℃에서 6 시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각 시, 혼합물을 CH_2Cl_2 (10 mL)으로 희석하고 Celite 패드를 통해 여과하고, CH_2Cl_2 (3 × 10 mL)로 세척하였다. 여과액을 감압 하에 농축시키고 플래시 크로마토그래피 (10-50% EtOAc/헵탄)에 의해 정제하여 황색 고체 (92 mg, 85%)를 수득하였다. LRMS *m/z*: 359.2 $[M+H]^+$. TLC R_f = 0.63 (1:1 EtOAc/헵탄).

[0342] 하기 중간체 화합물을 중간체 40C에 대해 기재된 것과 유사한 과정에 의해 제조하였다.

제조예	**구조**	**명칭**	**^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ**	**LRMS *m/z*; TLC R_f**
40D		에틸 5-(4-에테닐-2-플루오로페닐)-1-(옥산-4-일)피라졸-4-카르복실레이트	-	345.2 $[M+H]^+$; R_f = 0.62 (1:1 EtOAc/헵탄)
40E		에틸 5-(6-에테닐-2-플루오로피리딘-3-일)-1-(옥산-4-일)피라졸-4-카르복실레이트	-	346.3 $[M+H]^+$; R_f = 0.78 (2:1 EtOAc/헵탄)
40F		에틸 5-(4-에테닐-2-플루오로페닐)-1-(1-메틸피페리딘-4-일)피라졸-4-카르복실레이트	-	358.1 $[M+H]^+$; Rf = 0.77 (100:8:1 CH_2Cl_2:EtOH:NH_4OH).
40G		에틸 5-(4-시클로프로필-2-플루오로페닐)-1-(옥산-4-일)피라졸-4-카르복실레이트	-	359.0 $[M+H]^+$; R_f = 0.79 (2:1 EtOAc/헵탄)
40H		에틸 5-(6-시클로프로필-2-플루오로피리딘-3-일)-1-(옥산-4-일)피라졸-4-카르복실레이트	8.05 (s, 1H), 7.91 (dd, J = 9.8, 7.6 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 7.7, 1.9 Hz, 1H), 4.20 – 4.07 (m, 1H), 4.11 – 3.97 (m, 2H), 3.95 – 3.80 (m, 2H), 2.28 – 2.18 (m, 1H), 2.17 – 1.99 (m, 2H), 1.94 – 1.79 (m, 1H), 1.72 – 1.55 (m, 1H), 1.12 – 0.89 (m, 7H)	360.2 $[M+H]^+$

[0343]

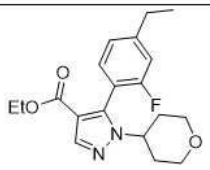
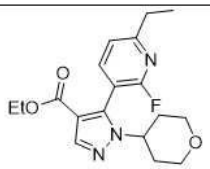
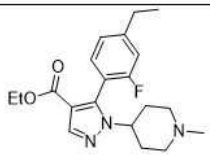
[0344] 41A *에틸 5-(2-플루오로-4-프로판-2-일페닐)-1-(옥산-4-일)피라졸-4-카르복실레이트*



[0345]

[0346] 압력 튜브 내 EtOH (10 mL) 중 중간체 40C (92 mg, 0.26 mmol)의 용액을 배기시키고 N_2 (3x)로 채웠다. Pd/C (10 중량% 로딩; 27.3 mg, 0.26 mmol)를 첨가하고, 그 반응물을 실온에서 2 시간 동안 H_2 (20psi) 하에서 교반하였다. 혼합물을 여과하고, EtOH (2 × 10 mL) 및 CH_2Cl_2 (2 × 10 mL)으로 세척하고, 여과액을 감압 하에 농축하여 무색 오일 (70 mg, 76%)을 수득하였다. LRMS *m/z*: 361.1 $[M+H]^+$. TLC R_f = 0.63 (1:1 EtOAc/헵탄).

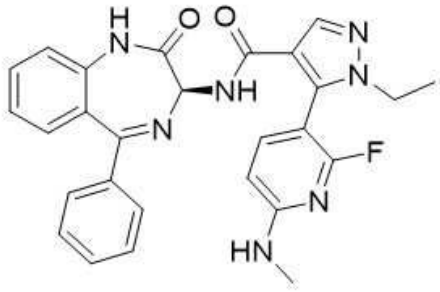
[0347] 하기 중간체 화합물을 중간체 41A에 대해 기재된 것과 유사한 과정에 의해 제조하였다

제조예	구조	명칭	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ	LRMS *m/z*; TLC R_f
41B		에틸 5-(4-에틸-2-플루오로페닐)-1-(옥산-4-일)피라졸-4-카르복실레이트	-	347.1 $[M+H]^+$; Rf = 0.62 (1:1 EtOAc/헵탄).
41C		에틸 5-(6-에틸-2-플루오로피리딘-3-일)-1-(옥산-4-일)피라졸-4-카르복실레이트	-	348.2 $[M+H]^+$; Rf = 0.72 (2:1 EtOAc/헵탄)
41D		에틸 5-(4-에틸-2-플루오로페닐)-1-(1-메틸피페리딘-4-일)피라졸-4-카르복실레이트	8.02 (s, 1H), 7.34 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.30 – 7.02 (m, 2H), 4.09 – 3.94 (m, 2H), 3.83 – 3.68 (m, 1H), 2.82 (s, 2H), 2.72 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.14 – 1.99 (m, 2H), 1.93 – 1.72 (m, 3H), 1.65 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 1.24 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.04 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).	360.2 $[M+H]^+$

[0348]

[0349] **실시예**

[0350] **1. 1- 에틸-5-[2-플루오로-6-(메틸아미노)피리딘-3-일]-N-[(3S)-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]피라졸-4-카복사미드**



[0351]

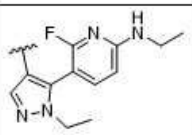
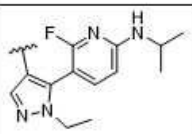
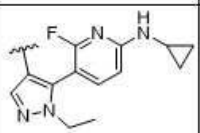
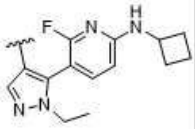
[0352] NEt_3 (15 μL, 0.108 mmol), HATU (22 mg, 0.058 mmol) 및 그런 다음 (S)-3-아미노-5-페닐-1H-벤조[E][1,4]디아제핀-2 (3H)-온 (14 mg, 0.056 mmol)를 DMF (1 mL) 중 중간체 31E (14 mg, 0.056 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 물 (20 mL)을 첨가하고, 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하였다. 그 침전물을 CH_2Cl_2 (10 mL)로 취하고, 염수를 함유하는 상 분리기 (10 mL)로 통과시키고 용매를 감압 하에 제거하였다. 플래시 크로마토그래피 [0-60% (10% MeOH/EtOAc)/이소헥산]에 의한 정제로 백색 고체 (21 mg, 76%)를 수득하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.83 (s, 1H), 8.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.62 (ddd, *J* = 8.6, 7.2, 1.6 Hz, 1H), 7.56 - 7.47 (m, 3H), 7.47 - 7.41 (m, 3H), 7.32 - 7.26 (m, 2H), 7.27 - 7.19 (m, 2H), 6.38 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 5.34 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.92 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.76 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 1.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). LCMS (방법 B) 3.52분에서 *m/z* 498.2 $[M+H]^+$.

[0353] 본 발명의 하기 화합물을 실시예 1의 화합물에 대해 기재된 아미드 커플링 과정에 의해 (3S)-3-아미노-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-2-온 또는 (3S)-3-아미노-9-플루오로-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-2-온을 이용하여 제조하였다.

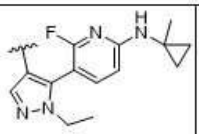
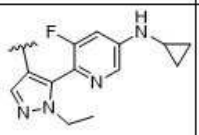
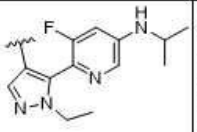
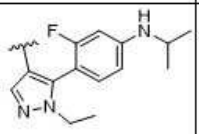
[0354] **실시예 1에서와 같은 아미드 커플링에 의해 제조된 화합물.**



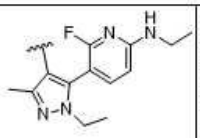
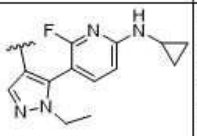
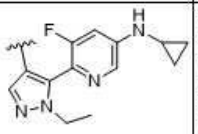
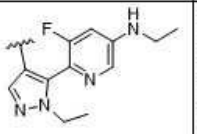
[0355]

실시예	R^1	R^2	Name	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ	LCMS/ LRMS
2	H		1-에틸-5-[6-(에틸아미노)-2-플루오로피리딘-3-일]-N-[(3S)-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]피라졸-4-카복사미드	(500 MHz) δ 10.83 (s, 1H), 8.82 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.62 (ddd, *J* = 8.6, 7.2, 1.6 Hz, 1H), 7.55 - 7.48 (m, 3H), 7.48 - 7.43 (m, 2H), 7.46 - 7.39 (m, 1H), 7.32 -7.27 (m, 2H), 7.27 - 7.20 (m, 2H), 6.38 (dd, *J* = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 5.35 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.91 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.27 - 3.18 (m, 2H), 1.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.13 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).	LCMS 방법 B 3.91 분에서 512.3 $[M+H]^+$
3	H		1-에틸-5-[2-플루오로-6-(프로판-2-일아미노)피리딘-3-일]-N-[(3S)-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]피라졸-4-카복사미드	(500 MHz) δ 10.82 (s, 1H), 8.83 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.62 (ddd, J = 8.6, 7.2, 1.6 Hz, 1H), 7.55 - 7.48 (m, 3H), 7.48 -7.42 (m, 2H), 7.45 -7.37 (m, 1H), 7.32 -7.26 (m, 2H), 7.26 - 7.20 (m, 1H), 7.14 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.37 (dd, J = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 5.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.95 - 3.87 (m, 3H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.14 (d, J = 6.5 Hz, 6H).	LCMS 방법 B 4.29 분에서 526.3 $[M+H]^+$
4	H		1-에틸-5-[2-플루오로-6-(시클로프로필아미노)피리딘-3-일]-N-[(3S)-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]피라졸-4-카복사미드	(500 MHz) δ 10.83 (s, 1H), 8.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.62 (ddd, J = 8.6, 7.1, 1.6 Hz, 1H), 7.57 - 7.41 (m, 7H), 7.32 - 7.26 (m, 2H), 7.23 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 6.54 - 6.49 (m, 1H), 5.35 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.92 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.55 - 2.51 (m, 1H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.75 - 0.68 (m, 2H), 0.48 - 0.41 (m, 2H).	LCMS 방법 B 3.99 분에서 524.2 $[M+H]^+$
5	H		5-[6-(시클로부틸아미노)-2-플루오로피리딘-3-일-1-에틸-N-[(3S)-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]피라졸-4-카복사미드	(500 MHz) δ 10.82 (s, 1H), 8.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.62 (ddd, J = 8.6, 7.1, 1.6 Hz, 1H), 7.55 - 7.48 (m, 4H), 7.48 - 7.40 (m, 3H), 7.31 - 7.26 (m, 2H), 7.26 - 7.20 (m, 1H), 6.33 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 5.34 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.20 - 4.16 (m, 1H), 3.91 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.31 - 2.20 (m, 2H), 1.95 - 1.83 (m, 2H), 1.73 -1.60 (m, 2H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H)	LCMS 방법 B 4.47 분에서 538.3 $[M+H]^+$

[0356]

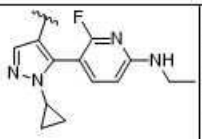
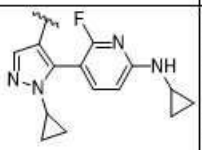
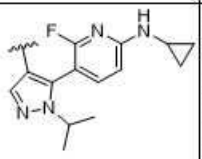
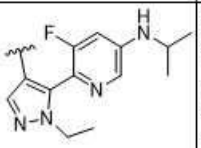
6	H		1-에틸-5-[2-플루오로-6-[(1-메틸시클로프로필)아미노]피리딘-3-일]-N-[(3S)-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]피라졸-4-카복사미드	(500 MHz) δ 10.82 (s, 1H), 8.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.62 (ddd, J = 8.6, 7.2, 1.7 Hz, 1H), 7.56 – 7.48 (m, 5H), 7.48 – 7.41 (m, 2H), 7.32 – 7.26 (m, 2H), 7.26 – 7.20 (m, 1H), 6.48 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.35 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.91 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.32 (s, 3H), 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.71 – 0.62 (m, 4H).	LCMS 방법 B 4.35 분에서 538.4 $[M+H]^+$
7	H		5-[5-(시클로프로필아미노)-3-플루오로피리딘-2-일]-1-에틸-N-[(3S)-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]피라졸-4-카복사미드	(500 MHz) δ 10.83 (s, 1H), 9.00 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.99 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.62 (ddd, J = 8.5, 7.2, 1.6 Hz, 1H), 7.55 – 7.48 (m, 1H), 7.51 – 7.46 (m, 2H), 7.48 – 7.41 (m, 2H), 7.32 – 7.27 (m, 2H), 7.27 – 7.20 (m, 1H), 7.08 – 7.04 (m, 1H), 6.93 (dd, J = 12.2, 2.2 Hz, 1H), 5.32 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.99 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.45 – 2.39 (m, 1H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.79 – 0.70 (m, 2H), 0.47 – 0.40 (m, 2H).	LCMS 방법 B 4.04 분에서 524.3 $[M+H]^+$
8	H		1-에틸-5-[3-플루오로-5-(프로판-2-일아미노)피리딘-2-일]-N-[(3S)-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]피라졸-4-카복사미드	(500 MHz) δ 10.83 (s, 1H), 8.97 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.94 – 7.90 (m, 1H), 7.62 (ddd, J = 8.5, 7.1, 1.6 Hz, 1H), 7.55 – 7.41 (m, 5H), 7.32 – 7.26 (m, 2H), 7.29 – 7.20 (m, 1H), 6.82 (dd, J = 12.7, 2.3 Hz, 1H), 6.55 – 6.49 (m, 1H), 5.32 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.99 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.66 – 3.55 (m, 1H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.15 (d, J = 6.3 Hz, 6H).	LCMS 방법 B 4.09 분에서 526.3 $[M+H]^+$.
9	H		1-에틸-5-[2-플루오로-4-(프로판-2-일아미노)페닐]-N-[(3S)-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]피라졸-4-카복사미드	(500 MHz) δ 10.82 (s, 1H), 8.45 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.62 (ddd, J = 8.6, 7.2, 1.6 Hz, 1H), 7.55 – 7.48 (m, 1H), 7.51 – 7.45 (m, 2H), 7.48 – 7.41 (m, 2H), 7.32 – 7.26 (m, 2H), 7.26 – 7.20 (m, 1H), 7.03 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.45 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 6.42 – 6.36 (m, 1H), 6.14 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.31 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.92 – 3.87 (m, 2H), 3.60 – 3.50 (m, 1H), 1.24 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.13 (d, J = 6.3 Hz, 6H).	LCMS 방법 B 4.60 분에서 525.4 $[M+H]^+$.

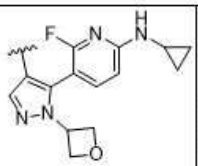
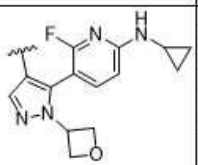
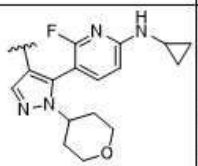
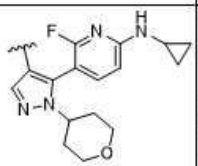
[0357]

10	H		1-에틸-5-[6-(에틸아미노)-2-플루오로피리딘-3-일-3-메틸-N-[(3S)-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]피라졸-4-카복사미드	(500 MHz) δ 10.87 (s, 1H), 7.67 - 7.60 (m, 2H), 7.58 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 7.55 - 7.49 (m, 1H), 7.48 - 7.42 (m, 4H), 7.40 (s, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 2H), 7.27 - 7.23 (m, 1H), 6.49 (dd, J = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 5.22 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.86 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.32 - 3.21 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.16 (t, J = 7.2 Hz, 3H).	LCMS 방법 B 4.03 분에서 526.2 $[M+H]^+$
11	F		5-[6-(시클로프로필아미노)-2-플루오로피리딘-3-일]-1-에틸-N-[(3S)-9-플루오로-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]피라졸-4-카복사미드	(500 MHz) δ 10.80 (s, 1H), 8.92 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.61 – 7.56 (m, 1H), 7.56 – 7.51 (m, 4H), 7.50 – 7.43 (m, 3H), 7.29 (td, J = 8.1, 5.0 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.41 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.92 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.75 – 0.68 (m, 2H), 0.48 – 0.41 (m, 2H).	LCMS 방법 B 4.04 분에서 525.4 $[M+H]^+$.
12	F		5-[5-(시클로프로필아미노)-3-플루오로피리딘-2-일]-1-에틸-N-[(3S)-9-플루오로-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]피라졸-4-카복사미드	(500 MHz) δ 10.80 (s, 1H), 9.04 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.99 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.61 – 7.54 (m, 1H), 7.57 – 7.50 (m, 3H), 7.49 – 7.43 (m, 2H), 7.29 (td, J = 8.1, 5.0 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.09 – 7.04 (m, 1H), 6.93 (dd, J = 12.2, 2.2 Hz, 1H), 5.39 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.99 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.44 – 2.39 (m, 1H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.83 – 0.72 (m, 2H), 0.47 – 0.40 (m, 2H).	LCMS 방법 B 4.06 분에서 525.4 $[M+H]^+$.
13	F		1-에틸-5-[5-(에틸아미노)-3-플루오로피리딘-2-일]-N-[(3S)-9-플루오로-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]피라졸-4-카복사미드	(500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.80 (s, 1H), 9.01 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.95 – 7.91 (m, 1H), 7.61 – 7.54 (m, 1H), 7.54 – 7.50 (m, 3H), 7.49 – 7.43 (m, 2H), 7.33 – 7.25 (m, 1H), 7.16 – 7.11 (m, 1H), 6.81 (dd, J = 12.6, 2.3 Hz, 1H), 6.65 – 6.59 (m, 1H), 5.39 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.99 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.15 – 3.06 (m, 2H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.18 (t, J = 7.1 Hz, 3H).	LCMS 방법 B 3.93 분에서 530.4 $[M+H]^+$

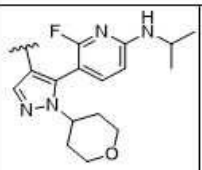
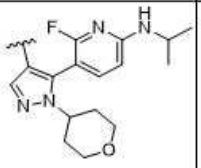
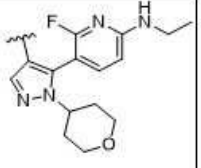
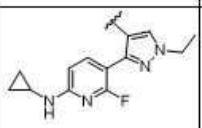
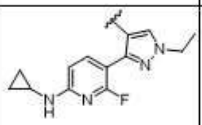
[0358]

[0359]

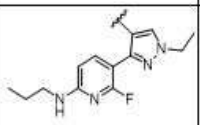
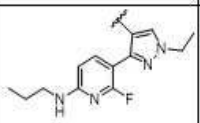
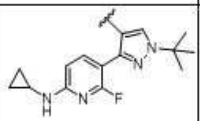
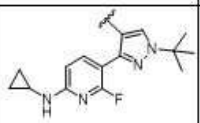
14	H		1-시클로프로필-5-[6-(에틸아미노)-2-플루오로피리딘-3-일]-N-[(3S)-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]피라졸-4-카복사미드	(400 MHz) δ 10.84 (s, 1H), 8.87 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.62 (ddd, *J* = 8.6, 7.1, 1.7 Hz, 1H), 7.58 – 7.41 (m, 6H), 7.34 – 7.17 (m, 4H), 6.38 (dd, *J* = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 5.34 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.43 (dt, *J* = 7.3, 3.6 Hz, 1H), 3.31 – 3.14 (m, 2H), 1.13 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.02 – 0.95 (m, 2H).0.98 (dd, *J* = 4.3, 2 0.92 – 0.77 (m, 2H).	LRMS 524.2 $[M+H]^+$
15	H		1-시클로프로필-5-[6-(시클로프로필아미노)-2-플루오로피리딘-3-일]-N-[(3S)-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]피라졸-4-카복사미드	(400 MHz) δ 10.84 (s, 1H), 8.93 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.69 – 7.56 (m, 2H), 7.56 – 7.42 (m, 6H), 7.37 – 7.19 (m, 3H), 6.52 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.35 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.45 (tt, *J* = 7.4, 3.8 Hz, 1H), 1.09 – 0.97 (m, 2H), 0.93 – 0.82 (m, 2H), 0.76 – 0.69 (m, 2H), 0.52 – 0.31 (m, 2H).	LRMS 536.6 $[M+H]^+$
16	H		5-[6-(시클로프로필아미노)-2-플루오로피리딘-3-일]-N-[(3S)-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]-1-프로판-2-일피라졸-4-카복사미드	(500 MHz) δ 10.82 (s, 1H), 8.86 – 8.83 (m, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.66 – 7.59 (m, 1H), 7.55 – 7.41 (m, 7H), 7.32 – 7.26 (m, 2H), 7.26 – 7.20 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.34 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.26 – 4.17 (m, 1H), 2.55 – 2.51 (m, 1H), 1.34 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 0.74 – 0.69 (m, 2H), 0.48 – 0.41 (m, 2H).	LCMS 방법 D; 4.36 분에서 538.3 $[M+H]^+$
17	F		1-에틸-N-[(3S)-9-플루오로-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]-5-[3-플루오로-5-(프로판-2-일아미노)피리딘-2-일]피라졸-4-카복사미드	(500 MHz) δ 10.80 (s, 1H), 9.02 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.94 – 7.90 (m, 1H), 7.61 – 7.54 (m, 1H), 7.57 – 7.50 (m, 2H), 7.53 – 7.49 (m, 1H), 7.49 – 7.43 (m, 2H), 7.29 (td, J = 8.1, 5.0 Hz, 1H), 7.16 – 7.11 (m, 1H), 6.82 (dd, J = 12.7, 2.3 Hz, 1H), 6.55 – 6.50 (m, 1H), 5.39 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.99 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.61 (dq, J = 13.2, 6.4 Hz, 1H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.16 (d, J = 6.4 Hz, 6H).	LCMS 방법 B 4.22 분에서 544.3 $[M+H]^+$

18	H		5-[6-(시클로프로필아미노)-2-플루오로피리딘-3-일]-1-(옥세탄-3-일)-N-[(3S)-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]피라졸-4-카복사미드	(500 MHz): 10.83 (s, 1H), 9.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.67 –7.59 (m, 1H), 7.56 – 7.42 (m, 7H), 7.32 – 7.27 (m, 2H), 7.27 – 7.20 (m, 1H), 6.52 – 6.47 (m, 1H), 5.35 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.33 – 5.25 (m, 1H), 5.05 - 4.67 (m, 4H), 0.76 – 0.68 (m, 2H), 0.48 – 0.41 (m, 2H).	LCMS 방법 B 3.73 분에서 552 $[M+H]^+$
19	F		5-[6-(시클로프로필아미노)-2-플루오로피리딘-3-일]-1-(옥세탄-3-일)-N-[(3S)-9-플루오로-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]피라졸-4-카복사미드	(400 MHz) δ 10.82 (s, 1H), 9.12 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.65 – 7.43 (m, 8H), 7.29 (td, *J* = 8.1, 5.1 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.50 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.42 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.29 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.05 – 4.85 (m, 4H), 0.72 (td, *J* = 6.7, 4.6 Hz, 2H), 0.55 – 0.38 (m, 2H).	LRMS 570.2 $[M+H]^+$
20	H		5-[6-(시클로프로필아미노)-2-플루오로피리딘-3-일]-N-[(3S)-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]-1-(옥산-4-일)피라졸-4-카복사미드	(500 MHz) δ 10.82 (s, 1H), 8.93 – 8.85 (m, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.66 – 7.58 (m, 1H), 7.56 – 7.44 (m, 7H), 7.31 – 7.26 (m, 2H), 7.25 – 7.21 (m, 1H), 6.56 – 6.48 (m, 1H), 5.34 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.14 – 4.05 (m, 1H), 3.95 – 3.87 (m, 2H), 3.40 – 3.33 (m, 2H), 2.11 (d, *J* = 16.3 Hz, 2H), 1.74 (d, *J* = 17.3 Hz, 2H), 0.76 – 0.69 (m, 2H), 0.50 – 0.42 (m, 2H).	LCMS 방법 D; 3.94 분에서 580.4 $[M+H]^+$
21	F		5-[6-(시클로프로필아미노)-2-플루오로피리딘-3-일]-N-[(3S)-9-플루오로-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]-1-(옥산-4-일)피라졸-4-카복사미드	(400 MHz) δ 10.81 (s, 1H), 8.97 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.67 – 7.41 (m, 8H), 7.30 (td, *J* = 8.1, 5.1 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.41 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.20 – 4.02 (m, 2H), 3.92 (d, *J* = 11.4 Hz, 2H), 3.45 – 3.35 (m, 2H), 2.11 (s, 2H), 1.73 (s, 2H), 0.73 (dd, *J* = 6.8, 2.0 Hz, 2H), 0.53 – 0.42 (s, 2H).	LRMS 598.7 $[M+H]^+$

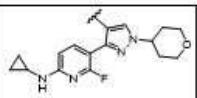
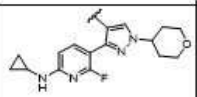
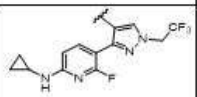
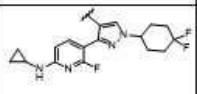
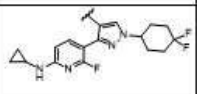
[0360]

22	F		N-[(3S)-9-플루오로-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]-5-[2-플루오로-6-(프로판-2-일아미노)피리딘-3-일]-1-(옥산-4-일)피라졸-4-카복사미드	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.81 (s, 1H), 8.92 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.63 – 7.37 (m, 7H), 7.29 (td, J = 8.1, 5.1 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 15.9, 7.7 Hz, 2H), 6.43 – 6.30 (m, 1H), 5.41 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.18 – 4.04 (m, 1H), 4.00 – 3.82 (m, 3H), 2.19 – 2.00 (m, 2H), 1.81 – 1.61 (m, 2H), 1.14 (d, J = 6.4 Hz, 6H).	LRMS 600.3 $[M+H]^+$
23	H		5-[2-플루오로-6-(프로판-2-일아미노)피리딘-3-일]-1-(옥산-4-일)-N-[(3S)-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]피라졸-4-카복사미드	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.84 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.69 – 7.59 (m, 1H), 7.59 – 7.36 (m, 6H), 7.34 – 7.05 (m, 4H), 6.37 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.35 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.21 – 3.98 (m, 1H), 3.98 – 3.81 (m, 3H), 2.21 – 2.01 (m, 2H), 1.82 – 1.54 (m, 2H), 1.15 (d, J = 6.2 Hz, 6H).	LRMS 582.7 $[M+H]^+$
24	F		5-[6-(에틸아미노)-2-플루오로피리딘-3-일]-N-[(3S)-9-플루오로-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]-1-(옥산-4-일)피라졸-4-카복사미드	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.80 (s, 1H), 8.96 – 8.80 (m, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.66 – 7.35 (m, 7H), 7.35 – 7.22 (m, 2H), 7.13 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.17 – 4.03 (m, 1H), 4.03 – 3.79 (m, 2H), 3.27 – 3.17 (m, 2H), 2.22 – 2.01 (m, 2H), 1.84 – 1.63 (m, 2H), 1.13 (t, J = 7.2 Hz, 3H).	LRMS 586.1 $[M+H]^+$
25	H		3-[6-(시클로프로필아미노)-2-플루오로피리딘-3-일]-1-에틸-N-[(3S)-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로 -1,4-벤조디아제핀 -3-일]피라졸-4-카복사미드	(400 MHz) δ 10.87 (s, 1H), 8.76 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.70 – 7.39 (m, 7H), 7.35 – 7.28 (m, 2H), 7.28 – 7.13 (m, 2H), 6.45 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 5.35 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.20 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.46 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 0.70 (td, J = 6.8, 4.6 Hz, 2H), 0.54 – 0.31 (m, 2H).	LRMS 524.6 $[M+H]^+$
26	F		3-[6-(시클로프로필아미노)-2-플루오로피리딘-3-일]-1-에틸-N-[(3S)-9-플루오로-2-옥소-	(400 MHz) δ 10.84 (s, 1H), 8.81 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.64 – 7.51 (m, 6H), 7.51 – 7.42 (m, 2H), 7.31 (td, J = 8.1, 5.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.18 – 7.11 (m, 1H), 6.46 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz,	LRMS 542.5 $[M+H]^+$

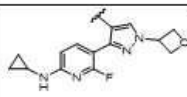
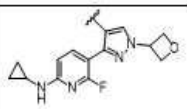
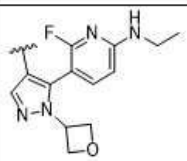
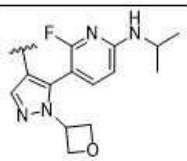
[0361]

			5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]피라졸-4-카복사미드	1H), 5.42 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.20 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.46 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 0.75 – 0.66 (m, 2H), 0.47 – 0.39 (m, 2H).	
27	H		1-에틸-3-[2-플루오로-6-(프로필아미노)피리딘-3-일]-N-[(3S)-2-옥소-5-페닐-1,3-디하이드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]피라졸-4-카복사미드	(400 MHz) δ 10.86 (s, 1H), 8.71 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.63 (ddd, *J* = 8.7, 7.2, 1.6 Hz, 1H), 7.56 – 7.41 (m, 6H), 7.35 – 7.20 (m, 3H), 7.00 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.32 (dd, *J* = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 5.35 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.18 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.13 (td, *J* = 6.8, 5.6 Hz, 2H), 1.60 – 1.48 (m, 2H), 1.45 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 0.89 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).	LRMS 526.7 $[M+H]^+$
28	F		1-에틸-N-[(3S)-9-플루오로-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]-3-[2-플루오로-6-(프로필아미노)피리딘-3-일]피라졸-4-카복사미드	(400 MHz) δ 10.83 (s, 1H), 8.76 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.67 – 7.39 (m, 7H), 7.30 (td, *J* = 8.1, 5.0 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.00 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 6.32 (dd, *J* = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 5.41 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.19 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.14 (q, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.59 - 1.46 (m, 2H), 1.45 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 0.89 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).	LRMS 544.7 $[M+H]^+$
29	H		1- tert -부틸 -3- [6-(시클로프로필아미노) -2-플루오로피리딘 -3- 일] -N- [(3S) -2- 옥소 -5-페닐 -1,3-디히드로 -1,4-벤조디아제핀 -3-일] 피라졸 -4-카복사미드	(400 MHz) δ 10.85 (s, 1H), 8.87 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.71 – 7.33 (m, 7H), 7.37 – 7.11 (m, 4H), 6.44 (dd, *J* = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 5.37 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 1.59 (s, 9H), 0.69 (td, *J* = 6.8, 4.7 Hz, 2H), 0.51 – 0.28 (m, 2H).	LRMS 552.7 $[M+H]^+$
30	F		1-tert-부틸-3-[6-(시클로프로필아미노)-2-플루오로피리딘-3-일]-N-[(3S)-9-플루오로-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]피라졸-4-카복사미드	(400 MHz) δ 10.82 (s, 1H), 8.91 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.65 – 7.42 (m, 7H), 7.30 (td, *J* = 8.1, 5.0 Hz, 1H), 7.23 – 7.06 (m, 2H), 6.44 (dd, *J* = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 5.43 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 1.59 (s, 9H), 0.75 – 0.63 (m, 2H), 0.47 – 0.36 (m, 2H).	LRMS 570.7 $[M+H]^+$

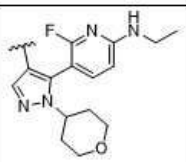
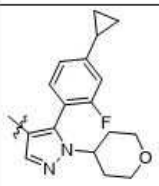
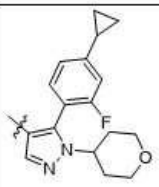
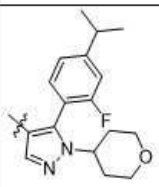
[0362]

31	H		3-[6-(시클로프로필아미노)-2-플루오로피리딘-3-일]-1-(옥산-4-일)-N-[(3S)-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]피라졸-4-카복사미드	(400 MHz) δ 10.86 (s, 1H), 8.80 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.69 – 7.44 (m, 7H), 7.43 – 7.17 (m, 4H), 6.44 (dd, *J* = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 5.35 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.56 – 4.36 (m, 1H), 4.00 (dd, *J* = 11.0, 4.4 Hz, 2H), 3.56 – 3.41 (m, 2H), 2.20 – 2.07 (m, 2H), 2.07 – 1.83 (m, 2H), 0.70 (td, *J* = 6.8, 4.6 Hz, 2H), 0.47 – 0.33 (m, 2H).	LRMS 580.6 $[M+H]^+$
32	F		3-[6-(시클로프로필아미노)-2-플루오로피리딘-3-일]-N-[(3S)-9-플루오로-2-옥소-5-페닐-2,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일] -1-(옥산-4-일)-1H-피라졸-4-카복사미드	(400 MHz) δ 10.84 (s, 1H), 8.85 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.65 – 7.42 (m, 7H), 7.38 – 7.10 (m, 3H), 6.45 (dd, *J* = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 5.42 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.54 – 4.39 (m, 1H), 4.00 (dd, *J* = 10.8, 4.3 Hz, 2H), 3.58 – 3.44 (m, 2H), 2.17 – 2.05 (m, 2H), 2.05 – 1.84 (m, 2H), 0.76 – 0.65 (m, 2H), 0.49 – 0.34 (m, 2H).	LRMS 598.5 $[M+H]^+$
33	F		3-[6-(시클로프로필아미노)-2-플루오로피리딘-3-일]-N-[(3S)-9-플루오로-2-옥소-5-페닐-2,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸-4-카복사미드	(400 MHz) δ 10.84 (s, 1H), 9.19 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.68 – 7.40 (m, 7H), 7.27 (d, *J* = 2.8 Hz, 2H), 7.15 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.46 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.41 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.27 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 0.74 - 0.67 (m, 2H), 0.54 – 0.26 (m, 2H).	LRMS 596.7 $[M+H]^+$
34	H		3-[6-(시클로프로필아미노)-2-플루오로피리딘-3-일]-1-(4,4-디플루오로시클로헥실)-N-[(3S)-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]피라졸-4-카복사미드	(400 MHz) δ 10.86 (s, 1H), 8.82 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.69 – 7.38 (m, 7H), 7.36 – 7.16 (m, 4H), 6.44 (dd, *J* = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 5.35 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.48 (t, *J* = 10.4 Hz, 1H), 2.27 – 1.90 (m, 8H), 0.70 (td, *J* = 6.8, 4.6 Hz, 2H), 0.50 – 0.33 (m, 2H).	LRMS 614.6 $[M+H]^+$
35	F		3-[6-(시클로프로필아미노)-2-플루오로피리딘-	(400 MHz) δ 10.84 (s, 1H), 8.87 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.64 – 7.42 (m, 7H), 7.30 (td, *J* = 8.1, 5.1	LRMS 632.7 $[M+H]^+$

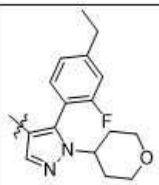
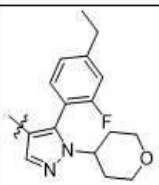
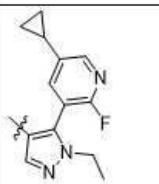
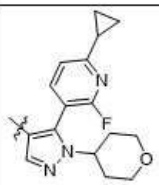
[0363]

			3-일]-1-(4,4-디플루오로시클로헥실)-N-[(3S)-9-플루오로-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]피라졸-4-카복사미드	Hz, 1H), 7.24 – 7.09 (m, 2H), 6.44 (dd, *J* = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 5.42 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 2.26 – 1.94 (m, 8H), 0.75 – 0.65 (m, 2H), 0.47 – 0.36 (m, 2H).	
36	F		3-[6-(시클로프로필아미노)-2-플루오로피리딘-3-일]-N-[(3S)-9-플루오로-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]-1-(옥세탄-3-일)피라졸-4-카복사미드	(400 MHz) δ 10.86 (s, 1H), 8.95 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.70 – 7.54 (m, 4H), 7.54 – 7.41 (m, 3H), 7.41 – 7.23 (m, 2H), 7.16 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.47 (dd, *J* = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 5.69 – 5.54 (m, 1H), 5.43 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.04 - 4.90 (m, 4H), 0.80 – 0.63 (m, 2H), 0.52 – 0.34 (m, 2H).	LRMS 571.0 $[M+H]^+$
37	H		3-[6-(시클로프로필아미노)-2-플루오로피리딘-3-일]-1-(옥세탄-3-일)-N-[(3S)-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]피라졸-4-카복사미드	(400 MHz) δ 10.87 (s, 1H), 8.90 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.69 – 7.60 (m, 2H), 7.60 – 7.40 (m, 5H), 7.33 – 7.15 (m, 4H), 6.46 (dd, *J* = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 5.66 - 5.58 (m, 1H), 5.35 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.04 – 4.84 (m, 4H), 0.77 – 0.58 (m, 2H), 0.53 – 0.32 (m, 2H).	LRMS 553.0 $[M+H]^+$
40	F		1-에틸-5-[2-플루오로-6-(메틸아미노)피리딘-3-일]-N-[(3S)-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]피라졸-4-카복사미드	(700 MHz) 10.81 (s, 1H), 9.03 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.60 – 7.55 (m, 1H), 7.55 – 7.52 (m, 3H), 7.47 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.29 (td, *J* = 7.8, 4.8 Hz, 2H), 7.13 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.36 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.42 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.32 – 5.27 (m, 1H), 5.05 – 4.75 (m, 4H), 3.26 – 3.17 (m, 2H), 1.13 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).	LRMS 557.7 $[M+H]^+$
41	F		N-[(3S)-9-플루오로-2-옥소-5-페닐-1,3-디하이드로-1,4-벤조디아제핀-3-일-5-[2-플루오로-6-(프로판-2-프로판-2-	(700 MHz) 10.80 (s, 1H), 9.04 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.63 – 7.51 (m, 4H), 7.51 – 7.43 (m, 2H), 7.36 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.32 – 7.25 (m, 1H), 7.20 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.35 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.42 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.33 – 5.23 (m, 1H),	LRMS 572.6 $[M+H]^+$

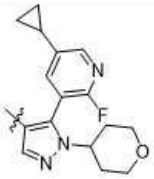
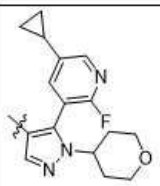
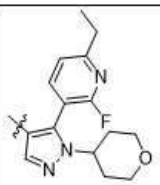
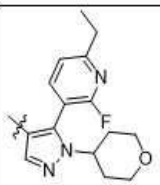
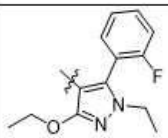
[0364]

			일아미노)피리딘-3-일]-1-(옥세탄-3-일)피라졸-4-카복사미드	5.06 – 4.72 (m, 4H), 3.97 – 3.86 (m, 1H), 1.14 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H).	
42	H		5-[6-(에틸아미노)-2-플루오로피리딘-3-일]-1-(옥산-4-일)-N-[(3S)-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]피라졸-4-카복사미드	(400 MHz) 10.83 (s, 1H), 8.87 – 8.80 (m, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.72 – 7.55 (m, 1H), 7.55 – 7.34 (m, 5H), 7.34 – 7.12 (m, 5H), 6.38 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.33 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.19 – 4.05 (m, 1H), 3.99 – 3.82 (m, 2H), 3.28 – 3.14 (m, 2H), 2.23 – 2.00 (m, 2H), 1.85 – 1.62 (m, 2H), 1.13 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).	LRMS 568.2 $[M+H]^+$
43	H		5-(4-시클로프로필-2-플루오로페닐)-1-(옥산-4-일)-N-[(3S)-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]피라졸-4-카복사미드	(400 MHz) 10.83 (s, 1H), 8.92 (dd, *J* = 11.4, 7.9 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.66 – 7.54 (m, 1H), 7.54 – 7.37 (m, 5H), 7.37 – 7.11 (m, 4H), 7.11 – 6.92 (m, 2H), 5.37 – 5.21 (m, 1H), 4.09 – 3.96 (m, 1H), 3.96 – 3.81 (m, 2H), 2.17 – 1.93 (m, 3H), 1.86 – 1.56 (m, 2H), 1.07 – 0.90 (m, 2H), 0.80 – 0.69 (m, 2H).	LRMS 564.7 $[M+H]^+$
44	F		5-(4-시클로프로필-2-플루오로페닐)-N-[(3S)-9-플루오로-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]-1-(옥산-4-일)피라졸-4-카복사미드	(400 MHz) 10.80 (s, 1H), 9.06 – 8.89 (m, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.65 – 7.44 (m, 6H), 7.33 – 7.19 (m, 2H), 7.12 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.05 – 6.95 (m, 2H), 5.38 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.09 – 3.95 (m, 1H), 3.95 – 3.80 (m, 2H), 2.21 – 2.04 (m, 2H), 2.04 – 1.93 (m, 1H), 1.81 – 1.72 (m, 1H), 1.70 – 1.61 (m, 1H), 1.11 – 0.95 (m, 2H), 0.85 – 0.65 (m, 2H).	LRMS 581.6 $[M+H]^+$
45	F		5-(2-플루오로-4-프로판-2-일페닐)-1-(옥산-4-일)-N-[(3S)-9-플루오로-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]피라졸-4-카복사미드	(600 MHz) δ 10.78 (s, 1H), 8.95 (dd, *J* = 13.6, 7.8 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.61 – 7.40 (m, 6H), 7.36 – 7.24 (m, 2H), 7.24 – 7.10 (m, 3H), 5.42 – 5.36 (m, 1H), 4.04 – 3.96 (m, 1H), 3.95 – 3.81 (m, 2H), 3.31 – 3.23 (m, 2H), 3.01 – 2.92 (m, 1H), 2.14 – 2.06 (m, 2H), 1.81 – 1.74 (m, 1H), 1.71 – 1.60 (m, 1H), 1.23 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H).	LRMS 584.2 $[M+H]^+$

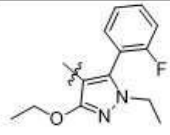
[0365]

46	H		5-(4-에틸-2-플루오로페닐)-1-(옥산-4-일)-N-[(3S)-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]피라졸-4-카복사미드	(600 MHz) 10.81 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 8.90 (dd, *J* = 14.9, 8.0 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.67 – 7.59 (m, 1H), 7.59 – 7.36 (m, 5H), 7.36 – 7.02 (m, 6H), 5.34 – 5.27 (m, 1H), 4.06 – 3.96 (m, 1H), 3.95 – 3.84 (m, 2H), 3.28 (t, *J* = 12.1 Hz, 2H), 2.67 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.16 – 2.03 (m, 2H), 1.80 – 1.73 (m, 1H), 1.69 – 1.63 (m, 1H), 1.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).	LRMS 552.1 $[M+H]^+$
47	F		5-(4-에틸-2-플루오로페닐)-1-(옥산-4-일)-N-[(3S)-9-플루오로-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]피라졸-4-카복사미드	(600 MHz) 10.78 (s, 1H), 8.95 (dd, *J* = 14.7, 7.8 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.61 – 7.40 (m, 6H), 7.35 – 7.25 (m, 2H), 7.25 – 7.01 (m, 3H), 5.43 – 5.32 (m, 1H), 4.07 – 3.96 (m, 1H), 3.96 – 3.85 (m, 2H), 3.31 – 3.23 (m, 2H), 2.68 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.20 – 2.00 (m, 2H), 1.80 – 1.73 (m, 1H), 1.69 – 1.62 (m, 1H), 1.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).	LRMS 570.1 $[M+H]^+$
48	F		5-(5-시클로프로필-2-플루오로피리딘-3-일)-1-에틸-N-[(3S)-9-플루오로-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]피라졸-4-카복사미드	(500 MHz) 10.79 (s, 1H), 9.20 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.12 – 8.08 (m, 1H), 7.66 (dd, *J* = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.60 – 7.50 (m, 4H), 7.50 – 7.43 (m, 2H), 7.32 – 7.24 (m, 1H), 7.15 – 7.10 (m, 1H), 5.41 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.92 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.05 – 1.96 (m, 1H), 1.24 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.01 – 0.95 (m, 2H), 0.78 – 0.73 (m, 2H).	LCMS 방법 B 4.23 분에서 527.4 $[M+H]^+$
49	F		5-(6-시클로프로필-2-플루오로피리딘-3-일)-N-[(3S)-9-플루오로-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]-1-(옥산-4-일)피라졸-4-카복사미드	(400 MHz) 10.80 (s, 1H), 9.22 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.80 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.67 – 7.43 (m, 6H), 7.43 – 7.19 (m, 2H), 7.12 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.39 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.20 – 3.97 (m, 1H), 3.97 – 3.83 (m, 2H), 2.27 – 2.01 (m, 3H), 1.89 – 1.75 (m, 1H), 1.68 – 1.57 (m, 1H), 1.13 – 0.71 (m, 4H).	LRMS 583.3 $[M+H]^+$

[0366]

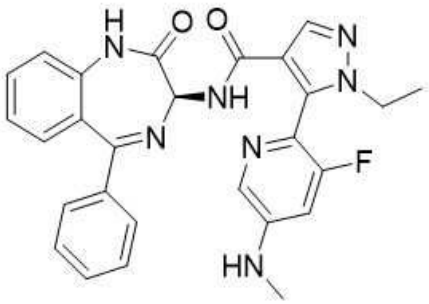
50	H		5-(5-시클로프로필-2-플루오로피리딘-3-일)-1-(옥산-4-일)-N-[(3S)-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]피라졸-4-카복사미드	(400 MHz) 10.83 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 9.19 (dd, J = 8.4, 3.7 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.66 – 7.58 (m, 2H), 7.58 – 7.34 (m, 5H), 7.34 – 7.15 (m, 3H), 5.33 (dd, J = 8.1, 2.6 Hz, 1H), 4.14 – 3.97 (m, 1H), 3.97 – 3.75 (m, 2H), 2.20 – 1.92 (m, 3H), 1.89 – 1.80 (m, 1H), 1.75 – 1.53 (m, 1H), 1.06 – 0.93 (m, 2H), 0.83 – 0.64 (m, 2H).	LRMS 565.4 $[M+H]^+$
51	F		5-(5-시클로프로필-2-플루오로피리딘-3-일)-N-[(3S)-9-플루오로-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]-1-(옥산-4-일)피라졸-4-카복사미드	(400 MHz) 10.80 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 9.23 (dd, J = 8.1, 3.6 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.71 – 7.34 (m, 7H), 7.27 (dd, J = 8.3, 5.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.11 – 3.95 (m, 1H), 3.95 – 3.82 (m, 2H), 2.17 – 2.00 (m, 3H), 1.91 – 1.78 (m, 1H), 1.78 – 1.59 (m, 1H), 1.11 – 0.92 (m, 2H), 0.83 – 0.64 (m, 2H).	LRMS 583.4 $[M+H]^+$
52	H		5-(6-에틸-2-플루오로피리딘-3-일)-1-(옥산-4-일)-N-[(3S)-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]피라졸-4-카복사미드	(500 MHz) δ 10.81 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 9.18 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.88 (dd, J = 9.7, 7.5 Hz, 1H), 7.66 – 7.57 (m, 1H), 7.57 – 7.38 (m, 5H), 7.35 – 7.15 (m, 4H), 5.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.15 – 3.99 (m, 1H), 3.89 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 2.92 – 2.68 (m, 2H), 2.20 – 2.03 (m, 2H), 1.93 – 1.76 (m, 1H), 1.74 – 1.59 (m, 1H), 1.24 (t, J = 7.6 Hz, 3H).	LRMS 553.3 $[M+H]^+$
53	F		5-(6-에틸-2-플루오로피리딘-3-일)-1-(옥산-4-일)-N-[(3S)-9-플루오로-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]피라졸-4-카복사미드	(500 MHz) δ 10.78 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.88 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.63 – 7.41 (m, 6H), 7.34 – 7.22 (m, 2H), 7.12 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.13 – 4.00 (m, 1H), 3.96 – 3.83 (m, 2H), 2.83 – 2.73 (m, 2H), 2.18 – 2.01 (m, 2H), 1.86 – 1.74 (m, 1H), 1.74 – 1.60 (m, 1H), 1.24 (t, J = 7.6 Hz, 3H).	LRMS 571.3 $[M+H]^+$
54	H		3-에톡시-1-에틸-5-(2-플루오로페닐)-N-[(3S)-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]피라졸-4-카복사미드	(500 MHz) 10.94 (s, 1H), 8.58 – 8.50 (m, 1H), 7.65 – 7.58 (m, 1H), 7.56 – 7.47 (m, 2H), 7.43 (t, J = 3.6 Hz, 5H), 7.32 – 7.20 (m, 5H), 5.24 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.49 – 4.41 (m, 2H), 3.83 – 3.75 (m, 2H), 1.49 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.22 (t, J = 7.1 Hz, 3H).	LCMS 방법 C 4.99 분에서 512.4 $[M+H]^+$

[0367]

55	F		3-에톡시-1-에틸-N-[(3S)-9-플루오로-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]-5-(2-플루오로페닐)피라졸-4-카복사미드	(500 MHz) 10.92 (s, 1H), 8.61 – 8.53 (m, 1H), 7.59 – 7.53 (m, 1H), 7.55 – 7.48 (m, 2H), 7.47 – 7.41 (m, 5H), 7.38 – 7.24 (m, 3H), 7.13 – 7.08 (m, 1H), 5.32 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.49 – 4.41 (m, 2H), 3.83 – 3.75 (m, 2H), 1.49 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.22 (t, J = 7.2 Hz, 3H).	LCMS 방법 C 5.08 분에서 530.4 $[M+H]^+$

[0368]

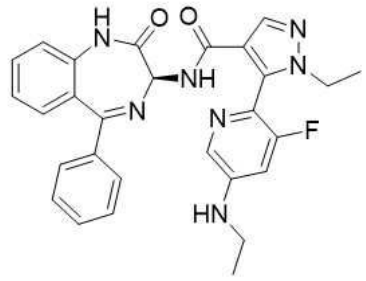
[0369] 38. 1-에틸-5-(3-플루오로-5-(메틸아미노)피리딘-2-일)-N-((S)-2-옥소-5-페닐-2,3-디히드로-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-3-일)-1H-피라졸-4-카복사미드



[0370]

[0371] HCl (디옥산 중4.0M; 50 μl, 0.200 mmol)을 CH_2Cl_2 (1 mL) 중 중간체 34A (30 mg, 0.050 mmol)의 용액에 첨가하고 실온에서 교반하였다. 1 시간 후, 추가 HCl (디옥산 중 4.0M; 200 μL, 0.800 mmol)을 첨가하고 주말 동안 실온에서 반응물을 교반하였다. 반응물을 CH_2Cl_2 (10 mL) 및 포화 a.q. $NaHCO_3$ (10 mL)로 분배하고, 분리하고 수성 상을 CH_2Cl_2 (2 × 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (20 mL)로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 용매를 감압 하에 제거하였다. 플래시 크로마토그래피에 의한 정제 [50-100% (10% MeOH/EtOAc/이소헥산]로 백색 고체 (14 mg, 56%)를 수득하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.83 (s, 1H), 8.96 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.92 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.62 (ddd, J = 8.6, 7.2, 1.6 Hz, 1H), 7.55 -7.48 (m, 1H), 7.51 -7.45 (m, 2H), 7.48 -7.41 (m, 2H), 7.32 - 7.26 (m, 2H), 7.26 - 7.20 (m, 1H), 6.80 (dd, J = 12.5, 2.3 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.32 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.99 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.74 (d, J = 5.0 Hz, 3H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS (방법 B) 3.49분에서 m/z 498.2 $[M+H]^+$.

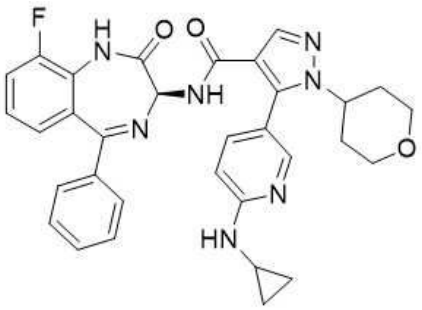
[0372] **39. 1-에틸-5-[5-(에틸아미노)-3-플루오로피리딘-2-일]-N-[(3S)-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]피라졸-4-카복사미드**



[0373]

[0374] 중간체 34B로부터의 실시예 38의 화합물에 대해 기재된 것과 유사한 과정에 의해 제조하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.83 (s, 1H), 8.96 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.93 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.62 (ddd, J = 8.6, 7.1, 1.6 Hz, 1H), 7.55 - 7.48 (m, 1H), 7.51 - 7.45 (m, 2H), 7.48 - 7.41 (m, 2H), 7.32 - 7.26 (m, 2H), 7.26 - 7.20 (m, 1H), 6.81 (dd, J = 12.6, 2.3 Hz, 1H), 6.65 - 6.59 (m, 1H), 5.32 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.99 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.15 - 3.06 (m, 2H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.17 (t, J = 7.1 Hz, 3H). LCMS (방법 B) 3.86분에서 m/z 512.3 $[M+H]^+$.

[0375] **56.5-[6-(시클로프로필아미노)피리딘-3-일]-1-(옥산-4-일)-N-[(3S)-9-플루오로-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]피라졸-4-카복사미드**



[0376]

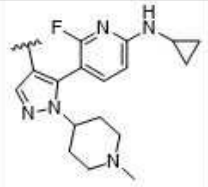
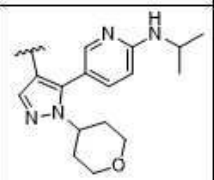
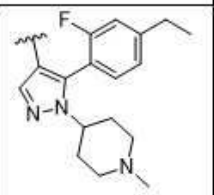
[0377] THF : MeOH (16 mL) 중 중간체 300 (296 mg, 0.83 mmol) 및 LiOH (1 M. aq., 6.64 ml, 6.64 mmol)의 용액을 55 ℃에서 3 시간 동안 가열하였다. 반응을 실온으로 냉각시키고, 1 M aq. HCl로 산성화 (pH ≈ 2) 하였다. HCl 및 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 DMF (6 mL) 중에 현탁하고, 이어서 DIPEA (0.23 mL, 1.33 mmol) 및 HATU (278 mg, 0.732 mmol)를 가하고, 그 반응물을 실온에서 10 분 동안 교반하였다. (3S)-3-아미노-9-플루오로-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-2-온 (179 mg, 0.67 mmol)을 첨가하고 반응물을 4 시간 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 물 (50 mL)에 붓고, 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물 (2 × 15 mL)로 세척하였다. 침전물을 CH_2Cl_2 (50 mL)에 용해시키고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 감압 하에 농축시키고 플래시 크로마토그래피 (EtOAc)에 의해 정제하여 백색 고체 (105 mg, 27%)를 수득하였다. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 10.79 (s, 1H), 8.66 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.02 - 7.93 (m, 1H), 7.60 - 7.49 (m, 4H), 7.51 - 7.41 (m, 3H), 7.32 - 7.25 (m, 1H), 7.17 - 7.09 (m, 2H), 6.65 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.38 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.20 - 4.11 (m, 1H), 3.95 - 3.85 (m, 2H), 2.18 - 2.06 (m, 2H), 1.81 - 1.72 (m, 2H), 0.74 - 0.62 (m, 2H), 0.48 - 0.33 (m, 2H). LRMS m/z: 580.1 $[M+H]^+$

[0378] 본 발명의 하기 화합물을 실시예 56의 화합물에 대해 기재된 것과 유사한 과정에 의해 제조하였다.

[0379] **실시예 56에서와 같은 아미드 커플링에 의해 제조된 화합물.**



[0380]

실시예	R	명칭	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ	LRMS *m/z*
57		5-[6-(시클로프로필아미노)-2-플루오로피리딘-3-일]-N-[(3S)-9-플루오로-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]-1-(1-메틸피페리딘-4-일)피라졸-4-카복사미드	(600 MHz) 10.79 (s, 1H), 8.90 (dd, *J* = 19.4, 8.0 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.60 – 7.43 (m, 8H), 7.31 – 7.24 (m, 1H), 7.14 – 7.10 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.40 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.81 – 3.71 (m, 1H), 2.86 – 2.76 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.13 – 2.06 (m, 2H), 1.92 – 1.81 (m, 2H), 1.77 – 1.66 (m, 2H), 0.75 – 0.68 (m, 2H), 0.50 – 0.42 (m, 2H).	611.6 $[M+H]^+$
58		1-(옥산-4-일)-5-[6-(프로판-2-일아미노)피리딘-3-일]-N-[(3S)-9-플루오로-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]피라졸-4-카복사미드	(600 MHz) 10.79 (s, 1H), 8.62 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.95 (dd, *J* = 2.5, 0.7 Hz, 1H), 7.61 – 7.51 (m, 4H), 7.50 – 7.42 (m, 2H), 7.34 (dd, *J* = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.32 – 7.24 (m, 1H), 7.13 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.49 (dd, *J* = 8.7, 0.8 Hz, 1H), 5.38 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.21 – 4.10 (m, 1H), 4.07 – 3.99 (m, 1H), 3.96 – 3.85 (m, 2H), 2.18 – 2.04 (m, 2H), 1.82 – 1.70 (m, 2H), 1.15 (dd, *J* = 6.5, 1.8 Hz, 6H).	582.1 $[M+H]^+$
59		5-(4-에틸-2-플루오로페닐)-1-(1-메틸피페리딘-4-일)-N-[(3S)-9-플루오로-2-옥소-5-페닐-1,3-디히드로-1,4-벤조디아제핀-3-일]피라졸-4-카복사미드	(500 MHz) 10.78 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.94 (dd, *J* = 11.7, 7.8 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.68 – 7.38 (m, 6H), 7.38 – 7.17 (m, 2H), 7.17 – 7.00 (m, 3H), 5.39 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.78 – 3.61 (m, 1H), 2.82 (d, *J* = 11.3 Hz, 2H), 2.67 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.22 – 2.00 (m, 5H), 1.92 – 1.60 (m, 4H), 1.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).	583.4 $[M+H]^+$

[0381]

[0382] **실시예 60:인비트로 효능**

[0383] 화합물을 하기 프로토콜에 따라 RSV 플라크 감소 분석(plaque reduction assays)을 수행하였다.

[0384] ***플라크 감소 분석.***

[0385] HEp-G2 세포(ECACC, 85011430)를 플라스크에 계대하고, 항생제를 함유하고 10% FBS를 보충한 DMEM 중 24-웰 플레이트에 시딩하였다. 접종 및 후속 인큐베이션 동안, 세포를 2% FBS함유 DMEM에서 배양하였다. RSV의 100 플라크 형성 유닛(PFU)/웰(RSV A2 ECACC, 0709161v)을 8 회 계열 희석한 화합물과 혼합하였다. 그 후, 100 μL의 바이러스/화합물 혼합물을 컨플루언스 Hep-G2 세포 단층에 첨가하였다. 세포 및 바이러스/화합물 혼합물을 2 시간 동안 가습된 5% CO_2 인큐베이터에서 37 ℃에서 인큐베이션한 후, 접종원을 제거(removal)하고, 화합물 희색액 함유1 mL의 오버레이 (2% FBS 및 0.8% CMC를 함유하는 DMEM) 첨가하였다. 그 세포 및 바이러스/화합물 혼합물을 37 ℃로 가습된 5 % CO_2 인큐베이터에서 2 일 동안 인큐베이션하였다.

[0386] 세포를 PBS로 세척한 후 75/25% *v/v* EtOH/MeOH를 3 분 동안 첨가하였다. 고정 장치를 제거하고 플레이트를 PBS로 세척하였다. 예비-적정량의 1 차 항체를 200 μL PBS/2% 밀크 파우더 중에 첨가하고, 플레이트를 37° C 에서 90 분 동안 인큐베이션하였다. 플레이트를 PBS/0.05 % Tween 20으로 3 회 세척한 후 200 μL PBS/2 % 밀크 파우더 중에 토끼 항-염소 호르스 래디쉬 퍼옥시다제(horse radish peroxidase)를 첨가하고, 37 ° C 에서 1 시간 동안 인큐베이션하였다. PBS/0.05 % Tween 20으로 3 회 세척 단계를 거친 후, 200 μL의 즉시 사용 가능한(ready-to-use) TrueBlue를 첨가하고, 플레이트를 실온에서 10-15 분 동안 인큐베이션한 다음 물로 세척하였다. 물을 제거 후, 플레이트를 암소에서 공기-건조하였다.

[0387] 면역염색된 플라크(virospots)를 계수하기 위한 BioSpot 분석 소프트웨어가 장착된, Immunospot S6 Macro 분석기를 사용하여 플레이트를 스캔하고 분석하였다. 플라크 계수를 사용하여 RSV에 대한 바이러스 대조군 웰에서 플라크 카운트(PC)의 평균에 대한 %감염률을 계산하였다. EC_{50} 값은 Dotmatics의 가변 기울기를 갖는 4-파라미터 비선형 회귀(4-parameter nonlinear regression)로 맞춰진 억제 곡선의 내삽(interpolation)에 의해, 각각, 신호의 50 % 감소로 계산하였다. 플라크 EC_{50} 및 세포 독성 CC_{50} 값은 적어도 두가지 실험의 평균이며 수치는 전체 단위로 반올림된다.

[0388]

[0389] *결과*

실시예	RSV A2 플라크 EC_{50} (nM)	세포독성 CC_{50} (nM)
1	91	>25000
2	88	>25000
3	97	>25000
4	42	>25000
5	87	>25000
6	32	>25000
7	69	>25000
8	32	>25000
9	73	>25000
10	89	>25000
11	62	>25000
12	45	>25000
13	68	>25000
14	95	>25000
15	51	>25000
16	50	>25000
17	52	>25000
18	83	>25000
19	37	>25000
20	59	>25000
21	21	>25000
22	40	>25000
23	50	>25000
24	33	>25000
25	49	>25000
26	36	>25000
27	57	>25000
28	39	>25000
29	54	>25000
30	32	>25000
31	55	>25000
32	58	>25000
33	80	>25000
34	96	>25000
35	60	>25000

[0390]

36	45	>25000
37	78	>25000
38	105	>25000
39	62	>25000
40	67	>25000
41	91	>25000
42	41	>25000
43	48	>25000
44	48	>25000
45	38	>25000
46	34	>25000
47	30	>25000
48	92	>25000
49	100	>25000
50	81	>25000
51	53	>7790
52	87	>25000
53	72	>25000
54	51	>25000
55	33	>25000
56	78	>25000
57	84	>9409
58	99	>25000
59	107	15209

[0391]

[0392] **실시예 61 : *인 비트로* 약동학**

[0393] 간 마이크로솜 안정성(stability), 투과성(permeability) 및 혈장 단백질 결합(plasma protein binding)을 조사하기 위해 화합물에 대한 하기 분석을 수행하였다.

[0394]

[0395] ***마이크로솜 인큐베이션 : 실험 과정***

[0396] 풀링된(Pooled) 간 마이크로솜을 평판이 좋은 상업적 공급업체로부터 구입하였고, 사용하기 전에 -80 ℃로 저장하였다. 마이크로솜(최종 단백질 농도 0.5 mg/mL), 0.1 M 포스페이트 완충액 pH 7.4 및 시험 화합물(최종 기질 농도 1 μM; 최종 DMSO 농도 0.25 %)을 37 ℃에서 사전-인큐베이션한 후 반응을 개시하기 위해 NADPH(최종 농도 1 mM)을 첨가하였다. 최종 인큐베이션 부피는 50 uL이다. 시험된 각 화합물에 대해 NADPH 대신에 0.1 M 포스페이트 완충제 pH 7.4를 첨가한 대조군 인큐베이션을 포함하였다(마이너스 NADPH). 2 개의 대조군 화합물을 각각의 종과 함께 포함하였다. 모든 인큐베이션은 각각의 시험 화합물에 대해 단독으로 수행하였다.

[0397] 각 화합물을 0, 5, 15, 30 및 45 분 동안 인큐베이션하였다. 대조군 (마이너스 NADPH)은 45 분 동안만 인큐베이션하였다. 적절한 시점에서 1:3 비율로 인큐베이션을 아세토니트릴로 옮겨서 반응을 중단시켰다. 종결 플레이트를 3,000 rpm 에서 4 ℃로 20 분 동안 원심분리하여 단백질을 침전시켰다. 단백질 침전 후, 샘플 상등액(supernatants)을 최대 4 개 화합물의 카세트에서 합하고, 내부 표준을 첨가하고, 샘플을 LC-MS/MS로 분석하였다. 시간에 대한 In 피크 면적 비율(화합물 피크 면적/내부 표준 피크 면적)의 플롯으로부터 선의 기울기를 결정하였다. 그 후, 반감기(t_{12}) 및 고유 클리어런스(intrinsic clearance:CL_{int})를 계산하였다. 분석 조건 하에서 낮은 클리어런스 (45 분에 80%이상 잔류)를 갖는 화합물은 t_{12} >140 분으로 표시된다.

[0398] ***결과***

실시예	*간 마이크로솜 안정성: $t_{1/2}$ (분); 래트 / 개 / 인간*
1	24.4 / 11.1 / 48.1
2	30.3 / 23.9 / 44.4
3	88.8 / 45.3 / 287
4	68.5 / 14.4 / 52.0
5	47.4 / 45.7 / 50.1
6	31.5 / 72.5 / 23.0
7	595 / 85.8 / 97.0
8	>140 / 104 / 193
9	141 / 89.1 / 220
10	20.2 / 85.8 / 48.1
11	76.3 / 24.0 / 82.4
12	51.1 / 68.5 / 193
13	9.6 / 35.6 / 42.9
14	37.9 / 59.3 / 93.7
15	69.8 / 57.7 / 72.3
16	72.7 / 22.2 / 50.6
17	318 / 68.9 / 120
18	93.5 / 149 / 144
19	>140 / 90.8 / 154
20	116 / 325 / 83.1
21	87.6 / 124 / 170
22	>140 / 88.6 / 287
24	484 / 198 / >140
25	46.3 / 17.0 / 82.8
26	70.2 / 30.8 / 84.9

실시예	*간 마이크로솜 안정성: $t_{1/2}$ (분); 래트 / 개 / 인간*
27	23.9 / 12.6 / 43.1
28	22.7 / 30.8 / 41
29	45.2 / 44.0 / 73.9
30	53.1 / 63.7 / 253
31	36.3 / 65.7 / 116
32	127 / 331 / 298
33	56 / 81 / 80.3
34	121 / 85.8 / 119
35	181 / 90.9 / 164
36	93.2 / 191 / 68.5
38	42.0 / 48.6 / 35.2
39	21.4 / 45.7 / 62.0
40	81.1 / 72.9 / 49.6
42	85.8 / 480 / 194
43	44.9 / 161 / 170
44	55.9 / 90 / 201
47	33.1 / 81.4 / 105
48	118 / >140 / 355
49	73.4 / 110 / 181
50	44.2 / 163 / 94.3
51	92.8 / 212 / 171
53	200 / 183 / >140
55	26.5 / 39 / 41.3
57	116 / 175 / 84.7

[0399]

[0400] ***간세포 인큐베이션 : 실험 과정***

[0401] 동결 보존된 풀링된 간세포는 평판이 좋은 상업적 공급업체로부터 구입하였고, 사용하기 전에 액체 질소에 저장하였다. 2mM L- 글루타민 및 25mM HEPES이 보충된 Williams E 배지 및 시험 화합물 (최종 기질 농도 3 μM; 최종 DMSO 농도 0.25 %)는 37 ℃에 사전-인큐베이션 한 후, 반응을 개시하기 위해 동결 보존된 간세포의 현탁액(2 mM L- 글루타민 및 25 mM HEPES가 보충된 Williams E 배지 내에서 최종 세포 밀도 0.5 x 10^6 생존 세포/mL)을 첨가하였다. 최종 인큐베이션 부피는 500 μL이다. 적절한 비히클 대조군과 함께, 각각의 종에 2 개의 대조군 화합물을 포함시켰다. 적절한 시점에 50 μL의 인큐베이트를 내부 표준을 함유한 100 μL 아세토니트릴로 옮겨서 반응을 중단시켰다. 샘플을 60 분 실험 과정에서 6 시점 (0, 5, 15, 30, 45 및 60 분)에서 제거하였다. 종결 플레이트를 2,500 rpm 에서 4 ℃로 30 분 동안 원심분리하여 단백질을 침전시켰다. 단백질 침전 후, 샘플 상등액을 최대 4 개의 화합물의 카세트로 조합하고 일반적인 LC-MS/MS 조건을 사용하여 분석하였다. 시간에 대한 In 피크 면적 비율(화합물 피크 면적/내부 표준 피크 면적)의 플롯으로부터 선의 기울기를 결정하였다.

[0402] 그 후, 반감기 및 고유 클리어런스를 계산하였다. 분석 조건 하에서 낮은 클리어런스 (60 분에 80% 이상 잔류)를 갖는 화합물은 t_{12} >186 분으로 표시된다.

[0403]

[0404] *결과*

실시예	*간세포 안정성 : t1/2 (분); 래트 / 개 / 인간*
3	73.8 / 67.4 / 52.6
4	47.3 / 42.1 / 53.5
11	151 / 48.2 / 194
19	185 / 72.2 / >186
20	115 / >186 / 190
21	284 / >186 / >186
22	120 / 90.7 / 207
23	96.7 / 127 / >186
24	228 / 139 / 162
25	>186 / 68.1 / 506
26	>186 / 160 / >186
30	98.5 / >186 / 71.3
32	376 / >186 / >186
42	72.3 / 100 / 421

[0405]

[0406] **실시예 62 : 인비보 약동학**

[0407] 본 발명의 화합물의 약동학을 래트에서 1 mg /kg (IV) 및 10 mg/kg (PO)의 용량으로 인 비보 연구하였다.

[0408] ***래트 약동학***

[0409] *방법*

[0410] 경정맥 정맥 캐뉼라로 외과적으로 준비된 수컷 쥐 (Sprague Dawley)를 정맥 내 투여 (IV; n = 3; 1 mg/kg) 또는 경구 투여 (PO; n=3; 10 mg/kg) 를 통해 실험 화합물로 처리하였다. 화합물은 40:60 디메틸아세트아미드: 식염수 중의 용액으로서 (IV 투여), 1% 메틸 셀룰로오스 중의 현탁액 (점도 : 15 cP)으로서, 물 중 0.1% Tween 80(PO 투여 : 실시예 3), 10%/DMSO/10% Cremaphor/80% 물 (PO 투여 : 실시예 4, 11, 21, 23, 25, 26, 32) 중의 용액으로서, 또는 10% DMSO/20% Cremaphor /70% 물 (PO 투여 : 실시예 19, 20, 22, 24, 30) 중의 용액으로서 제제화하였다. 동물에서 명백한 임상 징후 또는 증상이 관찰되었다. 연쇄 혈액 샘플을 화합물의 IV 투여 후 0.02, 0.08, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8 및 24 시간, 및 화합물의 경구 투약 후 0.08, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8 및 24 시간에 캐뉼라를 통해 수집했고, 원심 분리에 의해 혈장을 제조하고 -80 ℃에서 즉시 저장하였다. 이어서 샘플을 해동시키고, 아세토니트릴로 단백질 침전에 의해 분석하기 위해 제조하고, 매트릭스-매칭 교정 곡선(matrix-matched calibration curve)을 이용한 전기 분무 이온화(electrospray ionisation)를 사용하여 탄뎀(tandem) LCM에 의해 분석하였다. PK 파라미터를 결과 데이터로부터 계산하였다.

[0411] *결과*

실시예	3	4	11	19	20	21	22
PO AUC_{last} (hr*ng/mL)	2072	9022	11220	7293	1166	8185	14896
Cl (mL/분/kg)	13.3	22.7	13.9	14.3	32.9	18.6	10
V_d (L/kg)	2.4	2.0	2.0	1.6	2.9	2.1	1.9
C_{max} (ng/mL)	199	1344	984	1325	258	1587	1442
C 8 시간 (ng/mL)	108	470	673	315	25.7	385	734
IV t½ (시)	2.2	1.3	3.2	1.7	1.5	1.7	2.4
PO t½ (시)	4.6	2.2	2.2	3.0	1.4	3.2	2.6
F (%)	17.1%	124.0%	93.0%	64.6%	23.9%	98.2%	88.3%

[0412]

실시예	23	24	25	26	30	32
PO AUC_{last} (hr*ng/mL)	4626	5539	7470	19394	8538	1939
Cl (mL/분/kg)	12.2	15	15.9	8.2	11.2	17.7
V_d (L/kg)	1.7	1.4	0.9	1.1	1.4	1.1
C_{max} (ng/mL)	930	791	1150	2116	918	452
C 8 시간 (ng/mL)	146	182	294	919	444	84
IV t½ (시)	2.2	1.3	1.3	2.6	1.8	1.2
PO t½ (시)	3.0	3.4	2.7	2.6	3.0	5.2
F (%)	34.7%	50.0%	71.5%	95.6%	57.0%	19.3%

[0413]

[0414] ***개 약동학***

[0415] 본 발명의 화합물의 약동학을 개에서 인비보 연구하였다.

[0416] ***방법***

[0417] 수컷 비글 개를 정맥 투여 (n = 2; 0.5 mg/kg) 또는 경구 투여 (n = 2; 3 mg/kg 또는 4 mg/kg)를 통해 실험 화합물로 처리하였다. 화합물은 20% 디메틸아세트아미드/80% (2- 히드록시프로필)-β-시클로덱스트린 (20% *w/v*) 중의 용액(IV 투여) 또는 10% 디메틸아세트아미드/90%(2-히드록시프로필)-β-시클로덱스트린(20% *w/v*) 중의 용액 (PO 투여)으로 제조되었다. 동물에서 명백한 임상 징후 또는 증상이 관찰되었다. 화합물의 IV 투여 후 0.03, 0.08, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8 및 24 시간에서, 및 화합물의 경구 투여 후 0.08, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 및 24시간에서, 일련의 혈액 샘플을 경정맥으로부터 수집하고, 원심 분리에 의해 혈장을 제조하고 -80 ℃에서 즉시 저장하였다. 이어서 샘플을 해동시키고, 아세토니트릴로 단백질 침전에 의한 분석을 위해 제조하고, 매트릭스-매칭 교정 곡선(matrix-matched calibration curve)을 이용한 전기 분무 이온화(electrospray ionisation)를 사용하여 탄뎀 LCM에 의해 분석하였다. PK 파라미터를 결과 데이터로부터 계산하였다.

[0418] *결과*

실시예	4	21	22	24
투여: IV/PO (mg/kg)	0.5/4	0.5/3	0.5/4	0.5/4
PO AUC_{last} (hr*ng/mL)	2679	3608	6052	2302
Cl (mL/분/kg)	10.3	4.2	4.1	6.5
V_d (L/kg)	0.79	1.3	1.4	0.86
C_{max} (ng/mL)	780	500	692	450
C 8 시간 (ng/mL)	56.1	146	281	67
IV $t_{½}$ (시)	1	7.6	4.9	1.5
PO $t_{½}$ (시)	2.3	5.6	6.8	2.4
F (%)	41.5%	33.6%	40.1%	22.7%

[0419]

[0420] **실시예 63 : 수성 제제**

[0421] 실시예 1의 화합물을 하기 과정에 따라 pH 4에서 30 % w/v 캡티솔 (즉, 설포부틸에테르-베타-시클로덱스트린) 중의 용액으로 제제화하였다.

[0422] 필요한 양의 캡티솔을 적절한 용기에 칭량하여 물의 최종 부피의 대략 80 %를 첨가하고 용액이 형성될 때까지 자기적으로 교반함으로써 30 % w/v 캡티솔(즉, 설포부틸에테르-베타-시클로덱스트린)의 담체를 제조하였다. 그런 다음 상기 담체에 물을 보충하여 용량으로 하였다.

[0423] 175 mg의 화합물을 적절한 용기에 칭량하고 상기 담체의 필요한 부피의 대략 80 %를 첨가함으로써 실시예 1의 화합물의 수용액을 제조하였다. 염산 수용액을 사용하여, pH를 pH 2로 조정하고, 생성된 혼합물을 용액이 형성될 때까지 자기적으로 교반 하였다. 이어서 그 제제를 담체로 보충하여 용량으로 하고, 소듐 히드록시드 수용액을 사용하여 pH를 pH 4로 조정한다

[0424] **실시예 64: *정제 조성물***

[0425] 중량이 각각 0.15 g이고 본 발명의 화합물 25 mg을 함유하는, 정제를 하기와 같이 제조하였다:

[0426] 10,000개의 정제용 조성물

[0427] 본 발명의 화합물(250 g)

[0428] 락토오스(800 g)

[0429] 옥수수 전분(415 g)

[0430] 탈크 파우더(30 g)

[0431] 마그네슘 스테아레이트(5 g)

[0432] 본 발명의 화합물, 락토오스 및 절반의 옥수수 전분을 혼합하였다. 이어서 혼합물을 0.5 mm 메쉬 크기의 체로 통과시켰다. 옥수수 전분(10 g)을 온수(90 mL)에 현탁하였다. 생성된 페이스트를 사용하여 분말을 과립화하였다. 과립을 건조시키고, 1.4 mm 메쉬 크기의 체에서 작은 조각으로 분해하였다. 잔량의 전분, 탈크 및 마그네슘을 첨가하고, 조심스럽게 혼합하여 정제로 가공하였다.

[0433] **실시예 65 : 주사용 제제**

[0434] 본 발명의 화합물 200 mg_

[0435] 염산 용액 0.1M 또는

[0436] 소듐 히드록시드 용액 0.1M q.s. pH 4.0 ~ 7.0

[0437] 멸균수 물 q.s. 10 mL_

[0439] 본 발명의 화합물을 대부분의 물(35 ℃-40 ℃)에 용해시키고, 염산 또는 소듐 히드록시드를 사용하여 pH를 적절

하게 4.0 내지 7.0으로 조정하였다. 이어서 배치 (batch)를 물로 보충하여 용량으로 하고 멸균 미세공극 필터를 통해 멸균 10 mL 앰버 유리 바이알(타입 1)로 여과하고 멸균 마개(sterile closures) 및 오버씰(overseals)로 밀봉하였다.

[0440] **실시예 66 : 근육내 주사_**

[0441] 본 발명의 화합물 200 mg

[0442] 벤질 알코올 0.10 g_

[0443] 글리코푸롤(Glycofurol) 75 1.45 g

[0444] 주사용수 q.s. 3.00mL 까지

[0445] 본 발명의 화합물을 글리코푸롤에 용해시켰다. 이어서 벤질 알코올을 첨가하고, 용해시키고, 물을 3 mL까지 첨가하였다. 이어서 혼합물을 멸균 미세공극 필터를 통해 여과하고, 멸균 3 mL 유리 바이알(타입 1)에 밀봉하였다.

[0446] **실시예 67 : 시럽 제제**

[0447] 발명의 화합물 250 mg

[0448] 소르비톨 용액 1.50 g

[0449] 글리세롤 2.00 g

[0450] 소듐 벤조에이트 0.005 g

[0451] 향미제(flavour) 0.0125 ml

[0452] 정제수 q.s. 5.00 mL 까지

[0454] 본 발명의 화합물을 글리세롤 및 대부분의 정제수의 혼합물에 용해시켰다. 이어서 소듐 벤조에이트의 수용액을 상기 용액에 첨가한 후, 소르비톨 용액을 첨가하고, 마지막으로 향미제를 첨가하였다. 용량을 정제수로 보충하고 잘 혼합하였다.